



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 arytmí — poruchy tvorby vzruchů	442
82 — Patofyziologie srdečních arytmí — 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 syndrom, 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 pocituje subjektivní potíže) — to je ale nedostatečné, protože to platí jen pro stadia nemoci, která jsou rozvinuta natolik, že pacient pocituje subjektivní potíže (například člověk s hypertenzí, který nepocituje 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 patogenezi 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 (záchvatovitě)
- 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 zjištělná 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 compensationem*)**
 - 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 patologie mají:
 1. **etiologický faktor** (například bakterie)
 2. **vstupní brána** (například kůže)
 3. **cesta šíření** (hematogenně, lymfogenně, neurogenně, nebo plynule do okolí)
 4. **typ lokálního poškození** (buněčné, molekulární, subcelulární apod.)
 5. **systémová odezva** (porucha homeostázy, obranná a adaptační reakce, patologické reakce)
- různé úrovně poznání etiologie a patologie:
 - úroveň celistvého organismu
 - úroveň poškozených 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 tonsilofaryngitis (*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

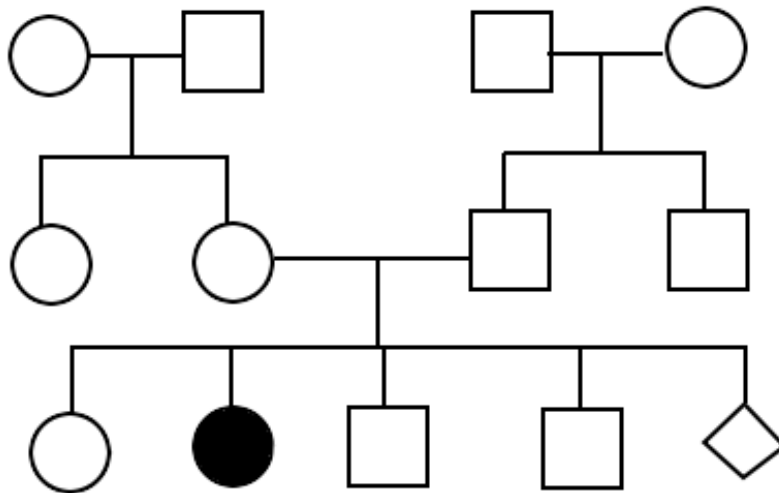
1. **dědičné (hereditární)** — například cystická fibróza
 - a) **monofaktoriální**
 1. **AD typ dědičnosti**
 2. **AR typ dědičnosti**
 3. **vázané na X**
 - b) **multifaktoriální**
2. **získané (akvizační)**
 - a) **vrozené (kongenitální)** — například rozštěp patra
 - b) **získané v průběhu života**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

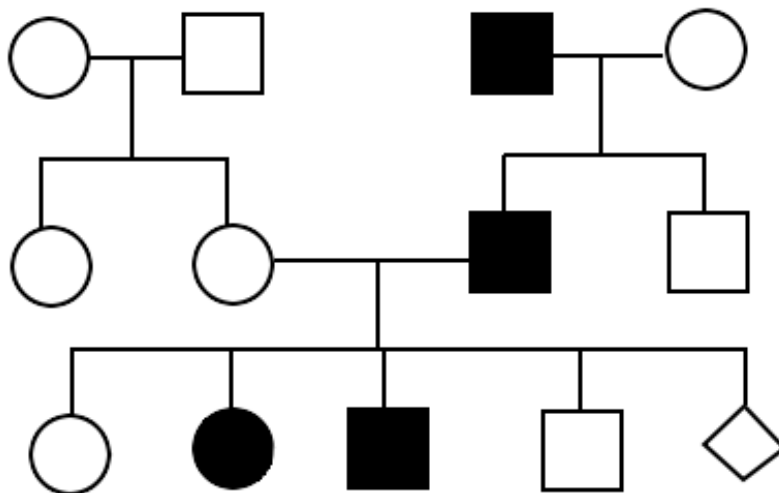
1. AR typ dědičnosti

- 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 enzymu pro tvorby skupiny hormonů nadledvin
 - e) hereditární hemochromatóza** — nadměrné střežení Fe v hepatocytech → Fentonova reakce — vznik OH radikálů → poškození buněk → jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom
 - f) Wilsonova choroba**



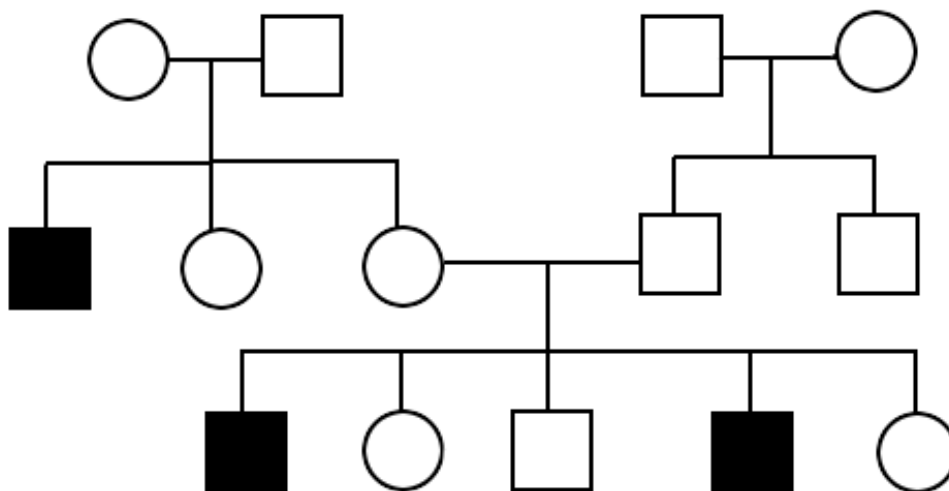
2. AD typ dědičnosti

- přítomnost jedné patologické alely způsobuje patologický 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 fenotyp
- 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 repetitivního tripletu CAG, než je přítomno u normálního jedince (ten má 9-35 repetitivních) — může ale dojít k situaci, kdy rodič má horní hranici normálního počtu repetitivních, ale během meiózy dojde k vytvoření dalších repetitivních, a tak jeho potomek bude mít manifestaci tohoto onemocnění, přestože jeho rodič je zdravý
- čím více repetitivních 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
- penetrance = procento jedinců s určitým genotypem, u kterých se projeví daný fenotyp
- expresivita = rozsah ovlivnění fenotypu mutovaným genem
- příklady AD typů onemocnění:
 - a) Marfanův syndrom** — defekt tvorby elastinu → vysoká gracilní postava, arachnodaktilie, anomálie srdce a cév → aneuryzma aorty
 - b) osteogenesis imperfecta** — defekt tvorby kolagenu → 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 genu
 - 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 → nepřenositelné 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), **paroxysmální noční hemoglobinurie**...

Genová terapie (genové manipulace)

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

a) zárodečná (germinální) genová terapie

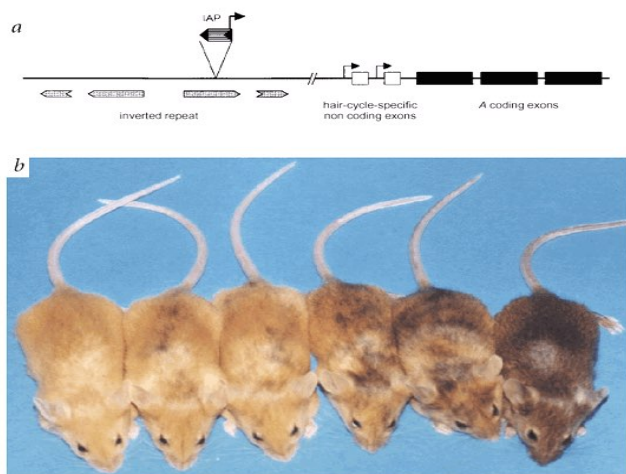
b) somatická genová terapie

- **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 přenesení 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 myši — 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 delecí p-raménka 15. chromozomu (tento genetický úsek je zcela shodný u obou nemocí) — liší se jen tím, zda-li dojde k mikrodelecí 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 Angelmanova)
- 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 — zabránění navázání transkripčních faktorů
- na začátku embryonálního vývoje dochází ke globální demetylací, a ta pravděpodobně vede k aktivaci genů pro časný embryonální vývoj
- u maligních onemocnění se typicky popiduje globální hypometylace genomu (vede k aktivitě protoonkogenů) 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, chromozomálními 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 dekonkondenzace 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. **Baarov** **tělísko**
- inaktivuje se celý chromozom kromě malé části pseudoautosomální 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)**
- = **obránná 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 — lokalizační a regulovaný**
 - II. **celkový — delokalizační a regulovaný**
 - III. **autoagresivní — delokalizační 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 vlastních 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 permeabilita, 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 insult** — reakce hypersenzitivity, reakce přecitlivělosti — ovlivňují 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 systému, uvolnění mediátorů
- vazodilatace, zvýšený průtok krve → rubor, calor
- ↑permeabilita → 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

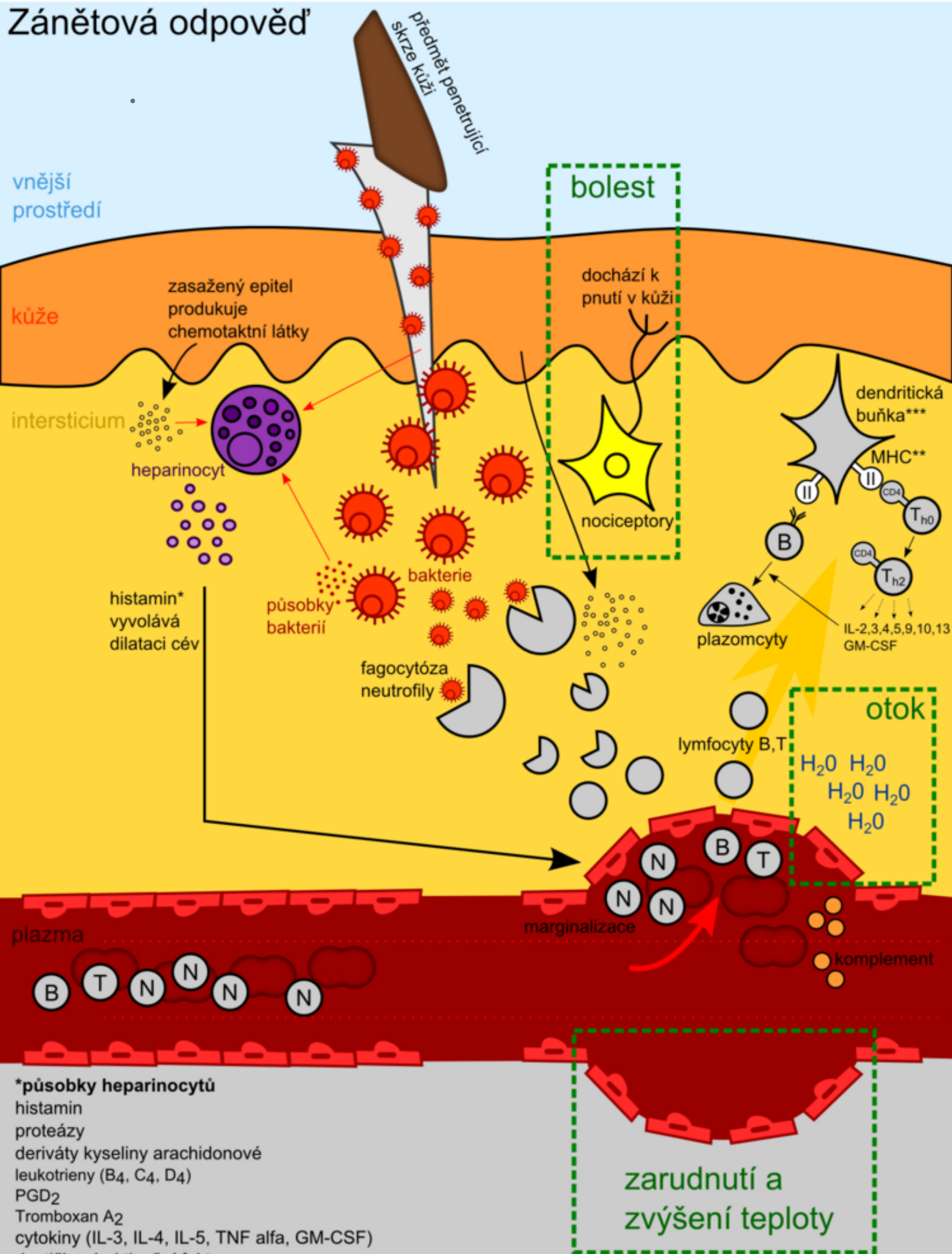
3. chronická buněčná reakce (dny)

- 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



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 → **porušení lokální perfuze a poškození orgánu**
- **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 $\cdot\text{OH}^-$ (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 produkován 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 (TXA₂, 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 aktivovaný endotel, se koulejí po endotelu → následně adherují a prochází skrze endotel (diapedéza) a vlivem chemotaxe se dostávají na místo zánětu — zde fagocyty 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
 - hlavní opsoniny — IgG, C3b fragment komplementu
- **fagocytóza** — buňka rozpozná nějakou cizorodou částici → pohltí ji za vzniku fagozomu → fúze s lysozomem za vzniku fagolysozomu → usmrcení pohlčené částice a prezentování antigenů z pohlčené částice na povrchu buňky
- **respirační vzplanutí** = proces výhodný pro zničení infekčních 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 $OH^\bullet$

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 $TNF-\alpha$ 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 **$TNF-\alpha$ i $-\beta$** 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, granziminy, 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 protizánětlivé 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-1 β a TNF- α
- **kontaktní aktivace faktoru XII. (prekalikrein) a XI. na aktivním povrchu (kolagen, BS bakterií, umělé povrchy) za účasti kininogenu**
- **kalikrein** — odštěpuje z kininogenu bradykinin → **vazodilatace, stimulace produkce NO endotelem a $\uparrow$ 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 povrch buněk, receptory pro ně jsou na fagocytech a erytrocytech
- **chemotaktické faktory** pro neutrofile 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 mononukleárních = 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
 - **B₁ receptory** — konstituční — automaticky, všudypřítomné, ubikvitární exprese
 - **B₂ 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 delokalizovaný 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 zánětlivá 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
 - chemotaxe — chemokiny, leukotrieny a C5a složka komplementu
 - bolest — bradykinin, substance P, prostaglandiny
 - endogenní pyrogeny — IL-1, TNF- α
 - enzymy poškozující tkáň — 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 antagonist IL-1)
 2. **linie** — vznik indukci cytokinů první fáze — **IL-6** (pro- i protizánětlivý, $\uparrow$ jaterní složka, ale $\downarrow$ 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) — endoteliální; 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 neohrazené produkci, po celou dobu zánětu — cytotoxický účinek (reakce se superoxidem → peroxynitrit → v kys. prostředí $\text{OH}^- + \text{HNO}_3$), $\uparrow$ cévní permeability (až systémová vazoparalýza refrakterní k terapii katecholaminy), modulace subsetů $\text{T}_{\text{H}1}$ - a $\text{T}_{\text{H}2}$ -lymfocytů, modulace apoptózy

Proteiny akutní fáze

- syntetizovány v játrech, event. v monocytech, endoteliích, fibroblastech a adipocytech
- neutralizují patogeny, minimalizují rozsah poškození tkáň 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 — $\downarrow$ 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 HDL₃ jako signál přeměrování 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 Alzheimerovy choroby)
- perzistence komplexu SAA-HDL₃ při ↑ hladině SAA = ↑ riziko KVS chorob

3. proteázy a inhibitory proteáz

3.1. **serinové proteázy** — neutrofilní elastáza, proteináza 3, katepsin G, tryptáza

- inhibitory (serpiny) — α 1-antitrypsin, α 2-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. **α 1-antitrypsin** — ze skupiny serpinů (inhibitory serinových proteáz)

- tvořen hepatocyty, alveolárními makrofágy a monocyty
- poločas asi 6-7 dní

4.2. **α 2-makroglobulin**

4.3. **α 1-antichymotrypsin, α 2-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” (odklížeči) potenciálně toxických ROS
- 6.1. ceruloplazmin** — syntéza v hepatocytech, odpovědný za transport Cu a regulace transportu, biologické dostupnosti a redoxního potenciálu Fe + antioxidantní 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 vázící 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 $4-9 \cdot 10^9/l$
- **leukemoidní reakce** — $30-50 \cdot 10^9/l$ (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 $\pm 0,5^\circ\text{C}$ (podléhá **diurnálnímu rytmu**)
 - nejnižší teplota kolem 6. hodiny ránní, 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

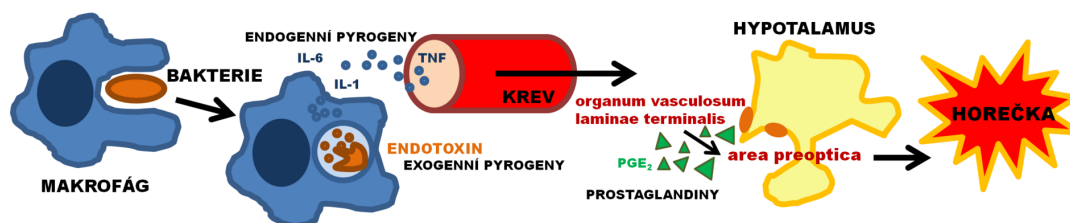
Význam horečky

- urychluje enzymaticky katalyzované reakce, zvyšuje rychlost metabolismu (nárůst teploty o 1°C zrychluje metabolismus o 10%, avšak o stejnou hodnotu vzrůstá spotřeba O₂)
- 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 malé děti (nárůst 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, plísňe, 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. **idiopatickým** = 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

- 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)
- třesová termogeneze (svalový třes)**
- chemická termogeneze** — vyplavení adrenalinu, T_3 a T_4 ($\uparrow$ 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 → $\downarrow$ 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** → $\downarrow$ TK + **hyperkinetická cirkulace = zátěž pro srdce**
- **profúzní pocení** → hypovolemie + tachypnoe
+ spotřevování 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 periférii zvyšují tepelné ztráty

- IL-10
- glukokortikoidy (kortizol, kortizon)
- ADH
- MSH (melanocyty stimulující hormon)
- bombesin

Patofyziologické důsledky horečky

• na KVS a ledviny:

- horečkou zvýšený metabolický obrát ve tkáních má **větší spotřebu O₂** → **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 obrátu v myokardu (**↑spotřeba O₂**)
- v ledvinách dochází při horečce k tvorbě hyalinních válců a k proteinurii

• na respirační systém:

- **↑TT stimuluje dýchací centrum v oblongatě** → **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 průjemovité onemocnění)
- návrat chuti k jídlu a odeznění zácpy jsou důležitými prvními příznaky zlepšování stavu

• na CNS:

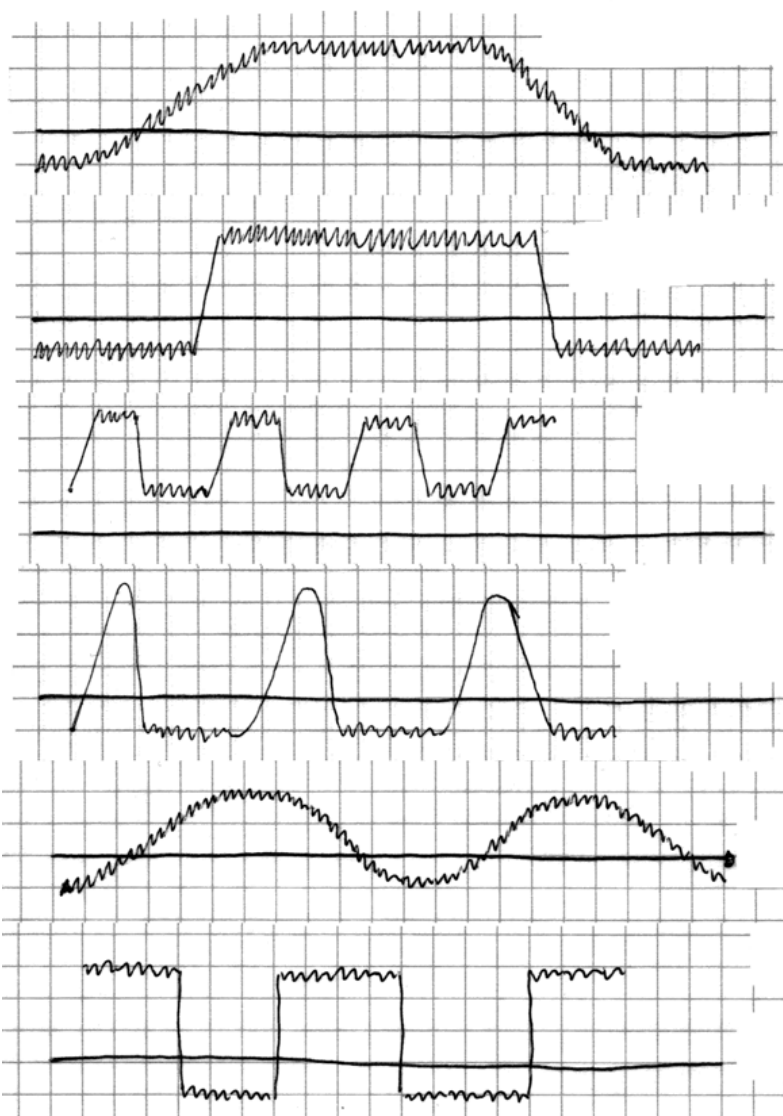
- bolest hlavy, svalová slabost a myalgie, nespavost nebo naopak spavost a apatie, blouznění, někdy u dětí křeče

• 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 rozmezí $3-5^{\circ}\text{C}$
- **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** (návrtná) — fáze s horečkou se střídají s několikedenními intervaly normální teploty (například u rozvinuté malárie)
 - **febris tertiana** — rozpad krvinek a následná horečka se pravidelně dostavuje třetí den po předcházejícím dvoudenním období
 - **febris quartana** — rozpad krvinek a následná horečka se pravidelně dostavuje čtvrtý den po předcházejícím třídenním období
 - **febris undulans** — několikedenní 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 záležitostí 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 antigenů**)
 - 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 mannánem 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 spjatý 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** — očisťují 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 pohlčené 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, vyžívají 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 adhezuje 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 dřevných 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 adhezuji na endotelie kapilár postiženého okruhu
 - 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 pohltnout, 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; manna je typickým bakteriálním cukrem, u eukaryotních buněk se manna 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 pouzdrným 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 vyše 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**, **katapsin G** a **elastasu**, které napadají murein, a enzym potřebný k zabíjení mikrobů, totiž **myeloperoksidasu**
 - 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 **kyselin 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 $\text{Cl}^- \rightarrow \text{HCl}$, vysoce toxické pro mikroby; úloha oxidu dusnatého NO a RNS v nitrobuněčném usmrcování mikrobů prokázána nejprve u myší, u lidských fagocytů s jistotou potvrdila teprve nedávno
- usmrčené mikroby jsou lysosomálními enzymy rozrušeny a rozpuštěny, jejich zbytky fagocyt uvolní 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 neseťkáváme a rovněž myeloperoxidasy mají poměrně málo
- normální makrofágy skutečně některé patogeny, hlavně houby, zabíjejí hůře než neutrofily, vynahrazují si to tzv. **aktivací makrofágů**
 - makrofágy jsou aktivovány např. endotoxinem G⁻ bakterií, komplementovým fragmentem C3b nebo pomocí cytokinů, zejména INF- γ
 - aktivované („rozhněvané“) makrofágy mohutněji fagocytují, spotřebovávají více O₂, 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 **zahajují 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 **součást nespecifické obrany proti virovým infekcím**
 - 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 smrtelného **mezibuněčného polibku** je **apoptóza cílové buňky a přerušení reprodukčního cyklu viru**
- 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 nefagocytyují, 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 přilnutí 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 mannanvázájící 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 systému:
 - **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 buňčným 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 neutrofile, faktor aktivující destičky
 - mimo tyto preformované mediátory se v aktivovaných žírných buňkách začíná tvorba leukotrienů, prostaglandinů a tromboxanů
 - mediátory s vazomotorickým účinkem aktivují adhezní molekuly na povrchu polymorfonukleárních a endoteliálních, což umožní leukocytům usazení na stěnu postkapilárních venul = marginace (nutné k diapedéze do postižené tkáně)
- chemotaktické účinky C3a a C5a:
 - přitahují polymorfonukleární a monocytární 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 tkáně = akutní zánětlivá odpověď
- C5b se váže na povrch buňky a spolu se složkami C6–C9 vytváří **membránový útočný komplex** = konečný produkt aktivace komplementu
 - 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 antigeně 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 štěpit C2 a C4
 - vzniká štěpný produkt C4b-C2a, který působí jako C3-konvertasa a rozbíhá lektinovou dráhu aktivace komplementu

3) Klasická dráha

- **začíná vazbou C1 na 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, neutrofile, 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, vztekliny)
 - IFN- α se však standardně využívá při léčbě perzistentních virových nákaz (hepatitida B a C) a u HIV komplikovaném Kaposiho sarkomem
 - IFN- β z neznámých důvodů zabírá u sclerosis multiplex
 - IFN- 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 produkovány 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, epitelii; výskyt ve formě α a β , ovlivňuje 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 neutrofile, T-buňky a bazofily, vyvolává adhezi 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 $\rightarrow$ nechutenství $\rightarrow$ 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 — *Leptospira* a *Francisella* – není jisté, zda nepotřebují alespoň mikroskopické trhlinky
- pokožka je pro bakterie **příliš suchá** a nevhodná pro množení
- pokud se přesto nějaké bakterie uchyť na povrchu, **stálé olupování** pokožky tyto bakterie odstraňuje
- vhodnější je ústí vlasových folikulů a potních žláz, tyto oblasti jsou však chráněny přítomností **kys. mléčné v potu**, **lysozymu** (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 částicemi potravy nebo prachu
 - mechanicky zabraňuje přístupu bakterií k epitelům a svou lepkavostí mikroby zadržuje
 - polysacharidové struktury hleny odpovídají virovým a bakteriálním receptorům na povrchu slizničních buněk → bakterie se navážou na hlen a na sliznici už nemohou
 - v hleny jsou sekreční protilátky IgA a dále látky ničící bakterie nebo brzdící jejich množení (lysozym, laktoperoxidasa, laktoferin)
- **oplachování sliznic tekutinou** — slinami v dutině ústní, slzami na spojivce, močí v utretě
- **obměna slizničních buněk** — bakterie, které překonaly hlen a přilnuly na povrch buněk, jsou tak brzy opět odloučeny.
- **mucosa-associated lymphatic tissue (MALT)**
 - uplatňuje se již v počátečních fázích infekce
 - jeho součástí jsou M-buňky, makrofágy, T-buňky, B-buňky a sekreční 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 sinusoidách 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 součástí 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 opouzďení 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 rezistencí 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 požitý a jejich antigeny tedy aktivují buňky slizničních lymfoidních (MALT) náležití 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 odstranění 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-lymfocytům **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 **specifičtější** (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 očkování 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 haptenu imunitní reakci nevyvolá, potřebuje být vázán k nosiči — až pak je imunogenní)
 - příkladem haptenu 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 imunogenosti **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 tímž 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 ÚČASTNÍČÍ SE SPECIFICKÉ IMUNITNÍ REAKCE	
Buňky APC (buňky předkládající 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; zachycují 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-lymfocyty** 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 specifity, jakou nesla původní buňka B
- u dospělého se vyskytnou 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 tímto 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 **plazmocyty**, 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 bičků
 - 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 CD4 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 časně 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 **pozitivní selekce** a dochází k ní na epiteliálních buňkách thymové kůry)
 - některé z těchto buněk jsou ale potenciálně nebezpečné a těch se týká tzv. **negativní selekce** — lymfocyt, který má receptor s vysokou afinitou pro komplex vlastního antigenu spolu s vlastní molekulou MHC, rovněž podlehnou 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
 - T_C-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** → aktivují **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 naočkování 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

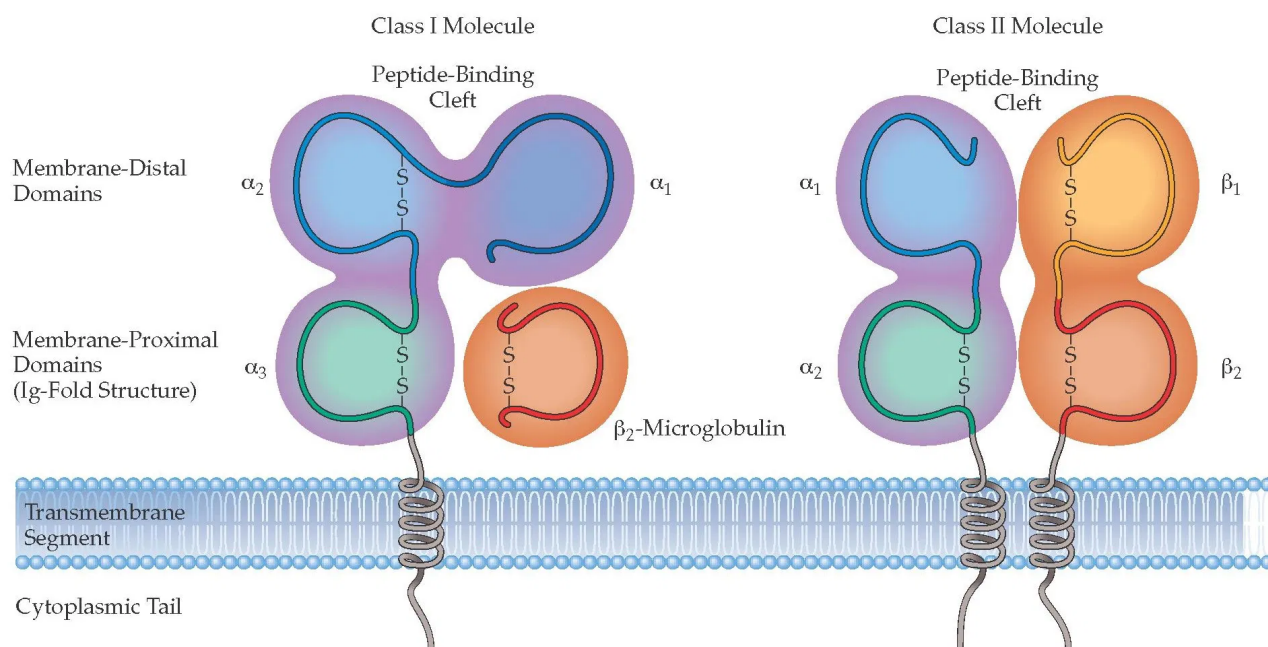
Aktivace buněk T

- 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 nabití 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 **podněcují dendritické buňky** ke tvorbě IL-12
 - některé však tvoří **IL-10** a naopak aktivaci dendritických buněk tlumí
 - **po kontaktu s antigenem vyžívají a mění se v terminálně diferencované T-buněčné populace**
- 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 účastnicími 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 imunitě — 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 kontrolují tvorbu jiných cytokinů
 - výsledkem je komplexní, vyvážený regulační systém, jehož cílem je zajistit odstranění mikroba, jenž pronikl 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 diferenciac
IL-3	aktivované T-lymfocyty	kmenové buňky kostní dřeně	proliferace a diferenciac
IL-4	T _{H2} -lymfocyty	T- i B-lymfocyty, makrofágy	proliferace B-lymfocytů, IgM → IgG, aktivace makrofágů, diferenciac T _{H2} -ly
IL-5	T-lymfocyty	B-lymfocyty, kmenové buňky	diferenciac 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 lymfopoézy
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 IL-4 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 monocitech 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 neutrofile působí **chemotakticky**, ale i **aktivačně**
- hlavně skupina **chemokinů CXC** (například GRO α)
- 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

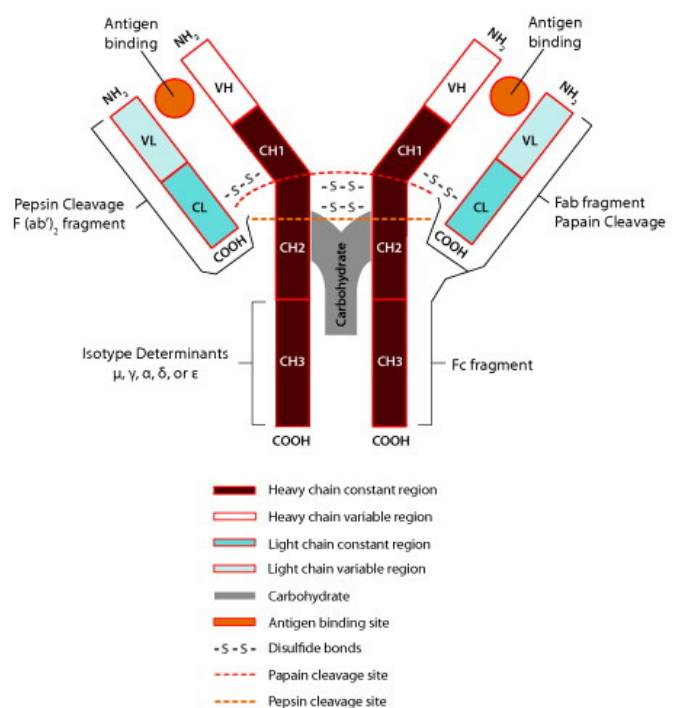
- enzymatickým štěpením (pomocí papainu) se dá IgG rozštěpit na 3 fragmenty:

- **2 fragmenty F_{ab} (antigen binding)**

- **protilátková aktivita**
- obsahují celý lehký řetězec a asi $\frac{1}{2}$ 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 aminotermiálním 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 Fc 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, plísňe, prach) a nemocích vyvolaných prvky a červy**
 - váže se Fc fragmentem na žírné buňky a bazofily a uvolňuje z jejich granul histamin a další vazodilatační látky
 - k degranulaci dochází okamžitě, což vede k projevům časně 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 adhezenci bakterií na epitelie sliznic, na sliznicích neutralizuje viry
- **většinou tvořeny plazmocytů** 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)
 - hvězdovitý tvar IgM se po kontaktu s antigenem změní → připomíná pak pětinožého 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
- patří sem plno tzv. **přírozených protilátek** — proti bakteriím, proti antigenům krevních skupin, protilátky heterofilní
 - jako přírozené 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-lymfocyty
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 prekursorů 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 vystavují 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
- **přírozeně 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 $2,5 \cdot 10^9/l$
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 vitamínu 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 Inout 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)**

Syndromy

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 pojivkách 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 žírných 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 rozpoznáném 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 výchlípky, 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** → **↓Ca²⁺** 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, teleangiektazie (rozšíření cév) na kůži a sliznicích + více nádorů

5. **Syndrom nahých lymfocytů**

1. porucha syntézy MHC II. třídy — snížená specifická imunita

• **B-lymfocyty**

- vznikají i **dozrávají v kostní dřeni**
- každý B-lymfocyt má na svém povrchu **Ig receptor** — specifický vůči jedinému antigenu
- specifická 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 tonzylách a v lymfatickém systému v respiračním systému a GIT (MALT, GALT)
- mohou být (narozdíl od T-lymfocytů) aktivovány i **rozpuštěným antigenem** (antigen nemusí být vždy navázán na buněčném povrchu)
- po aktivaci nastává:
 2. **blastická transformace s následnou proliferací**
 3. **diferenciace v plazmatické buňky (plazmocyty)**
 - 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 vstup 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 epitelálními buňkami

- účinky:
 1. aktivuje endotel — zvyšuje expresi adhezivních molekul
 2. endogenní pyrogen
 3. hyperalgezie — zvyšuje senzitivitu nociceptorů
 4. vazodilatace — 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,...
 - časná fáze zánětu, indukce exprese adhezivních molekul na endotelových buňkách a leukocytech, stimulace tvorby prozánětlivých bílkovin, 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. chemotaxe 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 žírné 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. meningitidis*)

- 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

- imunoglobuliny, 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 ABO)
 - 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 vyžívání 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 agamaglobulinemie

- 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 vyžívání v plazmocyty
- postižení jedinci obou pohlaví opakovanými infekcemi a průjmy
- častá AIO, revmatoidní 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 imunodeficiency

- 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 → snížená odolnost proti intracelulárně škodícím mikroorganismům

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)
- **syndrom 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-dehydrogenázy (G6PD)
- nedostatek NK buněk

d) defekty komplementu (asi 2% prim. poruch)

- izolovaný nedostatek C1-C8
- nedostatek properdinového systému

e) další syndromy

- **ataxie-teleangiektázie**
- **Di Georgeův 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 vyžívání 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 agamaglobulinemie

- 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 imunodeficeience (CVI, common variable immunodeficiency)

- v krvi ↓ **Ig (hypogamaglobulinemie)**, postiženy jsou většinou **všechny třídy**
- množství B-lymfocytů v krvi normální, **defektní vyžívání v plazmocyty**
- postižení jedinci obou pohlaví opakovanými infekcemi a průjmy
- častá AIO, revmatoidní 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 výchlíčky**, 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** → ↓ **Ca²⁺** a **hypokalcemie** → může se rozvinout **tetanie**
- s věkem samovolné zlepšení díky zvýšenému množství funkčních T-lymfocytů
- **CATCH 22 = symptomy — Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic aplasia, Cleft palate (rozštěp), Hypokalcemie (↓ Ca²⁺), 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 imunodeficeience (SCID, severe combined immunodeficiency disease)

- heterogenní skupina onemocnění, která představuje nejzávažnější primární (vrozené) imunodeficeience
- 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-lymfocytů 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**, **teleangiektazie** (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 fagolysosomů** → neutrofily nejsou schopné dostatečně ničit bakterie → **vyšší náchylnost ke hnisavým infekcím** (hlavně streptokokovým, ale i mykotickým)

2. Chronická granulomatózní choroba

- X vázané onemocnění; **neschopnost 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 částí krevních buněk

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

- 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 (zvláště Zn)

II.b) Nežádoucí účinky léčby nebo cílená imunosupresivní léčba

- léčba kortikosteroidy
- léčba cytostatiky
- celotělové ozáření ionizujícím zářením
- imunosupresivní terapie (cyklosporin, kortikoidy, 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 syndromu** — 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

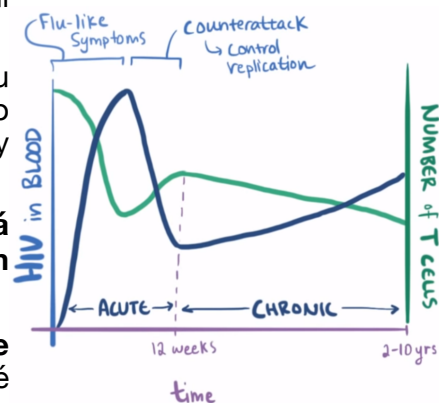
AIDS (Acquired immune deficiency syndrome)

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 rektu a genitálií, dále **krevní řečiště** (transfuze, infikované jehly i.v. narkomanů) nebo u přenosu z matky na dítě **přes placentu**, během porodu a kojení
- 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 mizních 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**
 - pokles virémie 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, zvětšení lymfatických uzlin, noční pocení a průjemy)
- tito pacienti progredují dále do **syndromu získané imunodeficiency (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 (Toxoplasma 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 imunodeficiency** — 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 namířená proti vlastním antigenům je v periférii 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 anémie
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% — Goodpastureův syndrom
 - HLA DR3 — riziko 4% — revmatoidní artritida
 - HLA DR3 a DR4 — 3% — DM I. typu
 - HLA DR5 — riziko 3% — Hashimotova thyreoiditida

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** — dipopie, ptóza víčka, pokles ústních koutků, postupně slabost kosterního svalstva, zejména po námaze (veče 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
- narodil od centrálního typu, kdy je porušen hypothalamus a tvorba CRH a/nebo 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 thyreoidita

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

6. Graves-Basedowova choroba

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

b) Tkáňově nespecifická — systémová AIO

1. Goodpastureův 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 reakce**

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, kýčání, 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 plazmocytů a produkují IgE → IgE se zážou na vysokoafinní receptory na povrchu bazofilů a žírných buněk
 2. **fáze anafylaktické reakce — vyvolána opakovanou expozicí specifickému alergen; výsledkem je přemostění navázaných IgE a masivní uvolnění vazoaktivních aminů**
 - při opakované expozici alergen 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 Ca²⁺ z ECT do ICT → zvýšení koncentrace Ca²⁺ 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 A₂ (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 bronchospasmus
- laryngospasmus
- edém plic, edém mozku
- kolikovitě 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 buňce (např virový protein), nebo haptén 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 antigen 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-Basedowova 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 podání 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, zvětšení uzlin a sleziny, bolesti kloubů, myalgie, generalizovaná kopřivka
 - tkáňové změny většinou plně reverzibilní

3. **chronická forma**

- **lupus erythematosus**

Reakce hypersenzitivity IV. typu — **opožděná, buňkami** **zprostředkovaná 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 thyreoiditida
- pozor — myastenia gravis a Graves-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 délek 20-200 cm
 - pozn. v experimentu na zvířatech způsobovala chronická expozice rádiovými 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 kůži (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 vitamínu 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 → poškození 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 citlivá)
- 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 průjemy 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 průjemy 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 velmi 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, pacient 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 mozgových 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 nadmořskou 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 atmosférický tlak, složení zůstává konstantní do 100 km, teplota klesá do 10 km
- $\downarrow pO_2$ v atmosférickém vzduchu vyvolá $\downarrow pO_2$ v krvi $\rightarrow$ hypoxie
 - $\downarrow$ atm. tlak = $\downarrow$ parciální tlak O_2 v atmosféře $\rightarrow \downarrow pO_2$ v alveolech = $\downarrow pO_2$ v arteriální krvi $\rightarrow$ nepoměr mezi potřebou a dodávkou $\rightarrow$ hypoxemie $\rightarrow$ hypoxie
 - kritická hranice pO_2 v krvi pro zachování mozgových 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 $D_{O_2} = S \cdot k / d$ — 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 $\rightarrow$ oblongata $\rightarrow \uparrow V_T$ v plicích, $\uparrow SV$ a $\uparrow TF$ v srdci
- arterioly (kromě plicních) — vazodilatace $\rightarrow \downarrow TK$
- ledviny $\rightarrow EPO \rightarrow \uparrow$ erytropoéza v kostní dřeni $\rightarrow \uparrow$ ery, $\uparrow Hb$ (ale větší spotřeba Fe)
- erytrocyty $\rightarrow \uparrow 2,3-BPG \rightarrow \downarrow$ afinity Hb k $O_2 \rightarrow$ 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 nemocí

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 — progres 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 podpurné 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 $\frac{1}{2}$, ve 30 m na $\frac{1}{4}$)
- 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 poranění

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 zásobení 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 PŮSOBNÍ 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 periférii** (podkoží, sliznice) — informovány o změnách teploty na periférii
- **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, T₃ a T₄**
 - 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 žilami 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 zeměna 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 — arteriolospasmus → zblednutí
 2. stupeň — přechodná vazodilatace → zarudnutí a tvorba puchýřů
 3. stupeň — vazokonstrikce — nekróza tkáně
- s věkem klesá schopnost odolávat účinkům nízké teploty — důsledkem je snazší 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 neuropatii 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
- **LD₅₀ — letální dávka** = dávka, při níž zahyne 50% pokusných objektů
 - čím nižší LD₅₀, tím je látka toxišnější
- 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 O₂
 - 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 Ca₂₊**

- buňka si musí zachovat nízkou ICT hladinu Ca^{2+} , protože ten funguje jako 2. posel a aktivuje řadu enzymů → regulace pomocí ATP-dependedních pump
 - narušení tvorby ATP → $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ 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 glutathionu poškozuje převážně hepatocyty a buňky prox. tubulů ledvin
 - peroxidace lipidů (zvláště 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 → $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ 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 nebezpečnější 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 účinněji 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 → methemoglobinémie 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, $\uparrow \text{TK}$

- **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 O₂ do tkání + posun křivky pro Hb doleva → snížení fyzické výkonnosti
+ navíc poškozuje endotel → rizikový faktor aterosklerózy
+ 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 dlaždicobuněčnou 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
- alkohol-dehydrogenáza metabolizuje etanol za vzniku **acetaldehydu** — **odpovědný za toxicitu** (atakuje S-S můstky proteinů) + apoptóza hepatocytů, steatóza kvůli spotřebě NAD⁺
- finální metabolity — acetát, voda, CO₂, 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 stádium** — nastupuje bezvědomím s úplným motorickým ochabnutím, dýchání je hluboké a zpomalené (důsledek respirační acidózy)
+ při zvracení může dojít k aspiraci žaludečního obsahu → laryngospasmus
- 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, jenž 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) antagonist 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 ODPOVĚĚ 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 Ca²⁺ se dostává do buňky + jsou uvolněny zásoby IC Ca²⁺ → 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 velikosti 76 AMK — pomocí ubikvitin-proteazomového systému „označuje“ 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)
- neuroprotektci
- metabolismus Fe a krvetvorbu (EPO)
- oprava poškozené DNA
- aktivace zánětu — IL-6 zvyšuje expresi adenosinových 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 O₂ (↓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 vznikne 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 nekroz

- 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 stimace

b) patologicky

A) snížená četnost

- nádorové bujení
- vývojové poruchy
- AIO

B) zvýšená četnost

- neurodegenerativní onemocnění (Parkinson, Alzheimer, 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 protiapoptotických faktorů — převaha proapoptotických faktorů vede k tvorbě kanálů na vnější membráně mitochondrií → do cytoplazmy uniká cytochrom C a váže faktor aktivující apoptotické proteázy (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 endonukleáz (fragmentace DNA) — po aktivaci kaspáz již apoptóza nelze zvrátit
- může dojít k aktivaci apoptózy i bez kaspáz — například při $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ 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 cyklus → 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 místech zúžení)
 - 4) vaskulárně podmíněná (pozánětlivá hypertrofie epitelu) u A-V zkratů — gigantomie (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 naříznout, 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 indukci buněčného dělení a diferenciací 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 dřev

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 strukturami jako kolagen, i s tkáňovým faktorem, jež je součástí membrán různým buňk) → **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 neutrofile 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 neutrofile (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 přítomni 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 , fibronectin)
- **krevní sraženina je v procesu fibrinolýzy rozrušována a vzniká provizorní matrix s obměněným složením proteinů** (tenascin, osteoponin, osteonektin, glykosaminoglykany, soli kys. hyaluronové, fibronectin) — tato změna složení **iniciuje migraci fibroblastů a nastává proces fibroplazie a angiogeneze**

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 fibronectinu, 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 vitamínu C (skorbut)
- tvar jizvy závisí na tvaru poranění
- nadměrná fibrotizace rány → **hypertrofická jizva (keloid) = 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 vitamínu 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 vznikne **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 neutrofil, 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 metabolismu AA vznikají ROS

Faktory podporující oxidativní stres

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

- e) polychlorované bifenylly (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

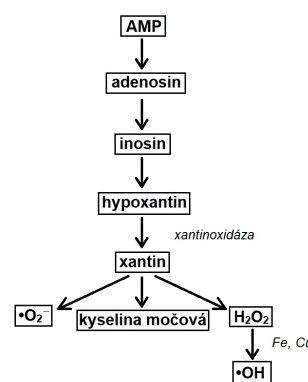
1. poškození struktur — oxidace biomolekul a změna jejich funkce:
 - nenasycené MK v lipidech — mění se na reaktivní lipoperoxidy a štěpí se na toxické reaktivní deriváty → mění se propustnost membrán a vlastnosti membránových proteinů
 - proteiny — oxidace aminoskupin → změna konformace a funkce → změna 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 → ($ADP + ADP \rightarrow ATP + AMP$) → **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 transition) → 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 snížení vazodilatace (neboli vede k převaze účinku TXA2) → vazokonstrikce

3) hyperglykemie (DM)

- při chronické hyperglykemii dochází k:
 - a) **glykaci proteinů** — to vede k neenzymové (cross-link) produkci superoxidu
 - b) **snížené aktivitě antioxidantů**
 - c) **k aktivaci prozánětlivých buněk** (makrofágů), které jsou zdrojem ROS
 - d) **glukóza + O₂ + 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 granulocytů, 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 → edém plic**
- kouření, zánět a nedostatek vitamínu C — faktory, které snižují antioxidantní mechanismy plic (které jsou normálně dobře vyvinuté)
- v neventilovaných alveolech je inhibována NOS → vazokonstrikce v nevětrávaných 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

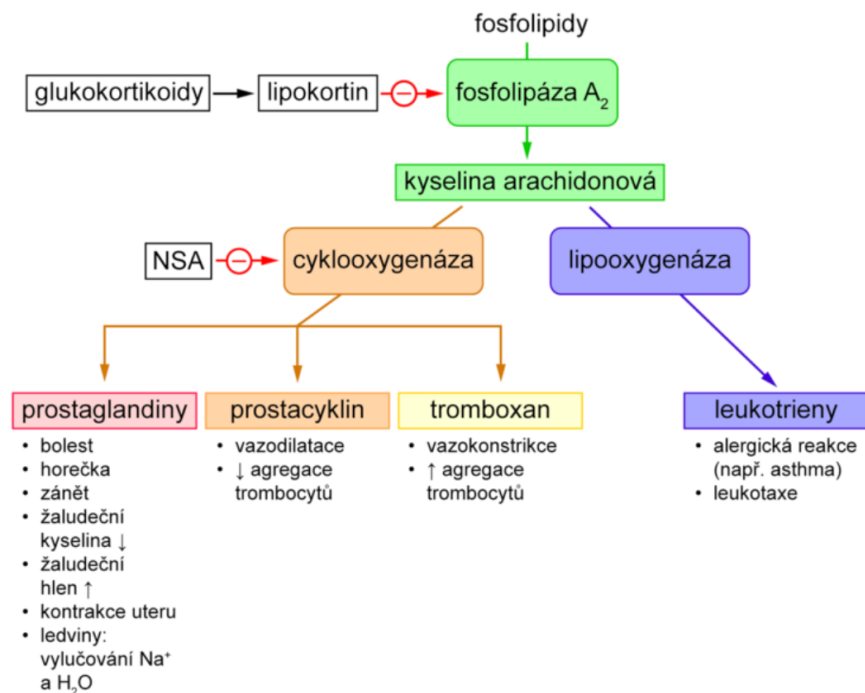
- pokles celkové antioxidantní kapacity
- hromadění konečných oxidačních produktů (lipofuscin) + rostou oxidační modifikace biomolekul
- změny v distribuci a zásobách železa

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 mohou být i jiné MK, například eikosapentaenová kys.
- je součástí buněčných membránových fosfolipidů, cholesterolů a triglyceridů — z nich je odštěpována **fosfolipázou A₂ (PLA₂)**, která je ve všech buňkách a je absolutně závislá na aktivaci Ca²⁺
 - aktivátory PLA₂ — noradrenalin, serotonin, angiotenzin, bradykinin, histamin, **cAMP**, **kalmmodulin**, Ca²⁺, metyltransferáza
 - inhibitory PLA₂ — **kortikoidy** (stimulují tvorbu dalších inhibitorů), NSAID, anestetika, tetracyklinová ATB, antimalarika, **adrenalin**, lipomoduliny (například lipokortin; mohou je stimulovat glukokortikoidy), ATP, Mg²⁺, MK s dlouhým řetězcem
- za fyziologických podmínek je aktivita PLA₂ nízká, při patologii (trauma, zánět, alergie, ischemie) nastává mohutná aktivace PLA₂ (lze využít inhibici PLA₂ 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:
 - PGE₂ — 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)
 - PGF₂ — vazodilatace, zúžení bronchů, kontrakce dělohy
 - PGI (prostacyklin) — vazodilatace, inhibice agregace trombocytů
 - TXA₂ — 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 $\text{PGF}_{2\alpha}$ — 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 → $\uparrow \text{cAMP}$), **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 → $\uparrow \text{TK}$ → preeklampsie)

• význam pro ledviny

- albumin inhibuje agregaci → při nefrotickém syndrom $\downarrow$ plazmatická hladina albuminu
- urémie — $\uparrow \text{PGI}_2$ a $\downarrow \text{TXB}_2$ → zvýšená krvácivost
- hemolyticko-uremický syndrom (HUS) — $\downarrow \text{PGI}_2$ → trombotizace (podílí se na ní i $\uparrow \text{TX}$)
- 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 (kůži) 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.) — $\frac{1}{3}$
 - 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 šťávy, liquor, moč
- B) **intracelulární tekutina (ICT) = 30 l** (40% hm.) — $\frac{2}{3}$
 - 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** = $2[\text{Na}^+] + 2[\text{K}^+] + [\text{glukóza}] + [\text{močovina}] = \underline{290 \pm 10 \text{ mosm/l}}$ (borec tam má mmol/l)
- **efektivní osmolarita** — osmolarita, která nezapočítává látky, které rychle difundují přes semipermeabilní membrány — tedy **nezapočítává ureu**
= $[\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Cl}^-] + [\text{glukóza}] = \text{zjednodušeně } 2[\text{Na}^+] + [\text{glukóza}]$
 - **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**
 - $\uparrow$ 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 plicí 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 $\downarrow$ ECT, $\downarrow$ objemu krve v cirkulaci, $\downarrow$ SV nebo $\downarrow$ TK $\rightarrow \downarrow V_{ef}$
- existují ale i situace, kdy je $\uparrow$ ECT nebo $\uparrow$ objem krve v cirkulaci, a přesto je $\downarrow V_{ef}$ — například srdeční selhání

Regulace objemu a osmolarity

- regulaci lze zajistit pomocí:
 - 1. GIT — příjem i výdej vody a solutů**
 - řídicím 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 $\uparrow$ 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 zásobením), 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. objemu) — 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 propustnost distálního tubulu a sběrného kanálku pro H_2O a močovinu $\rightarrow$ resorpce $\rightarrow$ 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** ($\downarrow$ 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 $\uparrow$ GF + snižuje zpětnou resorpci Na⁺ → zvýší ztráty Na⁺ a H₂O → zvýší diurézu**
- funguje jako „bezpečnostní pojistka“ proti přetížení srdce objemem krve při srdečním selhávání

Dehydratace

- = hypovolemické stavy — $\downarrow$ CTV, $\downarrow$ ECT a $\downarrow/\uparrow$ /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 → euolemie**
 - naprostá většina dehydratací vzniká na základě nedostatku vody i soli

Klinický obraz

- KVS — $\uparrow$ TF (tachykardie), $\downarrow$ TK (hypotenze), ortostatické poruchy, $\downarrow$ plnění žil
- kůže — $\downarrow$ 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 — $\uparrow$ hematokrit
- CNS — aktivace ADH, neklid, poruchy vědomí, bolesti hlavy, křeče, kóma
 - adaptace mozku na dlouhodobé změny osmolarity — při $\uparrow$ osm buňky soluty $\downarrow$, při $\downarrow$ 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 vstřebávat 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 příjem 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 hypervolemii 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 spjaté 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 doplnění 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 přefiltrovat Na⁺ vstřebávat
- 2) **hypoaldosteronismus** (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!
- ve většině případů se při deficitu Na ↓ objem ECT a natremie zůstává normální (izoosmolární dehydratace)
- proto má deplece Na⁺ hlavní projevy spjaté 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 hlavy, 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 závislosti 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. $\uparrow [K^+]$ 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 $\downarrow K^+$ v buňkách

2) vylučování ledvinami

- resorpce $\frac{2}{3}$ 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 intersticiem, proto K^+ opouští hlavní buňky více na luminální straně
- α -interkalární buňky ledvin — aktivně resorbují K^+ (při hypokalemii)

Faktory ovlivňující sekreci K^+

- aldosteron — $\uparrow$ resorpce Na^+ a $\uparrow$ sekrece K^+ → tzn. retence Na^+ a ztráta K^+
- $\uparrow$ nabídky Na^+ v lumen tubulů (například při osmotické diuréze, diuretika) → $\uparrow$ vylučování K^+ — proč RAA nevede k depleci K^+ ?
- $\uparrow$ rychlost toku moči v tubulech → $\uparrow$ vylučování K^+
- změny efektivního cirkulujícího objemu — ovlivňují všechny 3 předchozí zmíněné
- ICT koncentrace K^+ — čím vyšší, tím větší vylučování K
- nabídka chloridů — $\downarrow Cl^-$ → vylučování K^+ (protože bude méně Cl^- doprovázet Na^+ při jeho zpětné resorpci, a tím se při resorpci Na^+ posilí 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 provázána 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 provázána 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 — parestzie, 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 → vážne 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 víčkách** (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 osrdečnickové 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 nejúžších 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. ↓ nitrohruďní 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 — ztlustění AK membrány až 10x
- 2) stadium alveolární — hromadění tekutiny v alveolech → ztlustění bariéry, další prodloužení difúzní 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 izosmolární, 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 izosmolární 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 určení 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. $p_a\text{CO}_2$
 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 $p_a\text{CO}_2$
 - 2) **metabolická** — dána **BE** (base excess)

Parametr	Referenční rozmezí
pH	7,36 až 7,44 ($7,4 \pm 0,04$)
$p_a\text{CO}_2$	4,8 až 5,8 ($5,3 \pm 0,5$) kPa
Akt. HCO_3^-	22 až 26 (24 ± 2) mmol l^{-1}
BE_{ECT}	-2,5 až +2,5 ($0 \pm 2,5$) 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}
$\text{Alb}^{\text{x}-}$	11,2 mmol l^{-1} (pro pH 7,4 a albumin 40 g l^{-1})
$\text{P}_i^{\text{y}-}$	1,8 mmol l^{-1} (pro pH 7,4 a fosfáty 1 mmol l^{-1})

1. Metabolické složky ABR

1.1) BB (*buffer base*, pufové 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)
 - $[\text{HCO}_3^-] = 24 \text{ mmol/l}$
 - $[\text{non-HCO}_3^-] = 18 \text{ mmol/l} = \text{AG}$

$\text{BB} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{non-HCO}_3^-] = 24 \text{ mmol/l} + 18 \text{ mmol/l}$

$\text{BB}_{\text{plazmy}} = 42 \text{ mmol/l} = \text{SID}$

$\text{BB}_{\text{krve}} = 42 \text{ mmol/l} + \text{Hb} = 48 \text{ mmol/l}$

1.2) NBB (*normal buffer base*)

- hodnota pufovacích 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] = $0 \pm 2 \text{ mmol/l}$

- dle výše uvedené definice 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
- **odchyly** 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 $p_a\text{CO}_2$ 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*)

= $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-] = (137 + 5) - 100 = 42 \text{ mmol/l} (= \text{BB}_{\text{plazmy}})$

→ zývá 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

- $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + \text{AG} \rightarrow$ zvětšení rozdílu silných iontů (zvětšení 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 $\text{Na}:\text{Cl} = 1,4:1 \rightarrow$ tzn. fyziologický roztok (kde je poměr $\text{Na}:\text{Cl} 1:1$) není z hlediska ABR fyziologický

1.5) AG (anion gap, schodek aniontů)

$$= ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = (137 + 5) - (100 + 24) = 18 \text{ mmol/l}$$

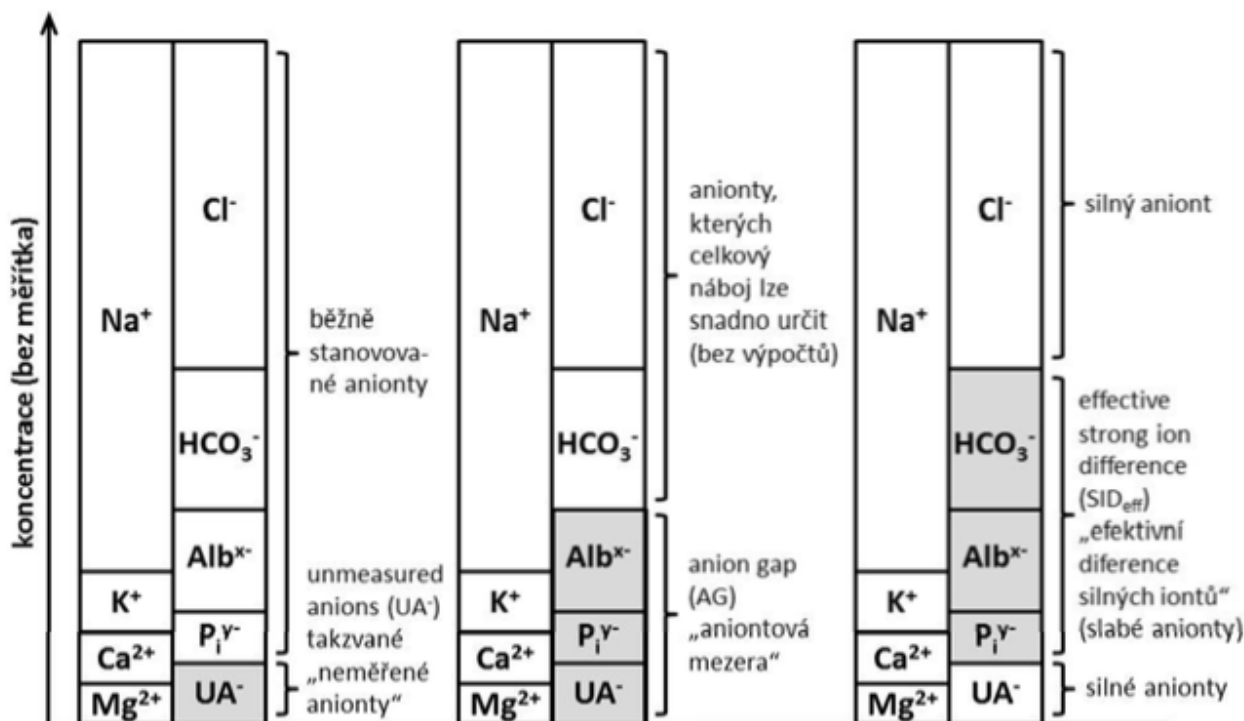
- anionty představující AG:

a) anionty netěkavých slabých kyselin — proteiny a fosforečnany

- proteiny to hrají na obě strany — z $-\text{COOH}$ skupiny mohou odštěpit H^+ a chovat se jako kyseliny, nebo mohou na $-\text{NH}_3$ skupinu navázat H^+ a chovat se jako zásady
— při normálním pH se většina proteinů chová jako slabá kyselina (anionty)
- $\uparrow \text{albumin} = \downarrow \text{pH}$, hypoproteinemie vede ke zvýšení $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ 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 $< 10 \text{ mmol/l}$
- zde je důležité pamatovat na potenciální hydrogenuhličitan (viz dále)
- AG nám pomáhá v diferenciální dg. ABR poruch:
 - $\uparrow \text{AG} \rightarrow \text{Ac}$
 - $\downarrow \text{AG} \rightarrow \text{AI}$



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 difference silných iontů)

1.6) Potenciální HCO_3^-

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

- když se hromadí v těle, dochází k $\uparrow \text{AG} - \downarrow \text{HCO}_3^- \rightarrow$ normochloremická **Ac**
- název podle jejich metabolizace, která je spjata se spotřebou H^+ , neboli s poklesem AG, a tedy se vstupem $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ 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 $\rightarrow$ podáme inzulin $\rightarrow$ 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 — $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

- **53% — 24 mmol/l — v plazmě 35%, v ery 18%**
- důležitost spočívá v relativně vysoké koncentraci HCO_3^- v ECT — ta je **regulována plicemi** (dýcháním) i **ledvinami** (vyučováním) 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 — $\text{HHb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2 + \text{H}^+$

- **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.)
 $\text{HbO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{HHb}$
- v plicích Hb naváže O_2 , stane se silnější kyselinou a odštěpí H^+ — ten se sloučí s $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ rozpad H_2CO_3 na vodu a CO_2 — H^+ je odstraněn a CO_2 vydýchán
 $\text{HHb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2 + \text{H}^+$
 $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
- Hb je **sekundárně ovlivněn respirační složkou ABR** — $p_a\text{CO}_2$ (resp. $p_a\text{O}_2$)

3. fosfátový pufr — $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{PO}_4^-$

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

4. plazmatické proteiny — $\text{R-COO}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{R-COOH}$ — $\text{R-NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{R-NH}_4^+$

- **7% — 16 mmol/l**
- hlavně v ICT

Změny pH

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

	pH	Respirační porucha	Metabol. Porucha
Nižší než norma	Acidémie	Hypokapnie($\downarrow \text{pCO}_2$)	Hypobazémie (-BE)
Vyšší než norma	Alkalémie	Hyperkapnie($\uparrow \text{pCO}_2$)	Hyperbazémie(+BE)

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

a) proton-neutrální reakce

- přeměna glutamátu Glu (-COOH) na glutamin Gln (-NH₂) — 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
- aerobní glykolýza**

b) proton-produktivní reakce

- anaerobní glykolýza → laktát + H^+**
- ketogeneze**
- syntéza močoviny z NH_4^+ — preferována při AI**
 $\text{CO}_2 + 2 \text{NH}_4^+ \rightarrow \text{O}=\text{C}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} + 2 \text{H}^+$

c) proton-konzumpční reakce

- oxidace laktátu a ketokyselin**
- glukoneogeneze — laktát + H^+ → glukóza**

- zdroje H^+ v organismu:

- těkavé kyseliny** — vylučujeme plícemi
 - H_2CO_3
- netěkavé kyseliny** — vylučujeme ledvinami
 - H_3PO_4 (fosforečná), H_2SO_4 (sírová), močová

Klasifikace poruch ABR

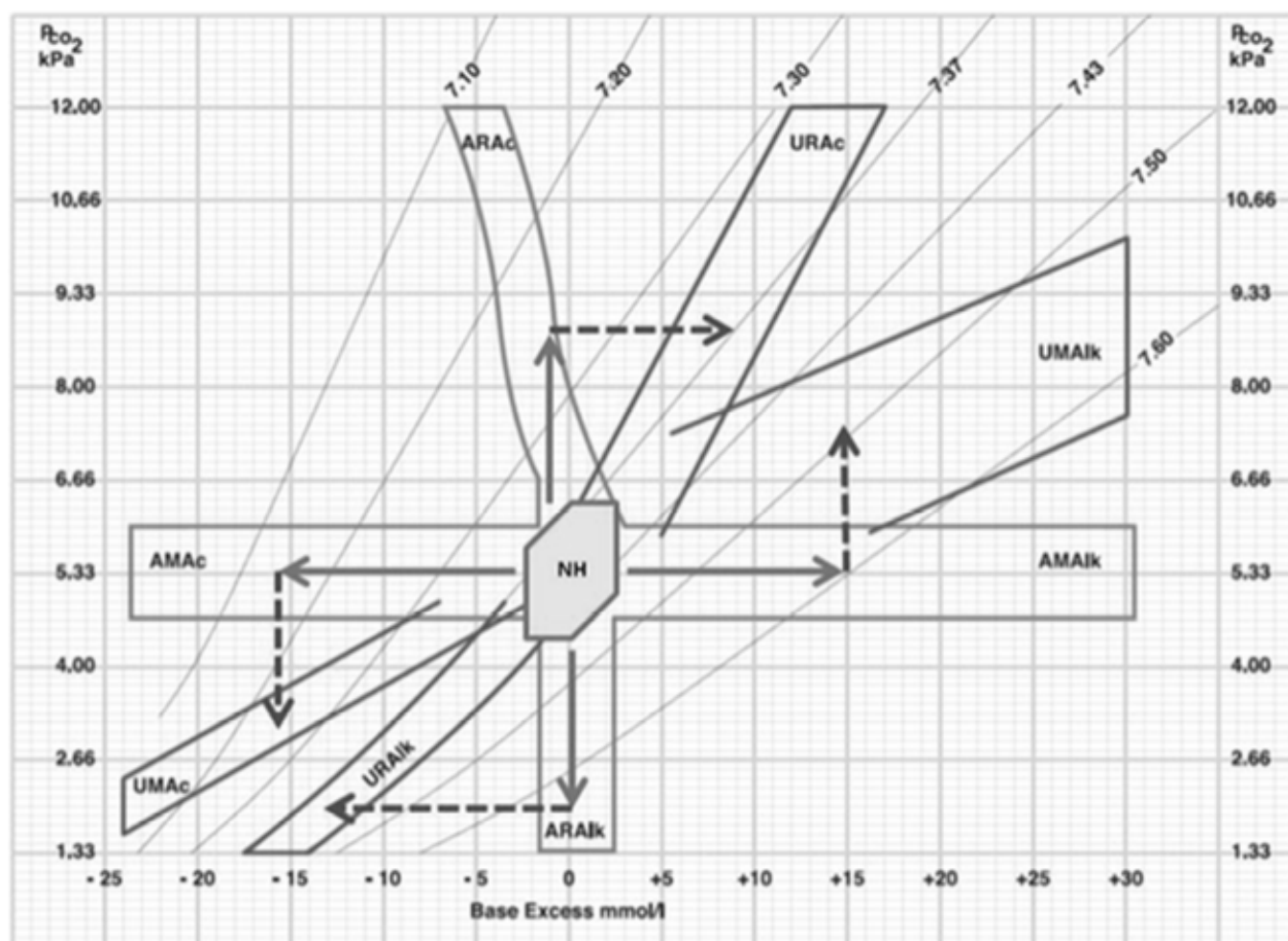
- poruchy ABR dělíme na:

- 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**
- alkalóza (Al)** = stav organismu, kdy dochází 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

- acidemie** = $\text{pH}_{\text{krev}} < 7,4$
- alkalemie** = $\text{pH}_{\text{krev}} > 7,4$



Vysvětlivky: A–akutní; U–ustálená; M–metabolická; R–respirační; Ac–acidóza; Alk–alkalóza; NH–oblast fyziologických hodnot

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 → MAI

1. Izotonická iontová nerovnováha

1. Zvýšené reziduální anionty = **MAc z hromadění H^+** = ↑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** = **hyperchloremická MAc** (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** = **hypochloremická MAI** (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)** = **diluční acidóza** = ↓ 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) = MAI, ↑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** → RAI
- 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**
- nekompenzovaný stav nastane tehdy, pokud se ještě nerozvinula žádná kompenzační reakce, a není tedy přítomen žádný kompenzační efekt (změn BE, $p_a\text{CO}_2$)
- **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

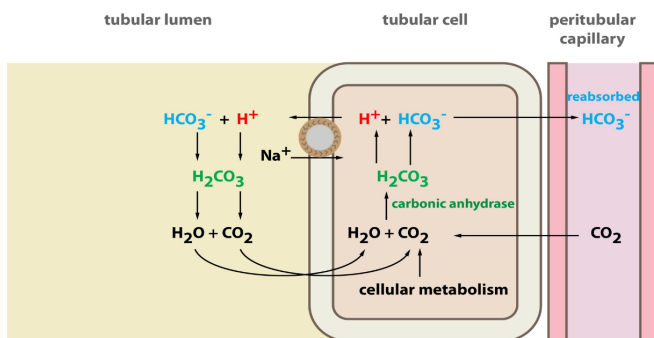
- **kompenzace MAc** se děje **hyperventilací** a sekundární **hypokapnií** s RAl — Ac má stimulační vliv na dechová centra
- **kompenzace MAI** se děje **hypoventilací** a sekundární **hyperkapnií** s RAc — není nikdy kompletní
- **plný rozvoj** respirační odpovědi na primární poruchu trvá **12-24 h**,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

Ledviny

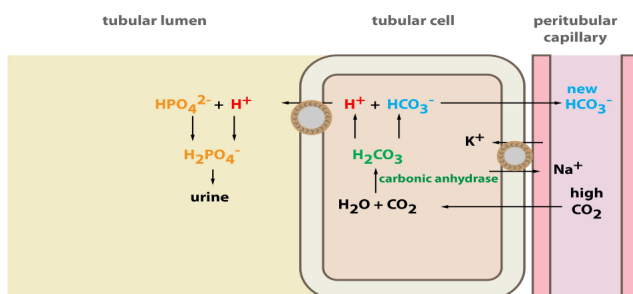
- **rozvoj plné metabolické odpovědi trvá 5-7 dní a stejná doba je nutná k vyhasnutí mechanismů**
- 3 hlavní role ledviny:
 1. **očista krve od netěkavých (metabolických) kyselin (kys. fosforečná, sírová, močová)**
 2. **resorpce, sekrece či tvorba HCO_3^-**
 3. **vylučování či tvorba H^+**
- **pouze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

Procesy při acidóze

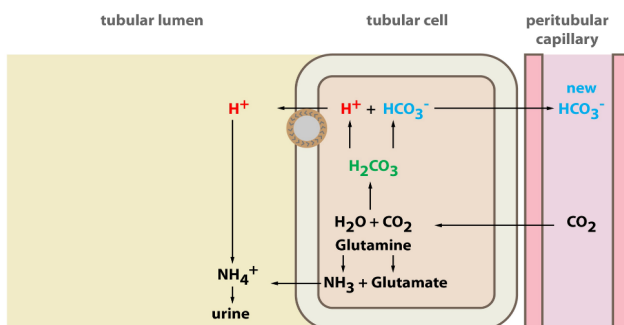
1. **resorpce HCO_3^-**



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 reakci**, jednak proto, že je Gln v ledvinách 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 RAI ($\uparrow$ 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 respiračního 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 kompenzováni, 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. **stejnoseměrné** — kombinace respirační a metabolické poruchy téhož směru — respirační insuficience při obstrukci dýchacích cest
 - RAc a současná hypoxie → laktátová MAc
 - RAc + MAc — CHOPN + renální selhání
 - RAI + MAI — zvracení těhotných (včasná gestóza)
2. **protichůdné** — například úporné zvracení a průjem
 - RAc + MAI — onemocnění plic + diuretická terapie
 - RAI + MAc — intoxikace salicyláty, sepsa
3. **sdužené** — 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 RAI z hyperventilace

B) iatrogenní (nesprávná léčba)

- například diabetická Ac léčená inzulinem a hydrokarbonáty a vypočítané $BE = 0$ — po nástupu účinku inzulinu oxykyseliny nahrazeny hydrokarbonáty — MAI, hyperventilace RAI, výsledkem kombinovaná AI

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_4Cl
- b) léky (salicyláty)
- c) intoxikace kyselinami (ethanol, léky)

2. endogenní tvorba

- a) ketolátky — ketoacidóza — 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**
 $K^+ \rightarrow$ 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 $\uparrow$ 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 $\downarrow$ GF pod 20 ml/min $\rightarrow$ z těla nedostatečně odstraňovány silné kys. (fosforečná, sírová, močová) $\rightarrow$ hromadění v těle $\rightarrow$ MAc
- vlastně se jedná o typ normochloremické MAc s $\uparrow$ AG

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^-** $\rightarrow$ výsledkem je hyperchloremická MAc
- dostane se **více HCO_3^-** (se záporným nábojem) **do distálního tubulu** $\rightarrow$ zvýšený elektrochemický gradient $\rightarrow$ **sekrece K^+ do tubulu** $\rightarrow$ výsledkem je hypokalemie
- diuretika — inhibují karboanhydrázu $\rightarrow$ 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)
- hyperchloremická hypokalemická MAc

4. Renální tubulární acidóza typu III

- příčinou je $\downarrow$ 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^+ $\rightarrow$ 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

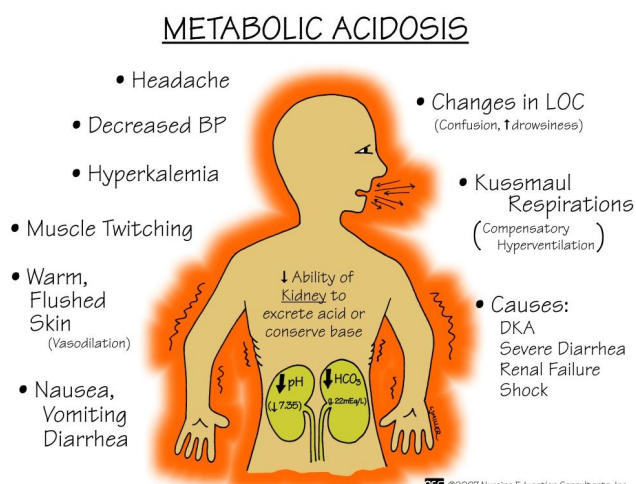
- všechny vedou k **poruše sekrece reninu** → **sekundární hypoaldosteronismus** → **hyperchloremická acidóza a hyperkalemie**

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 **osteoporóza**
 - **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 aceticus 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 → $\text{p}_a\text{CO}_2 > 5,8 \text{ kPa}$

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. kyfoslíóza

E) Porucha poměru ventilace/perfuze

Projevy RAc

1. Projevy hypoxemie

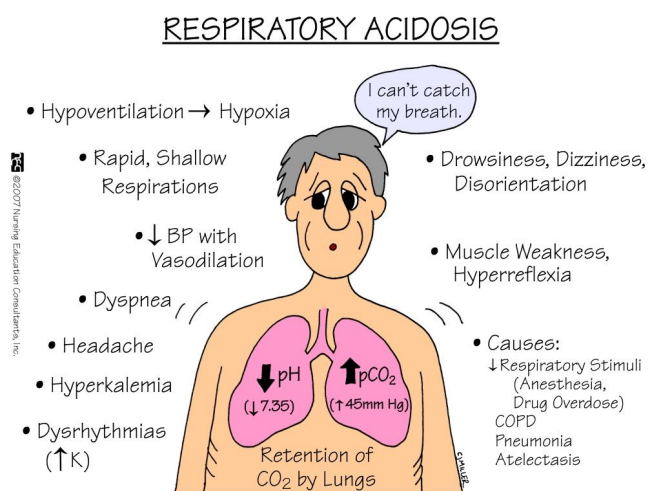
- akutní či chronické — bolesti hlavy, poruchy činnosti CNS, kompenzace ze strany transportu kyslíku — ↑činnost srdce, posun křivky Hb doprava, ↑ 2,3-BPG v ery, polyglobulie

2. Poruchy funkce CNS

- dezorientace, spavost, spánková inverze, při vzestupu p_aCO_2 nad 60 mm Hg objeví somnolence, sopor, eventuálně 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 MAI
- **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 MAI, 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 RAI

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

- **↓TE**, výrazně zeměna 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 kvalitativní 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** → $\downarrow \text{pH}$ likvoru → 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 $\downarrow$ ionizovaného Ca^{2+} → excitace elektrických projevů na membránách → tetanie, křeče, asfyxie z křečí dýchacího svalstva

Klinický obraz MAI

- nemá charakteristický klinický obraz — určuje základní choroba

A. Pohyb iontů

- $\downarrow$ **koncentrace ionizovaného Ca^{2+}** → $\uparrow$ **neuromuskulární dráždivost** → **tetanie** (latentní/manifestní)

B. Kardiální projevy

- $\uparrow$ **kontraktilita** → **rizika anemií a extrasystol** zejména při zátěži

C. Metabolické projevy

- posun křivky Hb doleva → $\uparrow$ afinita Hb k O_2 → snížené uvolňování O_2 tkáním
- $\downarrow \text{K}^+$ a jeho $\downarrow$ resorpce v ledvinách → únava, snížení motility GIT (riziko ileu), ovlivnění EKG, kaliopenická nefropatie
- stimulace glykolýzy

Klinický obraz MAI

- A. **Alkalemie + hypokapnie** → $\uparrow$ **neuromuskulární dráždivost** → cirkumolární a digitální parestzie
- 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 MAI (viz potenciální hydrogenuhličitan)

4. Nebezpečí iontových zvrátů

- **hypokalemie 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, konstriktce 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 odstranit příčinu 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 „**netritujeme**“ — 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 zvrát 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 $7,4 \pm$ do alkalemie → došlo ke zvratu v opačnou poruchu
 2. hrubá chyba, kdy sice terapeuta 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. protražovaná oběhová zástava, postresuscitační acidóza

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

Základy terapie RAc

- u RAc bývá přítomna hypochloremie (hromadí se HCO_3^- na úkor Cl^-), podobně jako u MAI
- 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 metabolického laktátu
- jinak hrozí následná alkalóza, hypokalemie a tetanie
- podání hydrogenuhlíčanů by bylo hrubou chybou s fatálními následky
- pozor na odstranění hypoxie jako hybného faktoru ventilace (pacient je adaptován na vysoké $p_a\text{CO}_2$)
- během dobře vedené léčby může odeznít působení kompenzačních mechanismů RAc
 - pacient je pak ale po léčbě při recidivě respirační insuficience znovu 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 metabolizuje a hromadí se $\text{Cl}^- \rightarrow$ přitom z důvodu elektroneutality 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 вен

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, Aminoplasma

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) **stádium rezistence** — charakterizováno zvýšenou rezistencí orgánů proti stresu — setrvává 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) **stádium 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 cílů → 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, prokogulační
 - mohou samy vyvolat šok (pozor, adrenalinem se léčí anafylaktický šok)
 - **glukokortikoidy** — vyvolávají hyperglykémii, 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 autoneedle 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 útek
- 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 vředů 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 charakteristickou 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 snižena 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 dělicí kapacitu** (související 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 zmenšuje → 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 intersticiu → 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 → snazší infekce DC
- ↑rozdíl mezi pO₂ v alveolech a arteriální krvi -- tzn. zvýšená difference O₂

• 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 kloubních 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 mozku zúžením mozkových cév → ↓průtok krve a dodávka O₂
- ↓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 tmou
- ↓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/m²
- příčina — **nedostatek stravy** → **spotřeba vnitřních zásob** (glykogen, tuk, svalové bílkoviny) — například i kvůli mentální anorexii
- následek — **ztráta tělesné tuky 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:**

- $T_4 \rightarrow rT_3$ namísto $T_3 \rightarrow \downarrow$ termogeneze a $\downarrow$ metabolismu
- $\downarrow$ katecholaminy produkované nadledvinami $\rightarrow$ bradykardie, $\downarrow$ TK, $\downarrow$ termogeneze
- $\rightarrow \rightarrow \downarrow$ REE (klidový energetický výdej, prevence nutnosti proteolýzy)

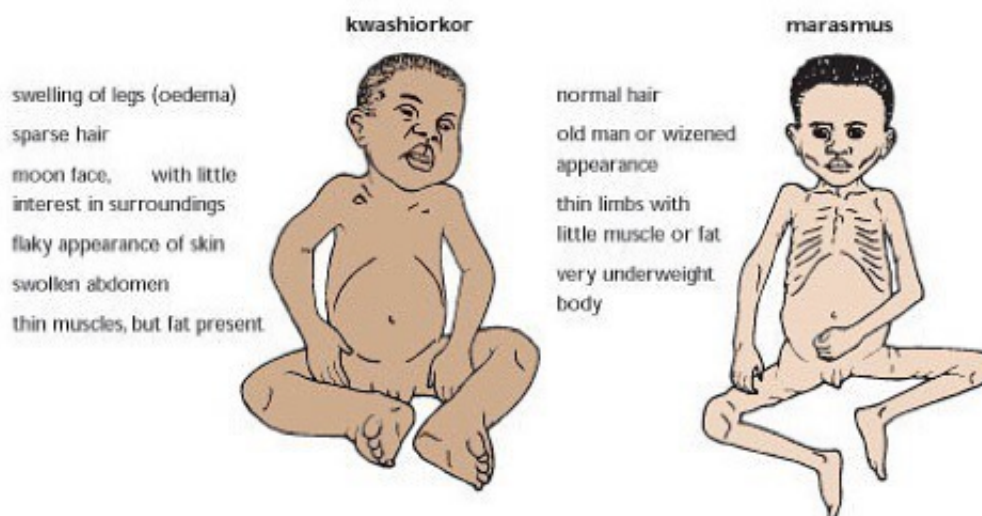
- **důsledky dlouhodobého hladovění (marasmus, PEM):**

- hmotnost — úbytek (ztráta 40% je závažná)
- svaly — atrofie, slabost
- KVS — $\downarrow$ srdeční činnost $\rightarrow \downarrow$ SV, $\downarrow$ TK (nakrmení $\rightarrow$ převrat v hypertenzi)
- respik — $\downarrow$ kontraktilita dýchacích svalů $\rightarrow \downarrow$ ventilace a $\downarrow$ dechové objemy
- GIT — $\downarrow$ střevní motilita $\rightarrow$ atrofie střevní sliznice, zácpa + $\downarrow$ sekrece pankreatické šťávy $\rightarrow$ malabsorpční syndrom
- imunita — leukopenie a leukocytární dysfunkce $\rightarrow$ časté infekce
- krev — anemie, trombocytopenie
- ledviny — $\downarrow$ 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 **hypoproteinemie**:
 - $\rightarrow$ **otoky, hepatomegalie**, změny na kůži a vlasech
 - $\rightarrow$ zvýšená náchylnost k infekcím respiračním a alimentárním
 - $\rightarrow$ 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** — zpomalené 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) **MAI — hypochloremická hypokalemická MAI** → 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, pankreatická, 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 — strukturální 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 přenesou cholesterolester → **vzniká LDL s APO B100**
 3. **LDL** — vzniká v plazmě z VLDL, IDL — v periférii 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 přenesou acyl na cholesterol za vzniku cholesterolesteru a lysolecitinu — takto **vychytává volný cholesterol** → při střetu s IDL **přenesou 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-receptor** — ligandem APO B100 — po navázání endocytóza → lysozomální hydrolyza 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 pěníte 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**
- hyperlipidemie = 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 — zvýšená 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** (→ snáží 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 apolipoproteinů → **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 strádání 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 dětská 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 (difúzí?), 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 činnostech střevních bakterií) **vzniká amoniak NH_3**
- **NH_3 je výrazně toxický** (hlavně pro mozek), proto musí být dále **metabolizován játry v močovinovém cyklu na močovinu $\text{O}=\text{C}-(\text{NH}_3)_2$** — 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, kůží (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 myšíně**
- 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 ztmavé 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 B₆) — ↑↑**homocysteinemie** — poruchy oka, cévn komplikace (ateroskleróza, trombózy)
- **typ II — defekt resyntézy Met z homocysteinu** (účast B₁₂)
- 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**
 - adenin → **hypoxantin**
↓
 - guanin → **xantin** → **kys. močová**
- část **hypoxantinu** a xantinu je přeměněna zpět na nukleotidy a využita, jen část je degradována na kys. močovou

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 onemocnění (popř. léčby)

- hyperurikemie vede k **tvorbě mikrokryсталů 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 dnová 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 dnové 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 tvorby metotrexátem, fluorouracilem
- **degradace** — v játrech na produkty dobře rozpustné ve vodě (kys. β-aminomáselná, NH₃, CO₂, 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 PŮSOBNÍ 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 účinky 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 B₁₂**
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 A₁ (retinol), vitamin A₂ (dihydroretinol)
- provitaminem je žlutý pigment karotenoid 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 prekursoru 7-dehydrocholesterolu
 - v játrech 1. hydroxylace → 25-hydroxycholecalciferol
 - v ledvinách 2. hydroxylace → 1,25-dihydroxycholecalciferol
 - tato hydroxylace je **stimulována hypokalcemií** (ta vede k **vyplavení parathormonu** → ten **aktivuje 1- α -hydroxylázu**) a **hypofosfatemí**
- **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 čítí, 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 K₁ (**fytomenadion**), vitamin K₂ (**menachinon**), vitamin K₃ (**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 epoxidreduktázy (= enzym regenerující vitamin K)

Hypervitaminóza K

- a) **blokuje antikoagulanca (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 Fe³⁺ na Fe²⁺
 - nedostatek — **sideropenická anémie**
5. **chrání před tvorbou nitrosaminů**

Hypervitaminóza C

- dlouhodobě je rizikem pro vznik **urolitíazy**
- při užívání sulfonamidů je kontraindikována suplementace vitaminu C — rovněž to zvyšuje riziko oxalátových močových kamenů

Vitamin B₁ (thiamin)

- nedostatek u alkoholiků a pacientů na hemodialýze, nedostatek v JV Asii

Význam a patogeneze

1. **prekurzor dekarboxylázy kys. hroznové (pyruvátu)** — tzn. potřeba B₁ 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 B₂ (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 B₃ (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 průjem

Vitamin B₅ (kys. pantothenová)

Vitamin B₆

- **pyridoxol, pyridoxal, pyridoxamin** — v játrech konvertovány do aktivní podoby pyridoxal-5-fosfát
- nedostatek **u alkoholiků** a u pacientů užívajících **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 B₇ (biotin, vitamin H)

Vitamin B₉ (kys. listová, folát)

- významně zvýšená spotřeba v těhotenství a v období růstu, při nádorových stavech
- nedostatek u alkoholiků

Význam a patogeneze

1. nezbytná pro syntézu NK

- nedostatek — **megaloblastická anemie**

Vitamin B₁₂ (kobalamin)

- v žaludku se B₁₂ váže na R-protein (haptokorin) → **haptokorin** je v duodenu trypsinem rozštěpen 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 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 B₁₂ 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 Fe²⁺**
- **v transportních a zásobních bílkovinách** je skladováno výhradně ve formě **Fe³⁺**
- **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 akutní 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 využít Fe** — a) při aplazii KD, b) deficit B₁₂ 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 vitamínu C** — nebude zajištěna redukce Fe³⁺ → Fe²⁺
 - 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 střeďáním 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 inzulínu)

- 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** ($\downarrow$ 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 potravy** (i součástí léků)
- důsledek — útlum neuromuskulární dráždivosti, deprese CNS, oběhové poruchy, nedostatečnost nadledvin

Cuprum, měď 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. Patofysiologie

GIT



30 — Patofyziologie jícnu

JÍCNOVÉ SYMPTOMY, GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX, MOTORICKÉ PORUCHY.

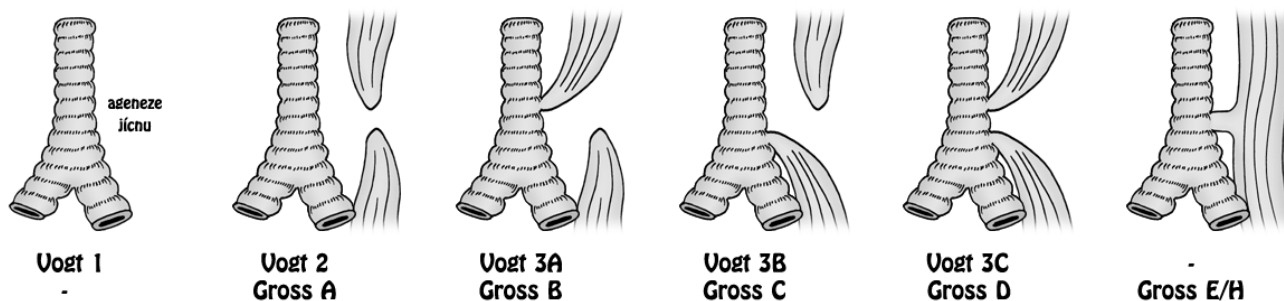
Fyziologie jícnu

- jícen je asi 30-40 cm dlouhá trubice navazující na hltan a ústící do žaludku
- funkcí je posun rozžvýkané potravy peristaltickými pohyby jícnu do žaludku
- horní 1/3 jícnu příčně pruhovaná svalovina, další 1/3 smíšená a poslední 1/3 hladký sval
- horní jícnový svěrač (m. cricopharyngeus) — příčně pruhovaný sval
- dolní jícnový svěrač — hladký sval — těsně předtím, než sousto doputuje do distální části jícnu, se svěrač povoluje, jinak je uzavřený, aby bránil refluxu kyselé žaludeční šťávy
- na správné funkci dolního svěrače se podílí bránice a brániční 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 srůstý vlivem refluxu, Barretův jícn, 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 neurotransmitter — 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. Difúzní 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 jícnovým 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 (clearance) od potravy a žaludečních šťáv**
 - jícnová clearance zajištěna a) vznikem peristaltické vlny po refluxu potravy zpět do jícnu, b) neutralizací kyselin slinami (sníženo ve spánku, při kouření, xerostomii), c) rezistenci 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, pyróa, dysfagie, odynofagie, kašel, laryngospasmus a bronchospasmus, astma bronchiale**

Refluxní ezofagitida

= 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 navracené 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)
- nejčastěji vznikají nad stenózami (například kvůli jizvám, achalázii nebo nádorům)

Jícnové divertikly

- **divertikl = výchlupka stěny dutého orgánu**
- rozdělení dle mechanismu vzniku:
 1. **pulsní** — ze zvýšení intraluminálního tlaku
 2. **trakční** — ze zvýšení tahu stěny jícnu
 3. **trakčně pulsní** — z kombinace předchozích
- rozdělení dle zastoupených vrstev
 1. **pravý** — tvořen všemi vrstvami stěn
 2. **nepравý** — skrze svalovinu se vychlipuje sliznice a submukóza
- rozdělení dle lokalizace:

1. hypofaryngeální (Zenkerův)

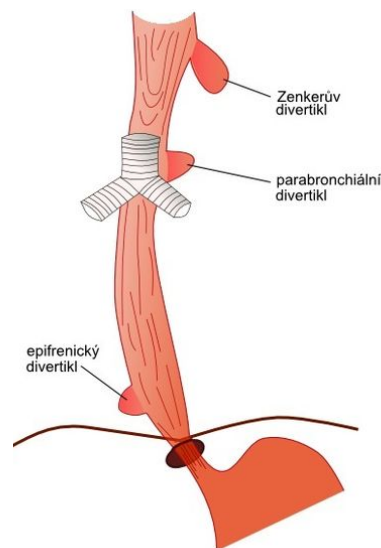
= **pulsní nepравý** divertikl vychlipující se mezi pars thyreopharyngea a cricopharynge m. constrictor pharyngis inf.

- 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

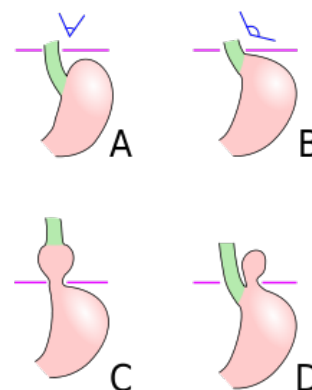
= **pulzní nepravý** divertikl nad dolním jícnovým svěračem

- **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 **uskřínutí 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) **paraesofageální hernie** — část žaludku se posune nad bránici, ale jícen ústí normálně



Mallory-Weissův syndrom

- vzniká jako důsledek opakovaného a usilovného zvracení (často po alkoholovém excessu)
- = **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 nasogastrická intubace), ionizační záření

Morfologie

- akutní gastritida 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 infiltrována** 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 přetrvává, 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 redukovány**
 - 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 krváčení → **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 zvrát 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. **achlorhydrie (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 hlavně ***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 **NH₃** → **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

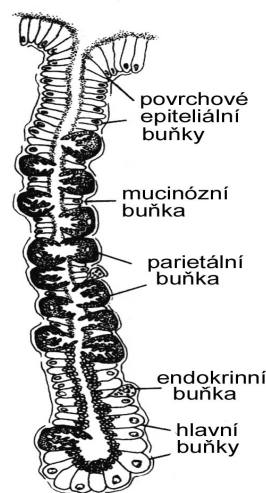
VŘEDOVÁ NEMOC, PATOFYZIOLOGIE STAVŮ PO RESEKCÍCH ŽALUDKU

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 sliznici 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**

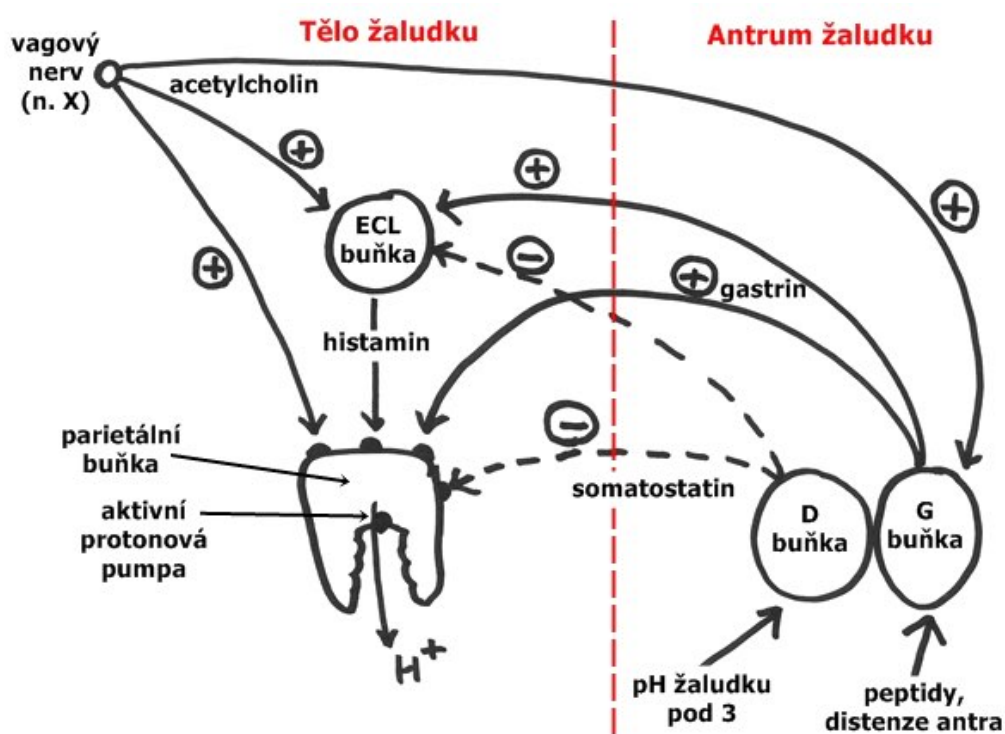


Fáze žaludeční sekrece

1. **cefalická fáze**
 - ještě před vstupem potravy do žaludku se uplatňují podmíněné reflexy — 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. prostřednictvím **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**
- **stimulace gastrinem** — gastrin má také dvojí účinek:
 1. **přímá stimulace parietálních buněk** — aktivuje parietální buňky přes gastrinové receptory (podobné receptorům CCKB)
 2. **nepřímá stimulace parietálních buněk** — 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 — $\uparrow cAMP$ → 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 E₂** — 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)



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^-)** — stimulatorem 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 zásobenění)
- projevy:
 1. **bolest po jídle** (v horním až středním epigastriu, někdy retrosternálně, tupá)
 2. **dyspepsie** — nauzea, zvracení, nechut k jídlu → váhový úbytek
 3. **gastroezofageální reflux** (z poruchy dolního jícnového svěrače) — natrávení enzymy, HCl → metaplazie, Barretův jícn

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, naválité 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 přetěti 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 vyprázdnování 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. průjemy 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 → nedostatečné 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 nějaké 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, hyperkortizolismu, 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**, **glosodyn**ie (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**, **eruktace** bez uspokojení, **bolest** v epigastriu či kolem pupku, **nauzea**, **vomit**us, **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 etází 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 MAI (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 úrovni 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 zvracení

1. **ztráty žaludeční šťávy (HCl + voda)**
→ hypovolemie, dehydratace, hypochloremická MAI
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 kontraktálního aparátu svalové buňky
 2. **farmakomechanický coupling** — otevření Ca^{2+} iontů na základě navázání ligandu na receptor — zvýšení intracelulární Ca^{2+} není způsobeno změnou potenciálu na membráně

Druhy pohybů GIT

- **propulzivní pohyby** = kontrolovaný dopředný pohyb tráveniny
- **triturační pohyby** (drtivé) — rozmělnění potravy slouží ke jejímu zvětšení povrchu — účinnější trávení enzymy
- **mixační pohyby** — jednak mísí potravu s trávicími šťávami, jednak zajišťuje omývání absorpčního povrchu touto směsí
- **relaxačně-adaptivní pohyby** — reagují na změnu náplně konkrétního 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

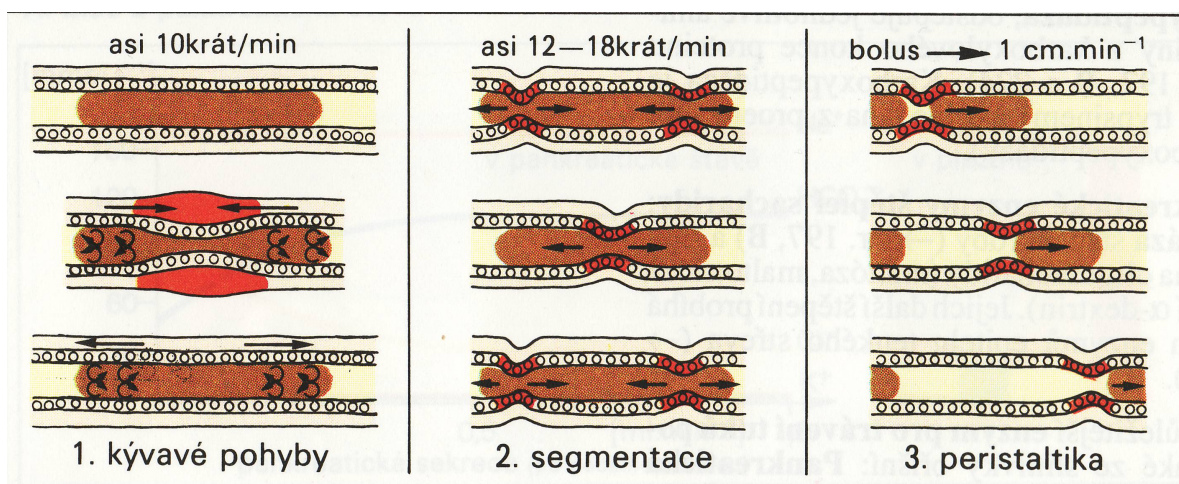
- zjednodušeně lze popsat jako sekvenci 2 kroků:
 1. **longitudinální vrstva svaloviny kontrahuje před bolusem, cirkulární relaxuje**
 2. **následuje kontrakce cirkulární vrstvy za bolusem a relaxace longitudinální před bolusem**
- tyto 2 kroky vedou k lokálnímu vzniku 2 segmentů s rozdílným průměrem 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 elektrických 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 $\uparrow$ parasympatikem, $\downarrow$ 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) — **cholecystokinin** (CCK), **inzulin**, **motilin**, **serotonin**, **gastrin**
 - **inhibice** (GAS) — **glukagon**, **adrenalin**, **sekretin**

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** (uskřínutí) — šroubovitě zatočení střevní kličky kolem vlastní osy, uskřínutí 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. **neurogení 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, žlučnickové kolice**
 - b) **spastický**
 - například při **uremii**, otravě těžkými kovy
 - 3. **cévní ileus**
 - vzniká při ischemii střeva — například infarkce střev, uskřínutí 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. Auerbachí)
- 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)
 - rostlinné 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** — alergen 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 chlopně 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 → nevstřebávají se tuky → steatorea, průjem (MK zvyšují osmolaritu) + spotřebovávají vitamin B12
 - příznaky — průjem, steatorea, anémie, 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, chirurgické 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 — kolikovitě 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, hleny a lysozymu
 - 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 změna imunitního systému — 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
 - **autoprotiátky 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 naleznete 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** → **možný 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

- časná stádium — lokalizační erytém (drobné rudé skvrnky)
- později — aftoidní vřidky a pod nimi lymfoidní agregáty s granulomy
- pokročilejší stádium — zvrhování sliznice (naleznete od UC vředy pronikají do hloubky jako trhliny čili fisury) → vzhled dlažebních kostek

Příznaky

A) intestinální

1. chronické průjemy (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, cholecystolitíza**
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 šíří orálním směrem s možností postižení celého tlustého střeva
- narušil 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 ztlustěním 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** — typičtější 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 vitamínu 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 = výchlíпка 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 „kašovitosť“)
- 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 biopsickým 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 (aneto-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-Ellisonův 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, amyloidóza
 - 3. malabsorpce vyvolaná poruchou lymfatické drenáže a krevního zásobení**
 - například lymfangiektázie (vrozená či 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), $\uparrow$ T-lymfocyty v epitelu

Patogeneze

- **gliadin** glutenu je bílkovina v obilovinách — působí jako spouštěč reakce s autoimunitními rysy u geneticky predisponovaných jedinců → **zánět a atrofie sliznice + hyperplazie krypt**
- po požití 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 + $\uparrow$ intraepiteliálních lymfocytů
 - **těžší forma** — subtotální atrofie klků
 - **velmi těžká forma** — totální atrofie klků

Příznaky

- průjemy (objemné, světlé, vodnaté), hubnutí, slabost, anemický syndrom (ať už sideropenická anemie z nedostatku Fe, či anemie z nedostatku B9), neprospívání dětí
- deficit vitamínu K (krvácivé projevy) i vitamínu 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, tyreoidita, 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 dieta + substituce složek potravy (ionty, vitamíny)

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 resekce 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) → střežení 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. střevo za to nemůže)

• 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 Whipplei*
 - často u imunodeficientních pacientů; bakterie prakticky v celém těle
 - **střevní sliznice je přeplněna makrofágy, které obsahují tyto bakterie** → malabsorpce — bolesti břicha, průjem se steatoreou, úbytek na váze + postižení kloubů, srdce (endokarditida, perikarditida), CNS, horečky, lymfopenie
6. endokrinní 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 chlopně 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 → nevstřebávají se tuky → steatorea, průjem (MK zvyšují osmolaritu) + spotřebovávají vitamin B12
- příznaky — průjem, steatorea, anemie, porucha růstu, hrozí bakterie a sepsa
- 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, chirurgické 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** (uskřínutí) — šroubovitě zatočení střevní kličky kolem vlastní osy, uskřínutí 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

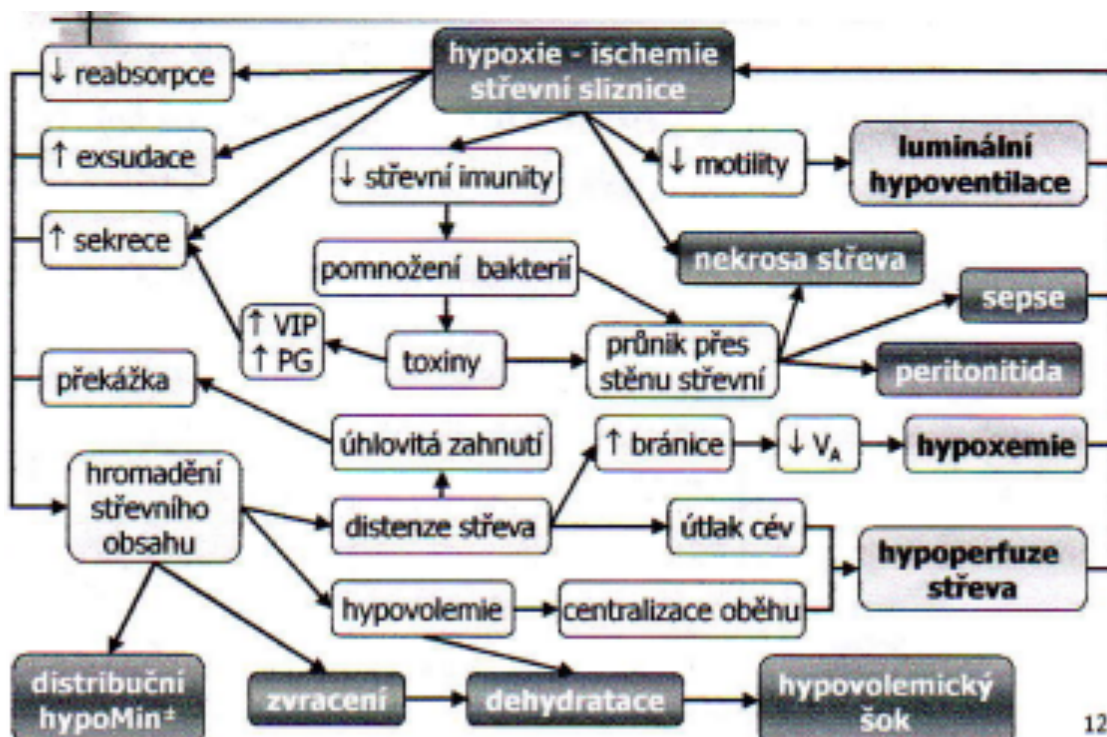
- dělíme jej na:
 - 1. **paralytický ileus**
 - například při **podráždění střevní stěny** (mechanicky, toxiny, chemicky), při **hypokalemii**, při podráždění střevní stěny **retroperitoneálním edémem** či **hematomem**, **po OP**, v důsledku **bolesti při AIM**, **renální kolice**, **žlučnickové kolice**
 - 2. **spastický ileus**
 - například při **uremii**, otravě těžkými kovy

3. Cévní ileus

- vzniká při ischemii střeva
- například infarzace střev, uskřínutí 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 → **cirkulační šok**
 2. **porucha permeability střevní stěny** (kvůli toxickému působení stagnující natrávené potravy + kvůli ischemii) → **převažuje pohyb tekutin do střeva 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 vážne**
 - **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, bakteriémie, 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** — záchvatovitě 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**
- **vzednuté 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**
- **vzednuté břicho** pro neprocházející plyny

Léčba

- **chirurgická**
- u paralytického ileu **farmakologická** (prokinetika, paramyatomimetika), 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

- kolikovitě 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. **Hemateméze** = 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 (časteji 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 excessu)

4. Hemobilie (krvácení ze žlučových cest)

- u jaterního poranění, ruptury aneuryzmatu jaterní tepny, někdy nádoru, abscesu v játrech
- iatrogeně — 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 → typické tenesmy s odchodem krve a krvavého hlenohnisavého obsahu
 - v levém tračníku → četné průjemové 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

Principy 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 chirurgické 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 ledvinové testy
 2. substituce krve
 3. bolusově inhibitory protonové pumpy, při 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 nevyzažuje

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 útrobu do oblasti se somatickou citlivostí v příslušné kořenové distribuci

B) neútrobní břišní bolest

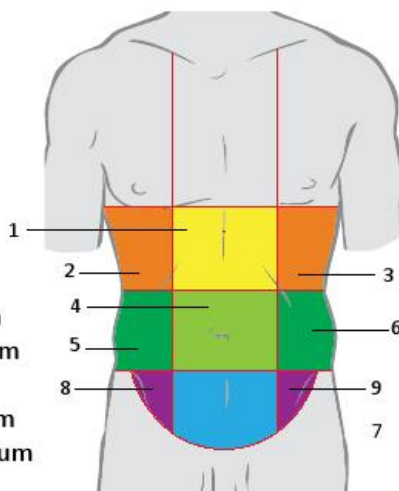
- **kořenová bolest** — nervy břišní stěny mohou být drážděny při výstupu z meziobratlových prostorů (poškození páteře) — břišní stěna je inervována kořeny Th8-Th12
- **neuropatická bolest** — z vlastního poškození nervů — na úrovni CNS či PNS
- **bolest vycházející z břišní stěny** (myalgie) — po nezvyklé 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

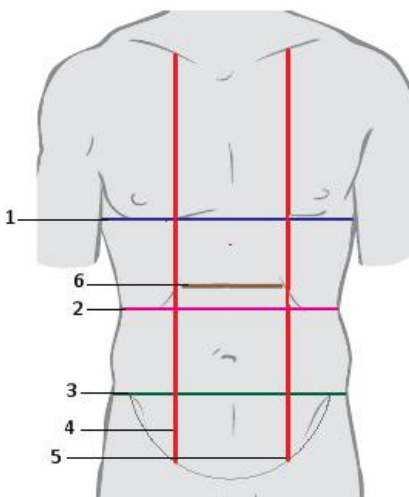
Anatomické a klinické názvy

- 1 **Regio epigastrica** – epigastrium (nadbříšek)
- 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 (podbříšek)
- 8 **Regio inguinalis dextra** – hypogastrium dextrum
- 9 **Regio inguinalis sinistra** – hypogastrium sinistrum



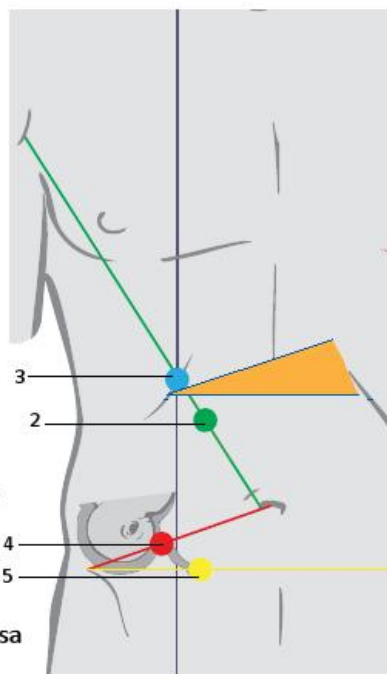
Čáry

- 1 **Linea xiphosternalis**
– prochází spojením mečíku a těla hrudní kosti
- 2 **Linea subcostalis**
– prochází nejnižšími body žeberních oblouků
- 3 **Linea interspinosa**
– prochází spinae iliace 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. žebíř



Projekce orgánů na přední břišní stěnu

- 1 **Labbéův trojúhelník**
– projekce žaludku (naléhá na břišní stěnu)
– spojnice chrupavky 9. žebra vpravo a 8. vlevo, levý žebířní 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 žebířního 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 čarami 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.

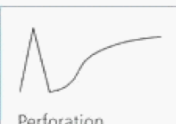
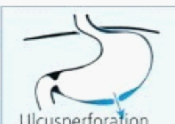
McBurneyův bod je místo maximální tlakové bolesti při zánětu apendixu.

Traubeho semilunární prostor je místo pod levým žebířním 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.

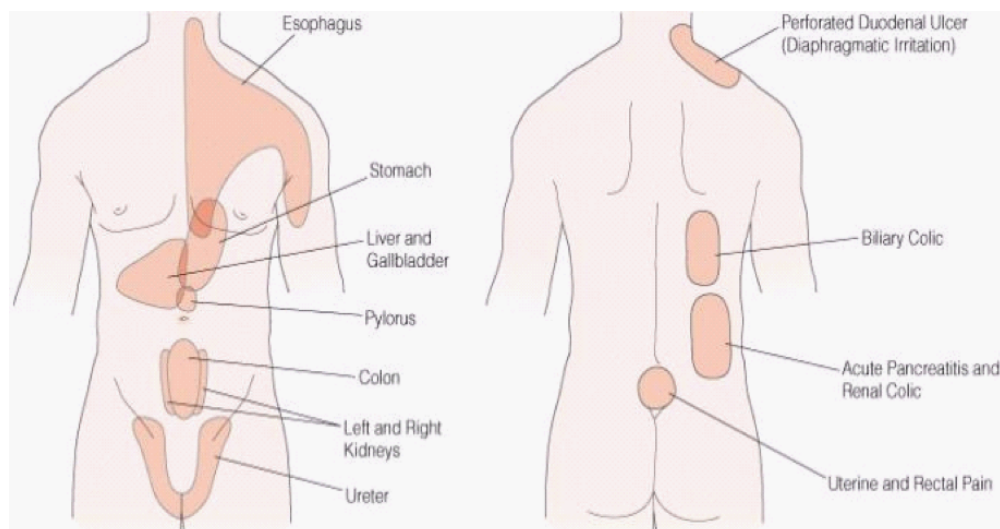
Etiologie dle lokalizace

- uprostřed epigastria** — gastritidy, žaludeční vředy, nemoci jícnu, IM
- levé hypochondrium** — akutní či chronický zánět slinivky, žaludeční vředy
- pravé hypochondrium** — žlučňkové kameny, zánět žlučníku
- oblast mezogastria** — břišní kýla, zvýšená plynatost
- levé hypogastrium** — onemocnění střev (divertikulitida), zánět vaječníku, příp. močových cest, ledvinné koliky
- pravé hypogastrium** — zánět slepého střeva, onemocnění střev, zánět vaječníku, ledvinná kolika, zánět močových cest
- ve střední části hypogastria** — onemocnění střev, zánět dělohy, onemocnění prostaty, zánět močového měchýře

Schmerztyp	Diagnose			
				
Perforation	Ulcerperforation	Mesenterialinfarkt	Gallenblasenperforation	
				
Kolik	Gallenkolik	Uretersteinkolik	Ileus	
				
Entzündung	Appendizitis	Pankreatitis	Cholezystitis	

Iradiace (vyzařování)

- do pravého hypochondria** — pyloroduodenální vředy, žlučník, hlava pankreatu
- pod pravou lopatku — **žlučník**
- levostranná propagace — pankreas (tělo a kauda), někdy žlučník
- kolmo do zad — pankreas, duodenální a žaludeční vředy, terminální jícen
- do ramene — **dráždění bránice a subfrenický prostor**
 - frenikový příznak** — bolest v rameni při procesech dráždících bránici
- do lumbosakrální oblasti — gynekologické



Náhlá příhoda břišní

= závažné onemocnění orgánů dutiny břišní, jež vznikají náhle z plného zdraví 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 appendixu
 - **Pleniesův příznak** — bolestivý pokles
 - **Israeliho příznak** — bimanuální palpce ledviny
 - Blumberg, Rovsing, Plenies jsou pozitivní při akutní apendicitidě

40 — Poruchy exokrinní části pankreatu

ETIOLOGIE, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY

Fyziologie exokrinní části pankreatu

- 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 **HCO₃⁻** (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 HCO₃⁻, ale bohaté na enzymy
 - žaludeční šťáva, AMK → **↑sekretin** → produkce většího objemu šťávy s vysokým obsahem vody a HCO₃⁻, 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 citlivé 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 vedou 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 Ca²⁺** → **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 **α 1-antitrypsin** a **α 2-makroglobulin (inhibitory proteáz)** → ty tvoří s trypsinem, chymotrypsinem a elastázou **ireverzibilní komplexy** — pokud se trypsin aktivuje v buňkách acinu, je inhibován α 1-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** — převažuje 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 kompenzačních 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. **mal digesce** → rozvoj malabsorpčního syndromu → **steatorea, váhový úbytek, průjmy, borborygmy, meteorismus, nedostatek Fe a B9, deficit B12 (→ anemie), ↓ vitaminy rozpustné v tucích (deficit K → krvácivé stavy; deficit 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

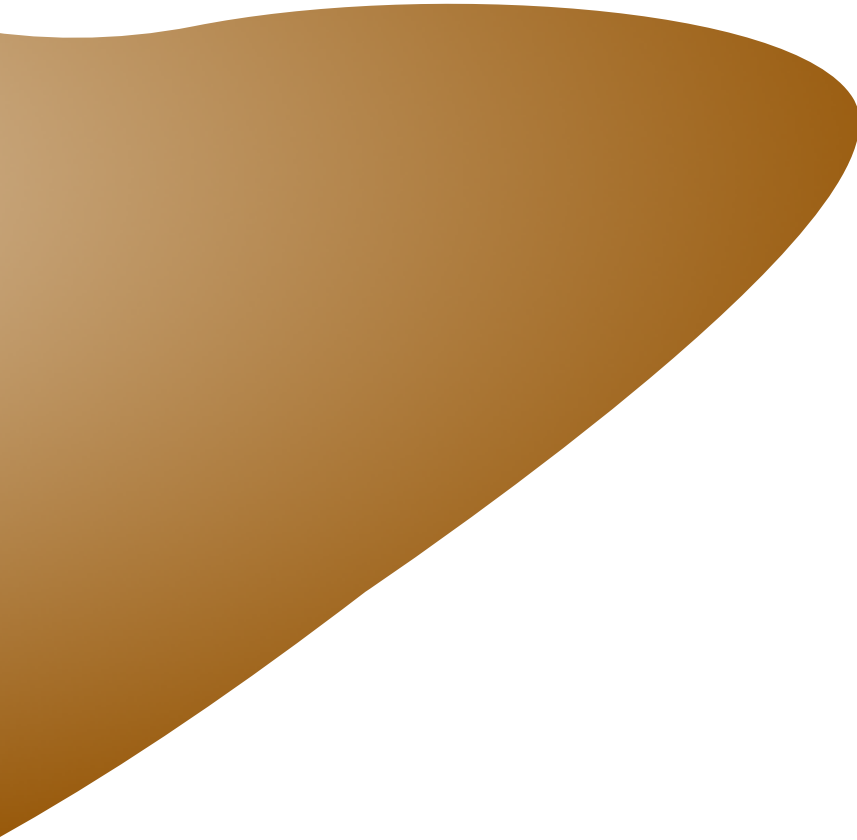
Diagnostika

- 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. Patofysiologie 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) při 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 jaterní encefalopatie**
- 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 strádáním 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 α_1 , α_2 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 — $\uparrow$ ALT, $\uparrow$ AST, cholestáza $\uparrow$ ALP a $\uparrow$ 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 žluči)

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 estrogenů** (vznik **pavoučkových névů**) = **hyperestrogenismus** → **gynekomastie, vypadávání ochlupení, testikulární atrofie u mužů** (je snížená clearance androgenů a jejich zvýšená nabídka vede k přeměně na estrogeny)
- **zvýšení ADH** → **retence vody** → **ascites**
- **zvýšení aldosteronu** → **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 → NH₃ 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 → **hypovolemie** (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
 - ↓**krvní tlak** (splanchnická vazodilatace, protože se ztrácí tekutiny) → reakce ledvin — RAAS, ADH → **bludný kruh** — ledviny se snaží doplňovat objem, ale to zhoršuje ascites (odebírání 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 raději 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 $\mu\text{mol/l}$) — $>40 \mu\text{mol/l}$
- **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 ($\downarrow \text{Hb}$), retikulocytóza**
- **$\uparrow \text{Fe}$, $\uparrow \text{LD}$ (z rozpadu ery)**
- **$\uparrow$ nekonjugovaný bilirubin** (nekonjugovaná hyperbilirubinemie)
- **$\downarrow$ haptoglobin**
- ALT, AST, ALP, GGT v normě

Nálezy v moči

- **$\uparrow$ urobilinogen** (látko, 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 žloutenka 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 = jádrový ikterus (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 syndrom**
3. **léky** (oxacilin, cefalosporiny, opioidy atd.), **infekce, alkohol**
4. nezralost hepatocytů (novorozenci)

d) poruchu vylučování bilirubinu do žluči

1. **Dubin-Johnsonův syndrom**
2. **Rotorův syndrom**
3. **cystická fibróza**

- všechny příčiny jsou z důvodu hepatocelulárního poškození jater:

- A) **infekce** — virové hepatitidy, CMV, EBV, TBC, toxoplazmóza, leptospiroza, 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 α 1-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-Johnsonův 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-Johnsonu, ale není pigmentace jater

3. Posthepatální (obstrukční, cholestatický) ikterus

- vzniká kvůli 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 porfyrinů** — 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 časně fázi syntézy** — hromadí se **kys. aminolevulová** a **porfobilinogen** — toxický účinek na CNS → **neuropatie (svalová slabost), 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 (porphyria 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 erythropoetická 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 vystavení 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 poškození 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 **anikterická 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. **anikterická 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)
- přenos **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 titru 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 starších 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 zřídka 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 průběh 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 očkovan 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 hepatidě 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 1/3 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 ductů → žluč se dostává do krve + jsou poškozeny hepatocyty

- ANA a ASMA protilátky

44 — Steatóza, cirhóza, ascites

STEATÓZA ALKOHOLICKÁ A NEALKOHOLICKÁ, PORUCHY PORTÁLNÍ CÍRKULACE.

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 nedodrží 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 excessu

- známky zánětu — centrilobulární nekrózy, Malloryho tělíska, leukocytární infiltrát
- infiltrace tkáně lymfocyty → usmrčení 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 nutriční, 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 poškozuji hepatocyty
- hyperinzulinemie navíc **inhibuje β -oxidaci** v mitochondriích 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 **přípomíná chronickou hepatitidu** — trvalé změny, ale ještě ne trvale klinicky znatelné
- latentní, subklinická
- subjektivně — občasné **epistaxe** (od změn trombocytů až po cévní změny), **krváčení** z dásní, do kůže a sliznic, **ikterus**, **pavoučkovité névy** (paprsčité 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, hypoalbuminémie**
- 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 bilirubinémie, 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 zkratky** → **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 (strádání Cu v játrech)
- syfilis s tvorbou gummat v játrech

3. **Posthepatální (postsinusoidální)**

Příčiny — obecně venostáza

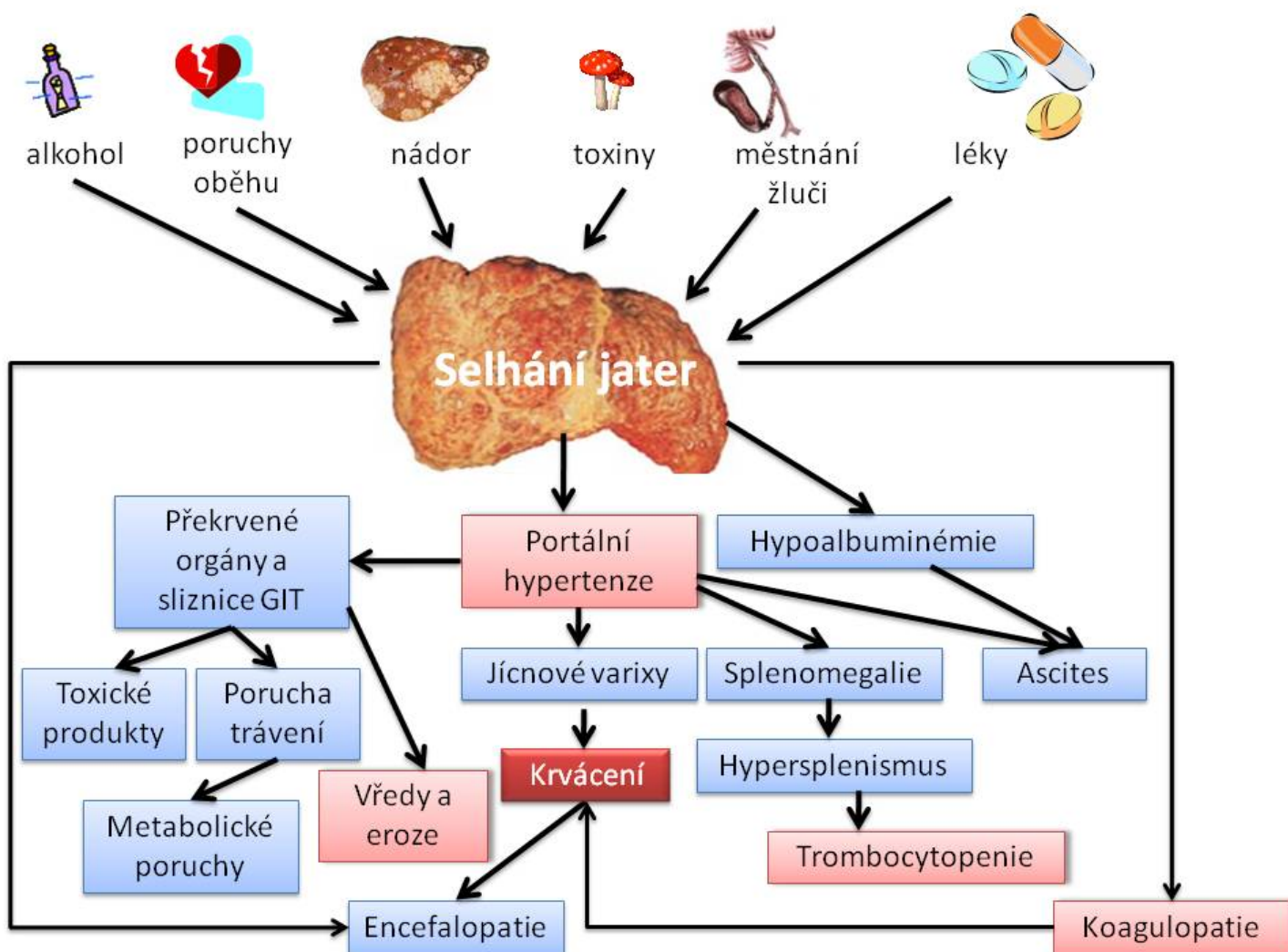
- pravostranné srdeční selhání
- konstriční perikarditida
- trombóza jaterních žil (Budd-Chiariho syndrom)
- útlak jaterních žil nádorem

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 splachniku**
 2. **hyperkinetické cirkulaci**

Důsledky portální hypertenze

1. **městnání krve v portálním řečišti** → **překrvení nepárových orgánů dutiny břišní** → zhoršené trávení a vstřebávání v GIT (**malabsorpce**) + snazší 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 splachnických kapilár (množství tvořené lymfy až 5x vyšší — norm. 1-2 l/den)

Mechanismy vzniku

- portální hypertenze — přetlak → únik tekutiny mimo řečiště
- cirkulační změny (vazodilatace, hyperkinetická cirkulace)
- hypoalbuminemie = ↓onkotický tlak ← nefrotický syndrom, těžká malnutrice
- hormonální změny — sekundární hyperaldosteronismus → ↑RAA a ↑ADH + sympatikus + poškození jater a snížená degradace hormonů → déletrvající účinek → retence vody a Na → ascites a otoky
- zvýšená propustnost splachnických 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 splachnického 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 progresse 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 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$
- 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 ($\uparrow \text{NH}_3$ 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^+ → $\uparrow \text{NH}_3$

4. poškození jater → hypoproteinemie + ascites → sekund. hyperaldosteronismus → vede k hypoamoniemii ($\downarrow \text{NH}_3$) → ta vede k alkalóze → zvýšené vstřebávání NH_3 ledvinami → $\uparrow \text{NH}_3$
5. selhání ledvin → snížená clearance močoviny → zvýšená uremie → močovina se zvýšeně dostává do střev, a tam je bakteriemi znovu přeměněna na NH_3 → $\uparrow \text{NH}_3$
6. zácpa → stagnace potravy ve střevě → vyšší tvorba NH_3 bakteriemi → $\uparrow \text{NH}_3$

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 selhání 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) $\downarrow$ 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 ($\downarrow \text{K}^+$)
- h) hypoxie až anoxie (smrt)
- i) nadměrný přísun bílkovin

Principy terapie

- omezení příjmu bílkovin
- prevence krvácení do GIT
- prevence zácpy
- podávání **laktulózy** → po zvažení 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 cirkulaci**
 - 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, paracentézou, 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 příčin 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 žlučníku** — 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 nich (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, estrogenu)
 2. **snížení koncentrace fosfolipidů a žlučových kyselin** (z poruch enterohepatálního oběhu žlučových kyselin — resekce 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 konkrémentů až do makroskopické velikosti

Projevy a komplikace

- **většina klinicky nemá**
- konkrément 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 konkrément 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 konkrément 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 obvykle 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 víceorgánů, sepsy** 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 žlučovců (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 krvetočivné tkáň

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

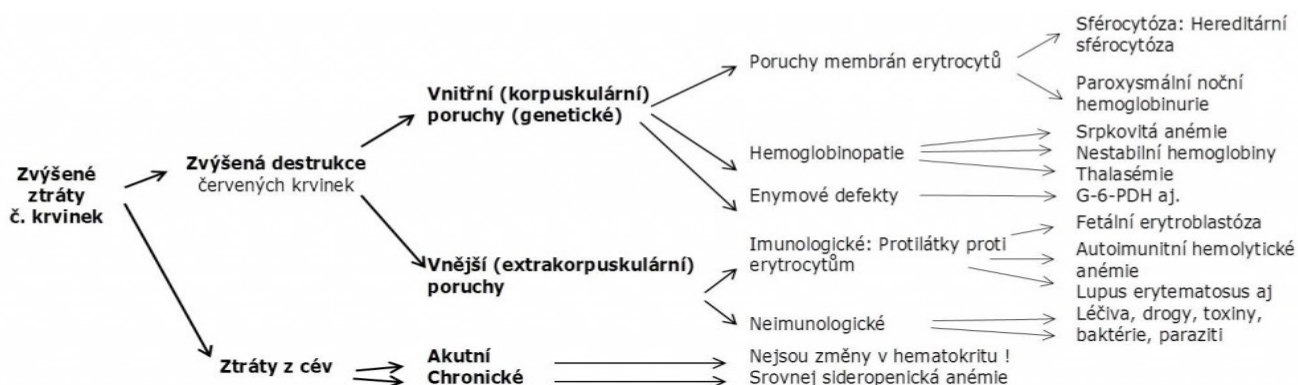
Anemický syndrom

= 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 O₂** v krvi + p_aCO₂ je normální, Hb je plně satureován → následkem toho **více klesá pO₂ po průchodu tkáněmi** → **ve venózní krvi je nejen snížený obsah O₂, ale i ↓pO₂**
- **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 impuls ke snížení efektivní erytropoézy (infekce, nedostatek substrátů atd.) pak rychle vede k prohloubení anemie
 - komplikací je **aplastická krize** s náhlým snížením retikulocytů 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. $\varnothing$ ery 7-8 μ m) — po akutním krvácení, aplastická anemie, některé hemolytické anemie
 2. **makrocytární** (MCV nad 95 fl, resp. $\varnothing$ ery nad 8 μ m) — nedostatek vitaminů B12 nebo kys. listové
 3. **mikrocytární** (MCV pod 80 fl, resp. $\varnothing$ ery pod 7 μ m) — nedostatek Fe, sférocytóza, talasemie, chronické krvácení
- **MCHC** (mean cell hemoglobin concentration) — průměrná koncentrace Hb v ery
 1. **normochromní** (MCHC 300-350 g/l) — po akutním krvácení
 2. **hypochromní** (MCHC 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 volem**, 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 hypovolemii
 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 pigmentovaných 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 nacházíme 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 zmenší 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 eliptocyty

1.2) Paroxysmální 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, hemosiderinurie, 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 paroxysmální 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 adhezenci k endotelu a na jejich povrch se váží IgG — to způsobují snadnější zachycení a destrukce makrofágy

Projevy

- a) chronická hemolytická anemie** → ↑retikocyty, 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 **dysbalanci 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 adhezuje 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 **HbA₂**
- **hemolytická anemie mikrocytární a hypochromní**

- **hypertrofická krvetvorná část** (kompenzace) → ztenčení dlouhých kosí 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 faba (→ 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 poškozují 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

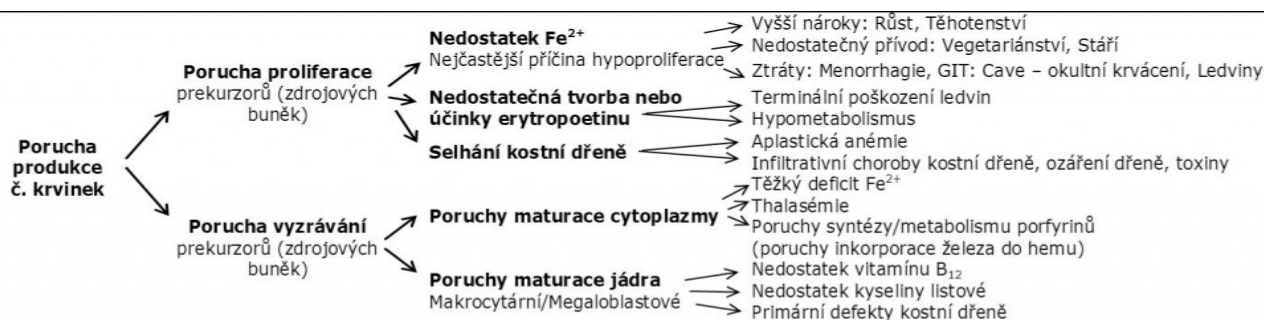
- ery s navázanými protilátkami třídy IgG, IgM nebo složkami komplementu C3b a C4b jsou **zvýšeně zadržovány ve slezině** → tvorba **autoprotilátek je spojena s lymfoproliferačním syndromem nebo SLE**

- 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 polysacharidům na membráně ery
- IgM mohou způsobit **aglutinaci ery v cirkulaci** a způsobit zde i bliteraci mikrocirkulace — poškozeny jsou pouze akální části těla (**akrocyanóza**)
- **dg. — Coombsův test**

4. Z poškození protilátkami proti ery antigenům krevních skupin

- inkompatibilita izoaglutininů a antigenů ze systému ABO krevní skupiny → akutní hemolytická reakce — intravaskulární hemolýza provázaná hemoglobinemíí 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 setrvávají v kostní dřeni (erytroblastů je v KD normální množství i více) → denní produkce ery snížená → **v krvi málo retikulocytů**
 - erytroblasty, protože setrvávají 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 vitamínu 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 míry odstranit příznaky snížené krvetvorby 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 erythropoéza** → **snížení počtu retikulocytů v krvi + hemolýza již hemoglobinizovaných buňek** → **↑ 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 vitamínu 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 vitamínu B12 (tzv. percinózní anemie)

- spotřeba 2,5 µg/den, zásoba 4000 mg
- hlavní zdroje vitamínu 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 dřev) nebo uskládován 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 krve tvorby 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, hypertonicí)
- jedná se o poruchu regulace plazmatického objemu z neznámé příčiny
- zvýšená viskozita krve zvyšuje riziko vzniku trombů

2. Addisonova choroba

= hypoadosteronismus, hypokortizolismus

3. ztráty plazmy GITem (průjmy, zvracení), kůží (popáleniny, pocení), ledvinami (polyurické selhání ledvin)

B) Absolutní polycytóza — zmnožení erytrocytární hmoty je skutečné

- I. Primární polycytóza** — způsobena defektem na úrovni hemopoetických progenitorů a jejich signálních cest; produkce EPO je snížena
- II. Sekundární polycytóza** — následek zvýšené stimulace erytropoézy pomocí EPO, který je vytvářen ve zvýšeném množství

I. Primární polycytemie

1. Polycythemia 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 → vyžívají 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 **vazodilací 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 polycythemia vera přechází v AML, ale možná je to způsobeno spíš léčbou cytostatiky

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) produkce EPO nádorem
 - d) chronická otrava kobaltem (Co)
 - e) familiárně zvýšené produkce EPO
 - f) erythropoetinový 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

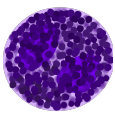
- společným znakem je zvýšená hladina EPO v plazmě při zvýšené koncentraci Hb v krvi
- A) tkáňová hypoxie**
 - pobyt ve vysokohorském prostředí
 - onemocnění dýchacího systému, otrava CO (kuřáci mají ↑ hematokrit)
 - pravo-levý srdeční zkrat, A-V zkrat
- B) ektopická produkce EPO nádorem**
 - jen málo 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 fagocytóza bakterií	1-4 dny
eosinofil			1-4%	usmrcení červů a parazitů	1-2 týdny
bazofil			0,5-1%	uvolnění 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 eozinofily — eozinofilie nebo eozinopenie
 - pro bazofily — bazofilie nebo bazopenie
 - pro lymfocyty obecně — lymfocytóza nebo lymfocytopenie
- optimální počet leukocytů v krvi je $4-10 \cdot 10^9/l$ krve (z % dopočet frakcí)
 - hodnoty nižší = leukopenie
 - hodnoty vyšší = leukocytóza

Změny počtu leukocytů

Granulocyty

- při snížení výskytu v krvi **pod $2 \cdot 10^9/l$** budeme pozorovat **častější výskyt infekcí** (stafylokoky, streptokoky, kvasinky, houby, paraziti), časté infekce se dostavují, sníží-li se počet neutrofilů pod $1 \cdot 10^9/l$, pravidelně se vyskytují při poklesu pod $0,5 \cdot 10^9/l$, při hodnotách **pod $0,2 \cdot 10^9/l$ je silně potlačena zánětlivá reakce jako obranná reakce**
- **projevy vychází z projevů infekcí** — teplota, únava, nechutenství, bolesti v krku, záněty středního ucha, záněty urogenitálu, koční infekce

Neutropenie

= snížený počet neutrofilů

Příčiny

A) Nedostatečná produkce

1. **iatrogenní poškození KD — sekundární aplastická anemie** v souvislosti s protinádorovou léčbou cytoplastiky (radioterapií)
2. **primitivní aplastické anemie**
3. **myelofibrózy a myelofýzy** (útlum krvetvorby útlakem hemopoetické tkáně nádorem)
4. **nedostatek vitamínu B12 nebo B9** (nejen ery ale i granulocyty a trombocyty)
5. **bakteriální a virové infekce** (tuberkulóza, hepatitida...)
6. **idiopatická neutropenie**
7. **nedostatek růstového faktoru 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 diferenciacie promyelocytu v myelocyt
 - syndrom je považován za **preleukemii** (často rozvoj AML, myelodysplastického syndromu)
 - **cyklická neutropenie**
 - počet granulocytů v krvi se přechodně snižuje 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 sekvistrovány (odchytávány)
2. **rozsáhlá infekce a zánět** → hodně granulocytů se přesune 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 haptén — 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 námahevých 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 retikulocytů — totiž značí stimulaci KD a také značí, že je KD funkční

Leukemoidní reakce

- když je velmi výrazná smíruace KD růstovými faktory, budeme pozorovat tzv. **leukemoidní reakci** = významně zvýšený počet 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

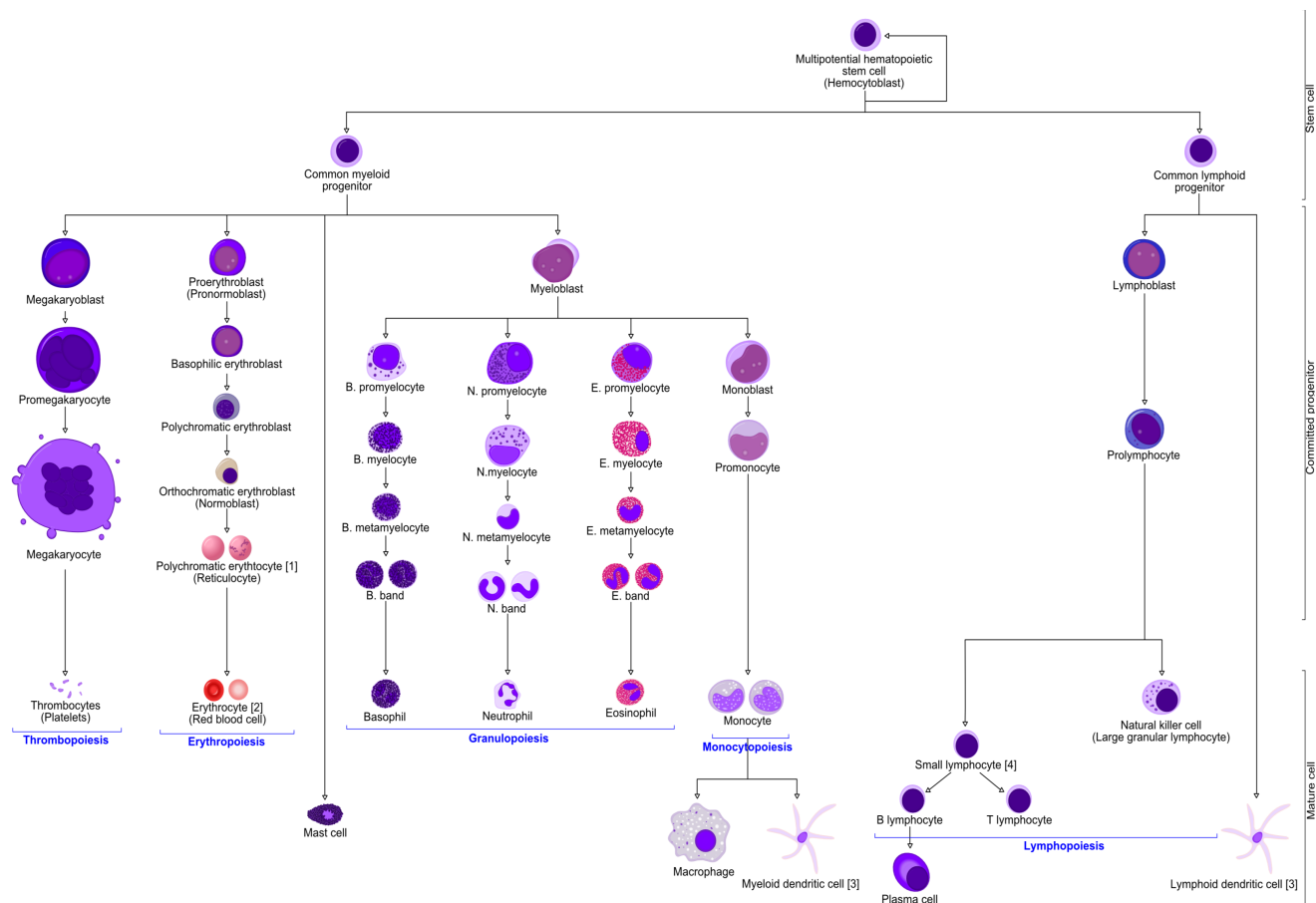
- myeloperoxidáza je enzym granulocytů, který **vytváří z H_2O_2 a Cl^- kys. chlornou HOCl**, z té další látky se silnými antimikrobiálními účinky — chlornan OCl^- a volný Cl^-
- nemusí se vždy projevit poruchami obrany proti infekci nebo poruchou zánětové reakce (**může být kompenzován zvýšenou tvorbou 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 krvevorné 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 krvevorné tkáni — producent (zdroj) funkčně méněcenných buněk (**patologická monoklonální hematopoeza**)
- příčinou je genomová mutace **zpočátku jedné krvevorné buňky (somatická mutace)** → vznikne nádorová kmenová buňka, která je zdrojem patologické monoklonální krvevorny — mohou ještě víc mutovat
- protože krvevorná tkáň uvolňuje tyto buňky do krve, velká část těchto onemocnění má hned od počátku **diseminovanou formu** (čili max. u lymfomů pozorujeme solidní nádor)
- patologické klon 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, anémie 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 proliferativní aktivita, vyšší odolnost k apoptóze, nižší adhezeivita ke stromatu krvetvorné tkáně a nedokonalá diferenciaci 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 diferenciaci 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 vyžívání 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 vyzářejší) → **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 dřene, ↑nestabilita genomu
 - vzhledem k nestabilitě genomu je častý zvrát 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 → vyzárají 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 **vazodilací 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 premyelocytů 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, průjemy, bolesti hlavy

Lymfoproliferační syndromy

= **nádorová onemocnění lymfoidní řady krvetvorných buněk**

- mají 2 různé podoby:

1. **diseminovaná forma — lymfatické leukemie**

2. **lokalizovaná 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 **přenes (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 **diseminovaných ALL** — příznaky způsobené **potlačením normální krvetvorby v kostní dřeni patologickými lymfoblasty** — bledost, zvýšená únava (anémie), infekce (**leukopenie**) a zvýšená krvácivost (**trombocytopenie**)
- u lymfomů — zvětšení uzlin, hubnutí
- v 80-90% jsou ALL a nehodgkinské 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 léčbě 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 **monoklonální 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 akřů** při jejich prochlazení = **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 plazmatickým buňkám, se hromadí v kostní dřeni
 - není zvětšená slezina, játra ani uzliny
- **kostní tkáň je zvýšeně resorbována osteoklasty** → **rychlý rozvoj osteoporózy** → **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. Waldenströмова 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 prekursorů 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 sekundární aplastické anemie

- v kostní dřeni je **nedostatek erytroblastů, megakaryocytů a prekursorů 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 dřev je **hypocelulární**; chybí erytroidní, granulocytové prekuzory 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 dřene vazivovou tkání** v reakci například na invazi nádorových buněk do kostní dřene
- 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 štěrby s hojným výskytem makrofágů (ty odchyťávají 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**, myelofýza, **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 tělíška** (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) hemochromatóza**

- 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** ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}^\cdot + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$) 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 O₂** (posun křivky Hb doleva)
- za více než 24 h se koncentrace 2,3-BPG zvýší a zvýší se tím schopnost přenášet O₂
- 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. **syndrom TRALI** (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 intersticiem (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 compliance 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 atelaktická ložiska + edém + exudativní zánět → tím se v alveolech snižuje p_aO₂ → 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) → **zvýšuje riziko vzniku srdečních arytmí** (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 formou** v množství odpovídajícímu cca jeho obsahu v odebrané krvi

Patofyziologické aspekty

transplantace krvetvorných kmenových buněk

• Zdroje kmenových buněk

- a) kostní dřeň
- b) cirkulující krev (stále více)
- c) pupečnicková 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 → krevetvorné buňky se **tzv. uhníždí do krevetvorné tkáně** (uhníždění je **spjato s kompeticí mezi transplantovanými kmenovými buňkami a kmenovými buňkami příjemce**)
 - proto, pokud byly kmenové buňky příjemce předem cíleně zničeny **cytostatickou léčbou**, je **vyšší šance uhníždění** →
 - pokud je nová krevetvorba odvozena od **transplantovaných kmenových buněk** hovoříme o **100% chimerismu**
 - **100% chimerismu** = stav, kdy před transplantací došlo ke zničení kmenových buněk příjemce
 - pokud je krevetvorba 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 krevetvorná tkáň příjemce, tak se kritické období vyznačuje:
 1. **silnou leukopenií (pod $0,2 \cdot 10^9/l$)** → **riziko infekce**
 - řeší se stimulací KD růstovým faktorem G-CSF
 2. **trombocytopenií (pod $0,2 \cdot 10^{11}/l$)** → **riziko krvácení**
 - řeší se opakovanou transfúzí koncentráту 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 cystostatiky (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 hostiteli

- 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 úrovních — 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 (**TXA₂**, **serotonin**) + uvolnění vWF (pro stimulaci adheze trombocytů + agregaci vazbou na gp IIb-IIIa)
 2. **činnost trombocytů** — jejich adheze, konstrikce, agregace a vytvoření hemostatické látky vazbou jejich receptorů gp IIb-IIIa 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 O₂ 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 cév**

2.2. Bakteriální infekce

- **spála** — poškození cévní stěny exotoxiny
- **horečka skalistých hor** — poškození cévní stěny rickettsiemi, které parazitují intracelulárně v endoteliích

2.3. Deficit vitamínu C (skorbut)

- vitamin C je podřebný pro syntézu hydroxyprolinu, který je nezbytnou složkou kolagenu
- **příznaky kurděj (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 $150-300 \cdot 10^9/l$ trombocytů
 - k výraznému prodloužení krvácení dochází při poklesu pod $50 \cdot 10^9/l$
 - pod $20 \cdot 10^9/l$ dochází ke spontánním krvácivým projevům
- je provázena vzestupem hladiny trombopoetinu v plazmě — tento vzestup 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 purpře), 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, myelofýza**
 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+} , fibronectin, 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

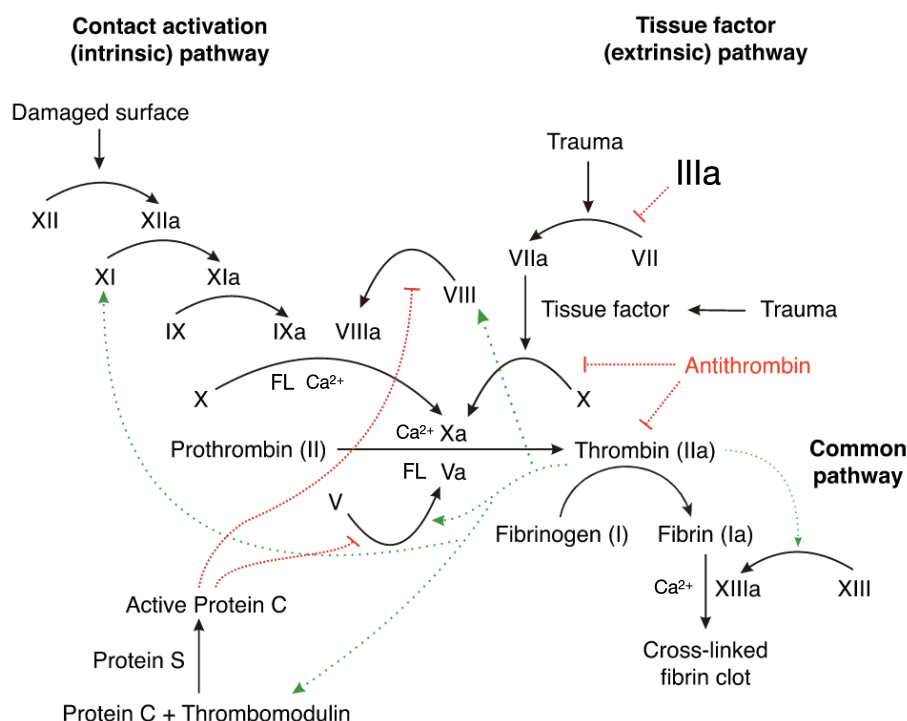
- **kys. acetylsalicylová (ASA) a NSAID ireverzibilně acetylují COX trombocytů** → inhibice syntézy TXA_2 , který je důležitý pro agregaci a degranulaci trombocytů vyvolaných ADP nebo adrenalinem
- některá ATB zapříčiňují poruchu degranulace
- selhání ledvin → zvýšení urey a kreatininu v plazmě → způsobí 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. **přeměna 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
 - narodil 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 1/3 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 faktor VIII** anebo **von Willebrandova nemoc** (homozygotní forma — v plazmě chybí vWF) + příčinou může být i **vytvoření specifických protilátek** (u hemofiliků, kterým je opakovaně podáván koncentrát 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 1/3 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 vitamínu 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 stavům**
- v játrech dochází k odstraňování aktivovaných forem koagulačních faktorů → při poškození jater je **zvýšené riziko vzniku DIC nebo systémové fibrinolýzy**

2. Nedostatek vitamínu 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 — **přírodní inhibitory koagulace** (jejich nedostatek vede k trombofilním stavům — tzn. protrombogenní)
- nedostatek — vzácný (po ATB terapii, jaterním selhání, malabsorpčních stavech, iatrogeně po kumarinové terapii) — **hypotrombinemie** (prodloužení protrombinového času) → **vyšší krvácivost**
- warfarin je inhibitor epoxidoreduktázy (= 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 stavům (+ 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**

- příčiny:
 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. Iatrogení 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 žilní trombózy a trombembolie do plic**
- známky vrozených trombofilních stavů:
 - a) žilní trombózy před 45. rokem věku
 - b) pozitivní rodinná anamnéza tromboembolických 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, Gaisbsockův 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 trombocytémie — 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, seps, 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. Paroxysmální 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 zvráždění vrstev trombu
 4. **hyalinní trombus** — v kapilárách při šoku; obsahuje pouze fibrin a trombocyty
- dělení dle velikosti:
 - A. **nástěnné** — ucpává cévu pouze částečně (typicky 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) **žilý** — 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 vazivové 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 či 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:
 - poškození cévní stěny**
 - při ateroskleróze, flebitidě či srteritidě, endokarditidě, vpichy
 - zpomalení toku krve a turbulence**
 - při imobilizaci, srdečním selhání, venostáze; aneuryzmata, fibrilace síní (turbulence)
 - změna složení krve**
 - při hyperviskózním syndromu, hyperkoagulačním složení krve
- aktivace faktorů látkami:
 - exogenními** — hormonální antikoncepce (estrogeny), endotoxiny a jiné bakteriální produkty
 - endogenními** — uvolněné z nádorů nebo z poškozených tkání (tromboplastin, mediátory zánětu)
- onemocnění s výskytem trombóz:
 - trombotická trombocytopenická purpura** — viz otázku 54
 - hyperviskózní syndromy**
 - nádory a myeloproliferační syndromy** — viz otázku 51
 - srdeční selhání** — viz otázky 79 a 80
 - paroxysmální noční hemoglobinurie** — viz otázku 47
 - hyperlipidemie, DM** — viz otázky 122-126
 - 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:
 - akutní plicní embolii**
 - vznik **chronické posttrombotické plicní hypertenze**
 - vznik **sekundární chronické žilní insuficience (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 poškození 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 zřídka 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. zvýšená 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 zřídka přechází na hluboký žilní systém
- běžnou **součástí onemocnění adenokarcinomem pankreatu, prsní žlázy, prostaty, vaječníků aj.** je **návratná migrující tromboflebitida**, která odpovídá na léčbu heparinem, ale jen málo na léčbu antagonisty vitamínu 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 $\frac{2}{3}$ 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 nejzávažnějších, 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 stavům (+ 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 konzumpci 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

- neztížitelné 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, neztížitelná 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 mikrocirkulace** — vyvolaná trombotickou bloádou 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