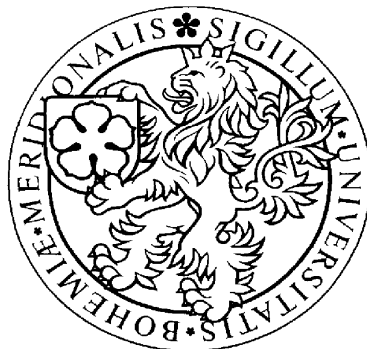


**JIHOČESKÁ UNIVERZITA  
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH  
Zdravotně sociální fakulta**



# **OBEČNÁ PATOFYZIOLOGIE**

*doplňkové texty pro posluchače kombinované formy studia  
studijního programu „Ochrana obyvatelstva“*

*studijního oboru „Ochrana obyvatelstva se zaměřením na CBRNE“*

**doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.**

**ČESKÉ BUDĚJOVICE 2007**

## 1. Obor Obecná patologická fyziologie

### 1.1. definice oboru

Obor, který se zabývá širšími zákonitostmi vzniku, průběhu a důsledků dějů, které nastávají ve vztahu k působení příčiny onemocnění. Zajímá se o průběh a dynamiku vzniku odchylek od normálních funkcí organismu. Využívá pro to všech dostupných metodik fyziologie, kliniky i molekulární biologie. Vždy vychází ze změn dotýkajících se nejen orgánu, či tkáně, ale i organismu jako celku. Významnou roli hraje uplatnění adaptačních, regulačních a obranných mechanismů a jejich poruchy.

Speciální patologická fyziologie studuje změny a děje u skupin chorob i jednotlivých nemocí s větším důrazem na reakce funkčních soustav.

Patologická fyziologie je ze své podstaty hlavně experimentální vědou, která porovnává výsledky pokusů na zvířatech, či živých tkáních s klinickými pozorováními. V posledních letech využívá i alternativních metod jako je modelování patologických dějů. Tím se stává základem (spolu s dalšími obory) tzv. vědecké medicíny.

### 1.2. Historie oboru

Za zakladatele oboru je považován **Claude Bernard (1813 – 1878)**, který v roce 1865 ve své knize **Introduction à l'étude de la médecine expérimentale** postuloval základní principy oboru. Synonymy pro patologickou fyziologii jsou - experimentální fyziologie, nebo experimentální medicína. Propojuje vědu a medicínu. Toto propojení lze nalézt již i ve starších dílech.

- ❖ **Vesalius – De humanis corporis fabrica, 1543**
- ❖ **Harvey – Exercitatio anatomica de motu cordis, 1628**
- ❖ **Leeuwenhoek – Allezijne natuurkundige Werken, 1696**
- ❖ **Morgagni – De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis, 1761**
- ❖ **Jenner – Vaccination against smallpox, 1796**

### 1.3. Zdraví

Podle obecně uznávané definice se jedná o stav úplné tělesné, duševní a sociální pohody (well being)."

Zdraví nelze definovat jako nepřítomnost nemoci.

Někdy se uvádí i termín „pozitivní zdraví“ jako zvýšená úroveň stavu zdraví jedná se o zvýšení tělesné a psychické odolnosti, přizpůsobování se, a i vytrvalosti. Této úrovně pomáhá dosahovat cíleně provozovaný zdravý životní styl včetně sportu a zvyšování psychické odolnosti.“v této souvislosti platí i přísloví „veselá mysl – půl zdraví“.

**Zdravotní stav je výsledkem multifaktoriálních dynamických interakcí zdraví a nemoci.**

### 1.4. Nemoc

Protikladem zdraví je jeho porucha (ne nemoc). Pokud stanovíme diagnózu, je to stav organismu, jemuž se říká **nemoc** (nosologická jednotka). Je to tedy patologický stav těla nebo mysli, jehož příčinou jsou změny funkcí buněk a nakonec i jejich morfologické poškození. To souvisí s poškozením tkání a orgánů. Za nemoc je někdy považován pouze takový stav, který nemocnému působí subjektivní potíže. Jak potom vysvětlit dlouhou dobu němá onemocnění jako jsou vysoký tlak, nebo některé nádory?

Z hlediska funkce lze definovat některé z nich jako správné a jiné už jako patologické, třebaže jsou bez subjektivních potíží. Co to však je normální funkce? Patologický anatom heřman Šíkl definuje nemoc jako narušení a ztrátu homeostázy, tedy selhání adaptačních mechanismů organismu vlivem nepříznivých vlivů vnějšího prostředí.

### 1.4.1. Klinická stadia nemoci

**latentní:** nemoc se klinicky nijak neprojevuje

**prodromální stadium, časná patogeneze:** objevují se první, nespecifické příznaky

**manifestní stadium, rozvinutá patogeneze:** jsou přítomné specifické i nespecifické příznaky nemoci

**rekonvalescence**

**východisko nemoci**

úplné uzdravení

neúplné uzdravení

přechod do chronicity

smrt

### 1.5. Homeostáza

Základní paradigma fyziologie

Definice: udržování stability vnitřního prostředí, které se odlišuje od prostředí zevního. Je řízena a zajišťována mnoha regulačními mechanismy. Jednotlivé subsystemy zajišťující homeostázu bývají označovány jako homeostaty. Onemocnění bývají spojena s poruchou homeostázy a snahou organismu pomocí různých homeostatů udržet alespoň základní stabilitu dějů probíhajících ve vnitřním prostředí organismu

#### 1.5.1. Původ



Francouzský fyziolog a jeden ze zakladatelů patofyziologie **Claude Bernard** (1813–1878) v roce 1860 napsal „Myslím, že jsem byl prvním, kdo obhajoval předpoklad, že živočichové mají opravdu dvě prostředí: *milieu extérieur*, v němž je organismus situován a *milieu intérieur* kde žijí součásti jeho tkání. Živý organismus fakticky neexistuje v *milieu extérieur* (atmosféře již dýchá, slaná či sladká voda), ale v tekutém prostředí tvořeném cirkulující organickou tekutinou, která obklopuje a je lázní pro jednotlivé prvky tkání;...“ „Stabilita *milieu intérieur* (vnitřního prostředí) je podmínkou svobodného a nezávislého života, všechny životní mechanismy, ať mohou být jakkoliv proměnlivé, mají jen jeden cíl udržení konstantních podmínek pro život ve vnitřním prostředí.“



Termín "**homeostáza**" byl prvně použit **Walterem Cannonem** (1871–1945) v roce 1920.

"Koordinované fyziologické procesy udržující většinu stabilních stavů (steady states) v organismu jsou tak komplexní a tak charakteristické pro živé organismy – včetně toho, že umožňují mozku a nervům, srdci, plicím, ledvinám i slezině navzájem kooperovat – proto jsem pro tyto stavy navrhl speciální označení homeostáza. Toto slovo nemá naznačovat něco daného a imobilního, tedy stagnaci. Znamená podmínky – podmínky, které se mohou měnit, a přesto jsou relativně konstantní."

D. C. Jackson, 1987:

“Homeostáza není jen jedním pro organismus optimálním kontrolním stavem, ale spíše různorodým kontinuem, které se mění podle okolností, s nimiž se živočich setkává.”

“... Vztažené hodnoty (set points) regulovaných hodnot nejsou fixní, ale mohou se... měnit v závislosti na okolních podmínkách...nebo díky měnícímu se fyziologickému stavu, či nárokům.”

## 1.5.2. Homeostaticky regulované parametry

1.5.2.1. Některé aspekty vnitřního prostředí jsou homeostaticky kontrolované

Teplota – normálně 36 – 38° C

Objem tělesných tekutin – mění se s tělesnými rozměry individua

Koncentrace glukózy – normálně 750–950 mg/l (4,4 – 6,7 mmol/l)

Množství sodíku v tělesných tekutinách – normálně 138–145 mmol/l

pH – normálně 7,35-7,45

Parciální tlak kyslíku v tepnách – normálně 100 mmHg

Parciální tlak oxidu uhličitého – normálně 35–45 mmHg

1.5.2.2. Některé hrozby ze zevního pro vnitřní prostředí jsou většinou regulovány chováním jedince

Teplota – zima nebo horko

Velká výška

Vysoký tlak

Přílišná slanost

Poranění, choroby

Mentální stres

1.5.2.3. Změny vnitřního prostředí mohou nastávat i po fyzické zátěži

Zvýšená potřeba energie – zvýšené využití glukózy

Zvýšená tvorba tepla

Zvýšená spotřeba kyslíku

Zvýšená produkce oxidu uhličitého

Zvýšená produkce kyseliny mléčné

Ztráta tekutin pocením

1.5.3. Mechanizmy, které homeostáza využívá: Negativní zpětná vazba

Její složky: Senzor, Integrátor, Efektor

příklad: domovní termostat

1.5.4. Homeostáza versus ustálený stav (Steady-State)

Homeostáza

Proces, při němž jsou hodnoty proměnných kontrolovány a chráněny všemy možnostmi těla proti změnám způsobeným zevními silami.

Steady-State

Proměnné mohou být označeny za stabilní (steady-state), pokud jejich hodnota zůstává obstojně konstantní během předpokládaného období. Proměnné, které nejsou homeostaticky regulovány (tj. tepová frekvence, dechová frekvence) se mohou dostávat do stabilizovaného stavu.

## 1.6. Důležité termíny

- **Akutní** Stav s relativně těžkými projevy, který však probíhá relativně
- **Epidemie** Nemoc objevující se náhle a postihující mnoho lidí jasně nad úroveň normálních předpokladů počtů příslušného onemocnění
- **Etiologie** Přiřazení příčin vzniku k danému fenomenu
- **Exacerbace** Relativně náhlý vzestup závažnosti choroby, nebo jejích známek či symptomů
- **Choroba** Suma odchylek od normální struktury nebo funkce kterékoliv části, orgánu, či systému nebo jejich kombinace) těla manifestující se charakteristickým souborem symptomů a/nebo známek. Její etiologie, patogeneza a prognoza mohou být známé nebo neznámé
- **Chronický** Stav, který trvá velmi dlouho
- **Interkurentní** Objevuje se v průběhu již existujícího onemocnění
- **Komplikace** Nový nebo samostatný proces, který může vzniknout sekundárně na základě změn vyvolaných původní entitou. (Bakteriální superinfekce)
- **Morfologické změny** Strukturní a s tím spojené funkční změny buněk nebo tkán, které jsou charakteristické pro onemocnění nebo významné pro diagnostický, či etiologický proces
- **Následek** Stav způsobený chorobou a po ní následující.
- **Nozologická jednotka** Zobecnění patologického stavu organismu, který je patogeneticky, etiologicky, projevy a výskytem jasně ohraničen proti jiným n.j.
- **Onemocnění** používá se jako synonymum nemoci, nebo okamžik změny stavu zdraví v nemoc
- **Pandemie** Epidemie, která postihuje velké geografické oblasti, nebo se dokonce šíří celosvětově.
- **Patofyziologie** Věda o poruchách funkcí
- **Patogen** Faktor způsobující onemocnění
- **Patogeneza** Vývoj a nebo evoluce nemoci. Popis patogenezy zahrnuje vše, co se stalo v těle od počátečního podnětu do konečného projevu onemocnění
- **Prognoza** Předpověď pravděpodobného výsledku onemocnění; výhled zotavení z nemoci povahou, známkami a/nebo symptomy daného případu
- **Rekonvalescence** Stav zotavování se po nemoci, poranění nebo chirurgickém zásahu
- **Remise** Zmírnění nebo pokles závažnosti známek a symptomů choroby. Je-li remise permanentní, říkáme, že se pacient uzdravil
- **Symptom** Subjektivně nepříjemný pocit, který může být postiženým jedincem sdělen pozorovateli. Nausea, malátnost a bolest jsou symptomy choroby.
- **Syndrom** Soubor různých známek a symptomů, které se u nemoci charakteristicky objevují pohromadě
- **Známka** Objektivně identifikovatelná odchylka způsobená chorobou. Např. horečka, zčervenání kůže a hmatatelná hmota jsou známkami onemocnění.

## 2. Poškození buňky, smrt a adaptace

### 2.1. Buňka a prostředí

Tkáně těla jsou tvořeny buňkami, kolem nich je vnitřní prostředí organismu tvořené mezibuněčnou tekutinou a mezibuněčnou hmotou. Vnitřní prostředí zajišťuje buňkám přísun živin a kyslíku a důležitých signálů (např. hormony) a odvádění produktů jejich metabolismu. Pokud vnitřní prostředí přestává plnit životní potřeby buněk, jedná se o negativní podnět.

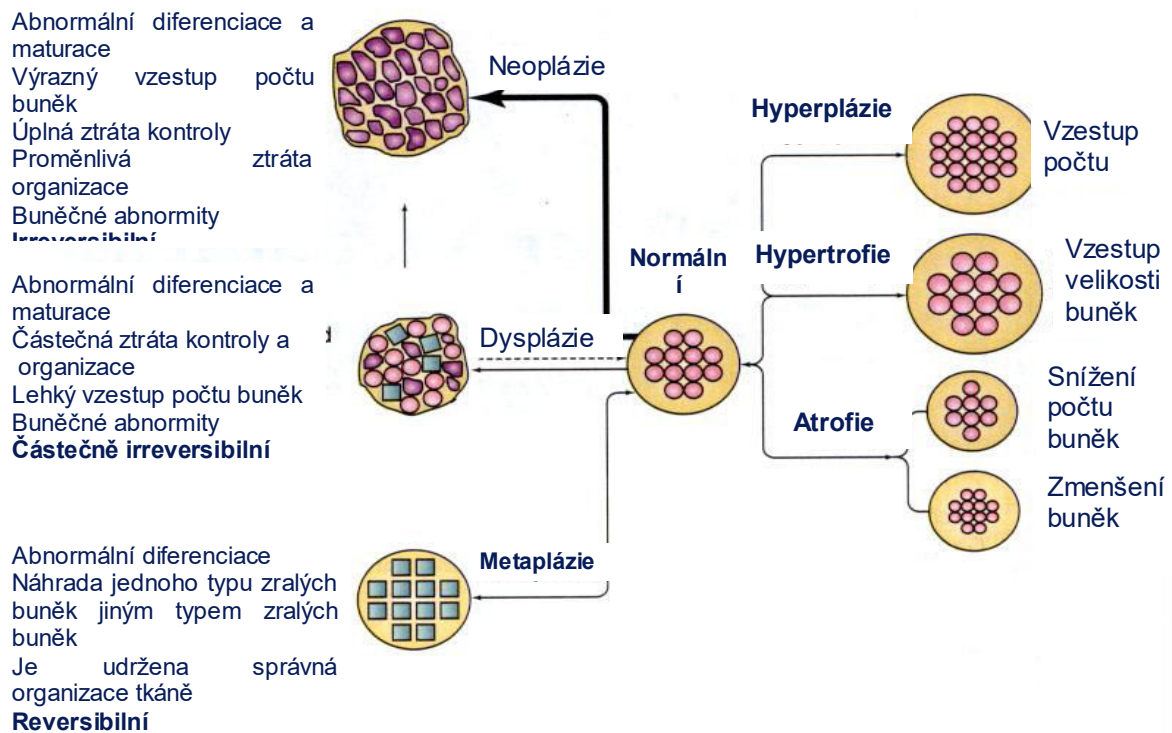
Na negativní podněty z prostředí reaguje buňka formou

a) Adaptivní odpovědi, která se může projevit jako

- Atrofie
- Hypertrofie
- Hyperplazie
- Metaplasie

b) Při závažném negativním podnět dochází k poškození buňky, které může být

- Reversibilní (vratné)
- Irreversibilní (nevratné)



Die Porth:

c) Je-li poškození irreversibilní, nastává **buněčná smrt**. K ní buňka může dospět dvěma způsoby. Je to jednak **nekróza** a jednak **apoptóza**.

## 2.2. Buněčná smrt

### 2.2.1. Nekróza

Je vyvolána poškozením, které způsobí rychlý zánik buněk.

- většinou soustředěn do určité oblasti tkáně - nekrotické buňky sousedí

Příčiny

- Nejdůležitější: náhlý nedostatek energetických zdrojů následovaný poruchou aktivních transportů (hlavně iontů) přes membrány (např. nedostatečná tvorba ATP při ischemii) to způsobí edém buněk (osmoticky) a jejich organel (mitochondrie, endoplazmatické retikulum).



- Nekoordinovaně jsou aktivovány různé intracelulární enzymy (hydrolázy, fosfolipázy, proteázy, RNázy a DNázy) → poškození proteinů (včetně membránových a nukleoproteinů) a také RNA a DNA.
- To urychlí desintegraci buňky i jádra.
- Rychle naváže mechanické poškození membrán následované smísením obsahů jednotlivých kompartmentů.
- Buněčný obsah vytéká ven, kde vyvolá klasický *zánět* okolní tkáně se všemi průvodními jevy včetně oxidativních ataků (NO) aktivovaných makrofágů.

## 2.2.2. Apoptóza (smrt sebezničením, programovaná smrt buněk)

Charakterizována

- smrštěním buněk spojeným se vznikem vakovitých výběžků povrchové membrány,
- poruchou mitochondrií (uvolňuje se z nich cytochrom c),
- degradací chromatinu a
- rozpadem DNA.

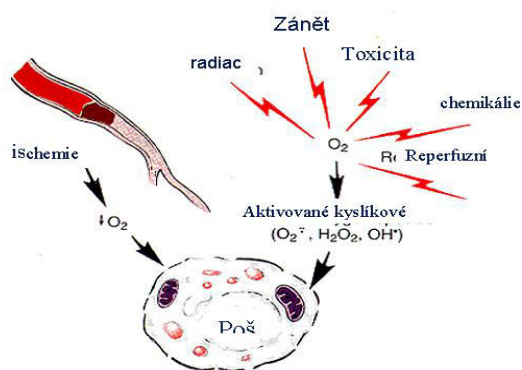
Nakonec se oddělují malé, membránou kryté částice (apoptosomy, *zde morfologická nomenklatura*), v nichž mohou být i některé funkčně intaktní organely.

V povrchové vrstvě membrány apoptosomů se ocitá fosfatidylserin, který je normálně ve vrstvě vnitřní. Zde má významnou úlohu při vazbě apoptosomů na povrchové receptory buněk, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, které je fagocytují. Fagocyty přitom uvolňují protizánětlivé cytokiny, takže apoptóza *není provázena zánětem*.

Popis apoptosomu je zde v klasické morfologické podobě;

### Molekulárně biologická charakteristika apoptosomu

Cytochrom c spolu s cytosolovým Apaf-1 (apoptose protease activating factor) a prokaspázou 9 (a některými dalšími látkami) vytvářejí iniciátorový komplex, který spolupůsobí při aktivaci skupiny efektorových kaspáz, které se přímo podílejí na likvidaci buňky. Vytvořený komplex bývá také nazýván apoptosom (srov. s předchozím)



## 2.3. Příčiny poškození buněk

Hypoxie  
Fyzikální příčiny  
Chemické látky a léky  
Mikroby  
Imunologické reakce  
Genetické vady  
Nutriční nerovnováha

## 4. Mechanismy buněčného poškození

## 2.4.1. Ischemie a hypoxie

Ischemické a hypoxické poškození

### 2.4.1.1. Reversibilní poškození

- Snížená oxidativní fosforylace
  - \* Způsobí pokles množství ATP v buňce a ten vede k
    - Vzestupu volného kalcia v cytosolu,
    - \* Snížení aktivity “sodíko/draslíkové pumpy” a tím nahromadění sodíku v buňce
    - Navazuje izosmotické zmnožení vody v buňce (intracelulární otok)
    - Posléze difúze sodíku z buňky

#### Zdroje zmnožení volného vápníku v cytosolu buňky

- \* mitochondrie
- \* endoplasmatické retikulum
- \* ze zevního prostředí buňky

#### Důsledky vzestupu kalcia v cytosolu

- aktivuje enzymy
  - \* ATPázu (enzym štěpící ATP)
    - pokles ATP
  - \* fosfolipázu (enzym štěpící fosfolipidy)
    - Snížení množství fosfolipidů
  - \* Endonukleázu (enzym štěpící nukleové kyseliny)
    - poškození jaderného chromatinu
  - \* proteázy
    - poškození buněčných membrán a cytoskeletu (jsou z bílkovin)

Při **poškození**, které je ještě **reverzibilní** lze pozorovat

- Vzestup anaerobní glykolýzy
  - \* ztráty glykogenu
  - \* hromadění kyseliny mléčné
  - \* hromadění anorganických fosfátů
  - \* pokles nitrobuněčného pH (okyselení)
- Oddělení ribosomů z polyribosomů, které vede k
  - \* omezení syntézy proteinů
- Zhoršení funkce mitochondrií
- Vzestup permeability membrán
- Rozptýlení cytoskeletu
  - \* ztráta mikroklků
  - \* tvorba „puchýřků“ na povrchu buňky
- Otoky mitochondrií, endoplasmatického retikula a celých buněk

2.4.1.2. Irreversibilní poškození je provázeno:

- Mitochondriální změny
  - \* výrazná vakuolizace
  - \* amorfni density bohaté na vápník
- Extenzivní poničení plasmatické membrány
- Výrazný edém (otok) lyzosomů



- Masivní vtékání kalcia při reperfuzi
- Kontinuální ztráta buněčných proteinů, koenzymů, ribonukleové kyseliny a dalších metabolitů
- Vytékání enzymů z buněk měřitelné v krevním séru
- poškození membrán lyzozomů
  - \* Vytékají z nich degradační enzymy
  - \* aktivace kyselých hydroláz snížením nitrobuněčného pH spojená s degradací částí buněk
- Výrazné unikání buněčných enzymů
- Vtékání makromolekul z okolí
- Hromadí se masy fosfolipidů

#### Mechanismy ireverzibilního poškození

- Fenomeny charakterizující nevratnost
  - \* Nemožnost zvrátit dysfunkci mitochondrií
  - \* Centrálním jevem jsou těžké poruchy funkce membrán
- Možné příčiny poškození membrán
  - \* progredující ztráta membránových fosfolipidů
    - aktivace fosfolipázy
    - omezená syntéza fosfolipidů
  - \* abnormity cytoskeletu
    - aktivace proteáz
    - buněčný otok
  - \* toxické kyslíkové radikály
    - po obnovení oběhu
    - produkty rozpadu lipidů
    - díky degradaci fosfolipidů
    - Detergentní účinek na membrány
- Nakonec i výrazné vtékání vápníku

#### 2.4.2. Buněčné poškození volnými radikály

##### Aktivované volné radikály kyslíku ( $O_2^-$ , $H_2O_2$ , $OH^\cdot$ ) vznikají při

ozáření  
 zánětu  
 přímé toxické působení kyslíku a dalších plynů  
 chemické látky  
 poškození při reperfuzi (obnově oběhu)  
 stárnutí buněk  
 zabíjení mikrobů fagocytujícími buňkami  
 poškození zánětemničení  
 nádorů makrofágy

- Vysoce nestabilní, extrémně reaktivní chemické látky se samotným nepárovým elektronem na vnější orbitě

##### Příklady volných radikálů

- $OH^\cdot$ ,  $H^\cdot$ ,  $O_2^-$

##### Zdroje volných radikálů

- Hydrolýza vody na  $OH^\cdot$  a  $H^\cdot$  ionizujícím zářením
- Oxidačně redukční reakce v normálních fyziologických procesech

- \* dýchání
- \* Činnost nitrobuněčných oxidáz
- \* Reakce přechodných kovů
- Metabolismus chemikálií ze zevního prostředí

#### Mechanismus poškození volnými radikály

- Peroxidace lipidů membrán
  - \* Dvojně vazby polynenasycených lipidů
- Leze DNA
  - \* Reakce s thyminem
- Zkřížené vazby mezi proteiny
  - \* sulfhydrylové můstky mezi bílkovinami

#### Degradace volných radikálů

- Jsou nestabilní a spontánně mizí
- Jejich odstraňování je urychlováno
  - \* superoxid dismutázou
  - \* glutathionem
  - \* katalázou
- Antioxidanty (vitamin E, ceruloplasmin)
  - \* Vazba nebo vychytávání

### 2.4.3. Chemické poškození

#### Mechanismy chemického poškození

- Přímá vazba s částmi buněk
  - \* Rtuť se váže na sulfhydrylové skupiny
- Konverze na reaktivní toxické metabolity
  - \* převážně postižena játra
  - \* Děje se obvykle P-450 oxidázami s různou funkcí
  - \* zahrnuje tvorbu volných radikálů
  - \* přeměna  $\text{CCl}_4$  na  $\text{CCl}_3\cdot$

#### Klasifikace toxických látek a intoxikací

anorganické (kovy, plyny, kyanidy, nitrity, ...)

organické jedy

biologické (zvířecí, rostlinné, toxiny hub, toxiny bakterií)

Tyto látky jsou buďto přírodního původu, nebo byly vyrobeny synteticky. Do organismu se dostávají dýcháním, potravou, kontaktem. Intoxikace může být náhodná individuální nebo hromadná (při katastrofách), nebo cílená v rámci trestného činu, nebo teroristického útoku. V těchto případech se jedná většinou o otravy akutní. Při otravách chronických dochází ke kumulaci látek, nebo důsledků jejich působení v organismu. Tyto otravy bývají buďto profesionální, nebo vznikají v důsledku ekologických zátěží.

Příklady

*Kadmium* ( $^{48}\text{Cd}_{112}$ )

- Způsobuje deficit vitamínu D, Ca a Zn

- Důsledky pro ženy v menopauze a multipary
  - Kostní deformity, bolesti v kloubech
  - Poškození ledvin vede k *hyperkalciurii, proteinurii a glukozourii*
  - Poškození plodnosti u mužů
- Mechanismus toxicity
  - antagonismus se Zn
  - vazba na DNA
  - soutěžení o transportéry s jinými divalentními kationty kovů
  - interakce se sulfhydrylovými skupinami.

### *Rtuť (<sup>80</sup>Hg<sub>201</sub>)*

- Vysoce toxická látka (lipofilní, volatilní - rychle se odpařuje)
  - výpary poškozují plíce
  - soli Hg<sup>+</sup> a Hg<sup>++</sup> (kalomel, sublimát, HgCl<sub>2</sub>) - GIT a ledviny
  - Historicky se používala v medicíně (dermatologie – např. léčba kožních projevů syfilis)

Vyskytlo se několik hromadných otrav:

Minamata (Japonsko) – průmysl vypouštěl do zátoky zbytky sloučenin rtuti a lidé požívali otrávené mořské živočichy. Výsledkem byla poškození CNS (ataxie), úmrtí vrozené vady

V Iráku došlo dokonce ke třem hromadným otravám mezi léty 1950 – 1970. Rtuť se dostala do potravy z obilí mořeného proti houbovým chorobám a původně určeného k osevu.

### *Olovo (<sup>82</sup>Pb<sub>207</sub>)*

Je spojeno s lidstvem odedávna – cínové nádoby, vodovodní trubky (Starý Řím i konec 19. a první polovina 20. století), olovnatý benzin, v polovině 19. stol v konzervách, barvy), akumuluje se v kostech, děti jsou citlivější; nebezpečnější jsou organické sloučeniny. Poškozuje celý nervový systém, játra, ledviny krvetvorný a reprodukční systém, GIT a imunitu.

### Imunitu

#### *Kyanidy (HCN, KCN)*

Mitochondriální jedy (blokují nitrobuněčné dýchání). Nebezpečným zdrojem je průmysl – hlavně těžba zlata (rok 2 000 Baia Mare Rumunsko).

#### *Iatrogenní otravy např. thalidomid (vrozené vady – foko- a amelie)*

*Dioxin* Seveso, Itálie

### 3. Fyzikální poškození organismu

#### 3.1. Mechanická energie

##### 3.1.1. Úrazy a poranění

Působením mechanické energie na tělo může vzniknout **úraz (trauma)** a na těle se mohou objevovat **rány (vulnus)**. Může dojít i k náhlému úmrtí. Běžným příznakem poranění je **bolest** a **ztráta krve** zevním, nebo vnitřním krvácením. Při ztrátě krve větší než je 10 - 30 % objemu (0,5 – 1,5 l) může vzniknout **traumatický (hypovolemický) šok**, který způsobí smrt postiženého. Otevřená poranění jsou často bránou vstupu infekce (nebezpečí anaerobní infekce – clostridia, vzteklna, žloutenka, AIDS). Úrazy patří mezi stresory a odpovědí je stresová reakce (hormony, adaptace...)

##### Hlavní formy poranění

Abrasio	odření
Distorsi	podvrknutí
Fractura	zlomenina
Luxatio	vykloubení
Vulnus contusum	zhmožděná rána
Vulnus lacerum	tržná rána
Vulnus morsum	pokousání
Vulnus punctum	bodná rána
Vulnus scissum	řezná rána
Vulnus sclopetarium	střelná rána
Vulnus sectum	sečná rána

##### 3.1.2. Poranění tlakovou vlnou - blast syndrom

Výbuch způsobí rychlý sled šířících se vln zvýšeného a sníženého tlaku. Ty se dostávají do otvorů těla – např. cestou zevního zvukovodu poškozují bubínek a vnitřní ucho; dostávají se do plic, kde poškozují stěny alveolů i menších bronchů. Dochází ke krvácení z plic, může vzniknout vzduchová embolie a vnitřní pneumotorax. Může dojít i k poškození žaludku a střev a to ani tak neproniknutím stlačného vzduchu ze zevního prostředí, jako působením na vzduch (plyny), které tyto orgány obsahují.

##### 3.1.3. Syndrom z rozdrčení - crush syndrom

Byl popsán v první světové válce. Vyvíjí se u zasypaných lidí (zemina, laviny, stavební materiál atp.) Stlačení a rozdrčení tkání vedou k nekrózám (i z omezení cirkulace), edémům a po uvolnění se látky z poškozené tkáně dostanou do celého těla a mohou vyvolat šokový stav s následkem smrti. Pokud postižený přežije, může dojít z ischemie ledvin během centralizace oběhu při šoku k akutní tubulární nekróze ledvin (šoková ledvina). Do ledvinových kanálků se také po poraněních může dostat hemoglobin, nebo myoglobin a za situace crush syndromu je ucpat. V lepším případě může proběhnout regenerace.

##### 3.1.4. Kompartmentový syndrom

Pokud tlak (intersticiální tlak) ve svalech (kompartment svalů, prostor svalů) je vyšší než tlak v kapilárách (hlavně při otoku po úrazu nebo po operaci), je omezen průtok krve svalem. Důsledkem je porucha funkce nervů a svalů spojená s prudkou bolestí a svalovou slabostí. U neléčeného stavu mohou vzniknout nekrózy, posléze i systémové komplikace a šok.

##### 3.1.5. Poruchy vyvolané rytmickými změnami tlaku

K poškozením tlakovými vlnami by se správně měly počítat i důsledky **hluku a ultrazvuku a vibrací**, které jsou na rozdíl od výbuchů a zvuků přenášeny na tělo přímo z jiného tělesa a nikoliv vzduchem.

### 3.1.5.1. Vibrace

Většinou jsou součástí profesionálního zatížení (sbíječky, pily a další stroje a nástroje). Důsledkem dlouhé expozice bývají změny tonu drobných cév (spazmy) v akračních oblastech horních končetin (prsty). To vede ke zvýšené citlivosti na chlad, ischemickým bolestem a následně k trofickým změnám kůže a svalů. Tento stav je svým průběhem i důsledky blízký vrozenému **Raynaudovu syndromu**. U lidí vystavených vibracím bývá někdy popisován časnější nástup osteoporózy. Kostním vedením se vibrace mohou též přenášet na vnitřní ucho a poškozovat jej. Otázka jejich přenesení do CNS s důsledkem vzniku neuróz a hypertenze je stále otevřená.

### 3.1.5.2. Hluk

Tlakové změny o frekvenci 16 Hz - 20 kHz (vnímání vyšších frekvencí se s věkem snižuje) přenášené vzduchem vnímá lidské ucho jako zvuky. Pokud zvuky působí dlouho nebo jsou silné (intenzita nad 50 dB) vnímáme je již jako rušivý hluk, mohou poškozovat vnitřní ucho (vláskové buňky, porucha sluchu). Je známo, že dlouhodobá expozice hluku vede i ke změnám funkce CNS a vegetativního nervového systému (neurovegetativní labilita, hypertenze). Náhlý a intenzivní zvuk může vyvolat sluchový úraz – těžké poškození vláskových buněk, které je často nevratné. Nestačí se totiž aktivovat ochranné reflexy sluchové, které snižují amplitudu kmitání sluchových kůstek a tím intenzitu zvuku přenášeného do vnitřního ucha. Při delším vystavení hluku (kovárna, diskotéka apod.) dochází totiž ke kontrakci m. stapedius a m. tensor tympani. Tento stav po ukončení expozice hluku chvíli přetrvává (dočasné „ohlušení“ po odchodu z hlučného prostředí).

### 3.1.5.3. Ultrazvuk

Zvuky o frekvenci nad 18 kHz již nejsou lidským uchem vnímány. Jeho velmi vysoké intenzity poškozují buňky a tkáně. Poškození je dáno jednak působením mechanickým a jednak přeměnou energie na teplo. Živá tkáň reaguje na ultrazvuk vznikem **kavitací**, což jsou mikroskopické dutinky v buňkách. Mohou též vznikat i volné radikály. Nízké intenzity jsou bezpečné a využívají se k diagnostice (ultrasonografie).

## 3.2. Poškození vysokými a nízkými teplotami

Podstatnou stavební složkou organismu jsou bílkoviny. Jimi jsou i enzymy, které zajišťují mnohé jeho životně důležité funkce. Jejich teplotní optimum (rozmezí teplot, v němž nejlépe pracují) se pohybuje kolem 37° C. Při překročení mezních teplot (hlavně směrem k vyšším teplotám) je jejich funkce zastavena většinou nevratnou denaturací (změna struktury bílkovin). Nízké teploty nepoškozují bílkoviny, ale snižuje se aktivita enzymů a při teplotách pod 0° C dochází k mrznutí s možnou tvorbou krystalů, které poškozují strukturu buněk (některé ryby mají v těle specifické látky zabráňující krystalizaci a chránící buňky při tání, takže jejich tělesná teplota může klesnout poměrně hluboko pod bod mrazu). Je nutné rozlišovat přehřátí nebo podchlazení celého těla od místních působení tepla (popálenina – combustio) nebo chladu (omrzlina – congelatio).

### 3.2.1. Popáleniny

Příčinou popálenin je působení teploty poškozující tkáň. Zdroje tepelné energie, které mohou způsobit popálení jsou různé. Pro hodnocení závažnosti popálenin je rozhodující jejich rozsah (většinou uváděný v procentech povrchu těla), stupeň poškození tkáň (I a IV) a také jejich lokalizace. Popáleniny jsou vždy spojeny se zánětem a všemi jeho projevy. Mohou být vstupní branou infekce (možnost vzniku sepse). Při větším rozsahu je odhalení hlubších vrstev spojeno se ztrátami tekutin (možnost šoku, poškození ledvin). Pro prognózu popálenin je důležitý i věk postiženého, jeho zdravotní stav a eventuelní komplikace.

Nebezpečné může být popálení dýchacích cest a eventuálně nadýchání se produktů spalování (dým, CO, kyanidy a další otravné látky).

### **3.2.1.1. Popis jednotlivých stupňů závažnosti popálenin**

#### **I.° (combustio erythematosa)**

Povrchové poškození epidermis s povrchovou nekrózou a projevy zánětu (tumor, calor, dolor, rubor a functio laesa viz). Hojí se bez následků

#### **II.° (combustio vesiculosa)**

Dělí se na podstupně:

- a) povrchový - poškozují pouze epidermis, ale do větší hloubky než předchozí.
- b) Hluboký – zasahuje do dermis. Objevují se výraznější otoky a subepidermální puchýře a zánět. Hojení někdy (i pigmentovanými) jizvami.

#### **III.° (combustio escharotica)**

Dělí se na podstupně:

- a) dermální – postihuje jen kůži
- b) subdermální – postihuje i podkožní tkáň (dokonce i kosti), kromě všech uváděných důsledků vznikají i příškvary.

Hojí se jizvami – mnohdy keloidními.

#### **IV.° (carbonisatio)**

Zuhelnatění tkání

### **3.2.2. Omrzliny**

Působením chladu, nebo mrazu dochází nejdříve k vazokonstrikci a později k vazodilataci, která je spojena s cyanózou, hypoxií a bolestí. Posléze vzniká úplná necitlivost kůže. Objevují se puchýře a zánět.

### **3.3. Úrazy elektrickým proudem**

Elektrický proud působí na lidské tělo na základě své intenzity a napětí, toho, zda je střídavý (AC, roli hraje i frekvence) nebo stejnosměrný (DC), jak dlouho působí, jaké mají tkáň těla odpor (včetně povrchového odporu kůže – mokré ruce) a kudy proud prošel tělem.

Proud prochází tělem cestou nejmenšího odporu – krev v cévách, svaly a nervy. Díky principu funkce srdce a nervového systému, kde je velký podíl elektrochemických dějů, jsou tyto životně důležité orgány v největším ohrožení – zástava a fibrilace komor, bezvědomí, křeče, zástava dechu.

Vzhledem k odporu tkání se velká část proudu mění při průchodu tělem v teplo – vznikají i těžké popáleniny

### 3.4. Elektromagnetické záření

Elektromagnetické vlny (šíří se rychlostí světla) mají elektrickou a magnetickou složku, jejich energii přenášejí fotony. Frekvenční rozsah (vlnová délka) tohoto vlnění je extrémně široký s charakterizované.

Využití	frekvence	vlnová délka
<b>Rádiové vlny</b>		
Dlouhé vlny	150 – 300 kHz	2 km – 1 km
Střední vlny	500 – 2 MHz	600 m - 150 m
Krátké vlny	6 - 20 MHz	50 m – 15 m
FM rozhlas	60 - 100 MHz	5 m - 3 m
TV pásma	50 MHz – 12,5 GHz	6 m - 24 mm
Mobilní telefony	0,9 a 1,8 GHz	330 a 165 mm
Mikrovlny a radar	0,3 – 1000 GHz	1 m - 300 $\mu$ m
<b>Světlo</b>		
Infračervené	$10^{12} - 3,9 \cdot 10^{14}$ Hz	300 nm - 760 nm
Viditelné	$3,9 \cdot 10^{14} - 7,8 \cdot 10^{14}$ Hz	760 nm – 380 nm
Ultrafialové	$7,8 \cdot 10^{14} - 3,0 \cdot 10^{16}$ Hz	380 nm – 10 nm
RTG, $\gamma$ a kosmické paprsky	$> 3 \cdot 10^{16}$ Hz	$< 10$ nm

Zjednodušeně lze říci, že čím kratší je vlnová délka elektromagnetického záření, tím větší je pravděpodobnost jeho přímého působení na organismus. Na organismus má vliv záření, které je tkáněmi organizováno.

#### 3.4.1. Rádiové vlny

Většinou tělem procházející. Pokud je použit zdroj v těsné blízkosti těla dochází zachycením vln k ohřátí organismu (tkání). Tento jev se terapeuticky využívá jako **krátkovlnná diatermie** při rehabilitačních zásazích (bolesti, svalové kontraktury atp.).

V blízkosti silných vysílačů byly pozorovány některé nespecifické příznaky hlavně v psychické oblasti a zvýšená únavnost. U elektromagnetického vlnění vznikajícího kolem vedení vysokého a velmi vysokého napětí existují přesné normy, v jaké vzdálenosti od nich mohou vznikat lidská sídla. U vysílačů je to řešeno tvarovou úpravou vyzařovaného pole.

#### 3.4.2. Infračervené záření

Jedná se o záření přenášející hlavně tepelnou energii. Může způsobovat spáleniny. Pokud se jedná o nižší intenzity, může se projevit i chronická expozice. Typickým příkladem je zákal oční čočky u pracovníků v horkých provozech (taviči, skláři).

#### 3.4.3. Mikrovlny

Teplo přenášejí i o něco delší vlny tvořené hlavně v mikrovlnných troubách. Tyto vlny jsou absorbovány hlavně v hlubších vrstvách, takže postižený necítí varovné teplo. Naštěstí jsou tyto přístroje proti úniku vln do prostředí zabezpečeny (Faradayova klec). Z hlediska poškození organismu není u radaru důležitý jen celkový výkon, ale šíře paprsku, do kterého je soustředěn.

#### 3.4.4. Viditelná část spektra



Zrakem přijímáme velkou část informací z okolního světa. V oku jsou pro tuto aktivitu specializované receptory. Intenzivní světlo může tyto receptory v retině nenávratně poškodit.

#### **3.4.5. Ultrafialové světlo**

Podle vlnové délky a účinku se dělí na: C (100 – 280 nm); B (280 – 315 nm) a A (315 – 380 nm). Velká část nejškodlivějšího C je zachycována atmosférou, čili ze slunce se na povrch země dostává B a A. To umožňuje tvorbu vitamínu D a opalování (je spojeno s lehkým zánětem kůže a změnou lokalizace melaninu). Nadměrné slunění vede až k povrchovým spáleninám a opakované vystavování slunci je prokázaným výrazným rizikovým faktorem vzniku zhoubného nádoru kůže maligního melanomu.

Doporučené zdroje: internetové stránky Ústavu patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika, Košice

## 4. Bolest

Nepříjemná sensorická a emocionální zkušenost spojená s aktuálním nebo hrozícím poškozením.

Bolest má více složek: nocicepci ;vnímání; utrpení; chování.

V kůži jsou receptory pro bolest umístěny v epidermis jako holá nervová zakončení, reagují také na teplo. Důležitým membránovým receptorem na těchto zakončeních jsou receptory pro kapsaicin (látka obsažená v pálivých paprikách).

Bolestivé vjemy mohou vznikat na základě poškození tkání různého druhu – úrazy, popáleniny, omrzliny, ischemie, tlak. Mohou však vznikat i přímo v centrálním nervovém systému – trigeminální bolest, thalamická bolest.

### 4.1. Proces

Transdukce: Bolestivé podněty jsou na sensorických zakončeních nervů přeměněny na salvy akčních potenciálů.

Transmise: Propagace těchto akčních potenciálů do míchy a jejich další šíření sensorickým systémem do primárních projekčních oblastí mozku

### 4.2. Složky

Primární smyslové aferentace – do páteřní míchy

Vzestupné přepojovací neurony – z míchy do mozkového kmene / thalamu.

Thalamokortikální projekce

Modulace: přenos bolestivých vjemů je modifikován.

Percepce: transdukce, transmise a modulace interagují při tvorbě subjektivní emoční zkušenosti bolesti z afektivně – motivačního pohledu. Bolest vždy přináší něco nepříjemného a vybízí k úniku

### 4.3. Jevy spojené s nocicepcí vznikající po poranění

Lewisova odpověď:

Intenzivní vazodilatace

Místní otok (obkružující)

Sekundární vazodilatace (vzplanutí)

### 4.4. Klíčová slova

hyperesthesie – snížený práh pro nebolestivou stimulaci

sensitizace - snížený práh pro bolestivou stimulaci

primární hyperalgesie – výraznější bolest při bolestivé stimulaci

sekundární hyperalgesie - snížený práh, výraznější bolest v sousedních, neporaněných oblastech – pravděpodobně sekundárně k senzitivaci C polymorfonukleárů, označované jako neurogení zánět

#### 4.5. Přenos bolesti z hlubokých tkání

##### Kosti

Okolo periostu vytvářejí pletě nervová vlákna Ad a C. Kost sama včetně dřene nemá nocicepční vlákna a z hlubokých tkání je nejméně citlivá na bolestivé podněty.

##### Viscera

- Ad, C-vlákna – nejsou součástí autonomního nervového systému
- necitlivá vůči řezání, pálení, štípání
- citlivá na kroucení a rozepětí (distense)

#### 4.6. Modulace nocicepce:

Hypothalamus	periventriculární tkáň
Mesencephalon (opioidní)	periaqueductální šedá hmota
Pons (noradrenalin)	dorsolaterální tegmentum
Medulla oblongata (serotonin)	rostromedulární prodloužená mícha
Páteřní mícha	retikulospinální dráha, dorsolaterální provazec
Laminy I, II, V	

Opioidy (látky podobné opiátům, ale tvořené organismem) působí přímo na CNS. Působí zčásti aktivací descendentních antinociceptivních drah. Supraspinální opioidy zvyšují míšní hladiny noradrenalinu a serotoninu a jejich účinek může být omezen intraspinální aplikací antagonistů serotoninu a noradrenalinu

Na vnímání bolesti se ještě podílejí NMDA receptory pro glutamin, Kyselina gama amino máselná (GABA), prostaglandiny a.j.

Bolest je normální fyziologický projev. Nadměrná bolest je vážným klinickým problémem. Může vznikat centrálně (mícha, mozek) nebo periferně – periferní nervy a receptory.

#### 4.7. Periferní neuropatie a neuralgie

##### Definice

**Neuralgie:** bolest v distribuční oblasti příslušného nervu (nebo nervů). Tento termín má být primárně používán pro nezáchvatovou bolest.

**Neuropatie:** porucha funkce, nebo patologická změna nervů.

**Mononeuropatie:** zahrnuje jeden nerv

**Mononeuropathia multiplex:** zahrnuje více nervů

**Polyneuropatie:** zahrnuje symetrické nebo bilaterální nervy

**Neuritida:** zvláštní typ neuropatie spojený se zánětem.

**Klasifikace** – podle předpokládané příčiny (diabetická, tlaková), nebo podle anatomické lokalizace (interkostální neuralgie)

## 5. Obecná patofyziologie krve

Krev je červená neprůhledná tekutina, tvořená krevní plazmou a krvinkami. Procentuální podíl krvinek na objemu krve (hematokrit) je u zdravých dospělých mužů obvykle  $45 \pm 6\%$  a u žen  $40 \pm 6\%$ . Objem krve v krevním řečišti (normovolémie) u zdravého dospělého je 7–10 % (4,5 – 6 l) celkové hmotnosti zdravého organismu. Snížení (zvýšení) objemu krve se nazývá hypovolémie (hypervolémie). Příčinou těchto změn může být změna objemu plazmy, krvinek (červených) či obou.

Systém krevních buněk není morfologická, nýbrž funkční jednotka. Na změny zevního prostředí reaguje jako jeden orgán.

To vysvětlují:

- endokrinní regulace a
- cirkulace krvetvorných kmenových buněk schopných proliferace v periferní krvi.

### 5.1. Krvetvorba

V krvetvorné kostní dřeni mají pluripotentní kmenové buňky schopnost sebe sama reprodukovat – udržují tak svou existenci po celou dobu života jedince. Determinované kmenové buňky jsou diferencovanější a mají omezenou schopnost sebe reprodukce. Odpovídají za aktivitu jednotlivých řad v rozmezí dnů nebo týdnů. Podsystemy myelopoéza a lymfopoéza reagují v postnatálním období samostatně.

Poruchy funkce tedy postihují buď myeloidní, nebo lymfatický subsystém – většina nádorových procesů postihujících hemopoézu vykazuje myeloidní nebo lymfatické diferenciační znaky.

Při různých postiženích nebo se může snižovat nebo zvyšovat počet jednotlivých typů krvinek (kvantitativní změny) nebo se tvoří změněné typy krvinek (kvalitativní změny). To (bez ohledu na příčinu) může způsobit aktivaci podobných kompenzačních a adaptačních reakcí a tedy i klinickým příznakům,

### 5.2. Anemie

Červené krvinky jsou tvořeny myelopoetickým systémem. Jejich nejdůležitější funkcí je přenos kyslíku z plic do tkání a oxidu uhličitého z tkání do plic. Jejich poruchy jsou nejvíce spojovány s poruchou transportní funkce.

#### 5.2.1. Definice anemie

Pokles počtu erytrocytů v litru krve, nebo pokles koncentrace hemoglobinu v krvi na úroveň nižší než je potřebná pro fyziologický průběh oxidací ve tkáních.

! Anemie nesouvisí jen se změnou počtu buněk!

##### 5.2.1.1. Anemie (primární)

Změny v počtu buněk je třeba interpretovat jako změny buněčné kinetiky. Proto krátce trvající porucha tvorby buněk vyústí v **neutropenii**, ale ne v anemii; naopak ztráta buněk při krvácení vyvolá **anemii**, ale ne **leukopenii** nebo **trombocytopenii**. Toto úzce souvisí s dobou života krvinek

Anemie z poruchy tvorby erytroblastů mohou být podmíněny buněčně nebo humorálně.

**Eytropoetické aplazie** příčina: snížení nebo chybění diferenciací pluripotentních hemopoetických kmenových buněk

- aplastická anemie,
- akutní leukemie a
- myelodysplazie

**Ze snížení počtu erytroblastů**

- vrozené (Blackfanova-Diamondova anemie)
- získané
- přechodné formy (parvoviry, u chron. hemolyt. nemocí)

Chronické izolované aplastické anemie (PRCA- pure red cell aplasia) - odpovědné patologické imunitní reakce při jiných onemocněních (koincidence s thymomy, kolagenozy, myastenia gravis ...).

**Další příčina nedostatek erythropoetinu.** U předchozích anemií – zvýšená koncentrace erythropoetinu v plazmě, při renálních anemiích (těžších formy renální insuficience, oboustranná nefrektomie) je snižena.

### 5.2.1.2. Sekundární anemie

Při chronických zánětlivých onemocněních – nedostatečný vzestup erythropoetinu a interleukiny IL-1 a IL-6 tlumí proliferaci erythropoetických kmenových buněk.

**Poruchy vyzrání buněk.** Anemie vyvolaná neefektivní erythropoézou.

**Hereditární** (kongenitální sideroblastické a dyserythropoetické anemie, talasemie a některé hemoglobinopatie). Parametry celkové erythropoézy jsou zvýšeny (jako u hemolytických anemií), počet retikulocytů, jako ukazatel efektivní erythropoézy, naproti tomu zvýšen není (nebo jen nedostatečně)

**Získané – megaloblastické anemie.** (porucha syntézy DNA – buněčné systémy s rychlým obratem). Erytroblasty jsou větší a bohatší na hemoglobin. Větší variabilita v buněčné velikosti a v podobě buněk

#### Mikrocytární anemie

Z porušení syntézy hemoglobinu (porucha kterékoliv ze 3 složek molekuly hemoglobinu)  
Železo

- anemie z nedostatku železa
- mikrocytární anemie při poruchách distribuce železa. (Při chronických infekcích nebo revmatických onemocněních a při nádorech, obzvláště při Hodgkinově chorobě, je v makrofázích železo vázáno pevněji)

**Poruchy syntézy hemoglobinu** (v tomto případě hemu) - hereditární sideroblastické anemie – enzymové defekty syntézy hemu

Poruchy syntézy globinu – talasemie dědičné – na rozdíl od hemoglobinopatií nemají strukturně abnormálních peptidové řetězce. Poruchy na chromosomu 16 ( $\alpha$ -talasemie) nebo 11 ( $\beta$ -talasemie). Thalasaemia minor; thalassaemia intermedia a thalassaemia maior.

#### Hemolytické anemie

a) Jako následek defektů erytrocytů nebo změn v jejich prostředí, nebo jejich krátká životnost (i jen několik dnů). Je kompenzačně zvýšena tvorba erytrocytů. Normálně a většinou i při zvýšené eliminaci erytrocytů je hemolýza převážně extravaskulární (po jejich fagocytóze makrofágy kostní dřeně, sleziny a jater) a malé množství volného plazmatického hemoglobinu je vázáno na haptoglobin. Při intravaskulární hemolýze (hemolytické posttransfuzní příhody – mnoho volného hemoglobinu) nestačí vazebná kapacita haptoglobinu – hemoglobinemie a hemoglobinurie nebo methemoglobinurie (-až akutní selhání ledvin).

**Korpuskulární anemie** – jsou defekty vlastností erytrocytů.

**Extrakorpuskulární** ze získaných změn jejich prostředí

#### Membránopatie.

Hereditární sférocytóza úbytek nebo funkčním defekt spektrinu (membránový protein významný pro stabilitu cytoskeletu)

#### Nedostatečná enzymová výbava.

- glykolýza a hexózonofosfátový zkrat.
- Dědičná nesférocytární hemolytická anemie.

- Hemolýza z nedostatku glukózo-6-fosfátdehydrogenázy – rozšířena v pásmu zeměkoule s výskytem malárie. Gen se nachází na X-chromosomu
- Paroxysmální noční hemoglobinurie je jediná získaná korpuskulární hemolytická anemie. Somatická mutace jedné kmenové buňky. Erytrocytům z ní pocházejícím (i granulocytům, monocytům a trombocytům) chybí ochranné membránové proteiny.

### **Mechanická hemolýza.**

#### **Imunohemolytická onemocnění.**

- chronické autoimunohemolytické anemie
- chronické onemocnění s chladovými aglutininy

## **5.3. Imunita**

### **5.3.1. Bílé krvinky (leukocyty)**

Poruchy bílých krvinek a produkce protilátek v souvislosti s ochranou organismu spadají do samostatného oboru imunologie

Imunitní systém je funkční systém reagující na zevní antigenní podněty tvorbou specifických protilátek (humorální imunita), anebo specifickými leukocyty (buněčná imunita). Je tvořen primárními lymfatickými orgány – kostní dření a thymem (diferenciace B- a T-lymfocytů) a sekundárními lymfatickými orgány – lymfatickými uzlinami a slezinou.

Důležitými součástmi jsou i lymfatické tkáně gastrointestinálního traktu (Peyerovy plaky, hltanová a patrová mandle – GALT). S bronchiální (BALT) a slizniční lymfatickou tkání (MALT) chrání proti zevní infekci. K imunitnímu systému patří i humorální složky (cytokiny, systém komplementu) a buněčné elementy periferní krve.

Patogeneze postižení imunitního systému je pochopitelná z různých reakcí podílejících se na obraně proti původcům onemocnění a v patogenezi zánětlivých onemocnění.

### **5.3.2. Autoimunitní reakce**

Mechanismy zánětu související s patologickými reakcemi imunitního systému byly původně nazývány stavy přecitlivělosti nebo hypersenzitivní reakce.

Anafylaktická reakce I. typu je vyvolána především mediátory žírných buněk senzibilizovaných protilátkami třídy IgE.

Cytotoxická hypersenzitivní reakce II. typu je vyvolána protilátkami třídy IgG a IgM.

Imunokomplexová reakce III. typu je charakterizována ukládáním imunitních komplexů.

Reakce IV. typu je hypersenzitivita zprostředkovaná T-buňkami a makrofágy.

### **5.3.3. Vrozené a získané defekty imunity**

Poruchy imunity mohou být vrozené (primární) nebo získané (sekundární). Souvisí s postižením T- nebo B-buněk, fagocytózy nebo komplementu. Vrozené defekty vycházejí z poruch diferenciace při dozrávání kmenových buněk v imunokompetentní buňky nebo v enzymovém defektu. Sekundární poruchy imunity jsou přímým nebo nepřímým důsledkem jiných onemocnění. Příčinou mohou být viry, jako např. u neznámějšího oslabení imunity AIDS, nebo hematologická systémová onemocnění, jako např. mnohočetný myelom.

## **5.4. Trombocyty**

Samostatná porucha tvorby krevních destiček je poměrně vzácná, většinou bývá spojena s poruchami ostatních krevních elementů – většinou se jedná o pancytopenie, které mohou být způsobeny i zevními faktory jako je radiace.

Dalším důvodem vzniku trombocytopenie je poškozování, nebo zvýšená spotřeba trombocytů.

## 5.5. Krvácení – krvácivé stavy

Na zástavě krvácení se podílejí nejen krevní destičky, ale i součásti krevní plazmy označované jako koagulační faktory.

Vstupní vědomosti: co to je?

Hemostáza, hemokoagulace, faktory, průběh; vyšetření (krvácivost, srážlivost, APTT, Quick, Rumpel-Leede, množství trombocytů a fibrinogenu

Antikoagulační prostředky a jejich použití)

## Patofyziologie

Krvácivé stavy – abnormální pohotovost ke krvácení (spontánnímu nebo pouřazovému). Porucha zástavy krvácení (hemostáza: cévy + destičky + faktory krevního srážení) způsobí krvácení při sebemenším poranění, které může vzniknout i při pro zdravého člověka běžném pohybu.

## 5.6. Hemostáza – udržuje proudící krev v tekutém stavu a v uzavřeném cévním systému.

Udržení krve v tekutém stavu v uzavřeném cévním systému je nutně souhrou více aktivit – krev se nemá srážet (**hemokoagulace**), pokud toho není zapotřebí, aby zůstala v uzavřeném systému cév. Pokud se systém otevře, sám se snaží uzavřít (**vazokonstrikce**) a krev „rozpozná“ otevření cévního systému (poranění) a začne se srážet (koagulovat). Musí existovat systém, který zabraňuje náhodné koagulaci, který ji včas zastaví a který po zhojení zátky začne rozpouštět.

**5.6.1.** Systémy, které se na tom ve vzájemné interakci podílejí:

Cévy; trombocyty; koagulační; fibrinolytický, komplement; kininy; inhibitory všech předcházejících

**5.6.2.** Hemostáza probíhá v následující sekvenci:

cévní spasmus

vznik destičkové zátky

krevní srážení tvořící fibrinovou sraženinu (zátku)

retrakci zátky

rozpuštění zátky (fibrinolýza)

## 5.7. Krvácivé stavy

**5.7.1. podle poruchy některého z mechanismů hemostázy**

trombocytopenie a trombocytopenie

vaskulopatie

koagulopatie

konsumpční koagulopatie

### Příznaky

**petechie** – drobná tečkovitá kožní krvácení

**purpura** – objevení se červených nebo purpurových skvrn na kůži, které jsou způsobeny krvácením, drobné skvrnky jsou petechie, větší ekchymózy.

**hematom** – rozsáhlý uzavřený krevní výron v hlubších tkáních (podkoží, svaly)

**ekchymóza** – větší červená skvrna na kůži způsobená krvácením

**sugilace** – 2 – 4cm velká plošná krevní podlitina

**sufuze** – rozsáhlejší, splývající krvácení do kůže

Petechie a zvětšení sleziny, jater a nebo zvýšená elasticita kůže



## **5.7.2. Krvácivé stavy podle patogeneze**

### **5.7.2.1. Koagulační poruchy**

Z nedostatku fibrinogenu; protrombinu; faktorů II.,VII., X. XI., XII., XIII.; faktoru VIII.; faktoru IX.

Ze zvýšené fibrinolýzy

### **5.7.2.2. Poruchy trombocytů**

esenciální trombocytopenie; symptomatické trombocytopenie; trombocytopatie; trombastenie

### **5.7.2.3. Poruchy cévního systému**

Ohraničené a celkové

**5.7.2.4.** Poruchy hemostázy spojené s poruchou ledvin, jater, endotelu a dalších.

## 6. Otoky - edémy.

Základní vstupní znalosti: Význam a rozdělení tělesných tekutin. Řízení celkového objemu tělesných tekutin, hormony a mechanismy, které se zde účastní. Regulace intersticiálního objemu tekutin (kapilární filtrační tlak, koloidně osmotický tlak plazmy, koloidně osmotický tlak intersticia). Hydrostatický tlak, jeho význam. Lymfatické cévy, stavba, význam.

### 6.1. Vznik:

6.1.1. při zánětu – je lokalizovaný, bolestivý, zarudlý a teplý

6.1.2. nezáznětlivý – na vzniku se mohou podílet různé mechanismy

- a) zvýšený cirkulující objem (změna koncentrace elektrolytů a objemu vody)
- b) zvýšený hydrostatický (intravaskulární) tlak (obvykle převažuje nad tlakem v intersticiu)
- c) snížený onkotický tlak
- d) poškození cévní stěny
- e) poškození mízních cév
- f) „tkáňový činitel“

**Patogeneza je většinou kombinovaná**

### 6.2. Dělení otoků

**6.2.1. Z poruchy elektrolytového metabolismu:** nevýrazná závislost na poloze těla, snížené vylučování elektrolytů (hodnoty v séru téměř normální). Porucha rovnováhy elektrolytů vede k zadržování vody, zvětšuje se cirkulující objem.

- a) **primární a sekundární hyperaldosteronismus** (srdeční nedostatečnost, jaterní selhání...)
- b) **předávkování deoxykortikosteronů** (snížené vylučování  $\text{Na}^+$ , deplece  $\text{K}^+$ )
- c) **hypokalemické otoky** (hypokalémie např. z abusu projímadel)
- d) **renální poruchy vylučování  $\text{NaCl}$**  - (glomerulonefritidy, poruchy tubulárních transportů)

**6.2.2. Ze zvýšení hydrostatického (intravaskulárního) tlaku:** závisí na poloze těla, beze změn krevního séra, časté žilní městnání

- a) **lokální městnání** (varixy, tromboflebitida)
- b) **městnavé otoky DK** v těhotenství, při tumoru v malé pánvi
- c) **vadné nebo chybějící žilní chlopně**
- d) **hemodynamická srdeční nedostatečnost**
- e) **obezita** - poruchy odtokových poměrů

**6.2.3. Ze sníženého onkotického tlaku (hypoproteinemický):** minimálně vázán na změnu polohy těla, hypoproteinemie. Příčiny: snížený příjem nebo tvorba bílkovin, zvýšené ztráty plazmatických bílkovin.

- a) **nefrotický syndrom** výrazně snížená plazmatická koncentrace bílkovin, těžká proteinurie, otok hlavně v oblasti očí, ... řídké podkožní vazivo
- b) **jaterní onemocnění** – snížená tvorba plazmatických bílkovin, a současně poškozená degradace steroidů – sekundární hyperaldosteronismus
- c) **otoky z malnutrice, hladu** - snížený přívod bílkovin, porucha vstřebávání AK → snížení hladiny plazmatických bílkovin → otoky (pravděpodobně současně poškození cév)
- d) **otoky při kachexii** – (tumory, tbc) stejný mechanismus
- e) **otoky při těžkých popáleninách** – ztráty bílkovin
- f) **beri-beri**

- g) **onemocnění trávicího traktu** – zánět žaludku a střev (gastroenteritidy, sprue, colitis ulcerosa - ztráty bílkovin) benigní a maligní tumory (střevní polypóza, polypoidní gastritis)

### 6.2.3. Z poruch cévní stěny (kapilár)

- a) **nefritické otoky** ( v 1. stadiu) - poškozením kapilár v ledvině  
b) **alergické otoky** - prchavé. Náhlý začátek na některé části těla. Eosinofilie.  
c) **otoky při neurologických afekcích** - poruchy inervace cévní stěny způsobují prostupnost kapilár. Většinou na jedné končetině, bývají trofické změny kůže.

### 6.2.4. Z porušeného odtoku lymfy – lymfedémy\_o. většinou lokalizované, elefantiáza

- a) **primární lymfedém** - **chronický otok, většinou vrozený**  
b) **nespecifická lymfangiitis**  
c) **otok při tumorech** - mizní uzliny zablokované nádorovými buňkami  
d) **lokální záněty** - (filarióza, opakovaný erysipel)

### 6.2.5. Nejasného mechanismu vzniku

- a) **myxedém** - při hypotyreóze, většinou po strumektomii. Změněné podkožní vazivo.  
b) **cyklické otoky** – závislé na menstruačním cyklu., hormonální vlivy- estrogény.  
c) **Otok jako příznak vysokohorské nemoci** – vzácně, většinou otoky obličeje.

## 6.3. Speciální otoky

Otok mozku, plic, o. vznikající transsudací do tělesných dutin

## 7. Poruchy zásobování krví

Nejčastější příčina vážného ohrožení zdraví a života

### 7.1. Krev a její cirkulace:

Krev transportuje:

- a) krevní plyny
- b) živiny
- c) produkty metabolismu
- d) signální molekuly
- e) teplo

Krev dále:

- a) vyrovnává osmotické tlaky
- b) má podíl na sekreci, vylučování
- c) udržuje integritu oddělení intravaskulární tekutiny od extravaskulární

### Krevní oběh

Srdce (autoregulace, řízení z CNS, hormonálně)

- a) pohon krve
- b) regulace tlaku
- c) regulace osmotického tlaku a objemu tělesných tekutin

Systémový oběh

Oběh plicní

Řízení oběhu

- a) místní
- b) celkové

reakce na činnost srdce; nervové (plicní minimálně); humorální

### 7.2. Funkční poruchy:

Oběhový šok

1 Poruchy regulace krevního tlaku

### 7.3. Příčiny poruch oběhu:

7.3.1. Choroby tepen

- Aterosklerosa
- Mönckenbergova skleróza
- Cystická nekróza medie
- Chronická a akutní ischemie nohou
- Aneurysma aorty
- Thrombangitis obliterans (Buerger)
- Takayashu syndrom
- Choroba Kawasaki
- Kardiovaskulární syfilis
- Raynaudův syndrom (choroba)

7.3.2. Choroby žil

- varikózní syndrom
- žilní trombosa
- Povrchová tromboflebitida
- Trombosa hlubokých žil

Místní regulace nebývá častěji poškozena – spíše reaguje na celkovou změnu nebo poškození cév – atherosklerosa (regulace průsvitu koronárních tepen)

### 7.3.3. Vaskulitidy

- a) Infekční (bakteriální, rickettsiové, spirochetové, houby – aspergilus, viry – herpes)
- b) Imunitní
  - Zprostředkované imunitním komplexem (Hennoch – Schonleinova purpura, lupus)
  - přímé působení protilátek (Goodpasturov syndrom, Choroba Kawasaki)
  - cytoplasmatické protilátky proti neutrofilům
  - buněčná imunita (reakce transplantátu)
- c) neznámé (polyarteritis nodosa)

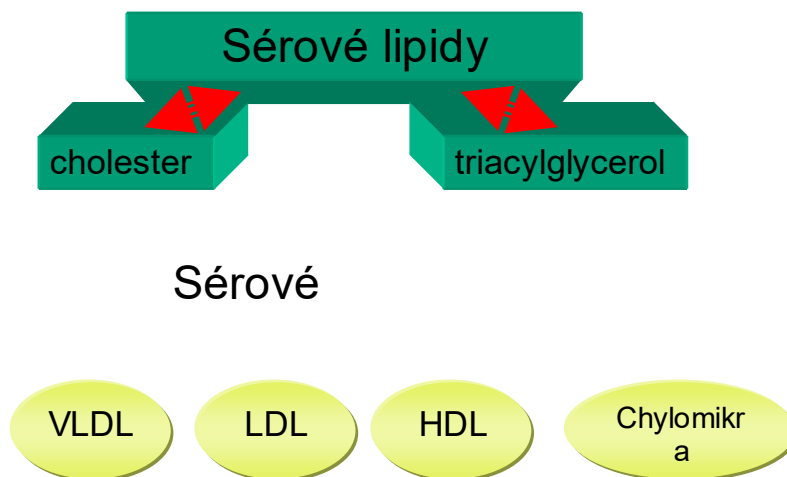
### 7.3.4. Viz krvácivé stavy z cévních příčin.

## 7.4. Atheroskleróza

Chorobný proces postihující stěny tepen. Může zúžit až uzavřít průsvit cévy. Tím je zhoršeno zásobení orgánů nebo tkáně okysličenou krví. Na plátu, který se vyvíjí, může vzniknout sraženina, která uzavře cévy urychlí, nebo se dokonce utrhne a funguje pak jako vmetek (embolus). K rozvoji aterosklerózy přispívají rizikové faktory. Nejzávažnější jsou: dyslipoproteinemie (vysoká hladina LDL – nízkodensní lipoproteidy v plazmě a nízká hodnota ochranných HDL – vysokodensních proteinů v plazmě), kouření, hypertenze, obezita, diabetes.

Důsledkem aterosklerózy je zhoršení zásobení orgánů krví (např. angina pectoris, zúžení karotid a hypoxie CNS, atp.). Komplikací plátů je uzavěr cévy s následnou ischemií a nekrózou tkáně (infarkt myokardu, uzavěr a. mezentericae atp.). Vážné riziko úmrtí.

### Typy



### 7.4.1. Patogeneze aterosklerózy

Ateroskleróza je charakteristická vznikem atheromových (aterosklerotických) plaků v arteriích.

### **Arteriální plaky**

blokují a poškozují krevní cévy, vznikají během mnoha let a jsou tvořeny následujícími složkami:

- fibrin
- kolagen
- fosfolipidy
- triacylglyceroly
- cholesterol
- mukopolysacharidy
- cizími (z hlediska cévy) proteiny
- těžkými kovy
- svalovinou
- tkáňovou drtí
- 
- tyto látky jsou spojeny vápníkem

### **Iniciální léze**

- poškození endotelu – shear stress (změna morfologie i funkce endotelových bb, změna permeability) a další faktory
- průnik monocytů (makrofágy) s endocytovanými lipidy a makromolekul – zejm. LDL, ev. Lp(a) – do subendotel. prostor (mezi endotel. bb), vznik pěnových buněk z monocytů a jejich rozpad a retence obsahu
- retence LDL: interakce apoB s proteoglykany matrix
- modifikace LDL: *oxidace*, glykace, agregace apod. – minimálně oxidované LDL
- protektivní role HDL: zpětný transport cholesterolu + antioxidantní působení

### **Proces má mnohé charakteristiky zánětu**

minimálně oxidované LDL

další podpůrné faktory (z oblasti rizikových faktorů)



stimulace endotelu – produkce:

- zánětových cytokinů
- adhezních molekul (selektiny, ICAM aj.)
- chemokinů (M-CSF, MCP-1 aj.)

inhibice produkce NO, prostacyklinu



vstup monocytů a lymfocytů do cévní stěny

produkce cytokinů, kysl. radikálů, enzymů atd.

### **Vznik pěnových buněk**

- výrazná modifikace (oxidace) LDL
- zvýšená exprese tzv. scavenger receptorů (SR) na mikrofázích
- intenzivní vychytávání oxidovaných LDL pomocí SR do makrofágů (monocyty) – pěnové buňky
- zánik pěnových buněk – tukové nekrotické masy

### **Fibrotizace atherosklerotického pláti**

- migrace a stimulace buněk hladkých svalů (SMC) vyvolané cytokiny např. z T-lymfocytů a krevních destiček
- SMC produkují extracelulární matrix
- vliv angiotenzinu II, homocysteinu apod.

### **Pokročilá léze a trombóza**

- nižší stabilita plátu – nekrotické hmoty, aktivita zánětlivých procesů (např. degradace extracelul. matrix), neovaskularizace, tenký fibrózní kryt
- zranitelné bývají okraje plátu
- kalcifikace
- zvýšená produkce tkáňového faktoru

*Pro vznik aterosklerózy platí hypotéza „odpovědi na poškození“, což jsou vlastně shora zmiňované děje. Shrnutí:*

- Endotelové buňky uvolňují cytokiny (interleukin 1) a adhezí molekuly (VCAM)
- **to přitahuje monocyty, destičky a T lymfocyty k poškozené oblasti, tyto buňky se pak váží na endotel a překračují vnitřní stěnu arterie**
- Monocyty, bb. hladké svaloviny, endotelie a destičky uvolňují růstové faktory (PGF)
- **růstové faktory mění fenotyp buněk hladké svaloviny a způsobují jejich migraci do intimy a následnou proliferaci**
- Monocyty (makrofágy) a snad i buňky hladké svaloviny oxidují a akumulují LDL cholesterol (pokud je přítomen) a mění se na pěnové buňky
- **Oxidované LDL přispívají k dalšímu postižení endotelii**

Buňky hladké svaloviny uvolňují látky obsažené v pojivu (kolagen, elastin), které přispívají k fibróze a ztužení oblasti.



## 8. Šok

Celková odpověď organismu na nedostatečnou perfuzi a oxygenaci tkání. Pokud progreduje a není léčen, pak tento proces vede k buněčné smrti, orgánovému selhání a nezvratné smrti raněného. Šok je tedy neschopnost oběhového systému udržet perfuzi vitálně důležitých orgánů.

Vede k:

- Buněčné hypoxii
- Anaerobnímu metabolismu buněk
- Akumulaci odpadových produktů buněk
- Buněčné smrti
- Smrti organismu

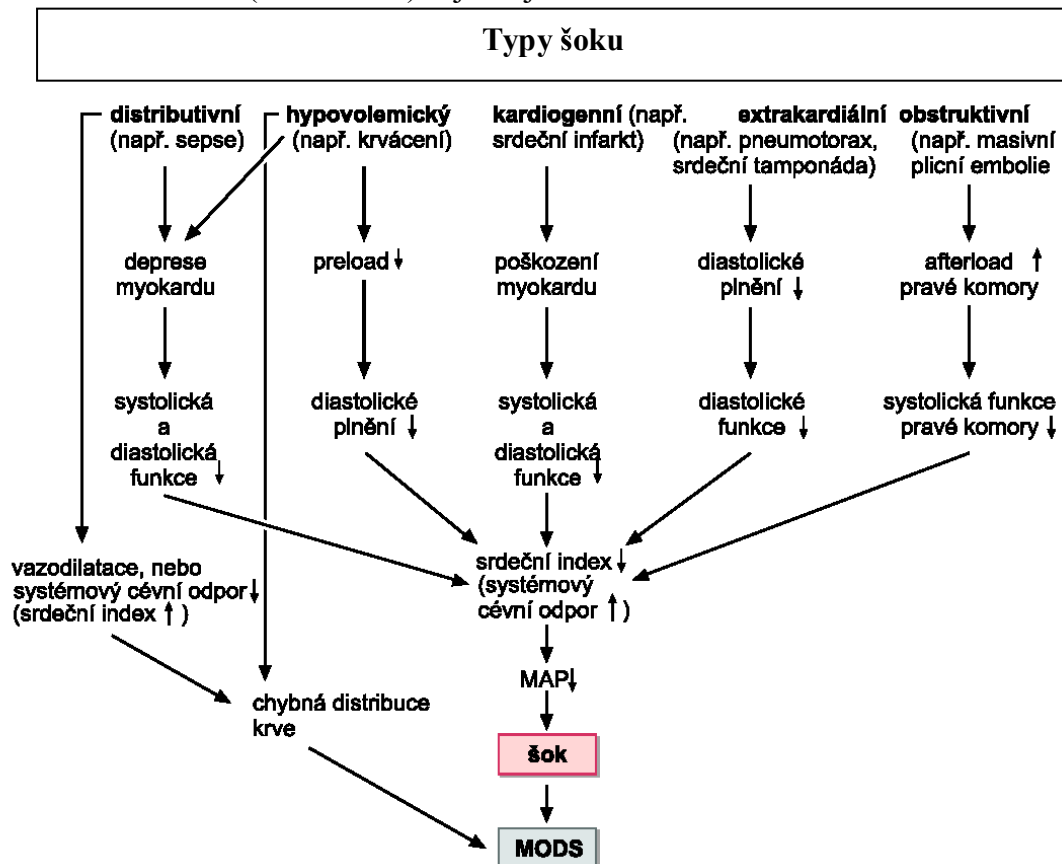
### 8.1. Všechny formy šoku představují

Dramatické snížení efektivního průtoku krve orgány a tkáněmi a/nebo poškození esenciálních buněčných funkcí životně důležitých orgánů. Následkem šoku je nejprve – při kratší době trvání – **reverzibilní syndrom multiorgánové dysfunkce** a později – při delší době trvání šokového stavu – **ireverzibilní multiorgánové poškození**.

Existují různá dělení šoků podle typů běžné je následující:

- Distribuční šok
  - Neurogenenní
  - Septický
  - Anafylaktický
- Hypovolemický
- Kardiogenenní

V učebnici R. Folsch, K. Kochsiek, R. F. Schmidt a kolektiv : LEKAŘSKÁ PATOFYZIOLOGIE (Grada 2002) najdete jiné dělení:



## **8.2. Poškození vazomotoriky a mikrocirkulace při šoku**

Ztráta vazomotorické regulace s poruchou prokrvení tkání a metabolickou aktivitou způsobená

- tkáňovou acidózou
- rezistencí cévní svaloviny vůči účinku katecholaminů způsobenou mediátory
- uvolněním vazodilatačních a vazokonstrikčních metabolitů prostaglandinů
- zmenšením tonu sympatiku v důsledku poruchy prokrvení mozku
- tvorbou oxidu dusnatého ve svalových buňkách cév indukovanou mediátory

## **8.3. Ztráta integrity endotelu vyvolaná**

- reaktivními sloučeninami kyslíku tvořenými aktivovanými neutrofilními granulocyty a v průběhu reperfúze
- uvolněním vazoaktivních faktorů, jako je histamin, bradykinin, faktor aktivující destičky, leukotrieny, TNF
- interakcí leukocyty-endotel vyvolanou adhezními molekulami (integriny, selektiny)

### **Následky ztráty integrity endotelu:**

- zvýšená permeabilita kapilár
- exsudace plazmatických proteinů do tkání
- pokles onkotického tlaku plazmy
- rozvoj intersticiálního edému
- zmenšení objemu cirkulující krve

Intravaskulární vznik shluků erytrocytů, leukocytů a trombocytů spolu se zvýšením poškození endotelu a zhoršením adaptace způsobený

- mikrotromby
- primárním poškozením endotelu vyvolaným cirkulujícími cytokiny
- reaktivními kyslíkovými sloučeninami generovanými neutrofilními granulocyty a během reperfúze
- aktivací komplementu

Zmenšená deformabilita erytrocytů v důsledku poškození membrán vyvolaném kyslíkovými sloučeninami

## **8.4. Stádia šoku**

- Iniciální
- Kompensační
- Progredující
- Ireversibilní

Šokem vyvolaný nízký perfúzní tlak spolu s postižením mikrocirkulace (dysregulace vazomotorických vláken, ztráta integrity endotelu, intravaskulární srážení) způsobí prolongovanou stázu v kapilárním řečišti. Na základě vzniklé hypoxie, acidózy a toxemie vzniká tkáňové poškození a smrt buněk.

## 9. Zánět

- Lokalizovaná ochranná odpověď vyvolaná poškozením nebo destrukcí tkání, sloužící ke zničení, rozpuštění nebo ohraničení (sekvestraci) jak poškozující látky, tak poškozené tkáně.
- Je charakterizována ve své akutní podobě těmito klasickými známkami: bolest (dolor), teplo (calor), zčervenání (rubor), otok (tumor) a ztrátou funkce (functio laesa).
- Histologicky zahrnuje komplexní sled dějů zahrnující dilataci arterií, kapilár a venul se zvýšenou permeabilitou a průtokem krve, exsudací tekutin včetně plazmatických bílkovin a migraci leukocytů do zánětlivého ohniska.
- Fyziologická odpověď je nejlépe definována jako odpověď živé vaskularizované tkáně na místní poškození.
- Obvykle se dělí na akutní a chronický zánět a reparaci.

Podstata zánětu.

- Nespecifická odpověď = charakter odpovědi není závislý na příčině.
- Příčina = poškození buněk nebo tkáně
- Specifické odpovědi mohou probíhat paralelně (infekce a imunita)

### 9.1. Poškození buněk a tkáně vede k zánětlivé odpovědi

- \* Invaze leukocytů
- \* Ohraničení místa
- \* Odstranění útočníka a nekrotické drtě
- \* Reparace v místě zánětu
- \* Důsledkem mohou být deformity a další onemocnění
- \* Jak místní tak systémové odpovědi

### 9.2. Známky zánětu

Známky zánětu	Děje
bolest (dolor)	Aktivace receptorů
teplota (calor)	Horečka a zvýšené prokrvení
zarudnutí (rubor)	vazodilatace
Otok (tumor)	Zvýšená permeabilita cév
Ztráta funkce (functio laesa).	Chemotaxe, aktivace leukocytů Poškození tkáně

### 9.3. Mediátory zánětu

Při zánětu se uvolňují láky ovlivňující funkci tkáně – jsou označovány jako mediátory zánětu

Mediátory:

- a) Vazodilatace:
  - i. Prostaglandiny
  - ii. NO (oxid dusnatý)
- b) Zvýšená permeabilita cév:
  - i. Vazoaktivní aminy
  - ii. C3a, C5a (složky komplementu, prostřednictvím uvolňujících aminů)
  - iii. Bradykinin
  - iv. Leukotrieny C4, D4, E4
  - v. PAF
- c) Chemotaxe, aktivace leukocytů.

- i. C5a
  - ii. Leukotrien B4
  - iii. Bakteriální produkty
  - iv. Cytokiny (Interleukin IL-8)
- d) Horečka
  - i. IL- 1, IL-6, TNF
  - ii. Prostaglandiny
- e) Bolest
  - i. Prostaglandiny
  - ii. Bradykinin
- f) Poškození tkáně
  - i. Lysosomální enzymy neutrofilů a makrofágů
  - ii. Metabolity kyslíku
  - iii. Oxid dusnatý

#### 9.4. Normální ochranné mechanismy

- Fyzikální bariéra – integument
- Chemická ochrana – játra (detoxikace)
- Rozpoznání a odstranění mikroskopických částic – RES (retikulo endoteliální systém)
- Osa hypotalamus - hypofýza - kůra nadledvin – stresory ? glukokortikoidy (protizánětlivé)
- Zánět jako nespecifická ochrana

#### 9.5. Výhody zánětu

- Zředění toxinů
- Bolest omezí užívání
- Protilátky (Abs) ve tkáňovém kompartmentu
- Abs a jiné proteiny podporují fagocytózu

#### 9.6. Zánět jako následek poškození

Poškození může být vyvoláno fyzikálně (mechanicky: lacerace, roztržení, zhmoždění), termicky (teplo nebo chlad) nebo záření (paprsky X, ultrafialové záření).

Fyzikální a termické inzulty obecně vyvolávají zánět tím, že spouštějí uvolňování histaminu stimulací žírných buněk.

Poškození zářením spouští zánět na základě poškození cévního endotelu vedoucího ke zvýšené propustnosti cév. Vaskulární odpověď a buněčná odpověď následují.

- Plazmatické faktory aktivované v době poškození iniciují reparační fázi, ačkoli to není okamžitě zřetelné.
- Ideálním cílem zánětu je zvládnout a eradikovat lokální poškození a spustit opravu zničeného. Ve skutečnosti je konečným výsledkem zánětu obvykle reparace (kompletní zhojení lehkou fibrózou), ale objevují se i nepříjemné vedlejší účinky.

##### 9.6.1. Vaskulární odpověď

- V odpovědi na poškození může dojít k přechodné vazokonstrikci arteriol. Např. konstrikce arteriol se též objevuje, pokud je kůže odřená nebo lacerována
- Vazokonstrikce je pravděpodobně zprostředkována autonomními nervy anebo je přímým důsledkem poškození a působení na hladkou svalovinu stěn arteriol. Toto je nekonstantní jev.
- Vazodilatace je konstantním jevem. Následuje po vazokonstrikci nebo může být tím, co se po poškození objeví nejdříve.
- Stimulace žírných buněk (fyzikální, chemická nebo imunitní) uvolňuje histamin. Histamin způsobuje dilataci arteriol a kontrakci endoteliálních buněk ve venulách.

- Výsledkem je zvýšené proudění krve a počáteční únik nízkomolekulárních proteinů spolu s tekutinou z cév. Zvýšený průtok krve může být zřetelný jako zarudnutí (rubor) a může být pociťován jako zahřátí (**calor**).
- Histaminová odpověď je přechodná. Těžší poškození, která působí přímý zásah endoteliálních cév (popálení, trauma, toxiny) způsobuje trvalejší odpověď.
- Zvýšený průtok krve způsobí zvýšený hydrostatický tlak v kapilárách a venulách. Podle Starlingovy hypotézy to vytlačuje tekutinu z cév.
- Protein se akumuluje v intersticiu v důsledku poškozené integrity cév (poškození endotelu, lacerovaná céva) nebo nekrózy buněčné.
- Tyto akumulované proteiny zvyšují koloidní tlak a tím více tekutin vytéká z cév. Všechny tyto faktory vedou k intersticiálnímu edému (**tumor** = otok).
- Zvláštní opožděná odpověď je nejprůkladnější při letním opalování. Zpočátku (během pobytu na pláži) tam nedochází ke změnám, ale jak ultrafialové záření poškodí endotel cév, cévy se stanou propustnějšími a průtok krve stoupá.
- Čtvrtou nejvýznamnější známkou zánětu je bolest (**dolor**). Ta je důsledkem zvýšeného tlaku v intersticiu díky edému. Vlákna pro bolest jsou stimulována tlakovými receptory, ale mohou být též stimulována přímo na základě účinku bradykininu, koncového produktu činnosti plazmatických proteáz kyninového systému.

#### 9.6.1.1. Jak se endotelové buňky stanou propustnějšími?

- Kontrakce endotelových buněk
- Retrakce junkcí
- Přímé poškození endotelu
- Poškození endotelu závislé na leukocytech
- Zvýšená transcytoza

#### 9.6.1.2. Přímé poškození endotelu (okamžitá prodloužená odpověď)

- Nekróza endotelových buněk a jejich oddělení
- Důsledek těžkého poranění nebo popálení
- Objevuje se okamžitě a trvá, dokud není céva opravena

#### 9.6.2. Buněčná odpověď

- Zánětová odpověď vyžaduje přesun buněk zánětu (leukocytů) do místa postižení. Rozšíření cév zvětší objem krve přitékající do tkáně, ale také změní charakteristiku jejího proudění uvnitř cév. Buňky se normálně nacházejí v centrální (osové, axiální) části proudu krve. Dilatace zvětší příčný průřez cévy a tím se sníží rychlost proudu na jednotku plochy.
  - Zvýšení permeability stěn cév vede k přesunu tekutiny a tím ke vzestupu koncentrace buněk (stáza). To je příčinou přesunu buněk z centrálního proudu, které se pak začnou převalovat podél endotelu cév.
  - Speciální receptory označované jako buněčné adhezní molekuly (selektiny, integriny a immunoglobuliny) posilují vazbu mezi buňkami endotelu a leukocyty. Chemoatraktanty (chemotaktické faktory) pak mohou aktivovat pohyb buněk z cév (extravasace, transmigrace či diapedesa) do postižené oblasti.
  - Leukocyty migrují podél chemických gradientů určitých mediátorů zánětu. Leukocyty atrahují prosakující proteázy (např. fragment komplementu C5a). Je-li léze infikována (např. bakteriemi) je to také intenzivní chemotaktický faktor.
  - Jakmile se objeví buňky zánětu, udržují zánětlivou reakci ještě důmyslnější chemotaktické faktory jako cytokiny (lymfokiny, monokiny) a leukotrieny.
- Postup interakce endotelu a leukocytů je označen jako
- Marginace a rolování
  - Adhese a transmigrace (diapedesa)
  - Migrace v intersticiu

### **9.6.2.1. Buňky přítomné v oblasti zánětu (zánětlivý infiltrát) stanovují jeho klasifikaci.**

- Je-li infiltrát tvořen převážně neutrofily a částečně makrofágy, hovoříme o **akutním zánětu**.
- Je-li infiltrát tvořen makrofágy, lymfocyty a/nebo plasmatickými buňkami, hovoříme o **chronickém zánětu**.
- Akutní a chronický jsou ve vztahu k času, v němž neutrofily předbíhají makrofágy a lymfocyty při "ideální" zánětlivé odpovědi. Malé poškození kůže vede ke vzniku chronického infiltrátu během 3 až 5 dnů.
- Existuje však mnoho výjimek. Posttraumatická bakteriální osteomyelitida vykazuje akutní infiltrát ještě několik měsíců po úrazu. Akutní infiltrát obecně říká, že poškozující agens je stále přítomno, nebo se objevilo nedávno.

### **9.7. Reparace**

Prakticky hned od vzniku zánětu se také začínají aktivovat faktory přispívající hojení. Velký význam má tvorba mezibuněčné hmoty (matrix) a vznik cév (angiogenesa). Nejdříve vzniká tzv. granulační tkáň, která je bohatě vaskularizována. Postupně se tato tkáň organizuje a doplňují se další elementy mezibuněčné matrix a vstupují i další buňky tkáně. Výsledkem bývá buď zhojení ad integrum nebo menší, či větší jizva. Významnou roli hrají různé růstové faktory.

Normální mechanismy hojení ran jsou shodné s těmi, které se uplatňují u chronických zánětlivých procesů vedoucích k výrazné patologii. Příklady těchto chronických zánětlivých onemocnění:

- jaterní cirhóza
- revmatoidní artritida
- plicní fibrosa

## 10. Hypoxie

*Hypoxie* – stav nedostatku kyslíku ve tkáních

*Hypoxémie* – snížený parciální tlak kyslíku v krvi

*Anoxie* – absolutní nedostatek kyslíku ve tkáních

*Ischemie* – zástava perfuze tkáně krví, spojena s hypoxií, či anoxií

### Transport kyslíku

plíce (ventilace, difúze, perfúze)

krev (transport na hemoglobinu erytrocytů, difúze mezi kapilárou a periferními tkáněmi)

zpracování buněčnými enzymy

#### 10.1. Klasifikace hypoxií

##### Příčiny

1. Nízký parciální tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu

2. Poruchy funkce respiračního aparátu

- hypoventilace
- nepoměr mezi ventilací a perfúzí
- snížená difúze přes alveolo-kapilární membránu

3. Arteriovenózní zkratky

4. Nedostatečný transport a dodávka kyslíku

- anémie, abnormality hemoglobinu
- celkové oběhové selhání
- lokální oběhové selhání (periferní,

koronární, mozková okluze cév)

5. Nedostatečná schopnost tkání využít kyslík

- otravy buněčných enzymů
- snížená kapacita buněčného metabolismu z důvodů toxických, vitamínové deficiencie,

...

##### Zařazení

1.-3. hypoxické hypoxie

4. transportní a stagnační hypoxie

5. histotoxické hypoxie

#### 10.1. Hypoxická hypoxie

##### 10.1.1. Nízký parciální tlak kyslíku v atm. vzduchu

- ve velkých nadmořských výškách (nad 3000 m nad m.) – tzv. **horská nemoc**

##### - *akutní forma*

- několik hodin – dní po expozici hypobarii

- zákl. příznaky:

- alkalóza
- akutní edém mozku
- edém plic

- projevy:

- vzrušivost, nespavost, bolesti hlavy,
- nausea, zvrací, nedostatek dechu

##### - *chronická forma*

- po několika měsících pobytu ve vysokohorském prostředí

- zákl. příznaky:

- polycytemie
- zvýšení tlaku v plicních arteriích
- zvětšení pravého srdce

- snížení periferního krevního tlaku
- městnavé srdeční selhávání
- smrt
- projevy:
  - cyanosa, dušnost, přeplnění periferních cév, spavost, únava, poruchy zažívání, závratě, poruchy vidění, časté kolapsy

#### 10.1.2. Poruchy funkce respiračního ústrojí

- hypoventilace
  - poruchy dýchacího centra
  - neuromuskulární onemocnění (poruchy nervového přenosu, vlastní onemocnění dýchacích svalů)
  - deformity hrudníku
  - vnější útlak dýchacích cest (tumory mediastina...)
  - onemocnění pleury (záněty, pneumothorax, hemothorax,...)
  - vlastní plicní onemocnění
    - kolaps plic, atelektáza
    - záněty (bronchopneumonie, lobární pneumonie,...)
    - astma bronchiale
    - cystická fibróza
    - emfyzém
- snížená perfúze plic
  - embolizace do plicního řečiště
  - destrukce plicních kapilár (emfyzém)
- snížená difúze přes alveolo-kapilární membránu
  - pneumokoniózy, fibrózy, edém plic

#### 10.1.3. Arterio-venózní zkratky

- VVV srdce (Fallotova tetralogie, defekt síňového septa,..)
- pravo-levé zkratky - mísení neokysličené a okysličené krve

### **10.2. Transportní (anemická) hypoxie**

#### 10.2.1. anémie

- snížené množství nosiče pro kyslík - hemoglobinu - v krvi
- prohloubení hypoxie při fyzické námaze

#### 10.2.2. velké krevní ztráty

#### 10.2.3. intoxikace, obsazení vazebného místa pro kyslík na Hb

- otrava CO
  - vyšší afinita CO k Hb v porovnání s O<sub>2</sub>
  - posun disociační křivky Hb doleva
  - projevy: bolesti hlavy, nausea, postupné poškození mozku, třesňová barva kůže
  - smrt při 70 – 80 % nasycení Hb CO
- methemoglobinemie
  - novorozenci, kojenci

#### **Charakteristika**

normální pO<sub>2</sub> v arteriální krvi, zvýšení A-V difference

kompenzace:

1. zvýšený srdeční výdej



## 2. efektivnější využití zůstatkového Hb

### 10.3. Stagnační (ischemická) hypoxie

- neschopnost krevního řečiště zajistit přívod krve do tkání

#### 10.3.1. snížení srdečního výdeje (hypotense, šok, kardiální selhání)

- postižen celý organismus

#### 10.3.2. lokální porucha prokrvení (trombóza, embolizace, spasmus, zánět, edém)

##### **Charakteristika**

normální pO<sub>2</sub> v arteriální krvi, zvýšená A-V diference

kompenzace:

1. kolaterální oběh
2. efektivnější využití přivedeného kyslíku
3. přechod na anaerobní metabolismus

### 10.4. Histotoxická hypoxie

- inhibice tkáňových oxidačních procesů

- otrava kyanidy (KCN, HCN)

- blokáda cytochromoxidázy

- neexistuje kompenzační mechanismus

##### **Charakteristika**

normální pO<sub>2</sub> v arteriální krvi, nepatrná A-V diference

### 10.5. Důsledky hypoxie

změny plicní ventilace

- reakce chemoreceptorů na pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>-ovlivnění dechového centra

- ventilační odpověď na hypoxii – od cca 10. měsíce života

změny cirkulace

- zrychlení srdeční činnosti – MV vzroste až o 50%

- novorozenci neschopni této reakce

změny afinity Hb ke kyslíku

- ovlivnění disociační křivky Hb

- posun doleva (zhoršené uvolňování O<sub>2</sub>)

- snížení teploty

- snížení pCO<sub>2</sub>, zvýšení pH

- snížení 2,3-DPG

- posun doprava (snazší uvolňování O<sub>2</sub>)

- zvýšení teploty

- zvýšení pCO<sub>2</sub>, snížení pH

- zvýšení 2,3-DPG

změny v celkové vazebné kapacitě pro kyslík

- erythropoetin - zvýšení erythropoesy

1. hypoxie funkční – kompenzační mechanismy stačí zajistit dostatečný pO<sub>2</sub> v okolí buněk

2. hypoxie tkáňová – po vyčerpání kompenzačních mechanismů se sníží pO<sub>2</sub> v okolí buněk

- přechod na anaerobní metabolismus – nadprodukce laktátu – metabolická acidóza
- zvýšení permeability membrán – porucha osmotické stability buněk
- degenerační a strukturální změny v organelách – nekróza buněk

**Různá citlivost jednotlivých tkání k hypoxii:**

- CNS – nemožnost anaerobního metabolismu – těžké poškození již po 4 – 6 s přerušení dodávky O<sub>2</sub> k jednotlivým neuronům. K tomu však nedochází, protože v krvi i ve tkáních přetrvává rozpuštěný kyslík. Proto je možná resuscitace mozku minimálně do 8 minut po zástavě dechu.

**Učebnice:**

R. Folsch, K. Kochsiek, R. F. Schmidt a kolektiv LEKAŘSKÁ PATOFYZIOLOGIE, Grada 2002

S. Silbernagl, F. Lang ATLAS PATOFYZIOLOGIE ČLOVĚKA, Grada AVICENUM 2001