

UKF
2671-

MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ
Lékařské fakulta

BAKALÁŘI
MAGISTŘI

**Patologická fyziologie pro
bakalářské studijní
programy**

Kateřina Kaňková a spolupracovníci

Ústřední knihovna lékařské fakulty
Masarykovy univerzity
662 43 BRNO. Joštova 10

Brno 2003

Předmluva

Skriptum Patologická fyziologie pro bakalářské studijní programy má sloužit studentům bakalářských studijních programů jako základní učební text patologické fyziologie. Jsme si vědomi toho, že při omezeném rozsahu skript a rovněž rozsahu předmětů, na které patofyziologie běžně navazuje (zvláště patologické anatomie), je velmi obtížné docílit naprosté srozumitelnosti a důkladného objasnění veškeré uvedené látky. Proto je nedílnou součástí výuky patofyziologie seminární a praktická výuka, která se bude nejobtížnějším partiím věnovat detailněji. Předpokládáme automaticky znalost fyziologie a biochemie v rozsahu učebních textů vydaných příslušnými ústavy.

U latinských termínů použitých v textu jsme se snažili vždy tam, kde se objevily poprvé, uvést i český ekvivalent. Nechtěli jsme latinskou terminologii z textu úplně vypustit a používat pouze české významy, protože studenti se v budoucnu budou pohybovat v prostředí zdravotnických zařízení či s nimi budou více či méně v kontaktu a tudíž s ní zákonitě přijdou do styku. Z tohoto důvodu doporučujeme, aby si student ke studiu patologické fyziologie (ale i pro budoucí potřebu) opatřil některý ze slovníků či lexikonů, např. Lexikon medicorum (Kábrt a Kábrt, Avicenum 1988), Praktický slovník medicíny (Vokurka, Hugo a kol., Maxdorf 2000), jakýkoliv latinsko-český slovník atd.

Za autorský kolektiv bych chtěla poděkovat doc. MUDr. Jaromíru Slámovi, CSc. za cenné připomínky k rukopisu.

V Brně 7. 4. 2003

Kateřina Kaňková

Obsah

1	PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIE JAKO VĚDA. ZDRAVÍ A NEMOC	7
1.1	Patologická fyziologie jako věda	7
1.2	Definice zdraví a nemoci	8
1.3	Rozpoznávání zdraví a nemoci	9
1.4	Alternativní model zdraví a nemoci	10
1.5	Odstupňovaný model zdraví a nemoci	11
1.6	Interakce faktorů a multivariační norma	
2	ZÁKLADY GENETIKY	12
2.1	Genetický kód	12
2.2	Replikace DNA	13
2.3	Transkripce a translace DNA, proteosyntéza a degradace bílkovin	14
2.4	Chromozomy	14
2.5	Geneticky podmíněné nemoci	17
2.6	DNA diagnostika	
3	PATOFYZIOLOGIE BUŇKY A BUNĚČNÝCH INTERAKCÍ	18
3.1	Regulace počtu buněk u mnohobuněčných organismů	18
3.2	Hojení ran	21
4	ZEVNÍ FAKTORY VZNIKU NEMOCÍ	23
4.1	Fyzikální faktory	23
4.2	Chemické faktory	28
4.3	Biologické faktory	29
5	OBECNÉ PROJEVY NEMOCÍ - HOREČKA, BOLEST A ZÁNĚT	30
5.1	Horečka (febris)	32
5.2	Bolest (dolor, algos)	35
5.3	Zánět (inflammatio)	40
5.4	Celkové změny při zánětu	
6	PORUCHY IMUNITY	42
6.1	Charakteristika imunitního systému	42
6.2	Imunodeficitní choroby	44
6.3	Nadměrné reakce imunitního systému. Alergické reakce (reakce přecitlivělosti)	46
6.4	Autoimunita a autoimunitní nemoci	49
7	NÁDOROVÁ TRANSFORMACE BUŇKY	50
7.1	Molekulární podstata kancerogeneze	50
7.2	Interakce nádoru a hostitele, projevy nádorového onemocnění	54
7.3	Růst a šíření nádoru, metastazování	54
8	PORUCHY METABOLIZMU	55
8.1	Poruchy metabolismu sacharidů	55
8.2	Poruchy metabolismu lipidů	60
8.3	Poruchy metabolismu bílkovin a aminokyselin	62
8.4	Poruchy metabolismu purinů	63
8.5	Poruchy metabolismu hemu	63

8.6	Poruchy výživy	63
8.7	Poruchy regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti	66
9	PORUCHY RŮSTU A VÝVOJE, STÁRNUTÍ A SMRT	69
9.1	Růst a vývoj	69
9.2	Poruchy růstu celého organismu	69
9.3	Stárnutí organismu	70
9.4	Smrt	71
10	PATOFYZIOLOGIE KREVNÍHO SYSTÉMU A SRÁŽENÍ	72
10.1	Fyziologie krevních buněk	72
10.2	Onemocnění červené řady	72
10.3	Onemocnění bílé řady	74
10.4	Fyziologie hemostázy	75
10.5	Poruchy krevního srážení	76
11	PATOFYZIOLOGIE SRDCE	79
11.1	Elektrofyziologie a srdeční kontrakce	79
11.2	Ischemická choroba srdeční (ICHS)	80
11.3	Revmatická nemoc srdce	82
11.4	Srdeční nedostatečnost	82
11.5	Vrozené srdeční vady	86
11.6	Náhlá smrt	88
12	PATOFYZIOLOGIE PERIFERNÍCH CÉV	89
12.1	Ateroskleróza	89
12.2	Postižení žilního systému dolních končetin	90
12.3	Hypertenze	92
13	PATOFYZIOLOGIE DÝCHACÍHO SYSTÉMU	95
13.1	Dýchání a metabolismus	95
13.2	Poruchy ventilace	95
13.3	Poruchy difuze	97
13.4	Poruchy perfuze	98
14	NEROVNOVÁHA VODY A ELEKTROLYTŮ	99
14.1	Fyziologie tělesných tekutin a elektrolytů	99
14.2	Nerovnováha tělesných tekutin	104
14.3	Nerovnováha elektrolytů	107
14.4	Léčba nerovnováhy vody a elektrolytů	109
15	PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY	111
15.1	Obecné vlastnosti tlumivých (pufrových) systémů	111
15.2	Poruchy acidobazické rovnováhy	112
16	PATOFYZIOLOGIE LEDVIN	113
16.1	Nemoci glomerulůh	113
16.2	Tubulointersticiální nemoci	117
16.3	Renovaskulární nemoci	118
16.4	Nefrolitiáza	118
16.5	Přehled etiologie ledvinné dysfunkce	119

16.6	Selhání ledvin	119
16.7	Nádory močové soustavy	121
16.8	Praktické aspekty nemocí ledvin	122
17	PATOFYZIOLOGIE GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU	123
17.1	Anatomie a fyziologie	123
17.2	Poruchy pohyblivosti GIT	125
17.3	Zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu	125
17.4	Ulcerace, vředová choroba gastroduodena	127
17.5	Krvácení z GIT	129
17.6	Obstrukce pasáže	129
17.7	Malabsorpce	131
17.8	Nádory GIT	132
18	PATOFYZIOLOGIE JATER A PANKREATU	133
18.1	Anatomie a fyziologie jater a žlučových cest	133
18.2	Poruchy jaterního metabolismu	135
18.3	Zánět jater (hepatitis)	136
18.4	Jaterní cirhóza	137
18.5	Žlučové konkrementy (cholelitiáza)	138
18.6	Nádory jater	138
18.7	Diagnóza jaterního selhávání	139
18.8	Pankreas	139
19	PATOFYZIOLOGIE VNITŘNÍ SEKRECE	140
19.1	Mechanismus účinku hormonů	140
19.2	Regulace hladin hormonů na úrovni celého organismu	141
19.3	Obecné rysy poruch endokrinní funkce	144
19.4	Endokrinní nemoci	144
19.5	Hormonální regulace růstu, poruchy růstu	147
20	PATOFYZIOLOGIE NERVOVÉ SOUSTAVY	148
20.1	Poruchy mozkomíšního moku a cévního zásobení	148
20.2	Poruchy mozkových funkcí	151
20.3	Senzorické poruchy	153
20.4	Motorické poruchy	155
21	PATOFYZIOLOGIE ŠOKOVÝCH STAVŮ	159
21.1	Definice a etiopatogeneze šoku	159
21.2	Hypovolemický šok	160
21.3	Distribuční šok	160
21.4	Kardiogenní šok	160

1 PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIE JAKO VĚDA. ZDRAVÍ A NEMOC

J. Vácha

1.1 Patologická fyziologie jako věda

Patologická fyziologie je součástí všeobecné nauky o nemocech, spolu s patologickou anatomií a patobiochemií. Na rozdíl od patologické anatomie (v praxi zvané jednoduše „patologie“), která je zaměřena na diagnosticky využitelný popis patologické morfolgie, je patologická fyziologie naukou o „nemocech funkcí“. Jejím předmětem je **etiologie** nemocí, tj. hledání prvotních příčin nemocí a **patogeneze**, tj. „mechanizmy“ rozvoje nemocí. Patologická fyziologie se dělí na experimentální a klinickou neboli klinickou fyziologii. Metodou první z nich je hlavně pokus, popř. matematické modelování, metodou druhé je hlavně klinické pozorování s využitím funkční diagnostiky (např. testů na stav plic a oběhového ústrojí), klinické diagnostiky a epidemiologických metod v širším slova smyslu. Předmětem zájmu patologické fyziologie jsou i vztahy mezi nemocemi a premorbidním stavem (= stavem před nemocí); při studiu těchto stavů hraje značnou roli tzv. „normální“ interindividuální variabilita. Všechny vlivy interindividuální variability, tj. rozdílů mezi jedinci, není zatím možné vědecky zcela postihnout a i z tohoto důvodu se lékařská praxe zakládá nejen na vědeckých objevech, ale i na praktické lékařské zkušenosti.

Projevy lidské patologie mají více „hierarchických“ úrovní a podle toho je studuje nejen patologická fyziologie (na úrovni molekulární, cytologické, biochemické a pod.), ale i psychosomatika (na úrovni zážitků a osobní biografie člověka) a sociální lékařství (z hlediska vlivu společenských poměrů na vznik dané nemoci).

1.2 Definice zdraví a nemoci

Že jde o nemoc, se zdá být v některých případech naprosto zřejmé – selhání srdce, otrava hypnotiky, zlomenina lebeční baze. Mnohem méně je to jasné v lehkých, hraničních případech a obecná definice zdraví je už vůbec obtížná. Zdraví je součástí obecné kvality života, má souvislost s mnoha nemedicínskými oblastmi a zajímají se proto o ně (a jeho definici) také právníci, zákonodárci a ekonomové.

Mezi pokusy definovat zdraví a nemoc vykrystalizovaly v zásadě dva přístupy. První se snaží o definici zdraví pokud možno exaktní, nespornou, získanou pouhým popisem tělesně duševní reality a tedy prostou jakéhokoliv hodnocení. Když totiž hodnotíme, vyjadřujeme ve svých soudech, zda a jak hodnocený předmět odpovídá či neodpovídá našim tendencím a potřebám, a právě tomu se chce tato tzv. **neutrální koncepce zdraví** vyhnout. Konstatování nemoci je pro ni konstatováním objektivního faktu o světě, a tímto faktem je porucha funkce, určené danému druhu živočichů či člověku evolucí. Porucha funkce se jeví jako odchylka od druhového typu (= běžné varianty) a je v této koncepci nezávislá na našem myšlení a posuzování. Jednou ze slabin neutrální koncepce je, že definovat zdraví primárně statisticky pomocí četnosti není možné, poněvadž ne všechno, co je v populaci časté, je i ze zdravotního hlediska žádoucí a ne všechno, co je vzácné popř. výjimečné, je znakem patologie.

Normativní pojetí zdraví a nemoci zdůrazňuje **hodnotové** prvky v těchto pojmech. Tak jako neexistují v přírodě škůdci a obtížný hmyz nezávisle na zájmech člověka, tak neexistují ani nemoci, které by byly na těchto zájmech nezávislé: jisté tělesné či duševní stavy nazýváme nemocemi, poněvadž jsou proti našim zájmům, nechceme je. Osoba je zdravá, jestliže její schopnosti jsou adekvátní jejím životním cílům, v rovnováze s nimi; osoba je nemocná, jestliže tomu tak není. Podle normativní koncepce je zdravý ten člověk, který nachází, rozvíjí a udržuje rovnováhu, která mu umožňuje smysluplný způsob života, zacílený na rozvoj jeho osobních vloh a životního rozvrhu a v určitých mezích i dosahování životních cílů. V normativní koncepci má nemoc tendenci omezit schopnost lidí vzhledem k jejich cílům, tj. ruší rovnováhu mezi schopnostmi či možnostmi na jedné a cíli na druhé straně.

Zdraví a nemoc jsou zde tedy vysoce hodnotové pojmy. I normativní koncepce má své slabiny. Z hlediska lékařské praxe je příliš formální na to, aby byla soběstačná. Nemoc nelze ztotožnit s aktuálními symptomy, mnohé nemoci probíhají dlouho asymptomaticky. Normativní teorie navíc dluží přesnější vypracování pojmu cíle. Nemůže v ní jít o jakékoli cíle individuálního subjektu. Je evidentně potřeba přihlížet spíše k cílům platným ve společnosti jako celku na daném místě a v dané době. Individuální cíle by totiž mohly být případně i velmi nízko nebo vysoko nasazeny.

Zdraví a nemoc mají ve skutečnosti dvě stránky a mohou být popisovány ze dvou aspektů: ze strany subjektivně prožitkové a ze strany objektivně předmětné. Z těchto dvou stran mohou být zdraví a nemoc i definovány. Neutralistická i normativní definice zdraví a nemoci jsou tedy obě oprávněné, z čehož plyne, že obě jsou neúplné. V našem kulturním okruhu se nemoci definované podle kritéria „nerovnováhy mezi cíli dané osoby a jejími tělesnými možnostmi“ do značné míry kryjí s nemocemi definovanými jako „druhově subnormální funkce“ (v primitivních kulturách se zřejmě méně oceňuje „souhlas s přírodou“ a dochází např. k častějším mutilacím na jedné straně a pozitivnímu hodnocení tělesných a duševních anomálií na druhé straně). V naší kultuře jde tedy o **paralelitu** dvou hledisek, dvou legitimních definic zdraví a nemoci - objektivně kauzální a subjektivně hodnotové a finální. Újma na našem dobru (a tedy i nemoc) je zároveň hodnotovým i faktickým pojmem. V zásadě oba přístupy k definování zdraví a nemoci spolupracují – navazují na sebe. Hodnotová definice přinejmenším navádí přírodovědecké bádání do určitého směru, také mu však často dává normu – ukazuje mu, co ještě považuje za přijatelné, optimální či ideální zdraví, typicky při výběru osob do referenčních („normálních“) souborů.

1.3 Rozpoznávání zdraví a nemoci

Máme-li ujasněno, co myslíme pojmy „zdraví“ a „nemoc“, je dalším úkolem lékařské metodologie definovat na základě příznaků jednotlivé nemoci, „nozologické jednotky“ (řecky nosos = nemoc). Příznaky nemoci jsou **kvalitativní** nebo **kvantitativní** a tyto druhé jsou opět buď číselné (počet krvinek) nebo **metrické** (výsledky biochemických a funkčních vyšetření atd.). S pomocí kvalitativních znaků se nozologické jednotky vytvářejí jako příznakové trsy, „clustery“: každá nemoc se projevuje určitou množinou příznaků a charakteristik, z nichž některé jsou závažné, jiné jen doplňující a pro diagnózu nikoliv nutné. „Každý pacient má svou nemoc“ a jeho přiřazení k určité nozologické jednotce má jen statistickou povahu, tj. pacient splňuje vždycky jen určitá kritéria dané nemoci. Kvantitativních znaků je možné využít k rozlišení mezi zdravím a určitou nemocí, nemocí mezi sebou, k předpovědi náchylnosti jedince k nemoci i k řešení problémů běžné diagnostiky. K tomu slouží určité matematické postupy, kterými se teď budeme zabývat.

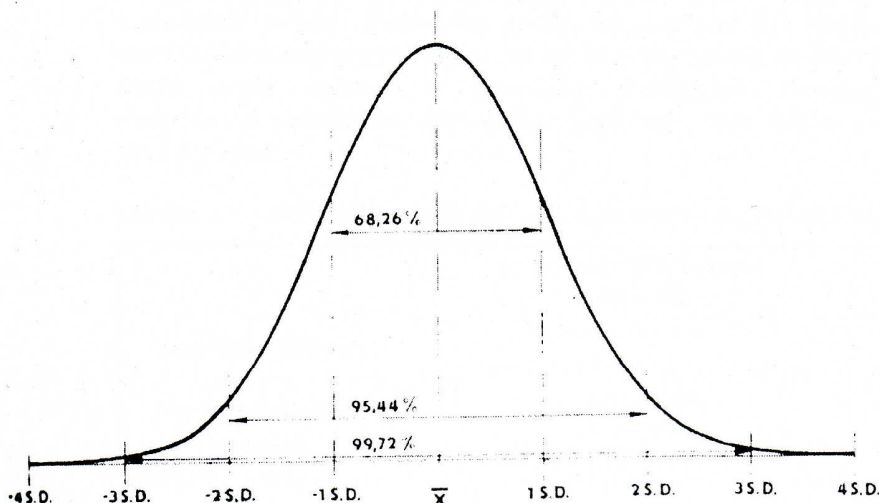
Už běžná zkušenost ukazuje, že (s výjimkou jednovaječných dvojčat) se lidé od sebe liší v tolika znacích a tak výrazně, že nenajdeme dva jedince ve všem shodné. Tato zkušenost se potvrzuje na úrovni vnitřní morfologie těla, na úrovni biochemické, fyziologické i psychologické; rozdíly mezi individui mohou jít do několikanásobků. V posledním čtvrtstoletí se ukázalo, že největší variabilita znaků existuje na úrovni samotné DNA. Nejen, že na každém genu nacházíme **vzácné varianty** (z nichž některé mohou být silně škodlivé popř. smrtelné), ale na většině genů existuje v populaci víc než jedna **varianta běžná**, a to zpravidla „neškodná“. Tomuto stavu říkáme **genetický polymorfismus**; klasickým příkladem z dob před zavedením molekulární metodologie jsou krevní skupiny. Vzhledem k tomu, že geny se dědí do značné míry navzájem nezávisle a že také vlivy prostředí se setkávají u jedince do značné míry nezávisle, představuje každý z nás zcela svéráznou kombinaci znaků, vlastností, schopností, ale i náklonností ke zcela určitým nemocem (tzv. **interindividuální variabilita**)

Existence interindividuální variability má pro medicínu dalekosáhlé důsledky. Individuální zvláštnosti v morfologii a v biochemizmu předurčují své nositele na jedné straně k dobrému nebo i vynikajícímu zdraví v některých ohledech, na druhé straně k náklonnosti ke zcela určitým nemocem. Mnoho nemocí se neliší od stavu zdraví jakoukoliv ostrou hranicí, zdraví v populaci (a často i v individuálním životě) plynule přechází do nemoci. Dnešní molekulární medicína je plně zaměstnána právě hledáním vztahů mezi genotypem (souborem genů) jednotlivce a nemocemi, které ho mohou v životě potkat.

Interindividuální variabilita je však také příčinou pouze pravděpodobnostního (statistického) charakteru diagnostické lékařské činnosti. U kvantitativních znaků se v diagnostice rutinně používá

koncepte tzv. **normálního** či **referenčního intervalu**. Jeho stanovení vychází z tzv. **distribuce četností** příslušného znaku, což je křivka znázorňující, jak často se ta která hodnota znaku vyskytuje v populaci (obr. 1.1).

Mírou rozptýlu je ve statistice tzv. **směrodatná odchylka** (= standardní deviace, S.D.); pro tzv. **normální distribuci** (obr. 1.1) platí pravidlo, že v oblasti dvojnásobku směrodatné odchylky vyneseno na obě strany od aritmetického průměru se nachází 95,44 % všech variant (jedinců). Referenční interval se



Obrázek 1.1. Normální rozložení četností a jeho využití pro stanovení normálního rozmezí. Násobky směrodatné odchylky (S.D.) symetricky vynesené na obě strany od průměru vymezují u normální distribuce oblast, ve které se nachází zcela určité procento celého souboru. Toho se využívá při stanovení tzv. normálního (referenčního) rozmezí, které se nejčastěji definuje symetricky kolem průměru zdravých osob v intervalu $x \pm 2$ S.D., takže asi 5 % všech příslušníků zdravé populace spadá za hranice takto definovaného referenčního intervalu.

tedy stanoví většinou tak, že se pro daný znak vypočtou z hodnot získaných od velkého souboru zdravých osob hranice určené jako $x \pm 2$ S.D. Bylo by však chybou, takto získané hranice interpretovat příliš dogmaticky. Ne vše, co leží uvnitř, odpovídá „zdravým“ hodnotám znaku (zdravé a patologické distribuce se běžně zčásti překrývají) a ani to, co leží za hranicemi, nemusí odpovídat patologii. Vždyť skoro 5 %

všech zdravých referenčních osob bylo z referenčního intervalu vyloučeno, navíc se rušivě uplatňují jednak tzv. preinstrumentální chyby (např. způsob odběru krevních vzorků), tak instrumentální chyby (chyby měřicích přístrojů a jejich obsluhy). Kromě toho může být „individuální norma“ jednotlivce dodržena popřípadě i tehdy, jeví-li se hodnota znaku z populačního hlediska jako extrémní. Interpretace biochemických, funkčních aj. kvantitativních znaků proto vyžaduje zvážení celé řady okolností, v neposlední řadě ostatních příznaků a dat anamnestických a subjektivních.

1.4 Alternativní model zdraví a nemoci

Patologické stavy je možné seřadit podél osy, na jejímž jednom konci budou nemoci způsobené jednou výraznou příčinou a na druhém konci nemoci způsobené souhrou několika až mnoha dílčích příčin (z nichž mnohé, ne-li všechny, nebudou nutnou podmínkou vzniku nemoci). Okolo prvního pólu se seskupují větší úrazy, masivní otravy, virulentní infekce a genetické nemoci podmíněné mutací na jednom genu, okolo druhého pólu nemoci „konstituční“, podmíněné souhrou mnoha znaků či parametrů organismu, jako např. obezita nebo některé typy poruch osobnosti. Konstituční nemoci jsou následovány směrem ke středu osy multifaktoriálními nemocemi, jako je ateroskleróza, esenciální hypertenze, cukrovka nebo schizofrenie. Uprostřed kontinua si můžeme představit např. nemoci sice se zřetelnou vnější příčinou, např. méně virulentní infekční nemoci, mírné intoxikace apod., jejichž tíže však nebo i samo propuknutí je do značné míry určováno i stavem hostitelského organismu už před setkáním s patogenním činitelem.

Nemoci „z jedné velké příčiny“ jsou od stavu zdraví odděleny ostře, kvalitativně a odpovídají tak **alternativnímu modelu** zdraví a nemoci. Nemoci **multifaktoriální** přecházejí ze stavu zdraví plynule, od „dokonalého“ zdraví přes dispozice a subklinické formy nemoci až po nejvýraznější patologické projevy a těžké komplikace a odpovídají tak **odstupňovanému modelu** zdraví a nemoci. Jsou

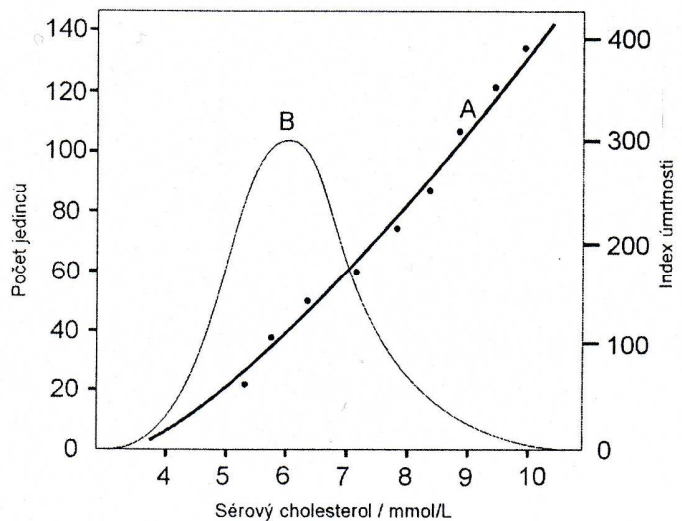
nemoci z této druhé kategorie, které se z praktického hlediska mohou jevit jako ostře oddělené, často náhle vzniklé, vyvolané jediným faktorem, např. infarkt myokardu nebo maligní tumor. Takové onemocnění je však jakoby špičkou ledovce čnící nad hladinu, zatímco jeho přípravné fáze, sahající prakticky vždycky až na genovou úroveň, proběhly často nepozorovaně, „subklinicky“. Z praktického terapeutického hlediska se nám infarkt myokardu jeví jako alternativa (přítomnost – nepřítomnost nekrózy myokardu), i když z patofyziologického a epidemiologického hlediska má řadu předstupňů v koronární nemoci a z tohoto hlediska plynule navazuje na stav zdraví. Alternativní model slouží především léčebné klinické praxi, odstupňovaný model je bližší preventivním oborům medicíny. Tab. 1.1 ukazuje, že jak velké faktory vyvolávající ostře odlišené nemoci, tak malé faktory odpovědné za „odstupňované“ nemoci, mohou být povahy jak genetické, tak epigenetické (z prostředí). Používání referenčního intervalu má vlastně smysl jen za předpokladu, že platí alternativní model, poněvadž stupně zdraví uvnitř intervalu se nerozlišují. Patologická fyziologie z vědeckého hlediska, zvláště v současném molekulárně-biologickém zaměření, však ostrou alternativu zdraví/nemoc může uznat jen výjimečně.

Tabulka 1.1. Velké a malé faktory jako příčiny nemocí podle alternativního nebo odstupňovaného modelu.

	ALTERNATIVNÍ MODEL = 1 velký faktor	ODSTUPŇOVANÝ MODEL = několik malých faktorů
genetické faktory	Mendelovské nemoci (1 silně patologická alela genu)	multigenní nemoci (několik nevýhodných alel)
enviromentální faktory	velké trauma, intoxikace, virulentní infekce	znečištěné prostředí, přejídání, kouření, tělesná nečinnost, duševní zátěž

1.5 Odstupňovaný model zdraví a nemoci

Kvantitativní znak může zásadním způsobem souviset s kvalitou nějaké funkce organismu, jeho adaptovaností a zdravotním stavem. Do této kategorie znaků spadá většina biochemických a fyziologických vlastností organismu, koncentrace enzymů, hormonů a metabolitů, rychlosti toků tekutin a plynů, velikost a proliferační rychlost buněčných populací a mnohé další. Někdy nezáleží na tom, jakým patogenetickým mechanismem ta která varianta znaku vznikla, nýbrž pouze na její číselné hodnotě. Hladina celkového či LDL cholesterolu v plazmě např. bezprostředně určuje intenzitu ukládání cholesterolu do aterosklerotických plaků a napřímo tak riziko úmrtí na komplikace aterosklerózy (obr. 1.2), plazmatická koncentrace močové kyseliny bezprostředně určuje nebezpečí jejího vypadení z roztoku. Jindy - jako např. ve vztahu úmrtnosti k hematokritu - bude znak spíš jen nepřímým indikátorem nemoci či rizika. Z matematického hlediska však můžeme obě situace chápat tak, že stupeň zdraví/nemoci je zde plynule proměnnou veličinou, závislou na jiné plynule proměnné veličině, tj. na sledovaném znaku. Pokud variabilita sledovaného znaku vznikla souhrou většího počtu faktorů, je pak i stupeň zdraví/nemoci těmito faktory spoluurčován a mluvíme o multifaktoriálně podmíněné nemoci, jak už bylo uvedeno. Alternativní model zdraví a



Obrázek 1.2. Závislost úmrtnosti na koncentraci sérového cholesterolu ve vztahu k distribuci četností tohoto znaku. Se stoupající koncentrací cholesterolu v plazmě (vodorovná osa) roste plynule úmrtnost na aterosklerózu již od výrazně podprůměrných hodnot, křivka A. Rozložení hodnot cholesterolu v populaci, křivka B, je přitom takové, že většina populace má hodnoty vyšší, než by bylo optimální z hlediska prevence aterosklerózy.

nemoci je zde přísně vzato neaplikovatelný, nanejvýš je možné pro praktické účely rozdělit hodnoty znaku do několika pásem, jak se to děje např. u koncentrace sérového cholesterolu nebo u hodnot krevního tlaku (např. hodnoty „žádoucí“, „hraničně zvýšené“ a „vysoké“).

U znaků, které provázejí tzv. civilizační nemoci (typicky opět sérový cholesterol a krevní tlak) bývá situována optimální hodnota znaku pod populačním průměrem. Je to zřejmě důsledek toho, že náš genom se ještě nestačil přizpůsobit novým podmínkám prostředí, které nastaly zhruba před 300 generacemi při přechodu k usedlému zemědělství, nemluvě o průmyslové revoluci před 4-5 generacemi. Relativní přejídání a přesolování a nedostatek pohybu jsou příčinou, proč má většina dnešní populace hodnoty cholesterolu a krevního tlaku nad hodnotami optimálními z hlediska kardiovaskulárního zdraví (podrobněji viz kapitola Poruchy metabolismu).

1.6 Interakce faktorů a multivariační norma

Tělo je systémový celek, ve kterém je činnost jednotlivých částí regulována a navzájem koordinována. Systémovost platí nejen pro dospělého organismus, ale i pro vývoj embrya, při kterém se geny navzájem kaskádovitě uvádějí v činnost. Účinky jednotlivých genů tak není možné posuzovat izolovaně, tím méně, uvažujeme-li jejich složitou interakci s faktory prostředí. V molekulárně biologických studiích se už jasně ukazuje, že např. patogenicitu různých alel (konkrétních variant) genu je odlišná podle toho, jaké alely mají u daného jedince další, funkčně související geny. Na úrovni „hotevého“ těla, fenotypu by bylo možné uvést nepřehledné množství příkladů, kdy funkční význam znaků se liší podle toho, jakých hodnot či kvalit nabývají znaky ostatní. Organismus je možné zjednodušeně chápat jako množinu interagujících znaků; tyto znaky a jejich interakce právě jeví variabilitu, kterou jsme označili jako interindividuální. Je-li individuum neopakovatelné, mohou mít i jeho znaky z hlediska nemoci individuálně různý význam, neodvoditelný z pouhé statistické „normality“ (tento fakt jsme už označili jako „individuální normu“). Zatím jsme ovšem ještě daleko od kauzálního výkladu významu znaků u jednotlivých individuí. O co je ale možné se pokoušet už dnes, je stanovení normy přihlížejících k několika znakům organismu současně, tj. tzv. multivariačních norem.

2 ZÁKLADY GENETIKY

A. Vašků

2.1 Genetický kód

Každý živý organismus má již v době svého vzniku předurčenou základní stavbu svého těla a mechanismus jeho fungování. Základními biochemickými stavebními jednotkami živého organismu jsou bílkoviny. Bílkoviny vytvářejí struktury organismu, jsou součástí enzymů a buněčných receptorů. Informace, podle kterých se bílkoviny syntetizují, jsou obsaženy a uchovávány v buněčném jádře a v mitochondriích, a to v molekulách jaderné a mitochondriální DNA (deoxyribonukleové kyseliny). Molekuly DNA se skládají z dusíkatých bází, zbytku kyseliny fosforečné a cukru deoxyribózy.

Pravidla překladač informace z deoxyribonukleové kyseliny do pořadí aminokyselin, a tedy do struktury vznikajících bílkovin, se označují jako **genetický kód**. Kombinace 3 nukleotidů ze 4 existujících (obsahujících dusíkaté báze adenin, guanin, cytosin, thymin) může být přeložena do určité aminokyseliny, tedy stavebního prvku bílkovin. Sled jednotlivých nukleotidů je po trojicích přeložen podle daných pravidel do sledu aminokyselin, jejichž vzájemným spojením vzniká protein. Předpokládá se, že tělo člověka je tvořeno z asi 30 000 - 40 000 různých bílkovin.

Celkový počet možností vzniku trojic nukleotidů je $4^3 = 64$. Teoreticky by tedy mohlo v organismu existovat 64 různých aminokyselin. Ve skutečnosti se jich syntetizuje 21. Některé trojice nukleotidů, **triplety** či **kodony**, totiž kódují tytéž aminokyseliny. Každá trojice nukleotidů je znakem pro přepis do konkrétní aminokyseliny (např. kombinace označovaná jako AAA je přeložena do aminokyseliny lyzinu). Mimoto existuje jeden triplet (kodon) signalizující místo začátku přepisu genetické informace (označovaný jako startovací kodon - ATG) a tři, které signalizují ukončení přepisu genetické informace (stop kodony - UAA, UAG, UGA). Do aminokyselinového řetězce jsou překládány pouze ty oblasti DNA, které jsou ohraničeny startovacím a stop kodonem.

Genetický kód je **univerzální** - vyskytuje se ve stejné formě prakticky u všech organismů, **degenerovaný** - více různých tripletů kóduje tutéž aminokyselinu, a samozřejmě **tripletový** - 1 aminokyselinu kóduje trojice nukleotidů.

Veškerá genetická informace organismu, tedy soubor všech molekul DNA, příp. RNA u virů, v organismu se označuje jako **genom**. U mnohobuněčných organismů je ve všech buňkách tentýž soubor molekul DNA, takže celý genom je obsažen v každé buňce organismu. Genom je tvořen souborem jednotek-genů. **Gen** je definovaný jako základní jednotka dědičnosti, je tvořen úsekem DNA, který má specifickou funkci a je ohraničený začátkem a koncem přepisu (**transkripce**) určité bílkoviny. Mezi nejmenší lidské geny patří např. gen pro některý z peptidových řetězců hemoglobinu (800 nukleotidů = 0,8 kB), dosud největším známým genem je gen dystrofínu (2 300 000 nukleotidů = 2300 kB). V těchto hranicích se pohybují velikosti ostatních známých genů.

Geny obsahují regulační sekvence, umístěné před genem, za ním i uvnitř genu. Tyto sekvence buď podporují přepis genu do bílkoviny (sekvence označující se jako **enhancer**), nebo mu naopak zabraňují (sekvence označující se jako **supresor**). Některé z těchto regulačních sekvencí jsou nepostradatelné (např. promotory), jiné v genu nutně přítomny být nemusejí. **Promotor** je oblast genu na 5'- konci, obvykle těsně před začátkem transkripce (poloha v sekvenci genu označovaná jako +1), ve které začínají pracovat RNA polymerázy, umožňující přepis genetické informace do pohyblivé formy (mRNA). Konečným produktem genu je ribonukleová kyselina a nakonec protein.

2.2 Replikace DNA

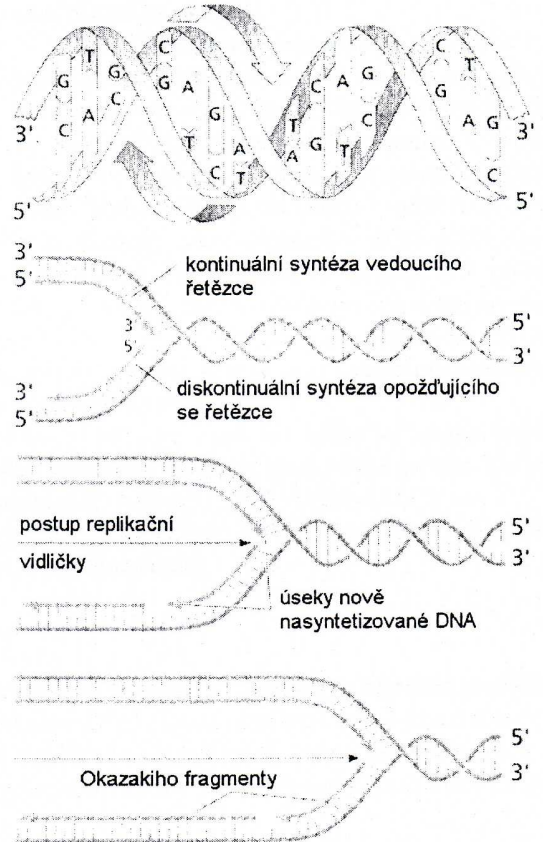
Jak již bylo řečeno, život závisí na stabilním a kompaktním uchování genetické informace. Genetická informace je uložena v molekule DNA. Molekula DNA je uspořádána do dvoušroubovice, která se skládá ze dvou komplementárních řetězců nukleotidů. Oba řetězce jsou spojeny vodíkovými můstky a jsou vůči sobě antiparalelní, tj. v opačné orientaci. Oba řetězce se mohou stát templátem pro syntézu komplementárního (doplňkového) vlákna. Oba řetězce tedy nesou stejnou genetickou informaci.

Během buněčného dělení se molekula DNA duplikuje (replikuje) syntézou nového komplementárního řetězce ke každému původnímu řetězci dvojšroubovice. Proces **replikace** DNA, ve kterém vznikají dvě identické molekuly DNA z jedné původní, umožňuje přenos genetické informace z mateřské buňky do buněk dceřinných. Během replikace jsou od sebe oba původní řetězce oddělovány tak, že vytvoří jednu nebo více **replikačních vidlic** ve tvaru Y. Enzym **DNA-polymeráza**, umístěný v této replikační vidličce, syntetizuje podle obou vláken nové řetězce, a tvoří proto nové dvojšroubovice (obr. 2.1).

DNA-polymeráza replikuje DNA s vysokou přesností. DNA-polymeráza umí totiž během svého pohybu podél DNA opravovat chyby, které sama udělala. DNA-polymeráza může syntetizovat DNA pouze v jednom směru, jen jeden řetězec v replikační vidličce („vedoucí“) může vznikat kontinuálně, tj. bez přerušování. Tvorba druhého, opožďujícího se řetězce je nespojitý proces; nejprve vznikají krátké fragmenty, které jsou později spojeny enzymem **DNA-ligázou** v nepřerušované vlákno.

Korektorská aktivita DNA polymerázy jí neumožňuje začít syntézu nového řetězce DNA. Syntézu nového vlákna DNA začíná proto **RNA-polymeráza**, nazývaná **primáza**.

Replikace DNA vyžaduje spolupráci mnoha enzymů, které dohromady vytvářejí **replikační aparát**, umístěný v replikační vidličce. Chyby vzniklé během replikace a chemické reakce poškozující nukleotidy v DNA způsobují změny v nukleotidové sekvenci DNA. Pokud nejsou tyto změny účinně opraveny, dávají vznik **mutacím**, které mohou být pro daný organismus osudné. Genetická informace může být stabilně uchována ve struktuře DNA díky existenci mnoha **opravných systémů**, které DNA neustále kontrolují a opravují replikační chyby a poškozené nukleotidy. Reparační DNA může být snadno provedena díky její dvojvláknové struktuře, protože nepoškozené vlákno může být použito jako templat pro opravu druhého vlákna. Vzácné replikační chyby, které uniknou replikační kontrole, jsou opraveny systémem opravujícím chybné párování bazí. Poškození DNA způsobené chemickými reakcemi nebo ultrafialovým zářením se opravuje různými enzymy, které jsou schopny rozpoznat poškozené vlákno a vystříhnout krátký úsek DNA a opravit v něm chybu. Vystřížený úsek DNA je pak dosyntetizován DNA-polymerázou. DNA ligáza nakonec obnoví spojení jednotlivých úseků.

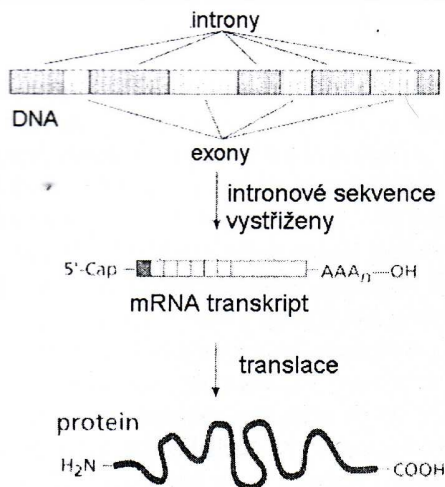


Obrázek 2.1. Replikace lidské DNA. Probíhá v S-fázi buněčného cyklu (trvá přibližně 7 hodin), během níž se musí replikovat každý jednotlivý chromozom. Okazakiho fragmenty jsou nakonec spojeny v jeden řetězec DNA-ligázou.

2.3 Transkripce a translace DNA, proteosyntéza a degradace bílkovin

Genetická informace je v buňkách přenášena z DNA přes RNA do proteinů (obr. 2.2). Konverze genetické informace uložené v DNA do RNA a odtud do proteinu se nazývá **genová exprese**. Pro vyjádření genetické informace uložené v DNA je nukleotidová sekvence nejprve přepsána do RNA procesem zvaným **transkripce**. Transkripce je katalyzována enzymem **RNA-polymerázou**. V nukleotidové sekvenci DNA je zapsáno, kde má transkripce začít a kde má skončit.

Typická **jaderná (eukaryotní)** buňka exprimuje jen část svých genů, různé typy buněk v mnohobuněčném organismu vznikají během diferenciací expresí odlišných genů. Nejdůležitějším krokem pro řízení exprese genů je iniciace transkripce. Transkripce jednotlivých genů se v buňce zapíná a vypíná pomocí **regulačních proteinů**. Ty se dokážou navázat na krátké, tzv. **regulační sekven-**



Obrázek 2.2. Transkripce a translace DNA.

nazývanou antikodon, která se páruje s kodonem mRNA na základě komplementárního párování bazí. Zároveň je na molekulu tRNA navázána aminokyselina odpovídající právě čtenému kodonu, čímž je zaručeno správné pokračování tvořícího se bílkovinného řetězce.

Proteosyntéza začíná v místě, kde ribosom nalezne v mRNA iniciační kodon (AUG), a vyžaduje přítomnost proteinů souhrnně nazývaných **iniciační faktory**. Kompletní protein se z ribozomu uvolní, až se ribosom zastaví na jednom z terminačních kodonů (UAA, UGA, UAG).

Také degradace proteinů v buňce je pečlivě regulována. Některé proteiny jsou odbourávány v cytoplazmě velkým proteinovým komplexem – **proteazomem**.

2.4 Chromozomy

Genetický materiál jaderné (eukaryontní) buňky je uložen v **chromozomech**. Každý z chromozomů je tvořen jedinou dlouhou molekulou DNA, která obsahuje velké množství genů. DNA v chromozomech obsahuje také velmi mnoho **replikačních začátků**, jednu **centromeru** a dvě **telomery**. Tyto sekvence zajišťují účinnou replikaci a správné rozdělení chromozomů mezi dceřinné buňky během buněčného dělení.

Chromozomy jsou tvořeny DNA a na ni navázanými specializovanými proteiny, jejichž hmotnost je přibližně stejná jako hmotnost DNA. Tyto proteiny balí DNA do kompaktnější formy, aby se vešla do buněčného jádra. Komplex DNA a proteinů v chromozomu se nazývá **chromatin**. Část proteinů asociovaných s DNA jsou **histony**, které umožňují sbalení DNA do opakujících se DNA-proteinových částic nazývaných **nukleozomy**. Nukleozomy jsou dále pomocí histonu H1 kondenzovány do 30 nm vlákna. Toto vlákno může být dále stáčeno a kondenzováno. Některé formy chromatinu jsou natolik kondenzované, že geny v této DNA nemohou být přepisovány. K tomu dochází u všech genů během buněčného dělení (mitózy), kdy je chromatin vysoce kondenzován. Některé specifické oblasti chromozomů jsou vysoce kondenzovány stále a geny v nich obsažené nejsou transkribovány ani v buňkách, které se nedělí.

2.5 Geneticky podmíněné nemoci

Při současných znalostech genetiky a etiopatogeneze nemocí je potřebné konstatovat, že fakticky každé onemocnění má nějaký genetický podklad. Podíl tohoto podkladu na vzniku a rozvoji nemocí je však různý, od chorob **monogenně podmíněných**, jejichž příčinou je obvykle jeden „špatný“ gen (rozuměj alela, tj. konkrétní varianta genu) pro určitou bílkovinu nebo enzym, jehož výkon není pro funkci příslušné bílkoviny adekvátní, přes nemoci **multigenně podmíněné** až k pouhým „dispozicím“ (náchylnostem) k určitým nemocem (např. k nemocem dýchacích cest), ve kterých se jednotliví lidé, jak je známo z praxe, mezi sebou liší.

ce DNA. RNA polymeráza se váže na promotor a iniciuje transkripci. Celý proces urychlují **aktivátory**, zpomalují nebo zastavují ho **represory** transkripce.

RNA se liší od DNA obsahem ribózy místo deoxyribózy a bází uracilem, který v RNA nahrazuje thymin. RNA je syntetizována jako jednovláknová struktura. Messengerová RNA (mRNA) je kratší než DNA, protože z její struktury již byly vystříhnuty tzv. **nekódující sekvence (introny)**, jejichž poslání v DNA není dosud jasné.

Translace nukleotidové sekvence mRNA do proteinu se odehrává v cytoplazmě na velkých ribonukleoproteinových částicích, nazývaných **ribozomy**. Ty nasedají na začátek mRNA (konec 5' ribózy) a pohybují se směrem k 3' konci za současné syntézy proteinu. Nukleotidová sekvence mRNA se čte, jak již bylo řečeno, po trojicích nukleotidů (kodonech). Transferové RNA (tRNA) fungují při proteosyntéze tak, že každá tRNA obsahuje sekvenci tří nukleotidů,

Monogenní choroby představují příklad, kde se patogenetický podklad (vadný gen) uplatňuje jako **velký faktor**, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a kdy se prokazatelně jedná o **faktor příčinný** (např. defekty v dystrofinovém genu u svalových dystrofií). Většinou se jedná o „chyby“ (= mutace) v DNA. Varianty genu se označují jako alely. Alely vedoucí k monogenním nemocem jsou **vzácné alely** (v populaci je má méně než 1 % lidí). Malou frekvenci mutací nalézáme v populaci proto, že tyto alely jsou zvýšeně selektovány (jejich nositelé nemají většinou životaschopné potomstvo). Mají totiž často za následek závažnou poruchu funkce daného genu a jsou proto pro svého nositele i pro populaci nevýhodné. Mutace mohou být genové (změna v sekvenci jednoho genu, např. substituce nebo inserce/delece), chromozomové, zmnožení či chybění jednotlivých chromozomů (např. trizomie) či mohou být zmnoženy celé sady chromozomů (polyploidie, ta je ovšem u člověka letální, plod se vůbec nevyvine), nebo naopak celé sady chybí. Příklady chromozomových mutací ukazuje obr. 2.3.

Genetická variabilita (= rozmanitost)

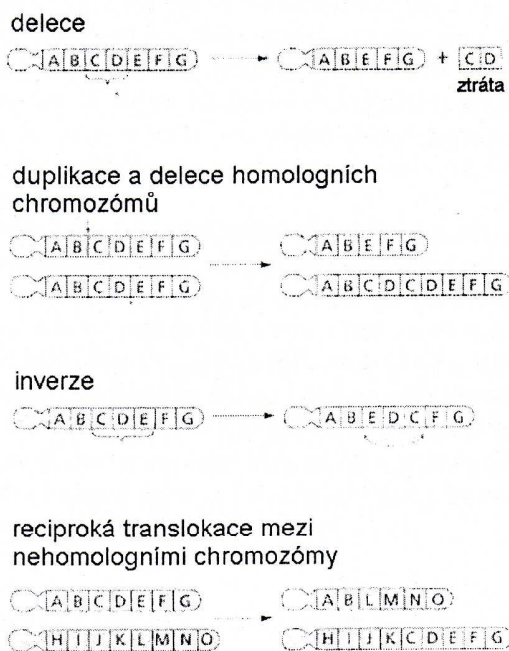
mnoha biologických procesů a evolučních adaptací je však převážně způsobena jen jemnými odchylkami variant genů od optimální funkce. U multigenních nemocí (viz dále) a zřejmě i některých dispozic k nemocím se uplatňují právě tyto geny, a to ty alely, které nejsou výrazně selektovány (jejich nositelé nemají výrazně sníženou schopnost reprodukce) a jsou proto považovány za **alely** více méně **neutrální**. Funkci těchto alel dále modifikují **zevní podmínky**, které se mohou účastnit na vzniku a rozvoji zmíněných nemocí (např. vliv znečištění zevního prostředí, ale také určitý způsob života apod.). Neutrální alely většinou patří mezi **alely polymorfnní**, vytváří situaci polymorfizmu DNA.

Genetický polymorfismus je přítomnost více než jedné alely daného genu v populaci, kde i vzácnější varianta má frekvenci $>1\%$. Polymorfizmy se objevují v průměru jedenkrát na každých 1000 párů bází genomové DNA. Asi 90 % z nich jsou polymorfizmy se záměnou jednoho nukleotidu (single nucleotide polymorphisms - SNP), jejichž podstatou je náhrada jedné báze jinou. Většina těchto polymorfizmů leží v nekódujících (intronových) sekvencích, na jejichž funkční význam existují odlišné názory. Kromě SNP se vyskytují také **minisatelitní** a **mikrosatelitní polymorfizmy**, které vznikají v důsledku variace délky tzv. **tandemových repetitivních sekvencí**. Minisatelitní polymorfizmy jsou obvykle dlouhé 0,1-20 kilobází, zatímco mikrosatelitní často méně než 100 párů bází. Většina mikrosatelitních polymorfizmů jsou opakující se sekvence dvou nukleotidů (dinucleotide repeat sequence), jako je např. opakování motivu cytosin-adenin (CA repeat). SNP jsou obvykle bialelické (tj. mají dvě alely: „mutovanou“ a „normální“), mikrosatelitní polymorfizmy multialelické (mají několik alel). Ačkoliv většina polymorfizmů na úrovni DNA je zřejmě funkčně neutrální, část z nich zřejmě má alelicky specifické účinky na regulaci genové exprese nebo funkce kódovaného proteinu, což určuje interindividuální variabilitu v biologických znacích i vnímavost vůči nemoci.

2.5.1 Příklady monogenních nemocí

Základní charakteristika monogenních nemocí byla již naznačena. Z hlediska dědičnosti je třeba připomenout, že tyto choroby se dědí v souladu s Mendelovými zákony a v zásadě se dělí na (1) autozomálně dominantní, (2) autozomálně recesivní a (3) vázané na X chromozom.

Autozomálně dominantní dědičnost je způsobena přítomností alespoň jedné (nebo obou) mutovaných alel postiženého genu. Většinou se jedná o závažné mutace typu „missense“ (změna ami-



Obrázek 2.3. Příklady chromozomových mutací (aberrací).

nokyseliny za jinou) v kódujících oblastech genu (exonech), s následnou významnou změnou funkce příslušného proteinu. Příkladem tohoto typu onemocnění je např. Huntingtonova nemoc¹.

Autozomálně recesivní dědičnost je obecně spojena s mutacemi se ztrátou funkce, velmi často enzymatické. Vzhledem k funkční rezervě většiny enzymů musí být postiženy obě alely příslušného genu, aby se nemoc projevila. Příčiny těchto mutací jsou velmi pestré. Příkladem takové nemoci je např. fenylketonurie².

Dědičnost vázaná na X chromozom se různě projevuje u obou pohlaví. Ženy se dvěma X chromozomy mohou být homozygotní i heterozygotní pro daný gen vyskytující se na chromozomu X. Muži s jedním chromozomem X ho vždy dědí po matce. Pokud se jedná o nemoci vázané na chromozom X, muži jsou postiženi vždy, když po matce zdědí mutovanou alelu; ženy onemocní pouze, když zdědí postižené alely od obou rodičů (otec tedy musí být nemocen). Příkladem onemocnění tohoto typu je např. hemofilie A s mutovaným genem pro VIII. koagulační faktor.

2.5.2 Příklady multigenních nemocí

Klinická manifestace multigenních nemocí není zřejmě ve velké většině případů podmíněna pouhou přítomností jednoho genetického faktoru, ale předpokládá se interakce v populaci četných variant tzv. genů malého účinku. Tyto alely jsou v populaci běžné, protože jejich účinek není izolovaně nijak výrazně negativní ani výrazně pozitivní (neutrální alely). Interakce těchto alel mezi sebou a interakce celého genetického podkladu (genomu) se stále se měnícími podmínkami zevního prostředí vede ke komplexním a komplikovaným vztahům mezi genotypem a fenotypem (znakem), kdy v danou chvíli může být určitá genetická výbava výhodnější než jiná.

Zvláštním případem multigenních chorob jsou tzv. **civilizační choroby**, jejichž prevalence v populaci dosahuje až desítek procent (diabetes mellitus 2. typu, esenciální hypertenze, ateroskleróza, zhoubné nádory). U těchto nemocí a patologických stavů vystupuje do popředí zejména interakce genomu s vnějšími podmínkami, které se pak často stávají rizikovými faktory pro manifestaci nemoci, její závažnost, prognózu nebo schopnost pacienta odpovídat na terapii. Tyto nemoci jsou tedy výrazem dysadaptace organismu na rychle se měnící prostředí. Příkladem těchto „rizikových faktorů“ je např. stálá dostupnost téměř neomezeného dostatku jídla a jeho kalorická hodnota, kouření, nadměrná konzumace alkoholu a nedostatek fyzické aktivity (zejm. pro esenciální hypertenzi a diabetes mellitus 2. typu), dále také např. znečištění zevního prostředí a kouření (tumory) a celková změna životního stylu, zkrácený pobyt dětí venku, sedavý způsob života již v dětském věku (atopie).

2.5.3 Etiologie kongenitálních malformací

Při posuzování příčin vzniku kongenitálních malformací (vrozených deformit) jsou velmi důležité informace o případném rodinném výskytu podobných vad a podrobné zhodnocení průběhu příslušného těhotenství. Posuzují se **příčiny z vnějšího prostředí** od léků, přes alkohol a drogy, infekční nemoci (zarděnky, toxoplazmóza, cytomegaloviry, syfilis), onemocnění matky (fenylketonurie) až po záření, hypertermii matky a předčasnou rupturu obalů plodu.

Příčiny kongenitálních malformací však často mívají **chromozomální příčiny**. Chromozomální poruchy můžeme považovat za monofaktoriální nebo multifaktoriální. Mezi monofaktoriální řadíme např. **Downův syndrom**, který je způsoben trizomií 21. chromozomu (zapisuje se jako 47, XX nebo XY, +21). Dítě je hypotonické, má příznačné změny na očích, na obličeji a na krku, krátké kon-

¹ **Huntingtonova nemoc** se vyvíjí v důsledku expanze opakování trinukleotidů CAG v kódující (přepisované do bílkoviny) oblasti 1. exonu genu pro Huntingtonovu nemoc. Onemocnění je záluďné tím, že se manifestuje až ve vyšším věku (začíná kolem 36 let věku a k jasnému klinickému rozvoji může docházet až kolem 65 let). Kodon CAG odpovídá glutaminu, čili vzniká změněný protein s vysokým obsahem glutaminu v příslušné oblasti bílkoviny. Za normálních okolností se prokazuje 21 glutaminů, při expanzi CAG vzniká v dané oblasti 40-100 kopií glutaminu. Klinický stav pacientů koreluje s počtem glutaminů v bílkovině. Je charakterizován degenerací bazálních ganglií s nekontrolovatelnými pohyby svalů, ztrátou kognitivních funkcí a psychiatrickými problémy.

² Při **fenylketonurii** je postižen enzym fenylalaninhydroxyláza. Tento enzym katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrosin, takže fenylalanin se v organismu hromadí. Sérové hladiny fenylalaninu stoupají a v neléčených případech se rozvíjí mentální retardace. Byly prokázány čtyři nejdůležitější mutace v příslušném genu, které odpovídají za rozvoj tohoto onemocnění, celkově je dnes známo v tomto genu přes 200 mutací. Důležité je, že všichni naši novorozenci podléhají screeningovému vyšetření. Toto vyšetření stanovuje z kapky krve množství fenylalaninu. Novorozenci s vysokou hladinou fenylalaninu jsou převedeni na dietu s nízkým obsahem fenylalaninu, kterou musejí při závažnějším genetickém postižení dodržovat celý život. Také těhotné ženy s vysokou hladinou fenylalaninu musejí přejít na tuto dietu, aby nedošlo k poruše plodu. Tato opatření umožňují zabránit poškození mozku, které donedávna spolehlivě invalidizovalo nositele této genetické poruchy.

četiny, je mentálně retardované a často má postižené vnitřní orgány. **Turnerův syndrom** (45, X) charakteristický tím, že holčičky s tímto syndromem často trpí deformitami hrudníku, anomáliemi srdečně cévního systému a pigmentovými névy („mateřskými znaménky“).

Za multifaktoriální chromozomální poruchy považujeme ty, které pro manifestaci potřebují interakci několika jak genetických faktorů, tak faktorů prostředí. Patří sem defekty jako **otevřená nervová trubice** (anencefalie a spina bifida), **stenóza pyloru** a **rozštěpy** rtů a patra.

2.6 DNA diagnostika

V posledních dvou desetiletích 20. století se rozvinula metodologie **polymerázové řetězové reakce** (PCR). Tato metoda umožňuje analýzu genové variability v úsecích DNA ohraničených specifickými syntetickými oligonukleotidy a amplifikovaných (namnožených) ve vhodném teplotním režimu. Celá reakce se provádí v přístroji zvaném termocykler. Variabilní místo v amplifikované oblasti detekujeme v případě SNP např. pomocí vhodného enzymu (restriktázy), která rozpoznává jen jednu alelickou variantu. Těto vlastnosti se využívá v tzv. **restrikční analýze**. Výsledky restrikce jsme schopni po vhodném obarvení vyhodnotit elektroforetickým rozdělením fragmentů DNA. Na základě různé délky amplifikovaných fragmentů po jejich případném rozštěpení restriktázami odlišíme 3 „genotypové“ varianty (oba homozygoty a heterozygota) daného polymorfizmu. Každý člověk má v případě polymorfizmu typu SNP jednu z těchto tří možných variant. Pokud se jedná o **zárodečné mutace** (= přítomné již v zárodečných buňkách), genotyp se v průběhu života s velkou pravděpodobností nemění, což je z hlediska molekulárně biologické diagnostiky velmi výhodné. **Somatické mutace** vznikají v průběhu života v jakýchkoliv buňkách mimo zárodečné a přenášejí se potom do všech dceřiných buněk vzniklých z postižené. Nejdůležitějším patofyziologickým důsledkem somatických mutací je vznik nádorového bujení (viz příslušná kapitola).

Na genom jedince je nutno pohlížet jako na dynamický systém, jehož základní charakteristika je sice osudově zadána v okamžiku zplodění, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se na něm může uplatňovat jak široký repertoár **faktorů epigenetických** (vlivy prostředí), tak faktory genetické (např. somatické mutace).

Jednou ze základních otázek určující zdraví člověka během života bude tedy nesporně **stabilita genomu a schopnost ji udržovat**. Na této úrovni spolupracuje řada opravných (reparačních) systémů schopných *ad hoc* opravovat stále vznikající poruchy (mutace) na úrovni DNA. Stresové situace, do kterých se v průběhu života organizmus nevyhnutelně dostává, provokují nárůst genetické nestability mnoha mechanismy.

3 PATOFYZIOLOGIE BUŇKY A BUNĚČNÝCH INTERAKCÍ

M. Horký

3.1 Regulace počtu buněk u mnohobuněčných organizmů

Oplozená myší vajíčka a oplozená lidská vajíčka jsou stejně velká a přesto je dospělá myš mnohem menší než dospělý člověk. Tento rozdíl ve velikosti odráží především rozdíl v počtu buněk – organizmus dospělého člověka je tvořen mnohem větším počtem buněk než organizmus dospělé myši. Proč existuje rozdíl v regulaci chování buněk myši a lidí, který vytváří tak odlišná množství buněk? Stejný základní problém vyvstává u každého orgánu a tkáně jedince. Buněčná proliferace, stejně tak jako přežívání buněk a buněčná smrt, musí být regulovány signály od ostatních buněk těla, aby byla zachována integrita a homeostáza (stacionární stav). Chybná regulace buněčné proliferace, přežívání buněk a buněčné smrti může vyústit ve vznik celé řady nemocí.

3.1.1 Regulace buněčné proliferace

Jednobuněčné organizmy, jako jsou bakterie a kvasinky, mají tendenci množit se tak rychle, jak je to jen možné a rychlost jejich proliferace je především závislá na nutričních zdrojích v okolí. Na rozdíl od nich jsou buňky mnohobuněčného organismu členy vysoce organizované komunity a jejich proliferace musí být regulována tak, aby se jednotlivé buňky dělily pouze v případě, když je v organismu zapotřebí další buňka – ať již pro růst nebo jako náhrada za ztracenou buňku. Aby živočišné buňky proliferovaly, nestačí k tomu pouze živiny. Musí také obdržet stimulační chemické signály od ostatních buněk, obvykle od svých sousedů. Tímto způsobem se překonávají intracelulární mechanismy, které jinak brzdí růst a průběh buněčného cyklu.

Důležitým příkladem proteinů, které normálně udržují proliferaci pod kontrolou, je protein Rb (retinoblastoma), který byl poprvé popsán při studiu případů vzácných dětských očních nádorů označovaných jako retinoblastomy, u kterých protein Rb chybí nebo je defektní. Protein Rb se vyskytuje v hojném množství v buněčném jádře u všech obratlovců. Váže se na určité regulační proteiny a zabraňuje jim tak ve stimulaci transkripce genů, které jsou potřebné pro buněčnou proliferaci. Extracelulární signály, jako jsou růstové faktory, působí fosforylací proteinu Rb, čímž se mění jeho konformace a dojde k uvolnění na něj navázaných regulačních proteinů, které pak mohou volně aktivovat geny potřebné pro buněčnou proliferaci.

Stimulační signály, které překonávají brzdy buněčné proliferace, jsou tedy proteiny zvané **růstové faktory** (v tab. 3.1 jsou uvedeny některé nejdůležitější růstové faktory). Tyto secernované signální proteiny se vážou na receptory na povrchu buněk a aktivují tak intracelulární signální dráhy, které stimulují buněčný růst a dělení. Většina růstových faktorů byla identifikována a charakterizována v tkáňových kulturách díky svému vlivu na buněčný růst. Jedním z prvních růstových faktorů, který byl tímto způsobem identifikován, je růstový faktor krevních destiček neboli PDGF (z angl. platelet-derived growth factor), jehož účinky jsou charakteristické i pro mnoho jiných růstových faktorů. Když dochází ke srážení krve (například při zranění), krevní destičky obsažené v krevní sraženině uvolňují PDGF, který se v místě poranění váže na své receptory (tyrosinkinázové) a stimuluje buňky k proliferaci a zahojení rány. Obdobně pokud je část jater chirurgicky odstraněna nebo vážně poškozena při zranění, jaterní i jiné buňky produkují protein označovaný jako hepatocytární růstový faktor, který pomáhá stimulovat přeživší jaterní buňky k dělení.

Aby se mohla většina živočišných buněk v kultuře množit, vyžadují určité kombinace několika růstových faktorů. Tak mohou u živočichů různé kombinace relativně malého počtu růstových faktorů selektivně regulovat proliferaci mnoha typů buněk.

Tabulka 3.1. Příklady nejznámějších růstových faktorů.

ZKRATKA	RŮSTOVÝ FAKTOR
EGF	epidermální růstový faktor
TGF- β	transformující růstový faktor
PDGF	růstový faktor pocházející z trombocytů
FGF	fibroblastový růstový faktor
VEGF	cévní endoteliální růstový faktor
IGF-1, -2	inzulinu podobné růstové faktory
VPF	vazopermeabilní faktor
GHF	růstový faktor hepatocytů
GM-CSF	růstový faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
NGF	nervový růstový faktor
EPO	erythropoetin
IL-1, -2, ..., IF- γ , TNF- α , - β	cytokiny (interleukiny, interferony, nádorové nekrotizující faktory)

Živočišné buňky mají vnitřně limitovaný počet buněčných dělení, kterými mohou projít

I v přítomnosti růstových faktorů se normální živočišné buňky nebudou v kultuře dělit navždy. Buněčné typy, u kterých je zachována schopnost nadále se dělit v průběhu života v tkáních těla, se v kultuře obvykle přestávají po určitém počtu dělení dále dělit (například fibroblasty lidského plodu se mohou rozdělit přibližně osmdesátkrát, poté se přestanou dělit, a to i v případě, že mají dostatečný prostor, živiny a růstové faktory). Existuje zde pozoruhodná odlišnost v proliferačních schopnostech buněk podle věku jedince, z kterého byly buňky odvozeny. Například fibroblasty získané od čtyřicetiletého člověka se přestávají dělit po přibližně čtyřiceti děleních.

Tento jev se nazývá **buněčné stárnutí**, protože koresponduje se stárnutím těla jako celku, ale vztah ke stárnutí organismu je nejistý. Protože fibroblasty z myšího embrya zastavují v kultuře svoji proliferaci po přibližně třiceti děleních, je možné, že stárnutí buněk může pomáhat při určení velikosti těla. Myši mohou být tedy menší než lidé díky tomu, že jejich buňky přestanou reagovat na růstové faktory po nižším počtu buněčných dělení.

Mechanismy, které zastavují buněčný cyklus (při diferenciaci nebo buněčném stárnutí), jsou zatím ne zcela probádány, ačkoliv se dá předpokládat, že se na nich pravděpodobně podobně jako u fyziologicky proliferujících buněk podílí akumulace Cdk-inhibičních proteinů a vymizení Cdk-kináz (viz kapitola Nádorová transformace buňky). Až porozumíme těmto molekulárním mechanismům více, bude pravděpodobně snazší stanovit biologický význam jevů, jako je třeba buněčné stárnutí.

3.1.2 **Programovaná buněčná smrt**

Živočišné buňky potřebují signály od jiných buněk nejen proto, aby proliferovaly, ale dokonce i pro své přežití. Pokud je tato buněčná signalizace narušena, aktivuje se intracelulární „sebevražedný program“ a buňka odumře procesem nazvaným programovaná buněčná smrt neboli **apoptóza**. Tato závislost na signálech pro přežití od jiných buněk zajišťuje, že buňky přežívají pouze na správných místech a ve správný čas.

Rozsah apoptózy, ke které dochází jak ve vyvíjejících se, tak v dospělých tkáních, je ohromující. Například ve vyvíjejících se nervovém systému obratlovců normálně zemře více než polovina nervových buněk brzy poté, co vznikly. U zdravého dospělého člověka umírají každou hodinu miliardy buněk v kostní dřeni a střevě. Vypadá to jako neobyčejné plýtvání, když umírá takové množství buněk, z nichž je v čase „sebevraždy“ naprostá většina zcela zdravá. K jakým účelům tedy slouží tato masová buněčná smrt?

V některých případech jsou odpovědi jasné. Například naše ruce a nohy jsou tvarovány programovanou buněčnou smrtí v průběhu embryonálního vývoje – na začátku mají tvar podobný rýči a jednotlivé prsty jsou od sebe odděleny teprve, když odumrou buňky mezi nimi. V jiných případech buňky zase umírají, pokud už není struktura, kterou tvoří, dále potřebná (např. když se pulec mění v žabu, buňky ocasu odumrou). V mnoha dalších případech pomáhá buněčná smrt regulovat počet buněk. Například ve vyvíjejícím se nervovém systému přizpůsobuje buněčná smrt počet nervových buněk počtu cílových buněk, které vyžadují inervaci. U embrya se nervové buňky vytvářejí v nadbytku a soutěží mezi sebou o omezené množství faktorů pro přežití vylučovaných cílovými buňkami, které kontaktují. Nervové buňky, které získají dostatečné množství faktorů, přežijí, zatímco ostatní zemřou.

U dospělých tkání vyvažuje buněčná smrt buněčnou proliferaci, takže je zabráněno jak nadměrnému růstu tkáně, tak jejímu zmenšování.

Apoptóza versus nekróza, mechanismus apoptózy

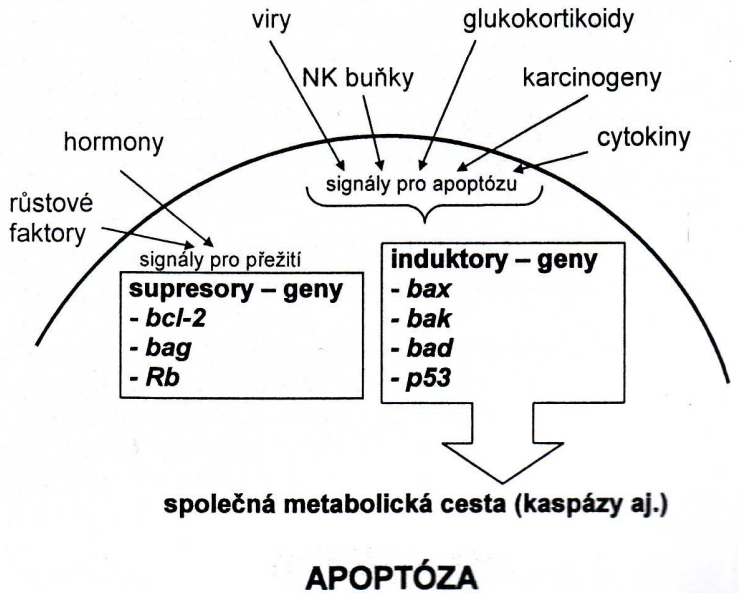
Nekróza a apoptóza jsou procesy, které je nutno mezi sebou jasně rozlišovat a proto si musíme nejprve přesně definovat oba pojmy. Nekrózou umírají buňky (zpravidla větší počet) následkem akutního poranění z vnějšku, obvykle zvětšují svůj objem, prasknou a vylíjí svůj obsah do svého okolí. Způsobují tak potenciálně nebezpečnou zánětlivou reakci. Naopak buňky, které procházejí programovanou buněčnou smrtí, umírají jednotlivě, bez poškození svého okolí. Programovaná buněčná smrt je realizována intracelulární proteolytickou kaskádou, cytoskelet je odbourán, jaderný obal se rozkládá a jaderná DNA je fragmentována na malé úseky. Buňka se zmenšuje a kondenzuje. Co je nejdůležitější, buněčný povrch je změněn tak, že svými vlastnostmi způsobuje téměř okamžitou fagocytózu umírající buňky, ať již svými sousedy nebo mikrofágy (specializované fagocytující buňky), a to ještě dříve než dojde k vylíčení jejího obsahu. Shrnutí základních rozdílů ukazuje tab. 3.2, spouštěcí faktory apoptózy obr. 3.1.

Tabulka 3.2. Základní rozdíly mezi nekrózou a apoptózou.

FORMY BUNĚČNÉ SMRTI	NEKRÓZA	APOPTÓZA
rozsah	skupiny buněk	jednotlivé buňky
histologický nále	eozinofilní stíny buněk	malá oválná tělíska společně s částmi chromatinu
doprovodný zánět	obvykle přítomný	nepřítomný
charakter	pasivní regresivní změna	naprogramovaná aktivní změna
příčiny	známé změny v prostředí	zatím většinou nedořešené
degradace	pomalá, pomocí mezenchymálních buněk a leukocytů	rychlá, okolními buňkami, ale bez leukocytů
důsledek	zpravidla změna struktury	bez podstatnějších změn

Soustrojí, které je odpovědné za tento druh kontrolované buněčné smrti, se zdá být podobné u všech živočišných buněk. Tvoří je rodina **proteáz** (enzymů, které štěpí jiné proteiny), které jsou samy aktivovány proteolytickým štěpením v odpověď na signály indukující programovanou buněčnou smrt. Aktivované sebevražedné proteázy štěpí, a tím aktivují další členy rodiny, což má za následek zesílení proteolytické kaskády. Aktivované proteázy pak štěpí další klíčové buněčné proteiny a buňku tak zabijí rychle a uspořádaně.

U mnohobuněčných organismů je programovaná buněčná smrt zcela přirozená, běžná na všech místech a obecně neškodný jev. Co představuje skutečné nebezpečí, je nepřiměřená proliferace a přežívání buněk (viz kapitola Nádorová transformace buňky).



Obrázek 3.1. Interakce extracelulárních faktorů s geny, které ovlivňují přežití buňky či její přechod k apoptóze.

3.2 Hojení ran

V případech, kdy dojde k tkáňovému poškození, se rozvíjí proces hojení, který vede buď k regeneraci nebo reparaci postižených tkání. **Regenerace** je progresivní změna vedoucí k dokonalé náhradě tkáně - restituci, zatímco **reparace** je méně hodnotná náhrada - substitute - ztracené tkáně většinou vazivem.

3.2.1 Regenerace

Regenerace je náhrada ztracené tkáně tkání, která je strukturálně i funkčně rovnocenná. Je to nejpriznivější způsob progresu. U člověka je však velmi omezený. Schopnost regenerace je velká v průběhu embryogeneze a časného fetálního období, kdy dochází k rychlé obnově ztracených buněk, která probíhá bez průvodní zánětlivé reakce a bez tvorby jizvy. Neustále regenerující tkáně se skládají z buněk, které se obnovují v rychlém tempu po celý život, např. buňky krevetvorného systému. Patří sem též povrchové epitely. Dlaždicový epitel kůže je stále nahrazován růstem bazální vrstvy epidermis, zatímco povrchní buňky se trvale odlupují. Výměna trvá několik dnů. Při ztrátě dlaždicového epitelu se obnažený defekt postupně pokrývá posunem hlubších epidermálních buněk ze stran. Představují růstovou (kambiovou) vrstvu, z níž dochází k úplné regeneraci celého epitelu. Podobně děložní sliznice regeneruje z bazálních částí žlázek, které se cyklických změn nezúčastní. Enterocyty se rychle vyměňují růstem z bočních stěn slizničních krypt. Enterocyt přežívá pouze několik dní. Základní podmínkou regenerace epitelu je zachování bazální membrány nebo retikulinové kostry tkáně. Základní znaky regenerovaného epitelu jsou společné různým organům. V časném stadiu regenerace je nahrazený epitel primitivní, buňky mají nápadně bazofilní plazmu a jsou velmi nepravidelné. Nejednou je přítomna vícejadernost a takové jaderné odchylky, že mohou vzbudit dojem nádorového bujení. Rozsah regenerace epitelu má i přes značné možnosti určité hranice. V příliš rozsáhlých defektech totiž předstihne regeneraci epitelu tvorba mezenchymální granulační tkáně s následným jizvením, které znemožní vytvoření normálního diferencovaného epitelu. Např. u rozsáhlých kožních popálenin je nutno přesazovat drobné „ostrůvky“ epidermis do defektu, aby sloužily jako epitelizační centra.

Stabilní tkáně s omezenou regenerační schopností jsou mezenchymové i epitelové. Buňky mezi mitotickými cykly jsou v G_0 fázi, ale mohou snadno přejít do G_1 fáze. Do této skupiny patří i epitely parenchymových orgánů. V játrech a v kanálcích ledvin se buňky obnovují asi po 150 dnech. V ledvině regenerace proximálních kanálků (poškozených např. při otravách) probíhá velmi rychle. Již třetí den se objevují pod nekrotickými buňkami tmavé ploché elementy, které regenerují z distální části nefronu. Za týden jsou kanálky již vystlány souvislou vrstvou nízkého epitelu. Diferenciace regenerovaných buněk k normální podobě a funkci ovšem trvá řadu týdnů. Glomeruly jako celek nemají regenerační schopnost.

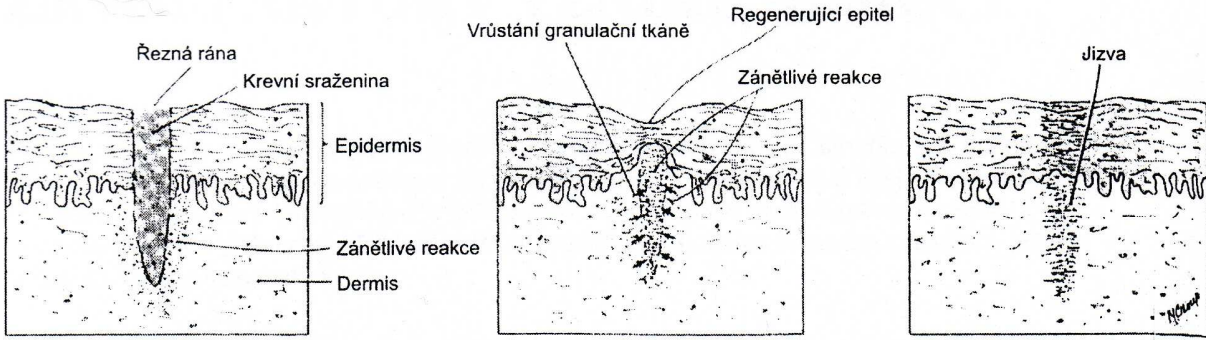
Tkáně neschopné regenerace jsou vysoce specializované, jako např. gangliové buňky CNS. Také svalová vlákna myokardu prakticky neregenerují, i když je zde trvalá obměna na subcelulární úrovni.

Mechanismus podnětů indukujících regeneraci není přesně znám. Hlavní důraz se klade na účinek růstových faktorů uvolněných přímo tkání (parakrinní regulace), které převládá nad účinkem inhibitorů růstu (chalonů). Rovněž ztráta kontaktní inhibice růstu, známá z tkáňových kultur, může mít určitý význam. Komplexnost celého děje regenerace dokládá i pro-růstový účinek některých hormonů (např. inzulin), které představují endokrinní faktory potencující účinek parakrinních mediátorů.

3.2.2 Reparace

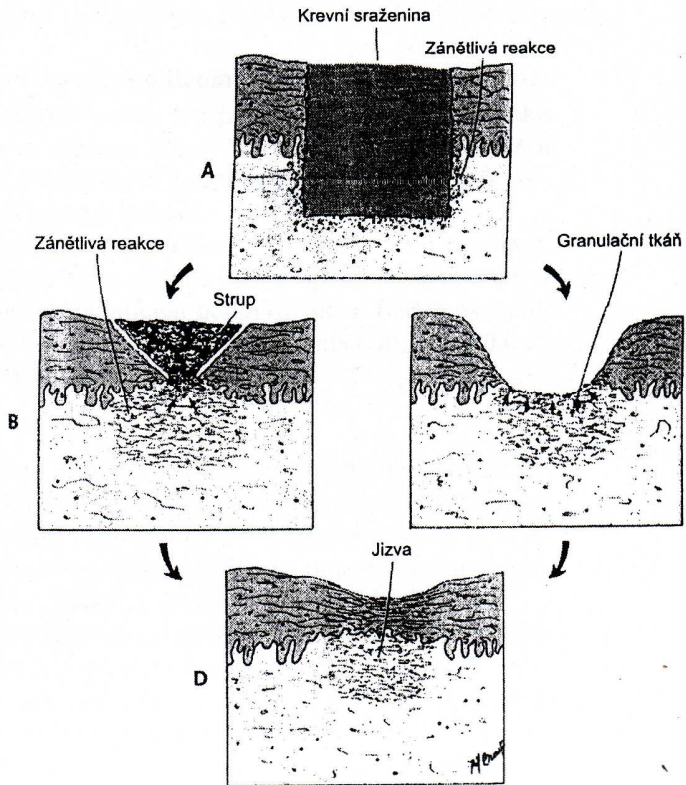
Reparace je v klinické praxi velmi důležitý pochod. V typické formě navazuje na proliferativní zánět, nebo přímo probíhá jako proliferativní zánět. Reparativní zánět je zcela banální jev, který umožňuje hojení ran. Příkladem tkáňového poškození, které vede k reparaci tkáně a vytvoření jizvy, je hojení kožní rány. V případě malé rány s hladkými okraji, které mohou být adaptovány k sobě, probíhá hojení takřka bez tvorby granulační tkáně. Mluvíme o tzv. **hojení per primam intentionem** (hojení p.p.), obr. 3.2. Hojení ran p.p. v podstatě odpovídá velmi mírnému reparativnímu zánětu, který rychle navazuje na slepení okrajů rány fibronektinem a fibrinem; ten se postupně mění v úzký proužek zánětlivě novotvořeného vaziva. Zprvu v něm převládají myofibroblasty, které kontrahují ránu a zúčastní se na odklizení poškozeného kolagenu. Brzy však převládne vláknitá fibroprodukce, která je sice neuspřádána, ale vede k jemné, většinou lineární jizvě. Během několika dnů je tato jizva obvykle natolik pevná, že dobře přiložené okraje, např. chirurgické řezné rány kožní, jsou v celém rozsahu spojené.

Epitel z okolí rány překrývá defekt základní bazální vrstvou již za 48 hodin. Poměrně pozdě však se vytvářejí vhodně usměrněné snopce kolagenu a zvláště elastická vlákna.



Obrázek 3.2. Hojení p.p. Bezprostředně po poranění dojde k vytvoření krevní sraženiny (fibrin působí jako lepidlo). Ihned poté se rozvíjí akutní zánětlivá reakce na okrajích rány a do sraženiny vcestovávají granulocyty a tkáňové makrofágy, které se podílejí na „vyklizení“ odumřelé tkáně. Po této exsudativní fázi nastává proliferace endotelu v hyperemických cévách v okolí poškozené tkáně s tvorbou nových krevních a lymfatických cév a obnovením krevního zásobení. Do místa dříve obsazeného sraženinou začíná vrůstat granulační tkáň. Jde o vaskularizovanou vazivovou tkáň s granulovaným povrchem, tvořenou proliferujícími fibroblasty. Paralelně s tím dochází k epitelizaci rány, což znamená, že se raný defekt, vyplněný touto granulační tkání, začne od okrajů překrývat proliferujícím epitelem. Reepitelizace je obvykle ukončena do 7-10 dní. Konečným výsledkem je obnovený kožní kryt, přičemž jizva je viditelná jako ztluštělá linka. V průběhu několika měsíců až let jizva „zraje“ – ve tkáni přibývá kolagenních vláken typu I a redukuje se cévní zásobení a množství buněk. Při hojení ran však neregenerují přídavné kožní žlázy a melanocyty, zhojená rána tedy zůstává i po působení UV-záření bleďá.

Hojení ran per secundam (intentionem) probíhá zcela jinak. Přichází obvykle tehdy, jestliže rána zhnísá nebo je rozestouplá krevním výronem apod. Přídavné hnisání, nekróza nebo jiný proces se zde postupně hojí nebo ohraničuje zánětem, jehož proliferativní fáze vyústí v reparativní proliferativní zánět teprve po vyčištění granulací od nekrotických a balastních hmot i bakteriálních příměsí. Dochází postupně k reepitalizaci granulací, jež obvykle ránu vyplňují a pak teprve následuje zjizvení. Výsledkem je široká, rušivě působící jizva, jež se obvykle dále podstatněji nemění. Vyčistí-li se rána předčasně, může epitalizace předběhnout vyplnění defektu granulacemi a vznikne hluboce vtažená jizva. Jindy granulace přerůstají nad úroveň rány a výsledná tzv. hypertrofická jizva značně vystupuje nad okolí (obr. 3.3). Celkově je tento typ hojení pomalejší než hojení primární a méně kosmeticky příznivý, protože po zhojení vzniká výraznější jizva. Smyslem chirurgického ošetření rány je zkrátit exsudativní fázi odstraněním nekrotického materiálu a uzavřením raného defektu zlepšit podmínky pro hojení.



Obrázek 3.3. Hojení per secundam intentionem.

4 ZEVNÍ FAKTORY VZNIKU NEMOCÍ

V. Znojil

Onemocnění často vznikají či jsou ovlivněna interakcí organismu s prostředím, při níž hraje roli řada faktorů různého typu. Zhruba můžeme faktory působící na organismus z vnějšího prostředí rozdělit na fyzikální, chemické a biologické. Za určitých okolností mohou způsobovat onemocnění. U člověka (a pravděpodobně i některých dalších vyšších organizmů) k těmto faktorům přistupují ještě vlivy psychosociální a psychosomatické.

4.1 Fyzikální faktory

Z hlediska původu je můžeme rozdělit na přirozené a umělé, jejich původ však nehraje při posuzování účinků významnou roli. V zásadě je můžeme rozdělit do čtyř hlavních skupin:

- mechanické - do této skupiny můžeme zařadit jednak zhmoždění nebo roztržení měkkých tkání, infrakce nebo fraktury kostí, distorze nebo luxace kloubů, případně porušení cév (tyto typy postižení jsou obvykle jasně lokalizovány), jednak vlivy vznikající znehybněním organismu nebo nadměrným pohybem;
- tepelné - lokální (omrzliny, popáleniny) nebo celkově působící (podchlazení, přehřátí);
- vlivy elektrického proudu, případně elektrických nebo magnetických polí;
- pronikavé záření.

4.1.1 Mechanické poškození tkání

Může mít nejrůznější stupeň závažnosti, od banálních problémů (které se často hojí ad integrum) po zranění s fatálními důsledky. Společným rysem většiny typů mechanických poškození je vznik **zánětlivé reakce v místě postižení**. Při těžkých poraněních dochází k rozvoji **traumatického šoku**. Jeho spouštěcími podněty bývají bolest a ztráta krve (viz kapitola Patofyziologie šokových stavů).

Zvláštním případem traumatického šoku je tzv. **crush syndrom**. Vzniká po větším zhmoždění měkkých tkání a po rozpadu buněk příčně pruhovaných svalů; k příznakům traumatického šoku přistupují příznaky způsobené uvolněním myoglobinu ze svalové tkáně. Neváže se na haptoglobin a snadno přechází do glomerulárního filtrátu. V tubulech ledvin se při změně pH mění v gel a tvoří myoglobinové válce vylučované do moči. Může dojít k ledvinnému selhání.

Náhlý pokles atmosférického tlaku může vyvolat **barotrauma**. Dochází při něm např. k poškození středoušní dutiny apod., velmi závažné může být postižení plic. Dochází k němu např. u potápěčů při příliš rychlém vynoření, ale také u pacientů vyžadujících podpurné nebo řízené dýchání. Může mít za následek pneumotorax (vzduch v pleurální dutině), mediastinální emfyzém, případně až vzduchovou embolii (vzduchová „bublina“ v cévě, nesená krevním proudem).

Vliv pohybu a nedostatku pohybu

Přiměřený pohyb je pro organismus nezbytností, problémy může způsobit dlouhodobé přetěžování některých svalových skupin a kloubů vedoucí k jejich postižení (případně až k přetížení organismu jako celku, vedoucí ke kardiovaskulárním poruchám). Problémy tohoto typu se mohou vyskytnout u vrcholových sportovců, při výkonu některých povolání (např. při práci s pneumatickou sbíječkou) a při nevhodné ergonomii i např. při práci s počítači. Důsledky těchto nemocí nebývají vážné.

Závažnějším faktorem bývá **dlouhodobá imobilizace**. Je výrazně patogenní a pro většinu organizmů je i silným stresovým podnětem. Postižen bývá především lokomoční systém. Vzniká osteoporóza (řidnutí kostí), roste riziko urolitiázy (močových kamenů), svaly atrofují, kardiovaskulární systém ztrácí svoji výkonnost. Dochází k potlačení ortostatického reflexu a zhoršuje se vazomotorická reakce tepenného systému zajišťující adekvátní redistribuci toku krve při změnách polohy těla. Zpomalení toku v krevním řečišti může vést k flebotrombóze (krevní sraženině v žíle). Bývá postižen i respirační systém, snížená plicní ventilace vede ke snížení dechového objemu i frekvence, dochází k hypoventilaci dolních laloků plic, kde mohou vzniknout atelaktázy (ztráta vzdušnosti plic zkolabováním alveolů). Je potlačen obranný reflex kašle, v důsledku hypoventilace a hromadění sekretu hrozí

bronchopneumonie. Dalšími doprovodnými problémy jsou zácpa, stáza moči a dilatace močových cest, roste riziko infekcí a zánětů. Při stálém tlaku na určitá místa kůže vznikají dekubitální vředy (proleženiny).

Přetížení a stav beztlíže

Rychlé změny gravitace mají za následek dráždění vestibulárního aparátu, dochází ke **kinetóze** projevující se nauzeou a zvracením (v mírnější podobě vznikají také v důsledku nepravidelných pohybů v dopravních prostředcích). Organismy na Zemi jsou dlouhodobě adaptovány na gravitační zrychlení 1 g. Pokud tato hodnota vzroste (při skocích do vody, za letu) dochází k přetížení. Do hodnot kolem 2 g nemusí být (u zdravého člověka) jeho aktivita omezena³. Beztlížný stav nelze déleodobě na Zemi vyvolat, vyskytuje se však při kosmických letech. Časté jsou nauzea a závratě způsobené selháním vestibulárního aparátu. Také nervová zakončení ve svalech a vnitřních orgánech, normálně drážděná při určité poloze těla, se stávají dysfunkční. Celkově však lze tyto reakce tréninkem potlačit (snadněji u starších lidí). Kardiovaskulární systém není příliš ovlivněn, po delším pobytu bývá porušen ortostatický reflex následkem sníženého žilního tonu. Po dlouhém pobytu v beztlížném prostředí se rozvíjí osteoporóza a atrofie svalů a klesá výbavnost posturálních (postoje se týkajících) reflexů.

4.1.2 Tepelné vlivy prostředí na organismus

Mohou působit buď lokálně, nebo celkově. Člověk patří k homoiotermním organismům a jeho tělesná teplota se udržuje kolem 37 °C. Stabilita tělesné teploty dovoluje organismům vysokou optimalizaci průběhu biochemických reakcí (jejichž rychlost v různé míře vesměs na teplotě závisí) a skýtá jim tak značnou výhodu oproti organismům, které stálou tělesnou teplotu nemají. Teplota těla je regulována centrem v hypotalamu, které na základě teploty krve (dané teplotou tělesného jádra) spouští příslušné regulační mechanismy (zvýšení aktivity potních žláz, zvýšení látkové přeměny nebo třesovou termogenezi). Zvýšení tělesné teploty – horečka, patří mezi důležité obranné reakce organismu, hlavně v průběhu infekcí (viz příslušná kapitola).

Při déleodobém působení chladu dochází v kůži k vazokonstrikci, teplota povrchu těla klesá, krev se vrací hlouběji položenými žilami a snižuje se tak ztráty tepla a ochlazování tělesného jádra. Pokud je tento mechanismus nedostatečný, je nutné zvýšit tepelný výkon organismu, buď volní motorickou aktivitou, nebo svalovým třesem řízeným eferentními neurony z hypotalamu. Nezpůsobitelnost (nebo nedostatečnost) těchto mechanismů vede k **hypotermii** (poklesu teploty pod konvenční mez 35 °C). Pokud tělesná teplota poklesne pod 34 °C, začíná docházet k poruchám vědomí, při poklesu teploty tělesného jádra pod 32 °C dochází k bezvědomí. Vlivem změněné funkce sodíkové pumpy se zvyšuje koncentrace draslíku v extracelulárním prostředí a je porušena kontraktilita myokardu. V oblasti mezi 34 – 27 °C klesá intenzita metabolismu, dochází k vazodilataci a slabne svalový třes. Při nižších teplotách je regulace teploty porušena a při poklesu na asi 24 °C nastává smrt; obvykle selháním respirace, někdy selháním cirkulace (arytmie, srdeční zástava).

U novorozenců dochází ke zvýšení produkce tělesného tepla termogenezí v hnědé tukové tkáni (netřesová termogeneze). Změn probíhajících při podchlazení lze použít až již při místní anestézii (dochází ke znečitlivění tkáně), nebo při **řízené hypotermii** používané často při kardiochirurgických a neurochirurgických výkonech, které interferují se spotřebou a dodávkou kyslíku. Krev je v mimotělním oběhu programově ochlazována na 33 – 27 °C, při rozsáhlých výkonech až na 25 °C.

Lokálním působením chladu vznikají **omrzliny**. Jsou důsledkem cévních změn způsobujících zhoršené prokrvování podkoží. V první fázi dochází k arteriolospazmu (I. stupeň), po němž následuje přechodná vazodilatace (zrudnutí kůže a tvorba puchýřů – II. stupeň) a dále pokračující vazokonstrikci (nekróza tkáně – III. stupeň).

K **hypertermii** dochází tehdy, jestliže se organismus nedokáže zbavit přebytečného tepla do svého okolí (teplo vzniká jako „odpadový produkt“ při biochemických reakcích). K tomu dochází, když se teplota prostředí blíží nebo převyšuje teplotu těla, tj. rozvíjí se **úpal**. Kromě vysoké teploty

³ Dlouhodobě (cca 60 minut) lze vsedě v mírném předklonu tolerovat 4 g, vleže na zádech (po minuty) až 8 g. Při přetížení dochází k redistribuci krve: ve stoje nebo vsedě dochází k poklesu krevního tlaku v hlavě, poruchám vidění až ke ztrátě vědomí. Pokud není přetížení příliš velké, příznaky během asi 10 s mizí. Rezistence je však velice individuální (a populačně závislá), je zaznamenán případ pilotáže při krátkodobém působení 13 g (za normu je považováno 5 g). Při déleodobém působení velkých přetížení souběžně s osou těla dochází ke smrti zástavou cirkulace, při působení kolmo na osu těla selháním respirace (organismus je při tomto směru odolnější).

okolí může být přehřátí vyvoláno nebo podpořeno některými metabolickými poruchami (hypertyreóza, feochromocytom). Při zvýšení teploty se zvyšuje spotřeba kyslíku tkáněmi, zvyšuje se rychlost katabolických reakcí, roste pulsová i dechová frekvence. Nejdříve dochází k vazodilataci a zvýšenému prokrvení kůže, pokud tento mechanismus nestačí snížit radiací a konvekcí teplotu, je teplota snížena evaporací (hlavně zvýšeným pocením). Kompenzačně klesá krevní tlak, mohou se objevit závratě a někdy i přechodná ztráta vědomí. Ztrátami vody se zmenšuje plazmatický objem, poněkud se zvýší i osmolarita (ztráty vody jsou větší než solí). Zhoršuje se krevní zásobení kůže, což může vést až k přerušení sekrece potu. Dochází ke zhoršení termoregulace a teplota tělesného jádra může dosáhnout 42 – 43 °C. Pokud nedojde ke snížení tělesné teploty a rehydrataci pacienta, dochází k postižení CNS (ztrátě vědomí, periodickému dýchání, křečím) a ke smrti.

Poněkud jiný průběh má hypertermie vyvolaná přímým působením slunečního záření na nepokrytou hlavu a šíji – **úžeh** (insolace). Dochází ke zvýšení permeability hematoencefalitické bariéry a výrazným poruchám činnosti CNS. Prvními příznaky bývají bolesti hlavy a zvracení, později upadá pacient do bezvědomí a objevuje se hyperreflexie spolu s tonicko-klonickými křečemi. Tělesná teplota stoupá až sekundárně. Dochází k vazodilataci, nadměrnému pocení, roste hematokrit, klesá krevní tlak, vzniká tachykardie. Hrozí riziko fibrilace srdečních komor.

Místním účinkem vysokých teplot je vznik **popálenin**. Příznaky závisejí na stupni popáleniny (I. stupeň – hyperemie se zánětlivou reakcí, II stupeň – exsudativní zánět, puchýře, III. stupeň – nekrotické změny, tvorba vředů, IV. stupeň – zuhelnatění tkáně) a na velikosti postižené plochy. Život ohrožují popáleniny II.- IV. stupně postihující větší plochy. Při rozsáhlejších popáleninách dochází k velkým ztrátám plazmy, tím ke snížení objemu krve v cirkulaci a k růstu hematokritu (viz šok).

4.1.3 Vlivy elektromagnetických polí

Do této skupiny patří jednak účinky elektrického proudu, jednak polí šířících se prostorem. Obecně je nebezpečnější proud střídavý než stejnosměrný. Střídavý proud prochází snadněji tělem, při čemž nejnebezpečnější frekvence jsou v oblasti 30-150 Hz (proud v rozvodné síti má u nás 50 Hz, v některých zemích 60 Hz, při těchto frekvencích se totiž nejlépe rozvádí na velké vzdálenosti). Nebezpečná je vesměs intenzita proudu, nikoliv napětí (při vyšším napětí ovšem prochází vodivým prostředím proud o vyšší intenzitě). Účinek střídavého proudu je dán jeho působením na vzrušivé tkáně, hlavně na srdeční myokard. Při intenzitě do 25 mA může dráždit ke křečím a způsobit vzrůst krevního tlaku, při intenzitě 25-80 mA může při déleodobém působení vyvolat arytmie až fibrilace (po více než 30 s), při vyšších intenzitách (do 3 A) vyvolává fibrilace bezprostředně, dochází k hypoxii (v důsledku zástavy dýchání a krevního oběhu). Při velkých intenzitách vede ke křečím kosterního (včetně dýchacího) svalstva a k vyrazení důležitých center v prodloužené míše. Vznikají popáleniny a „crush syndrom“. V medicíně je využíván při diatermii (při velmi nízkých intenzitách), silné proudy byly využívány při elektrošokové terapii v psychiatrii. Proud o vysokých frekvencích způsobuje hlavně tepelné poškození organismu, případně dochází ke vzniku vodivostních kanálů na povrchu těla. Velmi lokální aplikace v proudů se používá při elektrokauterizaci. Stejnosměrný proud má elektrolytické účinky, často se jich využívá při galvanoterapii a iontoforéze (hustota proudu by neměla překročit 0,3 mA/cm²). Jeho vlivem (při velkých intenzitách) dochází ke vzniku popálenin a nekroz.

Je nutné upozornit na to, že procházející intenzita proudu dle Ohmova zákona závisí na odporu těla, jehož podstatnou složkou je kožní odpor. Kožní odpor závisí na vlhkosti kůže, jejím prokrvením a řadě dalších faktorů; je výrazně individuální a může se pohybovat ve velice širokém rozmezí od stovek ohmů po megaohmy. Při úrazech elektrickým proudem se značně uplatňují i psychosomatické efekty.

V přírodě je vysokofrekvenčním a vysokonapěťovým výbojem blesk. Krátkodobě může intenzita proudu dosáhnout stovek ampérů při napětí až přes milion voltů, zásah bleskem je smrtelný asi ve 40 % případů, nebezpečné může být i tzv. krokové napětí, tedy rozdíl indukovaných potenciálů mezi dvěma místy na povrchu Země.

Elektromagnetické vlnění

Elektromagnetické vlnění zabírá velmi široký interval energií a v souvislosti s tím jsou i velké rozdíly v jeho účincích. Pro větší vlnové délky (postupně směrem dolů: radiové vlny, mikrovlny, infračervené záření – IR) jsou typické především tepelné účinky v důsledku vysokého obsahu vody v organismu. Při vysokých výkonech může dojít k denaturaci bílkovin a nekrotizaci tkání (z tohoto hle-

diska je nejnebezpečnější záření o vlnových délkách asi 20-200 cm). Dlouhodobá expozice zářením o centimetrových vlnových délkách působí na nervovou soustavu a vede k poruchám nervové činnosti (obvykle přechodným, netepelné účinky). Viditelné světlo (vlnové délky 390-780 nm) může vést při přílišné intenzitě k poruchám zraku (na jejich vzniku se často podílí blízká oblast ultrafialového záření); známá je „sněžná slepota“ (zánět rohovky). Při zanedbání bezpečnostních předpisů pro práci s lasery (generátory koherentního monochromatického světla) může dojít k lokálním poškozením sítnice. Vysoké dávky UV-záření vedou ke vzniku erytému na kůži a známému „spálení“. Z druhé strany jsou určité dávky UV-záření nezbytné k tvorbě provitaminu D v kůži.

4.1.4 Účinky pronikavého (ionizujícího) záření na organismus

Do této problematiky patří účinky záření různých typů počínaje rentgenovými paprsky, přes záření radioizotopů až po kosmické záření. Společným rysem těchto původem vzájemně odlišných nox (škodlivin) je poměrně malá celková energie absorbovaná organismem i při energiích lokálně velmi vysokých (natolik, že v místě působení dochází k ionizaci). Částicemi, které tyto energie nesou, mohou být:

- (1) fotony – v případě **záření γ** pocházející z radioaktivních látek nebo vytvářející rentgenovy paprsky z technických zařízení (tyto dva typy rozlišujeme spíše dle původu, energeticky se značně překrývají);
- (2) elektrony – **záření β** , mají záporný elektrický náboj, vznikají převážně při rozpadu radioizotopů;
- (3) jádra atomu helia – **záření α** , mají dva kladné náboje, vznikají většinou při rozpadu těžkých jader uranové skupiny.

Mimo tyto základní typy ionizujících částic se v jaderných technologiích setkáme často s neutrony, částicemi obsaženými v atomových jádrech; méně často s pozitrony (kladně nabitými antielektrony) a protony. V kosmickém záření a v urychlovačích se setkáme ještě s řadou dalších vysokoenergetických elementárních částic.

Z hlediska původu můžeme zdroje částic rozdělit na přírodní, mezi které patří primordijní radioizotopy (izotop ^{40}K , izotopy uranu a thoria a volněji také členy jejich rozpadových řad), dále pak kosmické záření a jeho působením vzniklé kosmogenní nuklidy (například ^{14}C , ^{22}Na). Další skupinu tvoří umělé zdroje, z nich naprostá většina produkuje RTG záření (na němž se v nemalé míře podílí lékařská diagnostika), umělé radioizotopy (používané například v defektoskopii a jako „značky“ v lékařství) a v určité (i když velmi malé míře) odpad z jaderných elektráren (do této kategorie se často řadí i odpady vznikající při těžbě uranu). Podíl přírodních a umělých zdrojů na radiační zátěži obyvatelstva u nás je nyní asi 1:1 (v době „boomu“ RTG diagnostiky byl vyšší).

Efekt záření na buňku

Společným rysem biologického působení pronikavého záření je **ionizace**, ke které dochází při průletu vysoce energetické částice. Velmi rychle poté (v čase řádu 1 μs) vznikají vysoce aktivní radikály, které chemicky naruší procesy probíhající v buňce. I když je vznikajících typů poškození mnoho, rozhodující roli má u vyšších organismů poškození DNA, z nich pak zvláště dvouvláknové zlomy. Skutečnost, že „citlivý objem“ buněk na záření je jen zlomkem jejich celkového objemu, je známa mnohem delší dobu nežli role DNA v buňce.

Další osud zářením zasažené buňky závisí nejen na typu a závažnosti poškození DNA, ale i na tom, které části genetické informace byly zasaženy (z hlediska typů buněk a jejich funkcí v organismu). I závažné poškození může buňka bez následků „přežít“, pokud není příslušná oblast DNA ve zralé buňce funkčně využívána. Poškození se může často projevit jen kvantitativním zhoršením funkcí buňky vedoucím k pozdním poruchám po akutním ozáření. Neproliferující buňky (například buňky příčně pruhovaných svalů, neurony a podobně) jsou na vliv záření poměrně málo citlivé (k poškození nervového systému dochází až při velkých dávkách záření). Proliferující buňky, u nichž je duplikována celá DNA, jsou mnohonásobně citlivější. Ke smrti buněk proto obvykle nedochází bezprostředně po ozáření, ale až v průběhu mitozy. Některé typy vzniklých defektů jsou ostatně v buňkách opravovány několikerými **mechanizmy reparace DNA**. Tyto procesy však nejsou bez rizika: při syntéze doplňkového vlákna může dojít ke kopírování defektu, vyvolaného radikály na vlákně sloužícím jako matrice. Mluvíme pak o **mutacích**, buď **somatických** nebo **germinativních**. Důsledky

těchto mutací se mohou projevit až po určité době, mutagenní účinek záření se může projevit vznikem malignit, teratogenní genetickým postižením potomstva.

„Míru ozáření organismu“ (absorbovanou dávkou záření) vyjadřujeme v jednotkách **gray** (Gy), $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. Vůči starším (dodnes známějším jednotkám rad) platí přibližně $1 \text{ Gy} \cong 100 \text{ rad}$. Jednorázová celotělová dávka záření do 0,5 Gy se klinicky obvykle neprojeví, při dávkách kolem 1 Gy vzniká lehká nemoc z ozáření, dávka přibližně 3 Gy potenciálně zabíjí asi polovinu postižených (pokud nejsou adekvátním způsobem léčeni, v případě kvalitní léčby přežili nemocní v některých případech ozáření dávkou až 12 Gy). Vlivem reparačních procesů v organismu může být při časově rozprostřených dávkách (kterých se používá v některých protokolech pro léčbu zhoubných nádorů) kumulativní dávka mnohem vyšší.

Efekt záření na organismus – nemoc z ozáření

Z předešlého textu je patrné, že postiženými tkáněmi budou především ty, jejichž buňky rychle proliferují: v první řadě tedy krvetvorba, při vyšších dávkách epitel. Typickým znakem **nemoci z ozáření** jsou proto **změny krevního obrazu**: výrazný pokles počtu leukocytů a trombocytů dostavující se 1-3 den po ozáření (počet erytrocytů se v tomto období téměř nemění, jako bezjaderné buňky jsou na záření málo citlivé), následovaný později (1-3 týdny po ozáření) téměř úplnou nebo částečnou úpravou (doplněním z raných kompartmentů krvetvorby). Tyto rané kompartmenty (včetně kmenových buněk) jsou však zářením postiženy minimálně stejně jako kompartmenty zralé. Prohibující proliferace a diferenciacie v nich proto vede k velmi výraznému poklesu buněčnosti (až pod 1 % normálního stavu) a krevní obraz se opět zhorší (v této fázi se již projeví i výrazný pokles počtu erytrocytů). Další průběh vede buď k obnovení velmi raných populací a k úzdavě, nebo při kritickém poškození kmenové populace ke zhroucení krvetvorby (a smrti organismu).

Kromě postižení krevního obrazu jsou součástí nemoci z ozáření **infekce** způsobené hlavně **poškozením střevního epitelu** a vstupem patogenních mikroorganismů do vnitřního prostředí organismu, jehož obranné reakce jsou již tak podlomeny. Další stimulace diferenciacie dále zatěžuje těžce poškozenou kmenovou populaci buněk krvetvorby; z tohoto výčtu jsou patrné i hlavní principy léčby: odstranění infekčních rizik, případně transplantace kostní dřeně. Při velkých dávkách záření (kolem 10 Gy) se postižení střevních epitelů stává rozhodujícím faktorem.

Poškození ostatních tkání mají spíše déledobý charakter, projeví se obvykle až po letech. U ozářených osob se vyskytuje často šedý zákal, někdy i mentální změny (není však zcela jisté, zda se na jejich vzniku podílí bezprostředně ozáření, nebo následné stresové vlivy), zvýšená únavnost atd. Do této skupiny patří i radiační dermatitidy, které jsou však obvykleji důsledkem opakovaných (i menších) dávek při profesionální expozici (jejich výskyt byl dost častý u rentgenologů pracujících na starších generacích zařízení – dnešní bezpečnostní předpisy už podobné práce nepřipouštějí).

Specifickou (a mnoha pověrami opředenou) kategorií jsou **postižení reprodukce**. Již při dávkách kolem 0,5 Gy může u mužů vzniknout dočasná sterilita, při dávkách kolem 3 Gy vzniká sterilita u obou pohlaví a je trvalá. Poškození plodu (ozářením v těle matky) není příliš časté, hlavně díky tomu, že ke vzniku malformací dochází jen v relativně krátkém období rané organogeneze (u člověka zhruba v rozmezí stáří plodu 3 – 6 týdnů). Oblasti růstu a diferenciacie jsou v této době tvořeny jen velmi malým počtem buněk, které se prakticky nedají po jejich zničení zářením nahradit. Rezistence plodu v pozdějším období je velmi zhruba srovnatelná s rezistencí dospělého organismu (dle některých názorů díky lepším reparačním schopnostem „mladých buněk“ plodu i mírně vyšší).

Všechna výše zmíněná poškození řadíme do skupiny **nestochastických** neboli **deterministických účinků**, pro které je charakteristické, že **velikost účinku závisí na dávce** a dostavují se za příslušných okolností **vždy**.

Do druhé skupiny patří účinky **stochastické**, vznikající i postižením jediné buňky – změnou její genetické informace, **mutací**. Nejsou proto na dávce závislé, ale **s dávkou roste pravděpodobnost** toho, že k poškození dojde. Typickými příklady stochastických účinků záření jsou zhoubné nádory⁴ a genetické změny zárodečných buněk vedoucí k vrozeným vadám. Žádný z těchto stochastických

⁴ Představa, že ke vzniku maligního zvratu stačí vznik defektu v jediné buňce, sice působí poněkud depresivně, je však nutné si uvědomit, že pravděpodobnost tohoto procesu je velmi malá. Tuto pravděpodobnost můžeme charakterizovat koeficientem rizika, které obvykle vyjadřujeme počtem případů na 10^4 ozářených osob z populace, do níž byla „rozptýlena“ celková dávka 10^4 Sv . Pro všechny tkáně je při celotělovém ozáření celkové riziko 125 případů (na uvedených 10000 osob). Sievert (Sv) je biologickým ekvivalentem graye (podobně jako býval rem ekvivalentem rad) a počítá se jako dávka krát ja-

účinků není specifický, všechny se vyskytují i u neozářených osob. Ozáření k incidenci jen přispívá, obvykle poměrně malým procentem z celkového počtu případů⁵.

Z hlediska hygieny jsou důležité i cesty, kterými se záření do organismu dostane. Zatímco u akutního ozáření jde obvykle o vnější zdroje (jaderné havárie, výbuchy), jsou pro populaci (ohroženou spíše stochastickými účinky) významné dvě cesty: a) inhalací – vzduch obsahuje buď „horké částice“, tedy prach s vysokým obsahem radioizotopů (vyskytují se i ve velkých vzdálenostech od zdrojů – jaderných havárií nebo výbuchů), nebo má zvýšený obsah tekavých izotopů (v našich podmínkách obvykle plynného radonu); b) ingescí – kontaminací potravin radioizotopy (tento zdroj připadá v úvahu po kontaminacích prostředí při haváriích v jaderných provozech). V našich podmínkách mohou být velkými zdroji radioizotopů tepelné elektrárny, ze zdravotního hlediska nezanedbatelná byla rizika „radonových domků“, kde se tento plyn uvolňoval z tvárnic, v nichž byl plnivem elektrárenský popílek. Tato rizika mají většinou za následek vznik plicních malignit.

Při posuzování rizik je totiž také nutné uvažovat pronikavost příslušného záření. Vysoká pronikavost záření γ (projde i 1 m betonu) je totiž zčásti kompenzována jeho nižším jakostním faktorem, velmi účinné paprsky α oproti tomu mají dosah jen mm – cm (ve vzduchu, odstíní je i papír), záření β má střední pronikavost. Proto může záření α působit jen tam, kde je zdroj v bezprostředním kontaktu s buňkami (typicky v plicích).

4.1.5 Ostatní fyzikální faktory

Na organismus mohou působit i další fyzikální vlivy z okolí, které mají v případě extrémních hodnot patogenní účinky. Například atmosférický tlak: při jeho nízkých hodnotách je snížen přívod kyslíku a objevují se příznaky „horské nemoci“, při vysokých tlacích dochází k hyperoxidaci spojené s psychickými poruchami (na nichž se podílí účinky dusíku). Nebezpečné jsou hlavně rychlé poklesy tlaku vedoucí k růstu objemu plynů v organismu a s tím spojeným růstem tlaku v tělesných dutinách (může se projevit i pokles rozpustnosti plynů v tělesných tekutinách) – „kesonová nemoc“.

Účinky nadměrného hluku jsou všeobecně známé, mimo bezprostředního (případně při nižších hlasitostech postupného) poškození sluchu vznikají poruchy CNS a i mnohem nižší hladiny hlasitosti mohou vést k psychosomatickým poruchám.

4.2 Chemické faktory

Mnoho fyziologických procesů může být ovlivněno expozicí organismu cizorodým chemickým látkám (**xenobiotika**), které mohou kontaminovat v poměrně nízkých dávkách potraviny, vodu i ovzduší, případně které přijímáme ve formě léčiv, tabákového kouře, alkoholu nebo drog. Jejich podrobným studiem se zabývá **toxikologie**. Obvykle předpokládáme, že existuje vztah mezi množstvím látky a účinkem. Velikost dávky, která zahubí 50 % jedinců, označujeme obvykle jako **LD₅₀**. Vstup xenobiotik do organismu může probíhat inhalací ze vzduchu (rozhodující je v tomto případě rozpustnost a intenzita plicní ventilace), kůží, kde je rozhodujícím faktorem prostupnost látky přes svrchní zrohovatělou vrstvu epidermis (snáze prostupují nepolární a lipofilní látky), vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. V tomto případě bývá řada xenobiotik transformována v játrech a její koncentrace v krvi je značně snížena („first-pass“ efekt).

Patofyziologické mechanismy účinku xenobiotik

Spočívají vesměs v ovlivnění biochemických procesů v buňkách nebo jejich komunikace. **Inhibice enzymů** vazbou na molekuly xenobiotika může být reverzibilní nebo ireverzibilní (v případě, že je velmi pevná a nelze ji fyziologicky příliš ovlivnit). Důležitou charakteristikou je kompetitivnost a nekompetitivnost inhibice. V prvním případě xenobiotikum „soutěží“ o enzym se substrátem – váže

5 kostní faktor příslušného typu záření (tato hodnota se pohybuje kolem 1 pro záření γ , 1,7 pro paprsky β , 10 pro záření α , pro neutrony se dle energie pohybuje mezi 2,5 a 10). K tomuto riziku přistupuje riziko genetického poškození dětí v dalších generacích, které je asi 40 (opět z 10000).

U ozářených z Hirošimy byl při zběžném pohledu patrný jen určitý přírůstek počtu leukémií (která jinak patří mezi relativně vzácné malignity), u solidních tumorů byl prokazatelný jen po detailní statistické analýze. Tyto následky se neprojeví bezprostředně po ozáření, u obyvatel Hirošimy po 3 – 12 (20) letech. U solidních tumorů nastala hlavní vlna až po 15 letech a vrcholila po 20 letech. U žádného z případů nelze proto nijak prokázat jeho souvislost se zářením.

se na něj ve stejném místě, v druhém případě probíhá interakce na jiném místě molekuly a bývá často ireverzibilní. Typickými xenobiotiky posledního typu jsou ionty těžkých kovů.

Interakce látky s receptorem představuje dost typický mechanismus působení řady xenobiotik. Může jít buď o působení, při němž je xenobiotikum agonistou ligandu (receptor je aktivován látkou stejně jako ligandem, např. vazba morfinu na μ -opioidní receptory, jejichž přirozenými ligandy jsou endorfiny); v jiných případech k aktivaci nedojde, xenobiotikum je antagonistou ligandu (například dipyridamol je na některých typech receptorů antagonistou adenosinu).

Z těchto dvou skupin mechanismů lze odvodit další typy účinků, například interakce s membránovými ději (narušení funkce sodíkových kanálů neuronů vlivem DDT), kterou lze obvykle považovat za zvláštní případ receptorové interakce. Dost častým jevem je ovlivnění energetického metabolismu buňky, případně hladiny intracelulárního vápníku, většinou jde o snížení metabolismu (pokles hladiny ATP) a zvýšení hladiny vápníku (vede také ke snížení zásob ATP a k aktivaci proteolýzy). Xenobiotika mohou působit více mechanismy současně, případně mohou vyvolat celé řetězce nežádoucích chemických reakcí.

Obranou organismu proti xenobiotikům je jejich **biotransformace**, spočívající v první fázi u nepolárních xenobiotik ve zvýšení jejich rozpustnosti ve vodě vytvořením polárních skupin nebo (ve druhé fázi) v konjugaci s polární molekulou. Nejvyšší aktivitu biotransformačních enzymů nacházíme v játrech, dost vysokou i v ledvinách a plicích. Při biotransformacích se uplatňují hlavně speciální enzymy skupiny **cytochromu P450**. Při širokém spektru detoxikovaných látek ale může dojít k tomu, že transformovaná látka je toxičtější než původní xenobiotikum (metanol je metabolizován na formaldehyd a poté na kyselinu mravenčí; při akutní otravě proto může pomoci rychlé podání etanolu, které kompeticí o enzym snižuje oxidaci metanolu na toxické produkty).

Z běžných xenobiotik mohou být významné **dusičnany** (nitráty), které po redukci na dusitany oxidují hemoglobin na **methemoglobin**, který nemůže přenášet kyslík. Ohroženi jsou ve zvýšené míře kojenci, u kterých je ještě větší podíl fetálního hemoglobinu, který je k oxidaci náchylnější, a pro nižší aciditu žaludečního obsahu jsou dusičnany ve zvýšené míře redukovány na dusitany. Dále je možná přeměna dusičnanů na karcinogenní nitrosaminy.

Velkým rizikem jsou xenobiotika, která se mohou déleodobě kumulovat v organismu. Do této skupiny patří **těžké kovy**, které sice v iontové formě vstupují zažívacím traktem jen v omezené míře (mnohem nebezpečnější než kovová rtuť jsou její páry vstupující dýchacím traktem), ale organismus nemá účinné mechanismy, jak se deponovaných přebytků zbavit (nebezpečné je i železo, viz kapitola Poruchy metabolismu, k vážným komplikacím mohou vést opakované transfuze krve). Mezi kumulativní xenobiotika patří také řada herbicidů a insekticidů (tyto efekty vedly k zákazu používání DDT), které se obvykle ukládají v tukové tkáni a jejichž toxické účinky se mohou projevit po mnoha letech (často po zhubnutí).

Většinu xenobiotik rostlinného původu řadíme do umělé skupiny **alkaloidů**, u látek bakteriálního a živočišného původu mluvíme obvykle o **toxinech**. Dávky LD_{50} těchto xenobiotik se pohybují v mg až gramech, zvláštní skupinu tvoří supertoxiny (botulotoxiny a tetanotoxiny), jejichž LD_{50} jsou v μ g i méně. Také doba mezi vstupem xenobiotika do organismu a prvými příznaky akutní otravy (nezaměňovat s kumulativními účinky) může být velmi rozdílná, od desítek sekund (některé hadí jedy, organofosfáty) po desítky dnů (některé jedy hub ze skupiny pavučinců).

4.3 Biologické faktory

Do této skupiny řadíme zejména **infekce**. Mohou být způsobeny virem, bakteriemi, plísněmi nebo parazity. Kromě akutní nebo chronické infekce (poškození tkání mikroorganismy zpravidla vyvolávající symptomy a aktivující imunitní odpověď) mohou zejm. viry (a event. priony) vést ke změnám neinfekčním – nastartování **nádorové transformace** buňky, **degenerativního onemocnění**, **autoimunitní reakce** aj. Lidský organismus je fyziologicky osídlen nepatogenními mikroorganismy (střevo, dutina ústní, vagina, kůže), za určitých okolností (při oslabení) může dojít k projevům infekce i těmito tzv. oportunními patogeny.

Problematika infekčních chorob není předmětem studia patologické fyziologie, věnují se jí samostatné obory mikrobiologie a infekční lékařství.

5 OBECNÉ PROJEVY NEMOCÍ - HOREČKA, BOLEST A ZÁNĚT

L. Izakovičová-Hollá

5.1 Horečka (febris)

Horečkou nazýváme zvýšení tělesné teploty nad normální hodnoty dané cirkadiálním rytmem (kolísání teploty v průběhu 24 hodin – nejnižší ráno, nejvyšší odpoledne/večer). U žen dále dochází k vzestupu bazální teploty asi o 0,5 °C v období ovulace, který přetrvává do nástupu menstruace (termogenní účinek progesteronu). Za normální tělesnou teplotu považujeme hodnoty do 37 °C (měřeno v podpaží), resp. do 37,5 °C (měřeno v konečniku); vyšší hodnoty se označují jako **zvýšená teplota** (do 38 °C resp. 38,5 °C), nad touto hodnotou už mluvíme o **horečce**.

Zvýšená teplota případně horečka jsou fyziologickou reakcí organismu na patogenní podnět, nejčastěji přítomnost **infekčního agens** (původce nemoci) - virů, bakterií, plísní. Existují však také neinfekční příčiny horečky, nejčastěji nádory, systémová onemocnění pojiva, poškození tkání traumatem nebo podání cizorodé bílkoviny. I když je horečka přirozenou reakcí při mnoha chorobách, u některých pacientů mohou i vážné infekce probíhat bez teplot, typické je to např. pro staré osoby, ale i novorozence a pacienty léčené analgetiky/antipyretiky či kortikoidy.

5.1.1 Mechanismus vzniku horečky

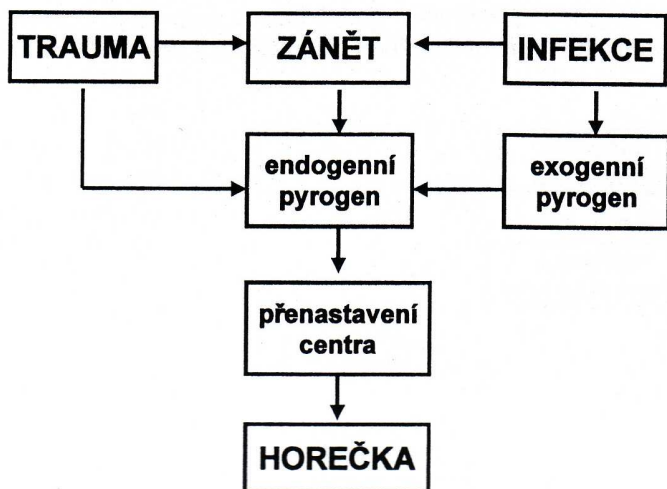
Mikrobiální produkty, které odpovídají za zvýšení teploty (**exogenní pyrogeny**) jsou součástí bakteriální stěny zejména tzv. gramnegativních bakterií (hlavně endotoxin, lipopolysacharid), ale uplatňují se i některé exotoxiny (např. stafylokokový exotoxin), viry, cizorodé bílkoviny a komplexy antigen-protilátka. Tyto látky aktivují buňky, hlavně monocyty a makrofágy, k uvolnění zánětlivých cytokinů – zejména interleukinu-1 (IL-1, také nazývaného **endogenní pyrogen**), IL-6, faktoru nekrotizujícího tumoru- α (TNF- α) apod. Z oběhu se tyto látky dostávají do termoregulačního centra v hypotalamu. Výsledkem je tvorba prostaglandinu E₂ (PGE₂) a nastavení tohoto centra na vyšší teplotu (obr. 5.1), čímž vzniká nesoulad mezi teplotou tělesného jádra a nastavením termoregulačního centra (tzv. prodromální stádium).

V důsledku zmiňovaného nesouladu jsou aktivovány mechanismy produkující a udržující teplo. V tomto stádiu se uplatňuje vliv sympatiku, který vyvolá vazokonstrikci kožních a podkožních cév, čímž se snižuje výdej tepla. Z periferie je do termoregulačního centra signalizováno ochlazení a

proto organismus začne vyrábět teplo svalovým třesem. Současně dochází ke zvýšení produkce tepla v některých orgánech (např. v játrech), což společně se sníženým výdejem tepla vytváří optimální situaci pro akumulaci tepla v organismu.

Kombinace sníženého výdeje tepla a jeho zvýšené tvorby trvá do doby, než se tělesná teplota dostane na úroveň přenastaveného termoregulačního centra, po dosažení této vyšší teploty mizí pocity zimy a mrazení a ustává třesavka.

Pokud škodlivina přestane působit, termoregulační centrum se vrací do původního stavu, ale tělesná teplota je dosud zvýšená. Organismus



Obrázek 5.1. Mechanismus vzniku horečky.

musí přebytečné teplo uvolnit, proto dochází k vazodilataci a pocení. Pokles tělesné teploty může být buď pozvolný (lytický) nebo naopak rychlý (kritický), kdy se může organismus dostat, díky periferní vazodilataci, až do stavu oběhového kolapsu. Pro některé choroby je charakteristický typický průběh teploty, uvedeme si několik příkladů teplotních křivek:

febris continua – je horečka, při níž jsou výkyvy teplot v průběhu 24 hodin v rozmezí 1°C,

febris septica – je horečka, u níž se výkyvy teplot pohybují mezi 3-5 °C (u sepse),

febris recurrens – horečka, která se opakuje po několika dnech,

febris inversa – horečka, u které jsou vyšší teploty ráno a nižší večer (např. u tuberkulózy).

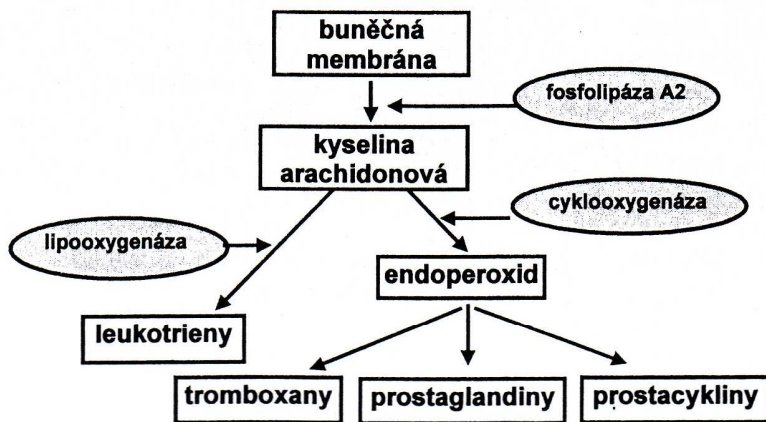
Většina laiků, ale i někteří lékaři, pohlíží na horečku jako na stav, který je třeba okamžitě odstranit. Horečka však patří ke kompenzačním mechanismům a má významnou úlohu v obranných reakcích. Tělo se pomocí zvýšené teploty brání proti mikrobům i rozmnožování virů. Horečka do určité výšky zvyšuje imunitní reakce, stimuluje fagocytózu, baktericidní aktivitu leukocytů a tvorbu protilátek (viz dále). Současně snižuje množství některých stopových látek (železa, mědi a zinku) v plazmě, což zpomaluje růst mikrobů.

5.1.2 Klinické projevy horečky

Při horečce však dochází k výrazným změnám organismu, které mohou být nebezpečné. Jako přímý důsledek horečky se pozoruje **zrychlení pulzu** (při vzestupu teploty o 1°C dojde ke vzestupu pulzové frekvence o 10-15 úderů za minutu). Výška krevního tlaku (TK) závisí na stádiu – při vzestupu teploty se TK zvyšuje, v období poklesu teploty dochází ke snížení tlaku pro snížený periferní odpor cév. Zrychluje se **dechová frekvence**, což je podmíněné jednak zvýšenou tvorbou CO₂ ve tkáních, jednak zvýšením teploty krve protékající dechovými centry v prodloužené míše. Časté jsou bolesti **hlavy** i tzv. funkční poruchy CNS, které se projevují buď zvýšením aktivity (nespavost, halucinace) nebo naopak jejím snížením (apatie, spavost). Mohou se objevit svalové záškuby až křeče (častěji u dětí). Během horečky nebo po jejím skončení můžeme nalézat v moči patologické složky – bílkoviny, **hyalinní válce** – jako následek zvýšené permeability glomerulární membrány. Snížená diuréza (vylučování moči), spojená se zvýšeným katabolizmem při horečce, může vést ke vzniku metabolické **acidózy**. Během horečky se zvyšuje katabolismus bílkovin s negativní dusíkovou bilancí, vyčerpávají se **zásoby cukrů**, mobilizují se tuky. Urychlují se oxidační procesy v organismu, což se projevuje zvýšením spotřeby O₂. Horečka má nepříznivý vliv i na funkce zažívacího traktu. V ústech klesá sekrece **slin**, což vede ke sníženému samoočišťování ústní dutiny, objevují se pocity suchosti, povlak jazyka, při déletrvajícím průběhu zánětu ústní sliznice a zvýšená kazivost zubů. Snižuje se sekrece trávicích **šťáv** a resorpce živin, rozvíjí se porucha střevní motoriky, což spolu se zvýšenou resorpcí vody v **tlustém střevě** vede k zácpě.

Škodlivá a portenciálně nebezpečná může být velmi vysoká horečka, zejména při jejím dlouhém trvání. Teplota kolem 41°C a vyšší klade velké nároky na metabolismus a kardiovaskulární systém, a proto zejména u rizikových skupin (např. u kardiaků či malých dětí), musí být rychle snížena kombinací zevního ochlazování a antipyretik. Podkladem antipyretického působení užívaných látek je

ovlivnění metabolismu kyseliny arachidonové. Už v 18. století se používala k léčbě horečky jívoová kůra, účinnou látkou byla kyselina acetylsalicylová. Působí (stejně jako další podobné látky tzv. nesteroidní antiflogistika) **blokádu** enzymu cyklooxygenázy, který se podílí na syntéze prostaglandinů. Naproti tomu glukokortikoidy inhibují produkci IL-1, TNF-α a působí na metabolismus kys. arachidonové **blokádu** enzymu lipooxygenázy (obr. 5.2).



Obrázek 5.2. Zjednocené schéma metabolismu kyseliny arachidonové.

5.2 Bolest (dolor, algos)

Bolest patří k nejčastějším příčinám, pro kterou pacienti vyhledají lékaře, a takřka všichni víme, co je to bolest. Přesto ji nedokážeme přesně definovat a exaktně změřit. Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje bolest jako „nepříjemnou senzickou a emoční zkušenost, spojenou s akutním nebo potenciálním poškozením tkání“. Bolest je vždy subjektivní, což znamená, že kromě stránky fyziologické má také výraznou složku emocionální a psychickou (obavy a strach násobí např. nepříjemné pocity při stomatologickém ošetření). Bolest může být modulována širokým spektrem vnějších (výchova, zkušenost apod.) i vnitřních příčin. Tato subjektivní povaha bolesti je jedním z faktorů, které znemožňují její přesnou definici, stěžují její klinickou diagnostiku a v mnoha případech i úspěšnou léčbu.

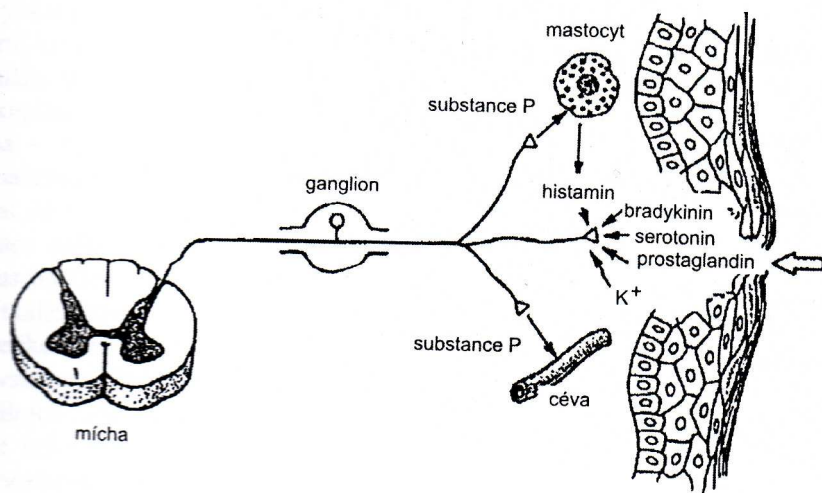
Bolest patří mezi klasické příznaky řady chorob, má informativní charakter, který sděluje, že se v organismu děje něco abnormálního. Má tedy signální význam, podobně jako horečka. Jestliže však bolest trvá dlouho, pak je překážkou a sama se stává nemocí. To odpovídá i klasifikaci bolesti podle její délky. **Akutní bolest** je v podstatě cenná protektivní (ochranná) informace, která informuje o tom, že není něco v pořádku a chrání organismus před dalším poškozením. Nástup akutní bolesti je rychlý, intenzita značná, ale ustupuje po odstranění vyvolávající příčiny. **Chronická bolest** je dlouhodobá, příčina bývá často buď neznámá nebo ji lze hůře ovlivnit, někdy nastupuje náhle, častěji se však rozvíjí postupně. Podle lokalizace můžeme rozlišit bolest povrchovou a bolest hlubokou (útrobní – viscerální). To je pojetí bolesti z hlediska somatického (má zřejmou příčinu v poškození integrity organismu). Z hlediska emočního můžeme rozlišovat ještě bolest psychickou (bez zřejmého příčinného vztahu k působící noxe). Je známo, že zejména u některých psychických poruch (depresivní syndromy, schizofrenie) mohou pacienti pociťovat výrazné bolesti. Patofyziologicky se při tomto typu bolesti uplatňují mozkové aminy (hlavně serotonin). V těchto případech je nutné se zamyslet, co je primární – zda deprese nebo bolest.

Somatickou bolest lze lokalizovat, známe prakticky celou dráhu bolesti od periferních receptorů až po centrální percepci bolesti. **Receptory bolesti** (nociceptory) jsou tvořeny periferními zakončeními primárních senzických neuronů, jejichž těla jsou uložena v gangliích zadních míšních prozavců a v ganglion trigeminale (pro podněty z oblasti hlavy). Rozlišujeme jednak tzv. vlastní nociceptory, což jsou především volná nervová zakončení (A- δ vláken) a tzv. nociceptory polymodální (C vláken), která jsou schopná přijímat chemické, mechanické i termické stimuly, přičemž bolestivě jsou vnímány až intenzivní podněty (silný tlak, vysoká teplota apod.), zatímco podněty mírné intenzity vedou k příjemným pocitům (např. hlazení).

Nociceptory reagují velice intenzivně také na zánětlivé podněty. Při tom se uplatňují cytokiny a další mediátory, jako jsou prostaglandiny.

V místě zánětu vznikají další látky, zejména bradykinin a substance P, které působí depolarizaci okolních receptorů a usnadňují vedení bolestivé informace do vyšších oddílů nervové soustavy (obr. 5.3).

Analgetický účinek kys. acetylsalicylové a dalších nesteroidních protizánětlivých léků spočívá ve snížení senzibilizace nociceptorů inhibicí cyklooxygenázy, která se podílí na syntéze prostaglandinů (viz kapitola Horečka).



Obrázek 5.3. Poškození tkání vede k vyplavení bradykininu a dalších látek, které aktivují nociceptory. Substance P působí na mastocyty v okolí senzických zakončení a spouští jejich degranulaci a vyplavení histaminu, který přímo vyvolává podráždění nociceptorů. Současně substance P působí vazodilataci periferních cév, což vede ke vzniku edému s dalším uvolněním bradykininu.

Práh bolesti je hranice, kdy je podnět vnímán jako bolest. Práh bolesti se intraindividuálně s časem významně nemění. Intenzivní bolest v jednom místě (např. bolest kloubů) však může vést ke zvýšení prahu pro bolest na jiném místě (např. bolest zad). Když se pak léčbou odstraní nejsilnější (dominantní) bolest (v tomto případě kloubů), může se projevit bolest jiného orgánu (zad), která byla do té doby potlačována.

Tolerance bolesti se vyjadřuje délkou, příp. intenzitou působení podnětu do vyvolání bolestivé odpovědi testované osoby. Tato tolerance je ovlivňována mnoha faktory – zdravotním stavem jedince, osobní zkušeností (snižuje se při opakovaných bolestivých podnětech), kulturními vlivy („nebolestivé“ rituály u primitivních kmenů). Tolerance bolesti se významně mění i v průběhu života (dětí mívají sníženou, starší osoby naopak zvýšenou toleranci bolesti).

Když jsou periferní tkáně poškozené, objevuje se zvýšená citlivost této oblasti, což nazýváme **hyperalgezií**. Může být způsobena snížením prahu nociceptorů nebo nadprahovým zvýšením intenzity stimulů vyvolávajících bolest.

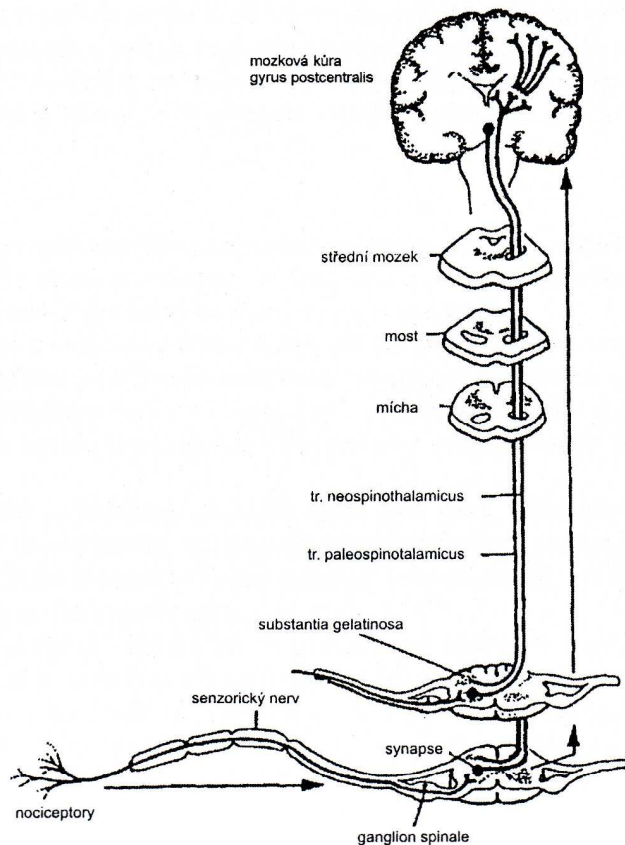
5.2.1 Vedení bolesti

Dostředivé (aférentní) vedení vzruchů z nociceptorů je u lidí zprostředkováno několika odlišnými třídami aferentních nervových vláken. Jde zejména o vlákna A-delta a C. A-delta vlákna jsou silnější, myelinizovaná, vedou vzruch rychleji a jsou spojena s vnímáním „ostré pichlavé“ akutní bolesti. C vlákna jsou tenší, nemyelinizovaná a proto vedou vzruchy pomaleji; je jimi vedena tupá, pálivá, těžko lokalizovatelná bolest.

Bolestivá informace je vlákny C a A-delta vedena do zadních kořenů míšních a končí v povrchových vrstvách zadního rohu. V substantia gelatinosa se dostávají do synapse s dalšími neurony – neurony zadního rohu (vedoucími signál do vyšších oblastí CNS) a tzv. interneurony (vymezenými nervovými buňkami, které se podílí mj. na vrátkování bolesti, viz níže). Pochopení organizace vstupu aferentních vláken do neuronů zadních rohů je důležitá pro interpretaci mnoha klinických „bolestivých syndromů“. Např. organizace kožních a viscerálních sensorických vláken pomáhá vysvětlit tzv. přenesenou bolest, tj. bolest, která vychází z nociceptorů hlubokých orgánů, ale je pacientem pocíťována na tělesném povrchu. Tato projekce je poměrně stereotypní, např. pacienti s infarktem myokardu si často stěžují na bolest levé horní končetiny.

V dalším průběhu je bolest vedena dvěma skupinami spinothalamických (spojení mícha – mezimozek) drah: (1) **tractus spinothalamicus lateralis a ventralis** vedou bolest do talamu, odkud jsou bolestivé informace vedeny do mozkové kůry oblasti gyrus postcentralis a (2) **tractus spinothalamicus** – vede bolest nejenom do retikulární formace, ale i do limbického systému, především hypotalamu. Z mediálních jader talamu jsou vedeny bolestivé informace také do oblasti prefrontální mozkové kůry a do oblasti gyrus cinguli (obr. 5.4).

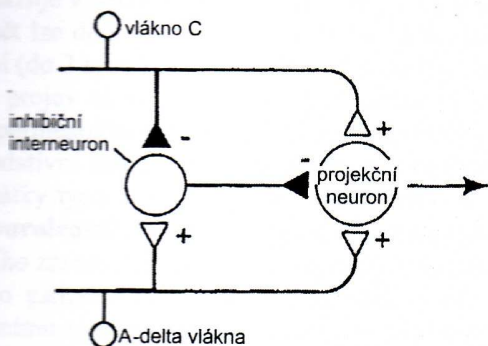
Předpokládá se, že větší podíl bolesti akutní – kožní, ale i proprioreceptivní (z vnitřku těla), je veden drahou spinothalamickou do talamu a z něj do gyrus postcentralis mozkové kůry, kde je vnímána ostrá, ohraničená bolest. Toto vedení je rychlé a má slabší psychickou složku.



Obrázek 5.4. Zjednodušené schéma ascendentní dráhy vedoucí informace z nociceptorů (receptorů pro bolest) k vyšším etážím.

ku. Bolest hluboká (viscerální), obvykle chronická, je vedena drahou spinoretikulotalamickou do interlaminárních talamických jader a odtud do gyrus cinguli a do prefrontální mozkové kůry. Tato bolest má výraznou emoční složku, protože je také vedena do limbického systému.

Mezi teorie vysvětlující bolest patří tzv. „vrátková“ **teorie bolesti**. Vznikla ze zkušenosti, že vnímání bolesti závisí na aktivitě nociceptivních a nenociceptivních aferentních vláken. Podle této teorie neurony, které modulují bolest v zadních rožích míšních (v substantia gelatinosa) fungují jako



Obrázek 5.5. Interakce neuronů v zadních rožích míšních.

„vrátka“. Obsahují aferentní nemyelinizovaná nociceptivní C vlákna, aferentní myelinizovaná nenociceptivní A-delta vlákna, dále „projekční“ neurony, které vysílají signály do mozku, a inhibiční interneurony. Inhibiční interneurony jsou za normálního stavu spontánně aktivní a potlačují projekční neurony, čímž redukuje intenzitu bolesti. Jsou současně aktivovatelné A-delta vlákny a inhibovatelné C vlákny, takže mohou působit přímo i nepřímo na projekční neuron (obr. 5.5). Ten je přímo aktivován A a C vlákny, ale zásadní rozdíl je v tom, že myelinizovaná vlákna současně aktivují i inhibiční interneuron, „zavřou vrátka“, sníží se tok impulzů a snižuje se vnímání bolesti. Naopak nemyelinizovaná vlákna C aktivitu interneuronů potlačují, otevírají „vrátka“, což vede ke zvýšenému převodu vzruchů do CNS a zvýšenému vnímání bolesti.

Modulování bolesti

Na všech úrovních se uplatňují různé mediátory a modulatory bolesti, hlavně substance P, endorfiny a enkefaliny. Hladinu cirkulujících endorfinů zvyšuje např. stres, velká fyzická zátěž a některé fyziologické stavy (menstruace u žen, před porodem apod.). Descendentní systém tlumení bolesti začíná na úrovni mozkového kmene, kde se uvolňuje významné množství těchto látek. Ty obsazují receptory bolesti jednak v míše (zejména enkefaliny), dále v mozkovém kmeni a v dalších vyšších etážích mozku až po mozkovou kůru (hlavně endorfiny). Tyto látky působí na nociceptory tím, že je obsadí, bolest nemůže být vnímána a ztlumí se. V podstatě stejným způsobem působí i exogenní opiáty (látky tlumící bolest).

Léčba bolesti

Pro úspěšnou léčbu je nejdůležitější odhalit příčinu bolesti, kterou je nutné, pokud to lze, odstranit. Při léčbě je možné použít různé prostředky, od fyzikálních přes medikamentózní až po chirurgické. Nejčastěji se využívá farmakologická léčba různými typy analgetik.

Aplikace tepla na akutně zanícenou oblast (např. při pulpitidě = zánětu zubní dřeně) zvyšuje bolest, naopak ochlazení přináší úlevu (snížením frekvence výbojů noniceptivních vláken C). Naopak, již z lidové moudrosti plyne důležitost aplikace tepla např. při bolestech krku (podráždění kožních vláken citlivých na teplotu vede cestou konvergence s viscerálními nociceptivními neurony k úlevě od bolesti).

K farmakologické léčbě se používají analgetika, což jsou látky, které selektivně snižují vnímání bolesti. Obecně je dělíme na analgetika morfinového typu (narkotická analgetika, anodyna), která tlumí bolest působením na CNS a na analgetika/antipyretika (nenarkotická), která ovlivňují bolestivě podněty periferně (mají však i centrální účinky).

Nociceptory resp. primární aferentní neurony, lze ovlivnit lokálními anestetiky (pronikají do nervů a přerušují vedení akčních potenciálů), ale např. i akupunkturou. Talamokortikální dráhy ovlivňují hlavně narkotická analgetika, ale i celkové anestetika. Nesteroidní antiflogistika působí na úrovni ovlivnění syntézy mediátorů kyseliny arachidonové. Někdy je nutné používat kombinace analgetik s různým mechanismem účinku, často společně s nefarmakologickými metodami (relaxační techniky, rehabilitace apod.).

5.3 Zánět (inflammatio)

Zánět je komplex obranných reakcí, kterými odpovídají tkáně popř. celý organismus na poškození různého charakteru (infekce, fyzikální či chemické vlivy apod.). Jeho cílem je odstranění příčiny a nevratně poškozených tkání s následnou regenerací nebo reparací tkání vedoucí k obnovení metabolismu a funkce postiženého orgánu. Označuje se příponou -itis (arthritis - zánět kloubu, bronchitis - zánět průdušek apod). Je však možné se setkat ještě se starším termínem pro zánět, totiž zápal, který se tradičně udržuje v některých spojeních - např. zápal plic, zápal mozkových blan apod.

Zánět lze dělit podle různých kritérií. Z praktického hlediska se obvykle dělí podle doby trvání na akutní (do 2 týdnů), subakutní (do 6 týdnů) a chronický (déle než 6 týdnů). Když vezmeme do úvahy hlavní projev zánětu, rozlišujeme exsudativní, alternativní a proliferativní zánět. Podle závažnosti poruch permeability (propustnosti cév) může dojít k výstupu různých součástí krve do tkáně (exsudaci). Exsudativní zánět podle charakteru tohoto exsudátu dělíme na **serózní** (vystupují jen nízkomolekulární látky typu albuminu, u sliznic ho nazýváme katarálním zánětem), **fibrinózní** (prostupuje fibrinogen), **purulentní** (hnisavý, při prostupu leukocytů) nebo **hemoragický** (vystupují i erythrocyty). U alternativního zánětu, kdy je prokrvení poškozeno natolik, že přestává dostačovat, mluvíme o nekrotizujícím nebo gangrenózním zánětu (**nekróza** = odumrtí tkáně, **gangréna** = infikovaná nekróza). K proliferativnímu zánětu dochází při zvýšené tvorbě kolagenních vláken vazivovými buňkami. Podle rozsahu poškození tkáně rozlišujeme zánět povrchový a hluboký. Při povrchovém jde o zánět kůže, sliznic nebo serózních blan, hluboké záněty, které probíhají v hloubce tkání, mohou být ohraničené (**absces**) nebo difúzní (**flegmóna**). Samozřejmě lze zánět dělit podle mnoha dalších kritérií - např. dle etiologického (vyvolávajícího) činitele na záněty vyvolané biologickými (virové, bakteriální, plísňové), fyzikálními nebo chemickými faktory nebo podle převažující imunopatologické reakce (reakce I.-V. typu, viz kapitola Poruchy imunity).

Tradičně se v souvislosti se zánětem zdůrazňuje výskyt pěti příznaků, označovaných jako Celsovy znaky. Jsou to **rubor** (zarudnutí), **calor** (zvýšená teplota), **tumor** (zduření), **dolor** (bolest) a **functio laesa** (porucha funkce). Rubor je důsledkem místních oběhových poruch, kdy dochází k rozšíření přívodných cév a zvýšenému prokrvení; calor vzniká na podkladě hyperemie se zvýšeným vydáváním tepla a působením pyrogenů; tumor je následkem zvýšeného úniku plazmy extravazálně (z cév do intersticia) zapříčiněných kontrakcí (smrštění) endotelových buněk; dolor drážděním senzitivních nervových zakončení (změnou pH a koncentrace některých iontů, uvolňováním řady látek jako je histamin, popř. substance P) a functio laesa důsledkem reflexního útlumu postižené oblasti nebo orgánu.

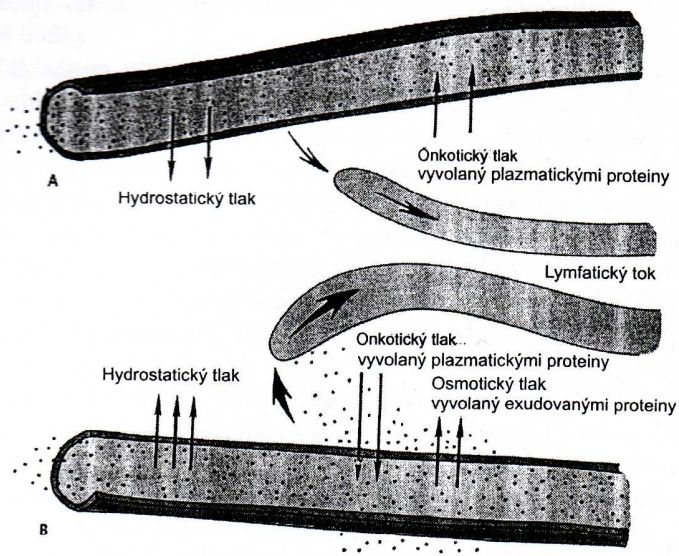
5.3.1 Akutní zánět

Patofyziologii těchto příznaků můžeme popsat na příkladu kůže postižené zánětem po poranění a vniknutí bakteriální infekce. Při zánětlivé reakci nejprve dochází k přechodné vazokonstrikci, tj. zúžení krevních cév vyvolanému kontrakcí hladkých svalů v cévní stěně (pozorovatelné např. jako zblednutí kůže). **Cévní odpověď** na poškození se následně projeví formou vazodilatace a zvýšené kapilární permeability jako následek změn cévního endotelu. Trvá-li poškození tkání, objeví se akutní **buněčná odpověď** - typickým znakem je nejprve přítomnost granulocytů, zejména neutrofilů ve tkáních. Tyto buňky musí nejprve adherovat (přilnout) k endotelu cév (marginace) a potom přestupují do okolní tkáně (diapedéza). V místě poranění se ukládá fibrin, shlukují se trombocyty, které se aktivují a vytváří se krevní sraženina. Odumřelé buňky, leukocyty, příp. i bakterie přispívají k tvorbě hnisu. Tyto fáze jsou typické pro akutní zánět. V další fázi dojde ke změně charakteru buněčného infiltrátu - objeví se makrofágy a lymfocyty. Po určité době dochází k vyhojení (viz příslušná subkapitola) nebo přechodu akutního zánětu do chronického stádia.

Exsudace

K pochopení změn, které se odehrávají ve tkáních při akutním zánětu, je nezbytné zopakovat základní principy výměny tekutin mezi cévou a intersticiem. Důležitými faktory, které nás budou v této souvislosti zajímat, jsou hydrostatický, koloidně-osmotický (onkotický) tlak a permeabilita (propustnost) cévní stěny. Vlastností normální cévní stěny je semipermeabilita (polopropustnost), která umožňuje výstup vody, solí a nízkomolekulárních látek do tkání, ale zadržuje v cévním lumen větší molekuly, jako jsou plazmatické proteiny. Tím se zvyšuje intravazální onkotický tlak, který je protivá-

hou tlaku hydrostatickému, což umožňuje „udržovat“ tekutinu v cévách. Malá část filtrované tekutiny, která pronikla do tkáně, je odtransportována lymfatickými cévami. Jednoduché schéma těchto procesů ukáže obr. 5.6A.



Obrázek 5.6. Faktory podílející se na výměně tekutin mezi krevními cévami a tkáněmi. Za normálního stavu (A) hydrostatický tlak pohání tekutinu do intersticia. To je do značné míry vyváжено osmotickým tlakem tvořeným bílkovinami plazmy, které neprocházejí skrze cévní stěnu. Malá část tekutiny z intersticia je odváděna lymfatickými cévami. Při akutním zánětu (B) bílkoviny unikají z cév při zvýšené permeabilitě. To společně se zvýšeným hydrostatickým tlakem vede ke zvýšenému úniku tekutiny do intersticia.

ly, eozinofily, bazofily, makrofágy, žírné buňky, trombocyty a endotelové buňky), tak cirkulující proteiny (složky komplementu, faktory systému koagulačního, fibrinolytického a kininového).

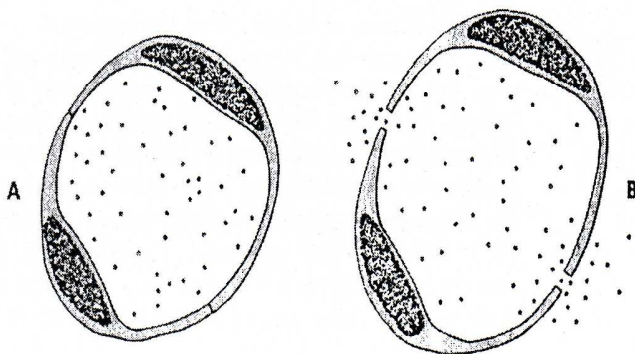
Buňky účastnící se zánětu

Neutrofilní granulocyty (neutrofilny, polymorfonukleární leukocyty) jsou nejčetnějším druhem cirkulujících leukocytů. Jsou zodpovědné hlavně za obranu těla proti pronikajícím mikroorganismům, jsou tedy hlavními buňkami u většiny forem akutního zánětu, zejména v počátku. Obsahují enzymy, které odstraňují tkáňový detritus a podílí se na usmrcování a trávení mikroorganismů. Jsou schopné přilnout (**adherent**) k endotelu cév, procházet diapedézou jejich stěnami a migrovat k částicím (**chemotaxe**), které mají být pohlceny. Cizorodou částici mohou rozpoznat, přichytit se k ní a pohltnout ji (**fagocytóza**), uvolnit obsah cytoplazmatických granúl do fagocytárních vakuol (**degranulace**) a zintenzívnit svůj oxidační metabolismus (**respirační vzplanutí**).

Existuje řada chemotaktických faktorů, které lákají neutrofilny do

Při zánětu dochází ke zvýšení permeability cévní stěny, jejíž příčinou je kontrakce endotelových buněk (obr. 5.7), která vede ke zvýšenému prostupu proteinů do tkáně (obr. 5.6B). To vede ke zmenšení rozdílů osmotických tlaků mezi intersticiem a plazmou, což společně s nárůstem hydrostatického tlaku, způsobeném dilatací arteriol, vede k tvorbě **edému**. Dochází i ke zvýšení lymfatické drenáže, která však nestačí odtransportovat veškerou intersticiální tekutinu. Může dojít (za přítomnosti infekčního agens v této tekutině) k zánětu stěn lymfatických cév (tzv. lymfangiitida), která se projevuje jako zarudlý pruh kůže táhnoucí se od infekčního ložiska, nebo k zánětu lymfatických uzlin (tzv. lymfadenitida), což vede k jejich bolestivému zduření. Regionální lymfadenitida je běžným průvodním jevem zánětu v různých lokalitách (např. zduření krčních uzlin při angíně).

Zánětlivé imunitní odpovědi se účastní jak buňky (neutrofilny, eozinofily, bazofily, makrofágy, žírné buňky, trombocyty a endotelové buňky), tak cirkulující proteiny (složky komplementu, faktory systému koagulačního, fibrinolytického a kininového).



Obrázek 5.7. Mechanismus zvýšené cévní permeability u akutního zánětu. V normálních cévách (A) jsou spoje mezi endotelovými buňkami těsné a velké molekuly (bílkoviny) zůstávají v cévním lumen. Při akutním zánětu (B) kontrakce endotelových buněk vytváří v cévní stěně „díry“, což umožní únik makromolekul do intersticia.

místa zánětu. Pocházejí jak z buněk, tak i z plazmy, patří sem např. proteiny (složka C5 komplementu, fragmenty fibrinu), enzymy (kalikrein), lipidy (leukotrien LTB₄, faktor aktivující trombocyty). Mezi buněčné zdroje faktorů s chemotaktickými účinky na neutrofile patří makrofágy, lymfocyty, trombocyty a žírné buňky.

Základním obranným mechanismem leukocytů je endocytóza (pohlcování extracelulárního materiálu vchlípením plazmatické membrány). Lze ji rozdělit na fagocytózu (pohlcování pevných částic) a pinocytózu (pohlcování kapalin a roztoků). Za první fázi fagocytózy se považuje chemotaxe, tj. pohyb fagocytů směrem k místu, k němuž jsou přitahovány molekulami označovanými jako chemotaxiny. Po přichycení neutrofilu k vhodné malé částici (adherence) dochází v místě dotyku k vytváření pseudopodií, které částici obklopi, vytvoří se tak fagocytární váček (fagozom), který splývá s nitrobuněčnými cytoplazmatickými granuly a dojde k rozložení částice (obr. 5.8).

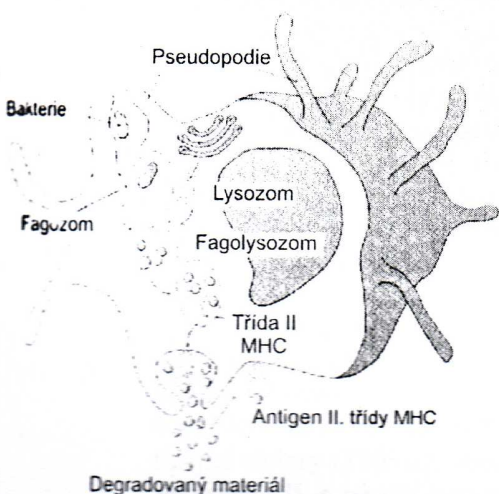
Pro usnadnění fagocytózy bývají mikroorganismy povlékány specifickou protilátkou nebo komplementem (**opsonizace**). Typickou součástí neutrofilních granul je myeloperoxidáza (MPO), klíčový enzym reakce hydrogenperoxidu s chloridovými anionty za vzniku kyseliny chlorné (MPO odpovídá za charakteristickou zelenou barvu hnisu). Dalšími složkami granul neutrofilů bývají defenziny, laktoferin a katepsiny. Kromě výše zmiňovaných mediátorů jsou důležitými mikrobicidními látkami: neutrofilů (ale i makrofágů, endotelových i jiných buněk) volné kyslíkové (příp. dusíkové) radikály. Většina kyslíku spotřebovaného aktivovanými neutrofilemi je přímo konvertována na superoxidové radikály ($\cdot\text{O}_2^-$) enzymem NADPH-oxidázou. Superoxidové radikály se rychle přeměňují na molekuly peroxidu vodíku a hydroxylové radikály, které „dělají“ většinu baktericidní práce. Dochází k tvorbě i dalších oxidantů, jako chlornanu a volného chloru.

Eozinofily jsou diferencované granulocyty, s nimiž se můžeme setkat v tkáních zejména při dvou druzích zánětlivých reakcí: při alergiích a při imunitní odpovědi na parazitární infekce. Mají omezenou fagocytární aktivitu, uvolňují však řadu hydrolytických enzymů, kationových proteinů a cytokinů (např. transformující růstový faktor – TGF).

Mononukleární fagocyty (monocyty a makrofágy) jsou další skupinou buněk účastnících se zánětu. Monocyty vznikají v kostní dřeni a jsou vyplavovány do periferní krve. Jakmile opustí cirkulaci, diferencují se na makrofágy, jejichž úlohou je v rámci akutního zánětu „odstraňovací“ funkce. Jsou hlavními buňkami odstraňujícími odpadové produkty, které vznikají vycestováním a činnostmi neutrofilů a ty látky, které neutrofile nedokáží fagocytovat (jsou pro ně např. příliš velké). Při rozvoji specifické imunitní odpovědi fungují makrofágy jako buňky nabízející antigen (APC, antigen presenting cells). Všeobecně makrofágy představují druhou obrannou linii proti různým agens, včetně patogeních mikroorganismů. V mechanismu usmrcování mikroorganismů je několik rozdílů mezi makrofágy a dříve popsanými neutrofilními granulocyty. Makrofágy nedisponují myeloperoxidázou a postrádají také laktoferin a kationické proteiny. Jejich peroxidový baktericidní systém využívá katalázu, uvolňují však i řadu cytokinů (TNF- α , IL-1 β), růstových a angiogenních faktorů. Uplatňují se zejména u chronických zánětlivých procesů.

Lymfocyty tvoří několik funkčně odlišných populací (B-lymfocyty, T-lymfocyty a NK-buňky). NK-buňky (z ang. natural killers, tzv. přirození zabijáci) jsou důležité při přirozené obraně proti virům a nádorově změněným buňkám, B-lymfocyty zodpovídají za protilátkovou imunitu a T-lymfocyty za specifickou buněčnou imunitu. Při zánětu se uplatňují zejména T-lymfocyty, a to dvěma způsoby – aktivací makrofágů (hlavně tzv. TH1 buněk) a přímým usmrcováním intracelulárních patogenů (tzv. cytotoxické T-lymfocyty).

Trombocyty jsou po erythrocytech druhými nejhojněji zastoupenými krevními elementy. Jejich hlavní úlohou je účast při udržování hemostázy, tj. integrity (celistvosti) cévní stěny. Podílí se jak na tvorbě primární hemostatické zátky, tak i na reakcích plazmatického koagulačního systému a zánětlivém procesu. Trombocyty přispívají



Obrázek 5.8. Mechanismus fagocytózy.

k rozvoji zánětlivé reakce uvolněním vazoaktivních aminů a dalších permeabilních faktorů (např. serotoninu), lysozymových enzymů (např. kyselá fosfatázy) a řady dalších látek – tromboxanu A_2 , ADP, faktoru aktivujícího destičky (PAF) apod.

Žírné buňky (mastocyty, heparinocyty) a **bazofily** mají významnou úlohu zejména při zánětu zprostředkovaném protilátkami IgE. Žírné buňky nalézáme hlavně v pojivových tkáních sliznic a kůže, bazofily jsou nejmenší cirkulující granulocyty v plazmě. Oba typy buněk uvolňují účinné mediátory, jako je histamin, proteázy, chemotaktické faktory, cytokiny a metabolity kyseliny arachidonové. Jejich účinkem dojde ke zvýšení propustnosti cév, kontrakci hladkých svalů a sekreci hlenu.

Endotelové buňky tvoří vrstvu mezi krví a intersticiálním prostorem. Proto se významnou měrou podílejí na regulaci prostupu buněk do tkání v průběhu zánětlivé odpovědi. Za fyziologického stavu je povrch endotelových buněk „nelepkavý“, což je významný antitrombogenní potenciál cévní stěny. Brání také adhezi leukocytů a úniku tekutiny do extravaskulárního prostoru. Kromě zmiňovaných funkcí jsou endotelové buňky důležité v regulaci cévního tonu a perfuze tkání prostřednictvím uvolňování vazokonstrikčních (např. endotelinu) a vazodilatačních (např. oxidu dusnatého – NO, prostacyklinu) faktorů. Při zánětu jsou endotelové buňky aktivovány zejména cytokiny, chemotaktickými faktory, ale i přímo některými produkty mikroorganismů (např. endotoxinem), což vede ke změnám proteosyntézy v endotelu, změně produkce vazoaktivních mediátorů, což má opět za následek změnu cévní propustnosti. Zánětlivé stimuly vedou také ke zvýšené expresi adhezních molekul, které umožní zvýšenou adhezi a následnou diapedézu leukocytů do místa rozvíjející se zánětlivé reakce. Kromě toho mohou endotelové buňky secernovat řadu cytokinů, které významným způsobem ovlivňují průběh zánětlivé odpovědi.

Mediátory zánětu

Za různé patofyziologické pochody při zánětu (zvýšenou cévní permeabilitu, kontrakci hladké svaloviny, proliferaci buněk apod.) je zodpovědná řada tzv. mediátorů zánětu. Tyto mediátory se uvolňují jednak v místě poškození tkání z různých buněk, kde se nacházejí buď jako preformované molekuly v granulích (např. histamin) nebo se v případě potřeby rychle syntetizují a extracelulárně uvolňují (např. metabolity kyseliny arachidonové). Další mediátory zánětu pocházejí z plazmy, kde se normálně vyskytují v neaktivním stavu a po aktivaci se uvolňují ve formě aktivních molekul. Jde zejména o složky čtyř základních systémů – komplementu, hemokoagulačního, fibrinolytického a kinnového systému.

Histamin a serotonin jsou nejdůležitějšími biogenními aminy uskladněné v granulech žírných buněk a bazofilech (histamin), příp. v trombocytech (serotonin). Histamin se podílí zejména na kontrakci hladké svaloviny, dilataci cév a vzestupu permeability vyvolané kontrakcí endotelových buněk a je chemotaktickým faktorem pro eozinofily. Tyto účinky jsou zprostředkovány vazbou histaminu na H_1 -receptory (naopak stimulace histaminových receptorů H_2 v žaludeční sliznici zvyšuje sekreci žaludeční kyseliny). Podobně i serotonin je schopen zvyšovat cévní permeabilitu a kontrakci extravaskulárních hladkých svalů, dále stimuluje tvorbu kolagenu a růst fibroblastů.

Lipidové mediátory - metabolity kyseliny arachidonové. Hlavními součástmi buněčných membrán jsou fosfolipidy. Během zánětu se aktivují některé fosfolipázy, hlavně fosfolipáza A_2 , která odbourává fosfolipidy za vzniku kyseliny arachidonové. Ta se metabolizuje dvěma hlavními cestami – cyklooxygenázovou (vznikají prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany) a lipoxygenázovou (s tvorbou leukotrienů, viz Horečka). Prostaglandin E_2 má vazodilatační účinek, zvyšuje propustnost cév, citlivost na bolest a je pyrogenní. Tromboxan A_2 vyvolává agregaci trombocytů a kontrakci cévní stěny, leukotrieny patří mezi účinné chemotaktické faktory pro mnoho buněk a vyvolávají kontrakci hladkých svalů (zejména v plicích – což vede k bronchospazmu).

Faktor aktivující trombocyty (PAF) je tvořen z lipidu, který se nachází ve formě prekurzoru v buněčných membránách. PAF aktivuje řadu buněk, zejména trombocytů, ale také neutrofilů a eozinofily, což vede k uvolnění obsahu jejich granul.

Cytokiny jsou jedny z nejdůležitějších mediátorů regulace buněk při zánětu. Jde o rozpustné (glyko)proteiny, které se uvolňují z buněk a prostřednictvím interakcí se specifickými receptory regulují jejich funkce. Z hlediska zánětu je možno rozlišit dvě hlavní skupiny cytokinů: prozánětlivé a protizánětlivé. Klíčovou úlohu při zánětlivých reakcích hrají zejména interleukin-1 (IL-1) a faktor nekrotizující nádory (TNF- α), které jsou produkovány zejména aktivovanými mononukleárními buňkami. Společně s IL-6 působí jako endogenní pyrogeny. Na rozvoji zánětlivé reakce se podílí také interfero-

ny, destičkový růstový faktor (PDGF) a chemotaktické cytokiny (chemokiny – např. IL-8). Na druhou stranu protizánětlivé cytokiny (např. IL-4, IL-10) a růstové faktory (např. transformující růstový faktor beta) se podílí na tlumení zánětlivé odpovědi.

Komplementový systém je pojem používaný k označení skupiny proteinů v plazmě, které hrají klíčovou úlohu v obraně organismu. Nejznámějšími funkcemi tohoto systému je navození lýzy (zničení) buněk, bakterií a virů a dále opsonizace (označení). Třetí funkcí komplementu je vytvoření peptidových fragmentů, které regulačně ovlivňují průběh zánětlivé a imunitní odpovědi.

Při aktivaci komplementu během zánětu dochází k tvorbě biologicky aktivních fragmentů - mediátorů zánětlivého procesu (obr. 5.9). Zejména složky C3a a C5a mají aktivitu anafylatoxinů, tzn. navozují kontrakce hladké svaloviny a degranulaci žírných buněk s uvolněním histaminu a dalších vazoaktivních substancí, které navozují zvýšenou permeabilitu kapilár. Mají také významný vliv na funkci T-lymfocytů; C5a má silný chemotaktický efekt, navozuje migraci neutrofilů a mononukleárních fagocytů do místa zánětu.

Hemokoagulační systém

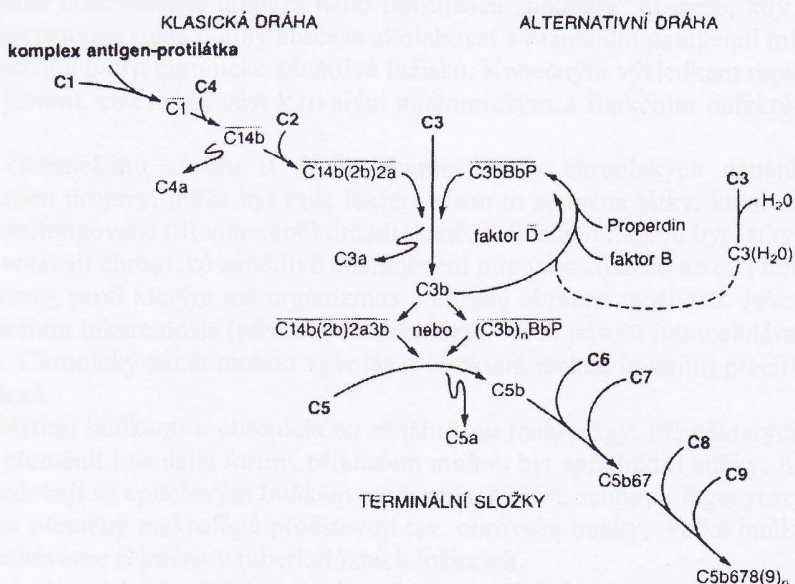
predstavuje podobně jako komplementový systém proteolytickou kaskádu. Cílem je tvorba trombinu, enzymu, který přeměňuje rozpustný fibrinogen na fibrin a tím vytváří krevní sraženinu. S ohledem na zánět je významné vzájemné propojení hemokoagulační kaskády s ostatními systémy krevní plazmy. Výsledkem aktivace koagulačního mechanismu není jen tvorba krevní sraženiny, aktivovaný Hagemanův faktor může zahájit tvorbu kalikreinu z plazmatického prokalikreinu a takto spustit uvolňování bradykininu a dalších kininů, které vyvolávají dilataci cév, kontrakci hladkých svalů a zvýšení propustnosti cévních stěn.

Fibrinolýza

Když se obnoví hemostáza a zahojí tkáň, musí se krevní sraženina nebo trombus z tkáň odstranit.

Toho se dosahuje fibrinolýzou, jejímž nástrojem je plazmin, účinný proteolytický enzym. Plazmin především rozkládá fibrin, ale také štěpí aktivovaný Hagemanův faktor na podjednotky, které aktivují prekalkrein a tak vedou k tvorbě kininu. Plazmin může aktivovat také různé složky komplementu, čímž přispívá k rozvoji zánětu.

Kininový systém. Mezi nejdůležitější mediátory zánětlivé odpovědi patří bradykinin, vznikající z prekurzorů kininogenů působením proteáz. Je účinným vazoaktivním peptidem s širokými biologickými účinky v rámci akutní zánětlivé odpovědi. Zvyšuje cévní permeabilitu, vyvolává vazodilataci, bolest, kontrakce hladkého svalstva a stimuluje metabolismus kyseliny arachidonové.



Obrázek 5.9. Komplementový systém. Jednotlivé složky, které jsou označovány písmenem C a příslušnou číslicí, jsou v plazmě přítomny v neaktivním stavu a mohou se aktivovat třemi cestami. Aktivace komplementu může probíhat „klasičnou cestou“ – nejznámějším stimulem je vytvoření komplexu antigen-protilátka, což aktivuje složku C1. Alternativní cesta aktivace začíná aktivací komponenty C3 (obchází rané složky C1, C4 a C2) a není závislá na imunoglobulínech. Hlavními aktivátory jsou polysacharidy a lipopolysacharidy buněčné stěny bakterií, ale také trombin a plazmin (alternativní cesta umožňuje, aby se fagocytóza a procesy zánětu rozvinuly ještě před přísunem protilátek, k jejich tvorbě je zapotřebí určitý čas). U nověji popsané „lektinové cesty“ jsou aktivátory komponenty C3 mikrobiální sacharidy spolu se sérovou bílkovinou zvanou mannan-vázající protein (MBP).

Ukončení akutního zánětu

Nejpříznivějším vyústěním akutního zánětu je návrat k původní struktuře a funkci, což nazýváme **rezorpce** (vstřebání). K tomuto procesu však dochází jen za určitých předpokladů: bylo-li poškození jen omezeného rozsahu a jsou-li parenchymatózní buňky schopné regenerace. Pokud nejsou splněny výše uvedené předpoklady, dochází k tzv. **reparaci**, jejímž výsledkem je vznik jizvy.

5.3.2 Chronický zánět

Z názvu vyplývá, že jde o zánět trvající delší dobu (několik týdnů až měsíců). Obecně můžeme rozlišit dvě skupiny takto definovaného zánětu (1) chronický zánět jako následek akutního zánětu a (2) chronický zánět vznikající *de novo* s krátkou počáteční akutní fází a poté stavem, kdy se zánětlivé a hojivé procesy vyskytují prakticky současně (u akutního zánětu následují reparační pochody po zánětlivé fázi).

Příkladem chronického zánětu navazujícího na akutní zánět je přetrvávající hnisání. Objevuje se tehdy, když přetrvává „cizí těleso“ (např. tříska) v ráně, pravděpodobně pro „stálou“ přítomnost bakterií nebo díky inhibičnímu působení tohoto tělesa na neutrofilů. Podobně se protrahované hnisání může objevit v případě nedostatečné drenáže nebo fibrotizace „pouzdra“ abscesu, kdy i po vyprázdnění a uvolnění hnisu nemůže stěna dutiny abscesu zkolabovat a reziduální patogenní mikroorganismy se v něm mohou množit a tvořit chronické zánětlivé ložisko. Konečným výsledkem reparace takového ložiska je fibrózní jizvení, což může vést k trvalým anatomickým a funkčním defektům příslušného orgánu.

Příčinou chronického zánětu u druhé skupiny, tedy chronických zánětů od počátku s minimálními akutními projevy, může být řada faktorů. Jsou to zejména látky, které dlouho přetrvávají v organizmu a prolongovaně (dlouhodobě) dráždí tkáň. Příkladem mohou být látky typu křemíku či azbestu, které vyvolávají chronické zánětlivé onemocnění plic jako „reakce na cizí těleso“. Podobně působí mikroorganismy, proti kterým má organizmus omezené obranné možnosti. Jako příklad může posloužit *Mycobacterium tuberculosis* (původce tuberkulózy), které působí intracelulárně a může přežívat ve fagocytech. Chronický zánět mohou vyvolávat i některé reakce imunitní přecitlivělosti, např. tvorba imunokomplexů.

Nejdůležitějšími buňkami u chronického zánětu jsou makrofágy. Při některých chronických zánětech se mohou přeměnit i na další formy, příkladem mohou být epiteloidní buňky. Ačkoliv pocházejí z makrofágů, podobají se epitelovým buňkám epidermis. Nejsou schopny fagocytózy a nemají lysosomy. Další formu přeměny makrofágů představují tzv. obrovské buňky, velké buňky s mnoha jádry, se kterými se setkáváme zejména v tuberkulózních ložiscích.

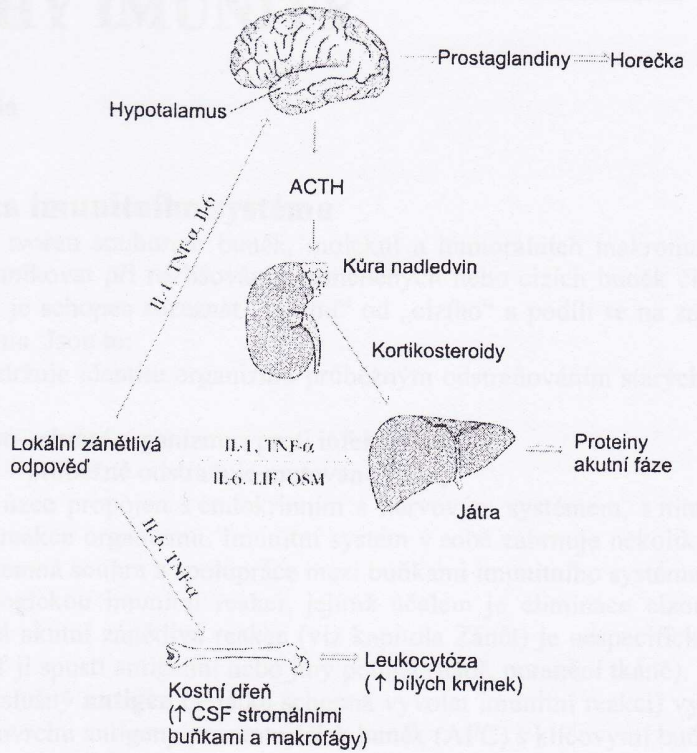
U některých chronických zánětů se vyskytují charakteristické útvary – **granulomy**. Jde o nakupeň makrofágů a buněk z nich odvozených. Příčinou tvorby granulomů je obvykle neschopnost makrofágů vyloučit odpovídajícím způsobem agens, které vyvolává zánět. Nejznámější je výskyt tuberkulózního granulomu, v němž může docházet k nekróze centrálních částí, což označujeme jako kaseifikace (zesýrovatění). Na periférii granulomu se nacházejí fibroblasty, které ohraničují tuberkulózní ložisko proti okolí a zabraňují tak šíření infekce. Vytvářejí však také kolagen, což vede k fibrotizaci a srašťování zánětlivé tkáně, což je nejzávažnější důsledek jakéhokoliv chronického zánětu, protože může dojít k omezení funkce příslušné tkáně či orgánu důsledkem jizevnatých kontraktur.

5.4 Celkové změny při zánětu

Při zánětu se obvykle setkáváme také s celkovými reakcemi organizmu, jako jsou horečka, leukocytóza (zvýšení počtu bílých krvinek) v bílém krevním obraze a změny ve složení plazmatických bílkovin vedoucí ke zvýšení jejich sedimentace (obr. 5.10). Význam horečky spočívá zejména v zintenzívení imunitních pochodů a urychlení biochemických reakcí, rozvíjejících se při zánětu (viz kapitola Horečka).

Konstantním nálezem u řady zánětlivých reakcí bývá **leukocytóza**, tj. zvýšení počtu cirkulujících leukocytů v periferní krvi (u člověka na více než $10 \times 10^9/l$). Příčinou je jednak zvýšené vyplavování leukocytů z kostní dřeně (může přitom dojít až k vyplavení nezralých „mladých“ forem – tzv. posun doleva) a také přestup granulocytů z marginálního do cirkulujícího podílu leukocytů. Zpočátku jsou zmnoženy hlavně granulocyty, zejména neutrofilní, později nalézáme i zmnožení monocytů (existují však také některé zánětlivé stavy, provázené granulocytopenií nebo (relativní) lymfocytózou).

Jedním ze systémových projevů zánětu jsou změny koncentrace řady plazmatických proteinů. Jde o bílkoviny, které jsou vlivem zánětu syntetizovány v játrech v důsledku působení IL-6, IL-1 a dalších cytokinů a uvolňovány do krevního oběhu. Nazývají se **proteiny akutní fáze** (PAF) a jejich plazmatické koncentrace se při zánětu zvyšují 10-1000 krát. K nejvýznamnějším patří C-reaktivní protein (CRP), který je nazván podle své schopnosti specificky vázat C-polysacharid obsažený v buněčné stěně bakterií (např. *Streptococcus pneumoniae*). Patří sem také inhibitory proteáz (např. α_1 -antitrypsin, α_2 -makroglobulin), některé složky komplementu (např. C3a) a fibrinogen. PAF přispívají k obraně hostitele: (1) mohou přímo neutralizovat zánětlivé agens, (2) minimalizovat rozsah lokálního poškození a (3) podílejí se také na reparaci postižených tkání.



Obrázek 5.10. Mechanismus celkových reakcí při zánětu.
Vysvětlivky: CSF – kolonie stimulující faktor.

6 PORUCHY IMUNITY

L. Izakovičová-Hollá

6.1 Charakteristika imunitního systému

Imunitní systém je tvořen souborem buněk, molekul a humorálních makromolekul, které jsou schopné vzájemně komunikovat při rozlišování pozměněných nebo cizích buněk či tkání a odstraňovat je. Imunitní systém je schopen rozeznat „vlastní“ od „cizího“ a podílí se na zajišťování tří základních procesů v organismu. Jsou to:

1. homeostáza – udržuje identitu organismu průběžným odstraňováním starých a poškozených buněk,
2. obranyschopnost – chrání organismus proti infekcím,
3. imunitní dohled – průběžně odstraňuje mutované buňky.

Imunitní systém je úzce propojen s endokrinním a nervovým systémem, s nimiž zajišťuje složité regulační a adaptační reakce organismu. Imunitní systém v sobě zahrnuje několik typů buněk (viz předchozí kapitola). Vzájemná souhra a spolupráce mezi buňkami imunitního systému a humorálními faktory zajišťuje fyziologickou imunitní reakci, jejímž účelem je eliminace cizorodé částice z organismu. Výše zmiňovaná akutní zánětlivá reakce (viz kapitola Zánět) je nespecifickou imunitní reakcí, která probíhá stejně, ať ji spustí antigenní nebo jiný podnět (např. poranění tkáně). Rozvoj specifické imunitní reakce na příslušný **antigen** (= látka schopná vyvolat imunitní reakci) vyžaduje vzájemné interakce molekul na povrchu antigeny prezentujících buněk (APC) s klíčovými buňkami specifické imunity, což jsou zejména T- a B-lymfocyty.

Rozlišujeme dva typy imunitních mechanismů (1) imunitní mechanismy vrozené (označované jako přirozené nebo nespecifické), které se uplatňují okamžitě po působení cizorodých látek, nezávisle na předchozím setkání s nimi a (2) imunitní mechanismy získané (adaptační, specifické), které se

Tabulka 6.1. Hlavní rozdíly mezi specifickými a nespecifickými imunitními mechanismy.

	NESPECIFICKÉ	SPECIFICKÉ
fylogeneticky	starší	mladší
rychlost reakce	minuty	hodiny – dny
imunologická paměť	nemají	mají
angažované buňky	fagocyty, NK buňky	lymfocyty T a B
sérové faktory	komplement	protilátky

vyvíjejí teprve po setkání s cizorodou látkou, působí až po určité době a jsou zaměřeny pouze proti té látce, která je vyvolala. Hlavní rozdíly mezi specifickými a nespecifickými imunitními mechanismy jsou popsány v tab. 6.1.

6.1.1 Vrozená (nespecifická) imunita

Je vyvinutá již během intrauterinního života, proto je přítomna od narození. Působí nespecificky proti různým patogenům. První obrannou linií proti vniknutí mikroorganismů tvoří **bariérové vlastnosti kůže a sliznic** (včetně na nich sídlící normální mikroflóry) a přítomnost některých fyziologických reflexů (např. kýčání, zrychlená střevní peristaltika). Vysoce účinnou bariérou vůči pronikání mikrobů je kůže; je příliš suchá a tedy nevhodná pro množení mikrobů, navíc se neustále olupuje a odstraňuje tak případně uchycené bakterie. Pokud patogen proniká kůží, staví se mu do obrany další překážky – keratinocyty se schopností fagocytózy a v podkoží obranný systém obsahující lymfocyty a antigen prezentující buňky (APC). Hlavním obranným nástrojem sliznic je hlen, vazká, kluzká substance sloužící jako lubrikans, který chrání jemnou sliznici před mechanickým poškozením (např. částicemi potravy) a omezuje přístup bakterií k epitelii, které také svou lepivostí zadržuje. Dalšími obrannými nástroji sliznic jsou rychlá obměna buněk epitelu a látky ničící bakterie (např. lysozym). Za normální mikroflóru považujeme mikroby, které běžně nalézáme u normálního zdravého jedince. Kromě zábrany usídlení patogenních mikrobů je schopna stimulovat imunitní systém, u člověka může hrát pozitivní úlohu tvorba některých vitaminů střevní mikroflórou.

Důležitou součástí buněčné nespecifické imunity je **fagocytóza**, která je zajišťována zejména dvěma typy buněk – polymorfonukleárními leukocyty a buňkami systému mononukleárních fagocytů (makrofágy). K výkonným buňkám vrozené imunity patří i buňky označované jako přirození zabíječi (**NK-buňky**). Nezávisle na imunizaci jsou tyto buňky schopné usmrcovat cizorodé buněčné elementy, jako jsou **nádorové buňky** či buňky infikované viry.

Vrozená imunita není závislá jen na činnosti buněčných systémů, ale zahrnuje i další faktory látkové povahy, které jsou obsaženy v krvi. K nejdůležitějším humorálním složkám nespecifické rezistence patří **komplementový systém**. Dále sem řadíme interferony, lysozym, bazické polypeptidy a některé další látky. K obranným mechanismům vrozené imunity patří také **horečka** a obranné funkce **zánětu**.

6.1.2 Získaná (specifická) imunita

Obranné mechanismy definované jako získaná (specifická) imunita předpokládají předchozí styk s cizorodou látkou (antigenem). Podstatný rozdíl mezi nespecifickou a specifickou imunitou spočívá v přítomnosti tzv. **imunologické paměti** u specifické imunity. Ta při opakovaném styku s příslušným infekčním agens vede k rychlejší a účinnější obraně. Rozvoj specifické imunitní reakce začíná vazbou příslušného antigenu na specifický receptor na povrchu tzv. APC (antigen presenting cells, antigen prezentujících buněk), což jsou zejména makrofágy a dendritické buňky. Klíčovými buňkami specifické imunity jsou lymfocyty: T-lymfocyty z brzlíku (thymu) a B-lymfocyty (z kostní dřeně). Konečným výsledkem činnosti B-buněk je tvorba protilátek, T-buňky uvolňují rozpustné molekuly (lymfokiny) s rozmanitými účinky, pomáhají B-buňkám tvořit protilátky, likvidují buňky infikované virem a pomáhají usmrcovat intracelulární parazity. Podle toho, zda hrají ve specifické obraně větší určitému agens roli spíše humorální faktory nebo buňky, mluvíme o imunitě humorální nebo buněčné (tab. 6.2).

Tabulka 6.2. Srovnání buněčné a humorální imunity.

	HUMORÁLNÍ	BUNĚČNÁ
angažované buňky	lymfocyty B	lymfocyty T
výkonné mechanismy	protilátky komplement	cytotoxické lymfocyty T, lymfokiny, makrofágy, NK buňky
zajišťuje obranu proti	extracelulárním baktériím	virům, plísním, nádorům, intracelulárním baktériím

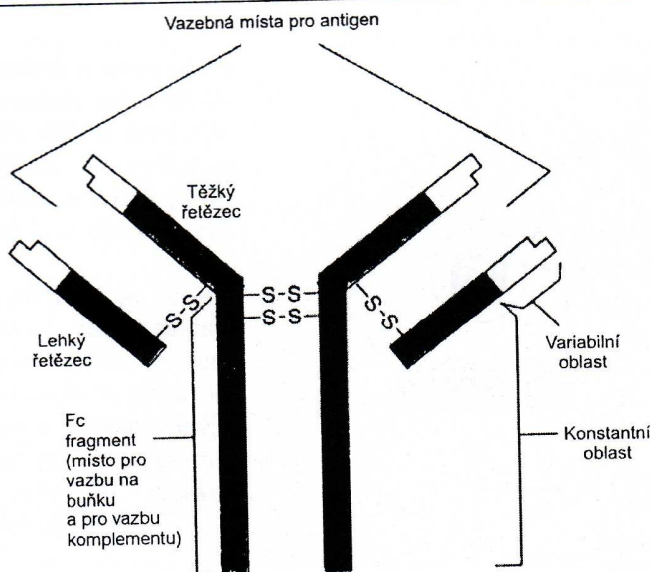
Imunitní reakce humorální (protilátkového typu)

Zralé B-lymfocyty nesou na svém povrchu molekuly imunoglobulinu, který slouží jako receptor pro antigen. Aktivace B-lymfocytů antigenem vede k jejich proliferaci a diferenciaci v plazmatické buňky a k produkci **protilátek** (obr. 6.1). Ačkoliv existují antigeny, které mohou stimulovat B-

buňky nezávisle na T-lymfocytech (např. bakteriální polysacharidy), většina antigenů může aktivovat B-lymfocyty pouze ve spolupráci s určitou subpopulací T-lymfocytů (tzv. CD4 lymfocyty). Kromě plazmocytů vznikají po styku s antigenem také paměťové B-lymfocyty, které zodpovídají za tzv. **imunologickou paměť**. Vlastní protilátkovou aktivitu v molekulách protilátek mají tzv. Fab fragmenty, zbytek molekuly není schopen vázat antigen, dovede však fixovat komplement a přichycovat se na různé buňky (fragment Fc). Podle typu těžkých řetězců se protilátky rozdělují do 5 tříd: imunoglobulin G (IgG), M (IgM), A (IgA), E (IgE) a D (IgD). V tab. 6.3 nalezneme základní charakteristiky jednotlivých tříd imunoglobulinů.

Imunitní reakce buněčného typu

Podílí se na ní T-lymfocyty, které dozrávají v thymu. K aktivaci T-lymfocytů dochází po kontaktu s makrofágy, event. dendritickými buňkami, které zpracují antigen do imunogenních peptidů a prezentují jej (tj. vystaví na svém povrchu) spolu s molekulami HLA (hlavního histokompatibilního komplexu). Receptorem pro antigen na T-lymfocytech je molekula TCR (specifický receptor buněk T). K aktivaci je potřeba ještě řada dalších, tzv. kostimulačních signálů. Aktivace lymfocytů T vede k jejich proliferaci a diferenciaci na specifické cytotoxické (T_c), pomocné (T_h) a supresorové (T_s) lymfocyty. **Cytotoxické lymfocyty** (označované podle povrchové molekuly také jako CD8) rozpo-



Obrázek 6.1. Jako protilátky označujeme imunoglobuliny schopné se specificky vázat s antigenem. Nacházejí se jednak jako volné protilátky v plazmě, jednak jako ukotvené molekuly na membránách B-lymfocytů, kde slouží jako receptor pro antigen a jsou také obsaženy ve slizničních sekretech (i ve slinách a mateřském mléce). Chemicky jde o glykoproteiny, základní stavební jednotkou jsou čtyři polypeptidové řetězce: 2 těžké (čili H – angl. heavy) a 2 lehké (čili L – angl. light) spojené disulfidovými můstky a nekovalentními vazbami do tvaru písmene Y.

ovlivňují. Za normálních okolností je funkcí imunitního systému eliminace škodlivin z organismu. Někdy však dochází k nedostatečné nebo naopak nadměrné imunitní reakci, která způsobí poškození organismu. Příčinou může být povaha antigenu (velmi agresivní, působící dlouhodobě apod.) nebo poruchy imunitního systému (ať už vrozené či získané). Poruchy funkce imunitního systému mohou vést až ke klinicky manifestním onemocněním, které se mohou projevovat jako imunodeficit, alergické a autoimunitní nemoci, případně i nádorové choroby.

Tabulka 6.3. Stručná charakteristika jednotlivých tříd imunoglobulinů.

IgG	mají nejvyšší koncentrace v séru; procházejí placentou; váží se na povrch polymorfonukleárních leukocytů a monocytů (usnadňují fagocytózu)
IgM	zahajují protilátkovou odpověď na antigen; jsou to největší imunoglobuliny; váží se na povrch B-lymfocytů a působí jako receptory pro antigen; nejúčinněji váží komplement
IgA	hlavní imunoglobuliny sliznic (GIT, respirační systém, urogenitální systém, sliny, mateřské mléko apod.)
IgE	podílí se na reakcích přecitlivělosti I. typu; jsou to hlavní receptory pro antigeny na žírných buňkách a bazofilech; mohou hrát protektivní roli při parazitární infekci
IgD	v séru jsou ve stopovém množství; spolu s IgM tvoří povrchový receptor na B-lymfocytech

6.2 Imunodeficitní choroby

Jsou to stavy, u nichž je snížena celková reaktivita organismu na antigenní i jiné podněty. Nedostatečná činnost imunitního systému může být buď vrozená (tzv. primární imunodeficity) nebo získaná (tzv. sekundární imunodeficity). Imunodeficity můžeme rozdělovat také podle toho, která složka imunitního systému je postižena, na stavy s postižením T-lymfocytů, B-lymfocytů (a se sníženou produkcí protilátek), na poruchy funkce fagocytárních buněk, deficity komplementu a různé kombinace těchto stavů. Při dělení imunodeficitů na primární a sekundární je dobré si uvědomit, že obvyk-

znávají buňku nesoucí na svém povrchu cizorodý antigen (ve spolupráci s HLA I. třídy) a zlikvidují ji. Působí hlavně u infekcí způsobených viry, ale dokáží zabít i buňky se zmutovanými proteiny – tedy buňky nádorové. **Pomocné lymfocyty** (CD4) spolupracují s lymfocyty B při jejich stimulaci antigenem. Po aktivaci uvolňují rozpustné molekuly - cytokiny; podle typu cytokinů rozeznáváme podskupiny Th1 a Th2. Buňky Th1 uvolňují zejména interleukin-2 (IL-2), IL-12 a interferon gamma a podílejí se na buněčné imunitě a reakcích zánětu (aktivací makrofágů), odpovídají tedy hlavně na intracelulární patogeny – mykobakterie a viry. Buňky Th2 produkují zejména IL-4, IL-5, IL-10 a stimulují tak tvorbu protilátek B-lymfocytů (tedy humorální imunitu). Účastní se hlavně obrany proti extracelulárním patogenům. **Supresorové lymfocyty** (tlumivé) specificky potlačují tvorbu protilátek B-lymfocytů nebo snižují schopnost buněk Th1 zahájit reakci. **Regulační lymfocyty** (T_H17) úzce spolupracují a navzájem se

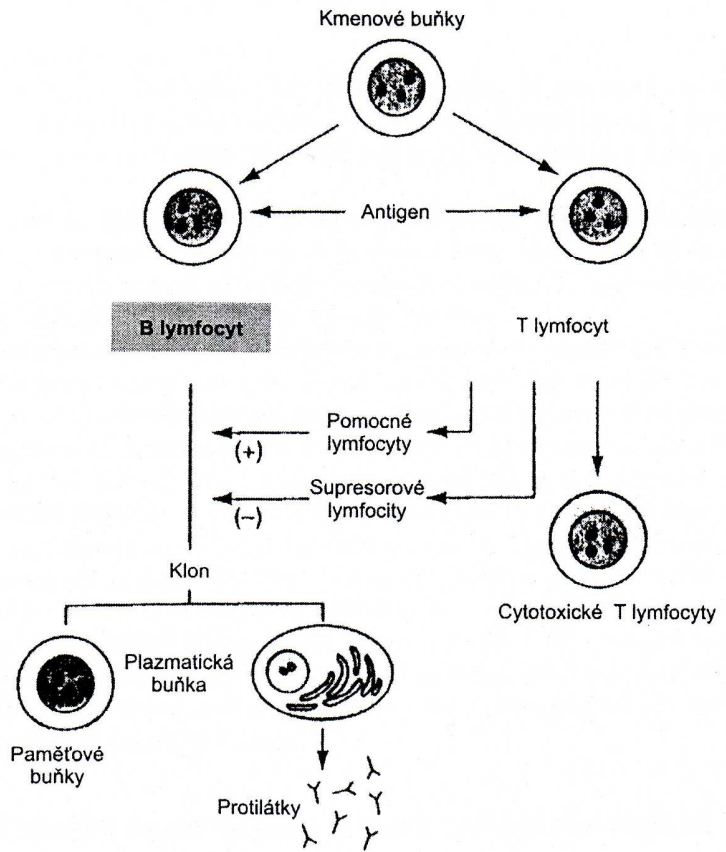
le platí, že primární imunodeficity jsou nemoci vzácné, ale obvykle závažné, naopak většina sekundárních imunodeficitů se vyskytuje často, ale s výjimkou AIDS (a některých dalších) jsou obvykle méně závažné.

Imunodeficit je pojem především klinický, jehož základním příznakem je zejména zvýšená náchylnost k infekcím a jejich obvykle závažnější a protrahovanější průběh. Liší se přitom spektrum patogenů u postižení různých funkcí imunitního systému.

6.2.1 Primární imunodeficity

Z vrozených poruch jsou nejzávažnější **úplně kombinované imunodeficity**, mezi něž řadíme např. retikulární dysgenезi nebo těžký kombinovaný imunodeficit (SCID). Postižené děti umírají během několika měsíců na generalizované infekce. Při **poruchách B-lymfocytů** s tvorbou protilátek se objevují často infekce extracelulárními patogeny, dominují bakteriální infekce dýchacích cest. Původci jsou zejména stafylokoky, pneumokoky a gramnegativní bakterie.

Dalším systémem, který je často postižen při poruchách tvorby protilátek, je gastrointestinální trakt. Známá je Brutonova kongenitální agamaglobulinemie, vázaná na X chromozom (onemocní jen chlapci, ženy jsou přenašečky – podobně jako u hemofilie A). Manifestuje se hnisavými infekcemi (záněty středního ucha, pneumonie atp.) a parazitárními infekcemi (plic způsobených *Pneumocystis carinii* a střevními infekcemi způsobenými *Giardia lamblia*). Nejčastější formou poruchy tvorby protilátek je selektivní deficit IgA, projevující se opakovanými sinusitidami a otitidami, event. i průjmami. Běžný variabilní imunodeficit (CVI) postihuje jedince obou pohlaví, v krvi nalézáme hypomaglobulinemii, klinicky se manifestující opakovanými infekcemi dýchacích cest a průjmami. U nemocných se také častěji manifestují autoimunitní či lymfoproliferativní choroby. **Defekty T-buněčné imunity** se projevují opakovanými virovými infekcemi, mykózami (plísňová onemocnění) a parazitózami v užším slova smyslu. Patří sem např. syndrom di Georgeův, u něhož jde o selektivní defekt T-lymfocytů vznikající následkem hypoplazie či aplazie thymu. Postižení mají nízkou odolnost k virovým a houbovým infekcím, často se vyskytují i další anomálie např. příštitných tělísek (s projevy tetanie), vady srdce a velkých cév. Při **postižení komplementového systému** se častěji setkáváme s pyogenními infekcemi, při defektu terminálních složek komplementové kaskády s meningokokovými a gonokokovými infekcemi. Při deficitu inhibitoru C1 složky komplementu se rozvíjí hereditární angioedém, projevující se prchavými otoky podkoží a sliznic. **Pokles počtu fagocytujících buněk** se projeví zvýšeným výskytem pyogenních infekcí s tvorbou abscesů. K funkčním defektům leukocytů patří zejména porucha nitrobuněčného zabíjení fagocytovaných bakterií u chronické granulomatózní choroby. Projevuje se tvorbou hnisavým granulomů obsahujících zejména stafylokoky, protože leukocyty u těchto nemocných nedovedou tvořit peroxid vodíku a další baktericidní kyslíkové metabolity a tak neumí zabít fagocytované stafylokoky (a další mikroby, které obsahují katalázu – enzym rozkládající peroxid vodíku). Při metabolismu bakterií katalázu neobsahujících totiž vzniká peroxid vodíku, který je schopen dané mikroby destruovat i při této poruše leukocytů. Další poruchou fagocytární



Obrázek 6.2. Antigen stimuluje produkci B- i T-lymfocytů. Produkce protilátek B-lymfocytů je ovlivněna účinky pomocných a supresorových T-lymfocytů.

funkce je Chédiakův-Higashiho syndrom, u něhož v granulocytech pacientů nedochází ke splnutí lysosomů s fagozomem, opět s projevy pyogenní infekce.

6.2.2 Sekundární imunodeficity

Jsou mnohem běžnější. Příčinami jsou mnohé choroby či patofyziologické stavy (např. popáleniny) nebo jsou vyvolány iatrogeně (léčbou). Jak již bylo řečeno, obvykle jsou méně závažné než primární imunodeficity a je u nich obtížnější rozdělení podle typu poruchy, často je totiž postiženo více složek.

Sníženou odolnost pozorujeme při **poškození bariérových funkcí kůže a sliznic**, ať již při onemocnění nebo úrazu. Ekzematózně změněná či popálená kůže jsou nebezpečnou branou vstupu infekce. Snížená odolnost je také častým následkem místních abnormalit, např. infekci močových cest usnadní oblenění proudu moči při obstrukci těchto vývodných cest.

Se **sekundárními protilátkovými defekty** se setkáváme při poruchách tvorby imunoglobulinů u řady nemocí (lymfomy, leukémie) a při terapii některými léky nebo při zvýšených ztrátách imunoglobulinů (ztráty moči u nefrotického syndromu a dále u některých exudativních gastroenteropatií a střevních lymfangiektázií). **Snížení počtu T-lymfocytů** a/nebo porucha jejich funkce se vyskytuje v průběhu řady infekčních nemocí (např. spalniček, infekce HIV⁶). S poruchami T-lymfocytů nebo se **změnami fagocytární aktivity** se setkáváme u řady nemocí s porušenou homeostázou organismu – při urémii (konečné stádium selhání ledvin), diabetu mellitu, septických stavech a nádorových chorobách. Různé kombinované poruchy imunitní odpovědi nalézáme při karencích stavech: při proteinové malnutrici (kwashiorkor), nedostatku vitaminů skupiny B, C a D, při nedostatečném přívodu či vstřebávání stopových prvků (zejména železa, zinku, selenu a mědi). Výrazně imunosupresivně působí stres jakéhokoli původu. Častá je „iatrogenní“ sekundární porucha imunity způsobená podáváním léků (zejména glukokortikoidů, cytostatik a imunosupresiv) nebo chirurgickými výkony (např. pneumokoková sepse po splenektomii = odstranění sleziny).

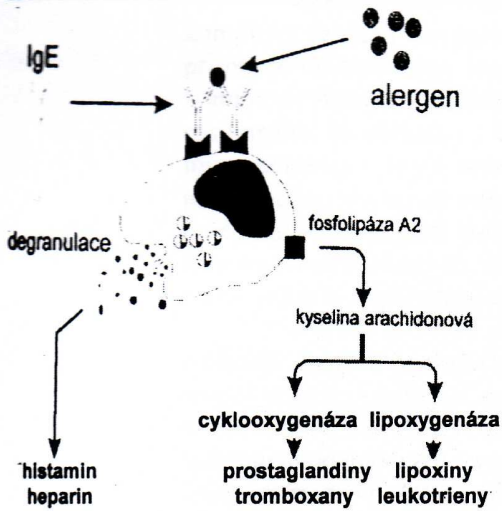
6.3 Nadměrné reakce imunitního systému. Alergické reakce (reakce přecitlivělosti)

Termín alergie označuje neadekvátně zvýšenou reakci na určitý antigen a splývá často s termínem přecitlivělost, který značí patologické důsledky této reakce. Reakce přecitlivělosti jsou rozdělovány podle mechanismu do několika typů (dle Gella a Coombse), i když je tato klasifikace značně schematická a skutečnost zjednodušuje.

6.3.1 Přecitlivělost I. typu (časná reakce, atopie a anafylaxe)

Je to rychle vznikající reakce (tzv. okamžitá reakce přecitlivělosti), která je vyvolána protilátkami třídy IgE, které vznikají po působení antigenů vnikajících do organismu kůží nebo epitelem dýchacího či zažívacího traktu. Některé osoby tvoří tyto protilátky velmi snadno a ve zvýšeném množství; označujeme je jako atopiky (**atopie** = vrozená dispozice k přecitlivělosti časného typu). Alergická reakce má dvě fáze – fázi senzibilizace a vlastní reakce. V první fázi (senzibilizace) vyvolá antigen

⁶**AIDS** - Nejznámějším sekundárním imunodeficitem je onemocnění HIV (infekce virem zvaným Human Immunodeficiency Virus). Jsou známy dva typy tohoto retroviru (viru obsahujícího reverzní transkriptázu – enzym, který je schopný přepisu informace z RNA viru do DNA, která je pak integrována do DNA hostitelské buňky): HIV-1 a HIV-2. Po nějaké době latence (bezpříznakové období po vniknutí viru do organismu) dochází ke zpětnému přepisu a vytvoření nových virových partikulí a šíření infekce na další buňky. Virus HIV napadá hlavně pomocné T-lymfocyty a makrofágy (váže se svým povrchovým glykoproteinem gp120 na antigen CD4 a určité subtypy chemokinového receptoru na zmiňovaných buňkách). Dosud jsou známy čtyři cesty přenosu HIV – krví a jejími deriváty, pohlavním stykem, transplacentárně a mateřským mlékem. Základním patofyziologickým jevem je snížení počtu a porucha funkce T-lymfocytů, což vede ke zvýšené náchylnosti k infekcím (oportunním) a nádorům. Onemocnění probíhá v několika stádiích: akutní HIV infekce, stádium latence a stádium klinicky manifestního AIDS. Akutní HIV infekce se projevuje u části (asi 50 %) pacientů v období 3–6 týdnů po infekci nespecifickými příznaky infekčního onemocnění (únavnost, bolesti v krku, zvýšená teplota, kožní vyrážka apod.), které v průběhu 2–3 týdnů samovolně ustoupí. Druhé období může probíhat zcela asymptomaticky (bez příznaků) nebo se projevuje přetrvávajícím zvětšením lymfatických uzlin (perzistující generalizovaná lymfadenopatie). Toto stádium může trvat několik let. Poslední, konečné fázi, je klinicky manifestní AIDS. Je projevem selhání imunitních funkcí se šířením infekce; manifestuje se těžce probíhajícími oportunními infekcemi (hlavně pneumocystová pneumonie, kryptokokóza, toxoplazmóza mozku, cytomegalovirové encefalitidy apod.), nádorovými onemocněními (Kaposiho sarkom, primární lymfom mozku, generalizované non-Hodgkinské B-lymfomy) a neurologickým postižením (encefalopatie) s projevy demence, změn osobnosti apod.



Obrázek 6.3. Reakce přecitlivělosti I. typu.

(zde často označovaný jako alergen), který vnikl do organismu, tvorbu IgE protilátek (antigen je APC buňkami zpracován a předložen pomocným Th-lymfocytům, které aktivují B-lymfocyty k tvorbě protilátek), které se váží svým Fc koncem na membránu žírných buněk a bazofilů. Ty pak cestují do kůže a sliznic respiračního traktu a střeva. V další fázi po opětovném kontaktu s alergenem (může jím být pyl, prach, zvířecí srst a řada dalších látek) dojde k vazbě tohoto antigenu na molekuly IgE na povrchu mastocytů či bazofilů (přemostění dvou molekul IgE), což vede k aktivaci a degranulaci těchto buněk s uvolněním řady účinných mediátorů: jednak preformovaných mediátorů typu histaminu, jednak k syntéze mediátorů de novo (např. prostaglandinů a leukotrienů), obr. 6.3. Některé z těchto mediátorů působí kontrakci hladkého svalstva a zvýšení cévní permeability, jiné ovlivňují chemotaxi eozinofilů a dalších buněk zánětu.

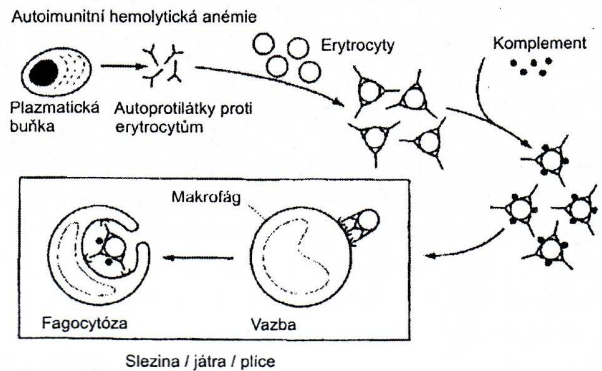
Imunopatologická reakce je buď lokalizovaná na jednotlivé orgány (alergické astma, alergická rýma, atopická dermatitida, kopřivka, průjem) nebo systémová (anafylaktický šok), pokud alergen pronikne přímo do oběhu (injekční podání nebo bodnutí hmyzem).

Anafylaktický šok je akutní generalizovaná, život ohrožující reakce se současným postižením více orgánových systémů, zpravidla kardiovaskulárního, respiračního, kožního a gastrointestinálního. Dochází ke vzniku hypotenze (až oběhového selhání), akutní obstrukce dýchacích cest (bronchokonstrikce, laryngospasmus), svědění a kožních vyrážek, spasmů svaloviny GIT s projevy kolikovitých bolestí až ztrátou vědomí. Hypotenze a šok u anafylaktické reakce je dán všeobecnou vazodilatací arteriol a zvýšenou vaskulární permeabilitou spojenou s transudací plazmy z intravaskulárního do extravaskulárního prostoru (ven z cév). Hypotenze spolu s dalšími změnami aktivují sympatikus, což vede k dalším příznakům: tachykardii, pocení, studené bledé kůži a mydriáze (rozšíření zornic).

Aktivace žírných buněk může být vyvolána i nespecificky, např. při aktivaci komplementu, protože složky C3a a C5a (tzv. anafylatoxiny) se mohou vázat na receptory žírných buněk a vyvolat reakci I. typu. Tím lze vysvětlit vznik příznaků reakce I. typu po „neimunologických“ látkách – např. záchvat bronchiálního astmatu po expozici chladu či tělesné námaze.

6.3.2 Přecitlivělost II. typu (reakce cytotoxická)

Je způsobena protilátkami typu IgG nebo IgM, které jsou namířeny proti antigenu na povrchu vlastních buněk (např. erytrocytů, trombocytů nebo leukocytů) a vystaví tuto buňku účinku komplementu, NK buněk nebo fagocytů. Nejčastěji se s tímto typem přecitlivělosti setkáváme u hemolytických anémií (obr. 6.4), trombocytopenií; krevní buňky jsou pak zachytávány makrofágy při průchodu slezinou, játry, příp. dalšími orgány a odstraňovány z cirkulace, což se projevuje zkrácením života erytrocytů či trombocytů. Příkladem cytotoxické reakce může být i hemolytická choroba novorozenců při neslučitelnosti v Rh systému a některé autoimunitní nemoci (např. Goodpasturov syndrom).

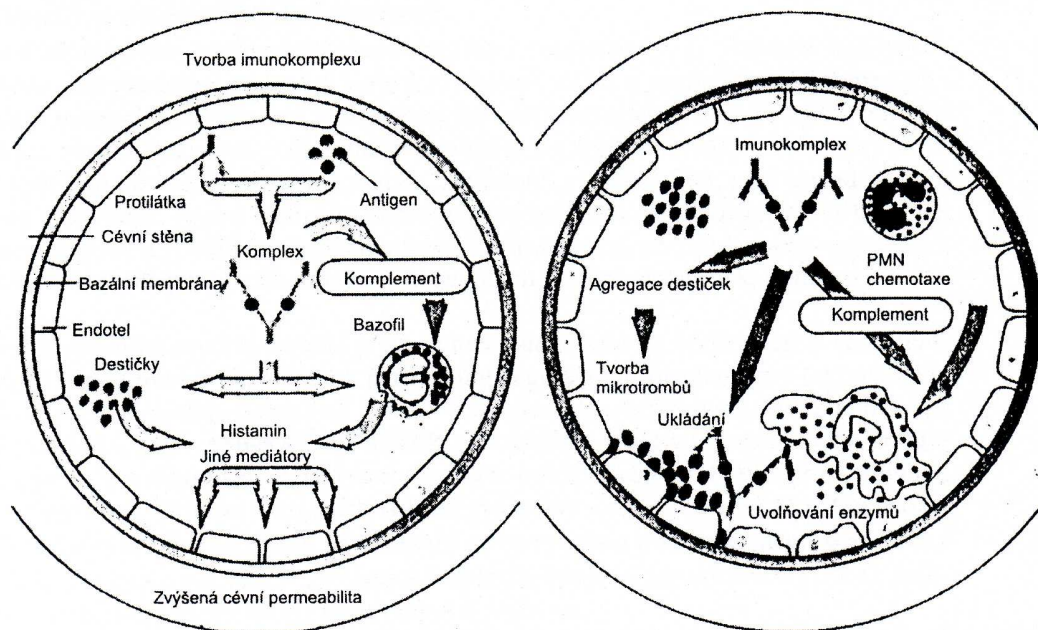


Obrázek 6.4. Autoimunitní hemolytická anémie – příklad přecitlivělosti II. typu.

6.3.3 Přecitlivělost III. typu (poškození vyvolané imunokomplexy)

Základní patologií je zvýšená tvorba imunokomplexů (komplexů antigen-protilátka). Imunokomplexy vznikají v organismu i fyziologicky, po setkání protilátky s příslušným antigenem; jsou pak přirozeně odstraňovány fagocytózou. Jejich škodlivost závisí na povaze antigenu a velikosti imunokomplexů. Antigeny mohou být buď endogenní, tj. tělu vlastní (např. DNA), nebo exogenní (alergeny rostlinného, živočišného i bakteriálního původu). Pokud je antigen v mírném přebytku, tvoří se malé imunokomplexy, které pronikají z oběhu do tkání a jsou špatně vychytávány fagocyty. Imunokomplexy mohou aktivovat komplement se všemi (i nežádoucími) důsledky; zánětlivé změny přitahují do postiženého místa další buňky, které uvolněním svých enzymů poškozují dále příslušné tkáně. Lokální formou přecitlivělosti III. typu je tzv. farmářská plíce (alergická alveolitida, u níž je alergenem organický prach ze zapařeného sena), některé formy glomerulonefritidy a polyarteritidy.

Jestliže se výše popsaná reakce odehrává v oběhu, usazují se vytvářené imunokomplexy v cévách různých orgánů (ledvinách, kloubech, kůži, myokardu apod.), obr. 6.5. Příkladem může být sérová nemoc, vznikající za 14 dní po podání cizorodého (zvířecího) séra. Projevuje se teplotami, bolestmi kloubů a svalů a kopřivkou. Analogické změny, ale chronického rázu, představuje autoimunitní systémové onemocnění - systémový lupus erytematoses (SLE). U tohoto onemocnění imunokomplexy (antigenem bývá DNA, protilátkou anti-DNA) kolují v cévním řečišti a usazují se predilekčně v ledvinách a kůži, ale i řadě jiných orgánů, což dokresluje polymorfní obraz SLE.



Obrázek 6.5. Přecitlivělost III. typu – depozita imunokomplexů v cévní stěně se schematickým znázorněním následných dějů.

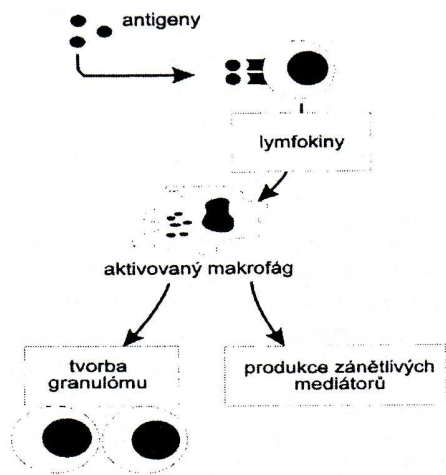
6.3.4 Přecitlivělost IV. typu (pozdní, buněčná)

U této reakce senzibilizované T-lymfocyty po kontaktu s antigenem uvolňují řadu cytokinů (někdy nazývaných lymfokiny), které způsobují aktivaci mononukleárních buněk a dalších lymfocytů a ty opět produkují další mediátory (obr. 6.6). Příkladem onemocnění způsobeného tímto typem přecitlivělosti je kontaktní ekzém na kůži, přičemž alergenem jsou často hapteny (nízkomolekulární látky, které samy o sobě nemohou být antigenem; stávají se antigenními po vazbě na „nosičské“ makromolekuly – bílkoviny, syntetické polymery apod.), obsažené v barvách, kosmetických přípravcích, chemikáliích (nikl, chrom apod.). Dalším příkladem opožděné přecitlivělosti je tzv. přecitlivělost tuberkulinového typu, k níž dochází u senzibilizované osoby (a to buď imunní vůči tuberkulóze nebo nemocné TBC), které se podá do kůže tuberkulin (antigen z Kochova bacilu). Za dva až tři dny dojde

li induraci s erytémem (zduření se zarudnutím). Podobné projevy nalézáme u chronických nemocí způsobených nitrobuněčnými parazity (lepra), u viróz (herpes, spalničky) a některých autoimunitních chorob neznámé etiologie (např. sarkoidóza).

6.3.5 Přecitlivělost V. typu (poškození antireceptorovými protilátkami)

Na buněčné receptory se mohou vázat autoprottilátky, jejichž účinek může být buď stimulující nebo naopak blokující. Příkladem prvního typu je stimulace funkce štítné žlázy protilátkami proti receptoru pro TSH (štítnou žlázu stimulující hormon) u Graves-Basedowovy choroby. V patofyziologii myastenie gravis se uplatňuje druhý typ protilátek, které vazbou na acetylcholinový receptor blokují nervosvalový přenos, což vede ke klinickým projevům svalové slabosti u tohoto onemocnění.



Obrázek 6.6. Přecitlivělost IV. typu.

6.4 Autoimunita a autoimunitní nemoci

O **autoimunitě** mluvíme v případě získané imunitní reaktivity proti vlastním antigenům („self“ antigeny). Pokud autoimunitní odpověď vede k poškození tkání a orgánů, označujeme tento stav jako **autoimunitní nemoc**. Autoimunitní reakce jsou fyziologické reakce, kterými se za normálních okolností eliminují vlastní antigeny (poškozené či nevhodné). Co jsou vyvolávající faktory autoimunitních nemocí a proč se původně prospěšné reakce „zvrhnou“ v poškozující, není dosud známo. Autoimunitní choroby tedy nelze dosud třídit dle etiologie, předpokládá se působení dvou hlavních faktorů: genetické predispozice a zevních spouštěcích faktorů. Etiologie je pravděpodobně multifaktoriální s kombinací několika predisponujících a/nebo přispívajících faktorů (např. věk, pohlaví, infekce atd.)

Podmínkou vzniku autoimunitní nemoci je prolomení autotolerance, která je udržována centrálními (klonální delece – pozitivní a negativní) a periferními regulačními mechanismy (supresorové lymfocyty, cytokiny, idiotypová/antiidiotypová síť apod.). Existuje řada mechanismů, které mohou narušit imunologickou toleranci, např. **molekulární mimikry** - zkřížená reaktivita proti dvěma antigenům z nichž jeden je cizorodý a druhý vlastní (po streptokokové infekci může protilátka proti určitému antigenu streptokoka reagovat s vlastním antigenem srdeční svaloviny - důsledkem může být poškození myokardu); zpřístupnění vlastního antigenu, proti němuž se nevyvinula tolerance (např. oční čočky - poranění nebo infekce oka může vést k tzv. sympatické oftalmii druhého nepoškozeného oka); změna vlastního antigenu navázáním jiné molekuly (např. léku) a podobně.

Podle rozsahu postižení se obvykle autoimunitní choroby dělí na dvě velké skupiny: (1) systémové (orgánově nespecifické), postihující více orgánů, a na (2) lokalizované (orgánově specifické), kde autoimunitní reakce probíhá v jednom nebo malém počtu orgánů. Tab. 6.4 ukazuje příklady autoimunitních nemocí obou skupin. Projevy jednotlivých nemocí jsou velmi variabilní a závisí na řadě okolností – na původu autoantigenů, na orgánu, kde probíhá autoimunitní reakce, jaký typ imunopatologické reakce převažuje apod. V neposlední řadě závisí klinický obraz také na věku pacienta a přidružených nemocech.

Tabulka 6.4. Několik příkladů autoimunitních chorob.

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ	ORGÁNOVĚ NESPECIFICKÉ
- Hashimotova tyreoiditida	- Sjögrenův syndrom
- tyreotoxikóza	- revmatoidní artritida
- perniciozní anémie	- dermatomyositida
- atrofická gastritida	- systémový lupus erythematosus
- myasthenia gravis	
- juvenilní diabetes mellitus	
- pemfigus	
- sclerosis multiplex ?	
- primární biliární cirhóza	
- ulcerativní kolitida	
- autoimunitní hemolytická anémie	

7 NÁDOROVÁ TRANSFORMACE BUŇKY

V. Kotala

Maligní transformace buňky a vývoj nádoru bez ohledu na jeho příčinu probíhají i přes zdánlivou plynulost stupňovitě a jsou velmi dlouhodobé. Celý proces **malignizace** (přechod od normální tkáně po vznik zhoubného nádoru) je dán postupnými změnami genotypu a s nimi korespondujícími fenotypickými změnami transformované buněčné populace (tzv. **vícezáhová teorie kancerogeneze**). Kancerogeneze je z kauzálního hlediska zřejmě ve všech případech multifaktoriální a jak již bylo řečeno, vždy vícestupňový proces. Společným a základním rysem multifaktoriální kancerogeneze je nekolinásobná mutace genů stěžejních pro život buňky. Obecným znakem kancerogeneze totiž je, že mezi aplikací kancerogenního podnětu (stimulu) a manifestací klinicky rozpoznatelného nádoru uplyne dosti dlouhé časové období. To se označuje jako **latentní fáze ve vývoji nádoru**, která trvá několik měsíců až roků. Tato fáze je podmíněna tím, že kancerogenní faktor (podnět) nevyvolá tvorbu nádoru jednorázově, ale geneticky pozmění normální buňku v tom smyslu, že tato buňka a všechno její potomstvo se vyznačují zvýšenou rychlostí dělení, kterou využívají proti sousedním normálním buňkám a procházejí tak fází, která se označuje jako **klonální expanze**. Buňky pomnožené během této fáze jsou citlivější k dalším změnám. Jedna z těchto buněk později prodělá další mutaci umožňující přerůst sousední buňky a snad i vytvořit malý nezhoubný nádor. Další fáze klonální expanze a další mutace vedou případně ke vzniku buňky s dostatečným počtem mutací („zásahů“), které udělí buňkám z ní vznikajícím maligní fenotyp, tyto buňky pak napadají okolní tkáň a metastazují do jiných orgánů.

Na každé specifické maligní transformaci buňky se podílejí i zevní mutageny. Látky v zevním prostředí schopné vyvolat genetické změny - mutace označujeme jako **kancerogeny**. Kancerogenní látky dělíme do tří základních skupin na chemické, fyzikální a biologické:

1) z biologického hlediska jsou všechny chemicky definované karcinogenní látky účinnými mutageny. Jde o velkou skupinu látek s nejrůznější chemickou strukturou, ale vždy s afinitou k DNA. Některé z těchto látek mají přímý kancerogenní efekt, tzn. bez další chemické přeměny se vážou na DNA (alkylační a acylační látky). Ostatní chemické látky procházející organizmem, podléhají metabolickým přeměnám a až jejich stupňovitě aktivovaný finální metabolický produkt se stává kancerogenně účinnou látkou (aromatické uhlovodíky, aromatické aminy, nitrosaminy, produkty rostlin a plísní, těžké kovy).

2) neznámější složkou fyzikální kancerogeneze je ionizující záření. Onkogenní účinek mají všechny druhy ionizujícího záření. Mechanismus účinku ionizujícího záření spočívá hlavně v poškození DNA somatických buněk, kde absorbovaná energie vyvolává mutační změny (viz příslušná kapitola). Kancerogenní účinek má ultrafialové záření, účinnou složkou tohoto záření je oblast vlnové délky 280-320 nm – tedy UVB záření. Kancerogenní účinek ultrafialového záření je dnes nejčastěji spojován se schopností tvorby pyrimidinových dimerů.

3) v dnešní době zůstávají z živých příčin v prokazatelné etiopatologické souvislosti s nádory obratlovců pouze onkogenní viry. Onkogenní viry, stejně jako cytopatogenní, dělíme podle molekulárního podkladu jejich genomu na RNA a DNA viry. RNA viry, především retroviry, tvoří většinu onkogenních virů v přírodě. Transformační potenciál onkogenních DNA virů (HBV virus, papovaviry, herpesviry, adenoviry) je výrazně nižší a jejich onkogenní působení je zejména po molekulárně biologické stránce méně jasné. U DNA virů, stejně tak jako u RNA virů, je pro vstup viru do napadené buňky nutný specifický receptor na jejím povrchu, který rozhoduje o druhu a rozsahu napadené tkáně.

7.1 Molekulární podstata kancerogeneze

Proces kancerogeneze na buněčné úrovni je úzce spjat s regulací buněčného cyklu. Mutace genů kódujících proteiny, které se podílejí na regulaci buněčného cyklu, přispívají ke kancerogenezi dvěma způsoby: 1) podporují přímo buněčnou proliferaci tím, že umožní buňce obejít kontrolní body buněčného cyklu, které za normálních podmínek proliferaci omezují, 2) způsobují, že buňky ignorují

varovné signály, které upozorňují na vzniklé genetické abnormality (chyby vzniklé při replikaci DNA, segregaci chromozomů atd.). To vše způsobuje vývoj maligního fenotypu buněk. Z těchto důvodů můžeme o rakovině hovořit také jako o „nemoci buněčného cyklu“.

7.1.1 Buněčný cyklus a jeho regulace

Proces buněčné reprodukce zahrnuje celou řadu dílčích dějů vedoucích ke zdvojení „buněčné hmoty“ a ke zdvojení genetické informace. Sled těchto procesů, které začínají v okamžiku vzniku mateřské buňky a končí rozdělením na buňky dceřinné, nazýváme buněčný cyklus. Buněčný cyklus je na základě morfologických a biochemických charakteristik rozdělen do několika fází: G₀, G₁, S, G₂ a M fáze. Cyklus je ukončen dělením za vzniku dvou dceřinných buněk. Perioda mezi proběhlou a následující mitotickou fází se označuje jako interfáze. Základní vlastností jednotlivých fází buněčného cyklu jsou uvedeny v tab. 7.1.

Tabulka 7.1. Charakteristika jednotlivých fází buněčného cyklu.

FÁZE	
G₀-fáze	klidová fáze buněčného cyklu, ve které buňka plní své základní funkce a udržuje bazální metabolismus
G₁-fáze	interval mezi ukončením mitózy a začátkem syntézy DNA, je pro něj vlastní intenzivní syntéza všech typů RNA v jádře, v cytoplazmě probíhá proteosyntéza a buňka roste. Délka G ₁ -fáze obvykle určuje délku celého buněčného cyklu
S-fáze	v jádře probíhá replikace DNA a v cytoplazmě jsou syntetizovány histony. Po ukončení S-fáze buněčné jádro obsahuje dvojnásobné množství DNA
G₂-fáze	interval mezi koncem syntézy DNA a začátkem mitózy, je typický dalším růstem buňky, proteosyntézou, přičemž ve zvýšené míře je syntetizován tubulin a další proteiny sloužící k výstavbě mitotického aparátu. V G ₂ -fázi cyklu probíhá kontrola ukončení DNA replikace před vstupem do mitózy
M-fáze	nebo-li mitotická, je důležitou částí cyklu. Proces mitotického dělení sestává z řady na sebe navazujících změn, které dělíme do 6 fází, z nichž prvních pět (profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze) představuje dělení jádra. Šestou fází je vlastní rozdělení buňky neboli cytokineze

V **profázi** dochází ke změnám v jádře i v cytoplazmě. V jádře mizí jadérko, rozpadá se jaderný obal, dochází ke kondenzaci chromozomů a jejich zviditelnění. Tvoří se mitotický aparát. V **prometafázi** vstupují do jaderného prostoru mikrotubuly dělicího vřetenka (kinetochorové, polární, astrální). V **metafázi** se chromozomy seskupují charakteristickým způsobem kolem vláček mitotického aparátu. Seskupením vzniká hvězdicovitý útvar „monaster“. Chromozomy jsou podélně rozděleny ve dvě chromatidy a upínají se na vlákna mitotického aparátu s následným oddělením obou polovin chromozomů. V **anafázi** se chromatidy od sebe vzdalují k protilehlým pólům buňky. Tvoří se dva hvězdicovité útvary, „diastery“. Buňka se začíná zaškrcovat ve střední rovině, čímž je zahájeno dělení cytoplazmy. V **telofázi** dochází k rekonstrukci jaderného obalu a jadérka, chromozomy přestávají být viditelné, vznikají dceřinná jádra. Prohlubuje se zaškrcení cytoplazmy až k úplnému oddělení obou dceřinných buněk. Následuje **cytokineze**. Mitotickým dělením se tak zabezpečuje vznik dvou geneticky identických buněk.

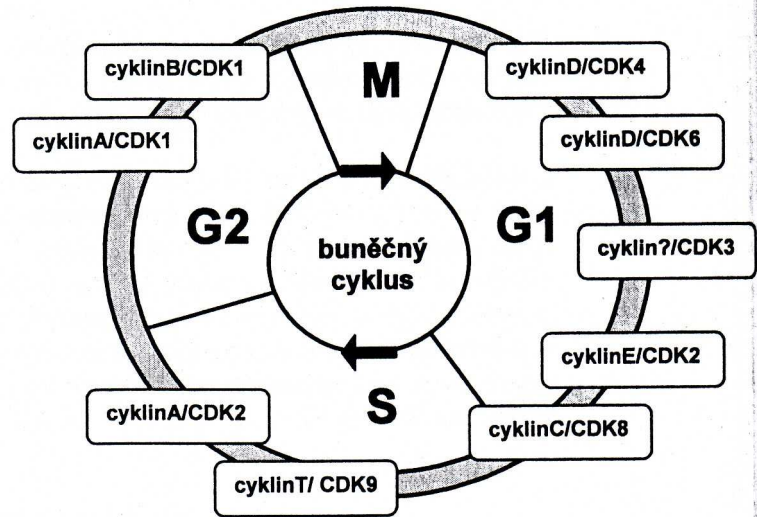
G₁, S, G₂ a M fáze jsou známé součástí buněčného cyklu, ovšem ne pro všechny buňky platí toto standardní schéma. Ačkoliv délka jednotlivých fází cyklu je do určité míry proměnlivá, největší variabilita byla pozorována v průběhu G₁-fáze. Nejsou-li buňky v G₁-fázi připraveny k replikaci DNA, vstupují do G₀-fáze, klidového stádia, ve kterém mohou setrvat několik dní, týdnů nebo i let, než opět pokračují v proliferaci.

Každá část buněčného cyklu (růst, replikace DNA a mitóza) může proběhnout nezávisle na ostatních. Buněčná reprodukce však neproběhne, jestliže je sled těchto pochodů náhodný, proto musí existovat mechanismus, který zajišťuje normální sekvenci těchto pochodů. Pro každou fázi buněčného cyklu je charakteristická aktivita dvou specifických skupin proteinů. První z nich je skupina **cyklin-dependentních kináz** (CDK). V savcích buňkách bylo doposud identifikováno devět CDK, z nichž některé jsou aktivní pouze v některých fázích cyklu. CDK podporují progresi buněčného cyklu fosfo-

rylací celé řady proteinů (např. Rb, jako regulátor progresse buněčného cyklu, je fosforylován pomocí CDK). Pouze CDK5 se neuplatňuje v řízení buněčného cyklu, ale pravděpodobně při vývoji nervového systému, kde asociuje s regulační podjednotkou p35, která nemá charakter cyklinu. Druhou je skupina regulačních proteinů zvaných **cykliny**, které se vážou na molekulu CDK a vytvářejí tak funkční komplex cyklinu s příslušnou kinázou, který se vyznačuje schopností fosforylovat odpovídající proteiny⁷.

Základním rysem buněčného cyklu je, že jednotlivé přechody z jedné fáze do druhé jsou ireverzibilním procesem. Tato ireverzibilita je podmíněna degradací proteinů, která je doplňována periodickou aktivací komplexů cyklin/CDK (obr. 7.1). Obecně jsou degradací eliminovány proteiny, které se účastnily předcházející fáze cyklu, a stejně tak proteiny, které by mohly inhibovat další progresi buněčného cyklu. Degradace proteinů také reguluje množství cyklinů a inhibitorů CDK při vstupu buňky do S-fáze cyklu. Hlavním mechanismem degradace je **ubikvitin-dependentní proteolýza**.

Buněčný cyklus prochází tzv. **kontrolními body**, které brání akumulaci genetických abnormalit v průběhu buněčného dělení. Inaktivace signálních drah spojených s kontrolními body cyklu jsou příčinou genetické nestability v nádorových buňkách. V těchto signálních drahách hrají důležitou roli nádorové supresorové geny. Inaktivace těchto genů vede ke klonální expanzi nádorových buněk a akumulaci genetických abnormalit, které jsou za normálních podmínek, po zástavě buněčného cyklu, opraveny, nebo, pokud k opravě nedojde, jsou poškozené buňky eliminovány prostřednictvím apoptózy.



Obrázek 7.1. Schématické znázornění fází buněčného cyklu a jeho regulace.

7.1.2 Protoonkogeny, onkogeny a antionkogeny, reparační mechanismy DNA

U nádorových onemocnění se takřka pravidelně setkáváme se dvěma (resp. třemi) základními typy genetických poškození. Prvním typem poškození jsou dominantní poruchy, jejichž původcem jsou protoonkogeny, druhým typem jsou poruchy recesivní, které se týkají antionkogenů. Genetické poruchy, které ovlivňují protoonkogeny, jsou zodpovědné za vyvolání stimulačních účinků, zatímco poruchy ovlivňující antionkogeny jsou zodpovědné za ztrátu inhibiční funkce. Molekulární mechanismy kontroly buněčné proliferace zahrnují jak negativní, tak pozitivní regulátory.

Jako **protoonkogen** označujeme strukturní gen eukaryotické buňky, který kóduje protein podílející se funkčně na regulaci dělení buněk a jejich diferenciaci. Které geny tedy označujeme jako protoonkogeny, resp. jaké proteiny jsou jimi kódovány? Mezi protoonkogeny zahrnujeme geny kódu-

⁷ Aktivita CDK musí být vzhledem ke své klíčové úloze v buněčném cyklu velmi přísně kontrolována. Mezi další mechanismy regulující aktivitu CDK, kromě vazby cyklinu, patří fosforylace resp. defosforylace samotné CDK. Tímto způsobem mohou být CDK aktivovány a deaktivovány. Důležitým místem pro fosforylacii a zároveň aktivaci CDK je Thr-160, který je fosforylován prostřednictvím CAK. Dalším místem je Tyr-15, který je fosforylován kinázami wee1 a mik1. Všechny organizmy také exprimují další proteiny, které se vážou na CDK a inhibují jejich aktivitu. Tyto přirozené **inhibitory cyklin-dependentních kináz** představují další důležitý mechanismus, kterým je regulována aktivita CDK v odpovědi na různé podněty. V savčích buňkách se exprimují dvě rodiny inhibitorů, které se liší svou specifitou. Cip/Kip rodina inhibitorů sdružuje proteiny p21, p27 a p57, které jsou univerzálními inhibitory CDK. Jejich nadměrná exprese vede k zástavě buněčného cyklu v G1-fázi. Tyto proteiny se vážou spíše na komplexy cyklin/CDK než k samotnému cyklinu nebo CDK. INK4 rodina sdružuje čtyři proteiny p15, p16, p18 a p19, které jsou specifickými inhibitory kináz CDK4 a CDK6. Protein p16, první identifikovaný člen této rodiny, je pravděpodobně i nádorovým supresorovým genem, který má vztah k familiálnímu dědičnému melanomu.

jičí: (a) růstové faktory, (b) receptory růstových faktorů, (c) G-proteiny, (d) nereceptorové proteinkinázy, (e) transkripční faktory a (f) cykliny a cyklin-dependentní kinázy.

Přítomnost protoonkogenů v buňce je jednou z hlavních podmínek jejího normálního růstu, dělení a regulované diferenciaci. Změny (např. mutace), které proběhnou v protoonkogenu, se projeví poruchou těchto funkcí. Dělení a diferenciaci buněk jsou pak neregulované a vedou k tvorbě maligního nádoru. Protoonkogeny takto změněné se nazývají **onkogeny**. Onkogen je tedy varianta protoonkogenu vyvolávající neoplastickou transformaci buňky. Přeměna protoonkogenu v onkogen se označuje jako aktivace protoonkogenu.

Aktivace protoonkogenů probíhá: a) mutací (změna smyslu kodonu navozená nukleotidovou substitucí); b) amplifikací (amplifikací se vytvoří jeho kopie na chromozomu, což samozřejmě vede k zesílení jeho exprese); c) chromozomovou translokací (dostane se do jiné regulační oblasti); c) inzerční mutagenézí a d) ději spojenými s transdukcí retrovirů.

Lze říci, že každý protoonkogen je potenciální onkogen. Nutno opět zdůraznit, že účinek onkogenu na fenotyp buňky je dominantní. Onkogeny se nedědí (až na určité výjimky, např. onkogen RET u syndromu „mnohočetných endokrinních neoplazií“). Proto se neuplatňují ve familiárních dědičných chorobách.

Na regulaci buněčného cyklu se kromě protoonkogenů podílí ještě další, a to zcela odlišná skupina genů. Jsou to **antionkogeny** nebo-li **nádorové supresorové geny**, kódující proteiny, které **buněčnou proliferaci naopak potlačují** a udržují buňku ve stádiu klidu (tab. 7.2). K mutaci jedné alely nádorového supresoru může dojít už v zárodečných buňkách a to je potom podkladem tzv. hereditárních syndromů se zvýšenou náchylností ke vzniku tumorů (familiární adenomatózní polypóza střeva, Li-Fraumeni syndrom, dědičný retinoblastom aj.). Během života získaná mutace druhé alely, která definitivně inaktivuje funkci genem kódovaného proteinu (tzv. **ztráta heterozygosity**, loss of heterozygosity, LOH) je součástí procesu maligní transformace. Kromě toho může dojít ke sporadické mutaci obou alel i v somatické buňce.

Tabulka 7.2. Seznam nejznámějších antionkogenů a mechanismus jejich účinku.

GEN	MECHANIZMUS ÚČINKU	TYP NÁDORU
Rb1	transkripční regulátor	retinoblastomy, osteosarkomy
p53	transkripční faktor	sarkomy, karcinom prsu, nádory mozku
APC	regulátor funkce beta-kateninu	adenomatózní polypy, karcinom střeva
WT-1	transkripční faktor	nefroblastom
NF-1	p21-ras-GTP-ázový aktivátor	neurofibromy, sarkomy, gliomy
NF-2	ovlivňuje spojení cytoskeletu a membrány	schwanomy, meningeomy
VHL	regulace elongace transkripce	feochromocytomy, hemangiomy
DCC	buněčná adheze	karcinom střeva
p16	inhibitor cyklin-dependentních kináz	melanom, karcinom pankreatu
BRCA-1, -2	neznámý	karcinomy prsu a vaječníku

Mezi nejznámější nádorové supresorové geny patří gen p53 kódující **protein p53**. Tento fosfoprotein se skládá z 393 aminokyselin a obsahuje 4 hlavní funkční domény. p53 je jaderný transkripční faktor, regulující odpověď buňky na nejrůznější formy stresu. Aktivuje transkripci genů, podílejících se na řízení řady buněčných procesů, jako jsou: zástava buněčného cyklu v G1 fázi, S fázi nebo na přechodu z G2 do M fáze, inhibice amplifikace genů, apoptóza, inhibice replikace DNA, diferenciaci, transkripce, reparace DNA a udržování stability genomu. Pro zabránění vzniku nádorů je zvláště významná jeho schopnost řídit odpověď buňky na poškození dědičné informace uložené v DNA. Po poškození DNA zastaví p53 buněčný cyklus v některém z kontrolních bodů a umožní tak reparaci poškozené DNA. Pokud je DNA poškozena ve velkém rozsahu a nelze ji opravit, podílí se p53 na indukci programované buněčné smrti (apoptózy) a tím zabrání přenosu tohoto poškození do dceřiných buněk.

Shrnutí rozdílů mezi nádorovými supresorovými geny a onkogeny

Onkogeny vždy vznikají mutací protoonkogenů v somatických buňkách, mutantní formy nádorových supresorových genů vznikají jak v zárodečných buňkách (a jsou pak dědičné), tak sporadic-

ky. Onkogeny se projevují silným účinkem na dělení buňky, které se stává vlivem onkogenu neregulovaným. Standartní alela nádorového supresorového genu se mutací stává nefunkční. Onkogeny se vyznačují dominantním účinkem na fenotyp buňky, kdežto mutantní alely nádorových supresorových genů jsou ve svém účinku na fenotyp buňky recesivní. Onkogeny se nedědí, mutantní alely nádorových supresorových genů se někdy dědičně přenášejí, a to v rámci familiárních dědičných forem.

Třetí skupinou genů, které se podílí na maligní transformaci, jsou geny **mechanizmů repa-race DNA**. K udržení správné funkce organismu je potřeba mimo jiné také udržení integrity její genetické informace. Kromě mechanismů, které provádějí vlastní replikaci DNA (viz kapitola Základy genetiky) existují i kontrolní mechanismy, které se uplatní v případě, že během replikace nebo vlivem exogenního podnětu došlo k narušení DNA, tzn. mutaci. Tento systém několika enzymů může být rovněž dědičně defektní, nebo může být porušen v somatické buňce a podílet se tak na procesu malignizace.

7.2 Interakce nádoru a hostitele, projevy nádorového onemocnění

Nádor vzniká, jak bylo posáno v předchozí části, postupnou kumulací genetických změn, které propůjčí klonu nádorových buněk neregulovaný autonomní charakter. Obecně se dá říci, že je porušena fyziologická rovnováha mezi buněčnou proliferací a ztrátou buněk ve prospěch nárůstu buněčné hmoty. Na to hostitelský organizmus reaguje a nádor a hostitel jsou tak v neustálé interakci (dlouho před klinickou manifestací nádoru).

Podle charakteru výchozích buněk, které prošly procesem nádorové transformace, reaguje nádor více či méně na humorální podněty hostitele. **Hormonální stimulace** je patrná zejména u některých nádorů (prsu, vaječníků, dělohy, prostaty).

Součástí nádorové transformace je i změna antigenních charakteristik nádorového klonu (zejm. tzv. MHC antigenů). To vyvolává **imunitní odezvu**, zprostředkovanou jak nespecifickými (NK buňky, komplement) tak specifickými mechanismy (cytotoxické lymfocyty, protilátky). O podílu imunitní reakce na obraně hostitele proti tumoru (tzv. **imunitní dozor**) svědčí i zvýšený výskyt nádorů u osob s imunodeficitou nebo při dlouhodobé imunosupresi. Imunitní dozor však většinou selhává, postupně totiž dochází k selekci nádorových klonů s čím dál menší antigenicitou a tudíž rozpoznatelností organismem.

Místní působení nádoru závisí na jeho původu. V závislosti na konkrétní lokalizaci, velikosti a svým vlastnostem může působit mechanický útlak, obstrukci, krvácení, edém aj. **Systémové působení nádoru** je většinou spojeno s maligními nádory při jejich značné pokročilosti (viz níže). Běžnými projevy jsou **nádorová kachexie** (vyhubnutí) a paraneoplastické projevy. Kachexie je většinou výsledkem spolupůsobení více faktorů. U některých nádorů (zejm. GIT) je možné místní znemožnění příjmu či absorpce živin. Většinou je kachexie důsledkem toxického působení nádoru (metabolity, rozpadové produkty a cytokiny (např. TNF)), které vedou k proteinovému katabolismu, nechutenství, anémii a úbytku svalové hmoty. **Paraneoplastické syndromy** vznikají v důsledku tvorby hormonů a jiných látek nádorovými buňkami. Projevují se velmi různě. Typicky se vyskytují trombembolické příhody, kožní příznaky (pigmentace, akantóza, dermatomyozitida), hyperfunkční hormonálními projevy, hyperkalcemie (z osteolytických ložisek při metastázách do kostí) atd.

7.3 Růst a šíření nádoru, metastazování

Podle vztahu nádoru k okolní tkáni rozeznáváme nádory benigní a maligní. **Benigní nádory** rostou místně expanzivně, většinou pomalu a jsou více podobné výchozí tkáni. **Maligní nádory** jsou agresivní, infiltrují okolní tkáň, vrůstají invazivně skrze bazální membrány a metastazují. **Metastazování** znamená vytváření dceřinných nádorů v místech vzdálených od primárního ložiska. Nádorové buňky z primárního tumoru se uvolňují, jsou transportovány krví nebo lymfou a usazují se na vzdálených místech (např. v plicích, játrech, mozku aj.).

Smrt v důsledku terminálního nádorového onemocnění je obvykle buď a) důsledkem působení samotného nádoru (velká expanze, narušení velké cévy a vykrvácení atd.), b) důsledkem pokročilé kachexie nebo c) infekce v důsledku imunitního oslabení nádorem nebo jako komplikace léčby cytostatiky či ozařováním.

8 PORUCHY METABOLIZMU

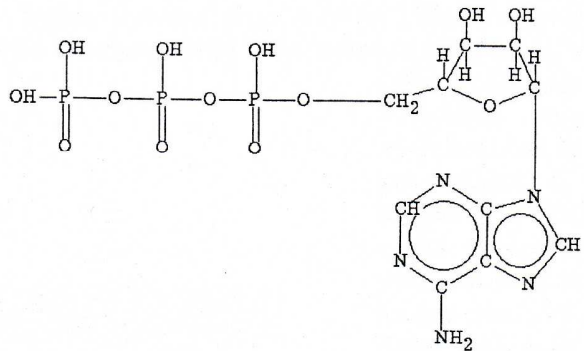
K. Kaňková

Metabolizmem rozumíme soubor chemických přeměn zajišťujících přísun energie a látek nezbytných k výstavbě a udržení funkce buněk, tkání a celého organismu. Jeho poruchy zpravidla zasahují celou řadu tkání a orgánů. Metabolismus můžeme hodnotit z hlediska kvantitativního (= energetického) nebo kvalitativního (= vyvážené zastoupení jednotlivých látek). Metabolické děje jsou komplexně regulovány souhrou neuroendokrinních dějů. Do regulace metabolismu přímo či nepřímo zasahuje většina hormonů. Nemoci způsobené poruchami metabolismu jsou obecně stavy, kdy se určitá látka vyskytuje buď v příliš nízké či naopak příliš vysoké koncentraci a projeví se pak její deficit (chybění) a nebo naopak vadí její nadměrná koncentrace (např. toxický efekt). Pro pochopení následujícího výkladu předpokládáme znalost kapitol Metabolismus a výživa a Vnitřní sekrece ze skript Fyziologie pro bakalářské obory.

Cílem velké části reakcí probíhajících v buňkách je uvolnit **energii** z látek přijatých potravou a přeměnit ji na formu využitelnou pro energetické zajištění celé řady procesů. Jen namátkou můžeme uvést (i) svalovou kontrakci, (ii) sekreční procesy žláz, (iii) udržování membránového potenciálu aktivním transportem iontů, (iv) chemické syntézy látek, (v) absorpční procesy ve střevě a ledvinných tubulech a mnoho dalších. Látkou, které je univerzálním zdrojem energie pro tyto procesy, je ve všech buňkách **adenozintrifosfát (ATP)**, viz obr. 8.1.

Požité disacharidy, polysacharidy, tuky (hlavně triglyceridy) a bílkoviny jsou v tenkém střevě rozloženy trávicími enzymy (viz Fyziologie) a ve formě monosacharidů, mastných kyselin, monoacylglycerolů, glycerolu, cholesterolu, peptidů a aminokyselin resorbovány do portální krve a lymfy.

Nejprve si probereme poruchy metabolismu základních **živin** (cukry, tuky, proteiny), dalších látek (puriny, hem, mikronutrienty) a nakonec uvedeme patofyziologii komplexních poruch metabolismu (poruchy výživy a regulace příjmu potravy). Metabolické poruchy obecně velmi často vedou ke zvýšení nebo snížení koncentrace některé látky (nejč. v plazmě) a to pak vyvolává příslušné příznaky. I když rozhodně není nutné si konkrétní číselné údaje (normální a patologické) pamatovat (a i jednotlivé referenční intervaly – viz úvodní kapitola) se poněkud liší mezi různými laboratořemi a zdravotnickými zařízeními, přesto pro představu uvádíme na konci kapitoly (dodatek, tab. 8.10) normální rozmezí základních metabolických ukazatelů.



Obrázek 8.1. Molekula ATP se skládá z adeninu, ribózy a tří fosfátových radikálů. Poslední dva fosfáty jsou vázány tzv. makroergní vazbou. Postupným uvolňováním energie z ATP na ADP (adenosindifosfát) a poté AMP (adenosinmonofosfát) se uvolňuje velké množství energie. V podstatě všechny buněčné procesy, které vyžadují energii, ji získávají z ATP nebo podobných sloučenin (např. GTP). Naopak energie uvolněná z potravy systémem oxidačních reakcí je uskladněna ve formě ATP

8.1 Poruchy metabolismu sacharidů

Prísun glukózy do těla není stálý, ale její potřeba ano, proto existují regulační mechanismy schopné udržet poměrně vyrovnanou hladinu glukózy (glykémii) v plazmě (shrnutí fyziologie glykoregulace ukazuje obr. 8.2). Buněčná membrána je pro glukózu neprostupná, glukóza tedy nemůže procházet buněčnou membránou prostou difuzí. V membráně všech buněk existují specifické nosiče pro glukózu zvané glukózové transportéry (GLUT). Tento způsob transportu se nazývá usnadněná (facilitovaná) difuze. Z hlediska působení inzulínu, transportu a zpracování glukózy tkáněmi rozeznáváme

dva typy tkání – na inzulín citlivé (tzv. inzulín nezávislé) - svaly, tuk, játra - a na inzulín necitlivé (tzv. non-inzulín nezávislé) – všechny ostatní.

Non-inzulín nezávislý transport

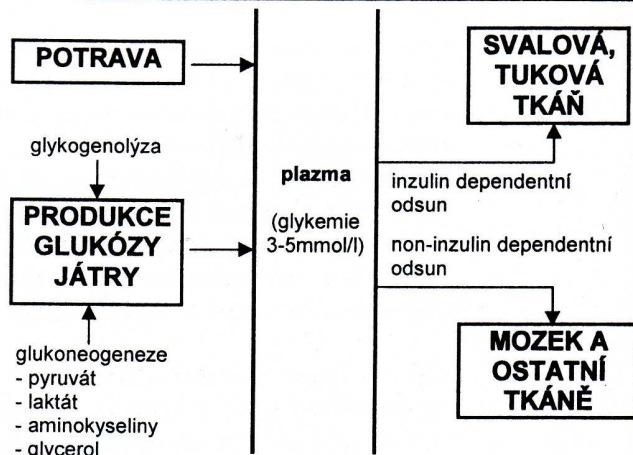
Glukóza vstupuje do buněk usnadněnou difúzí, která je zprostředkována glukózovými přenašeči (GLUT-1, 2, 3 a 5) a závisí na koncentračním spádu mezi plazmou a tkáněmi. Takto je kryta energetická potřeba většiny tkání.

Inzulín nezávislý transport

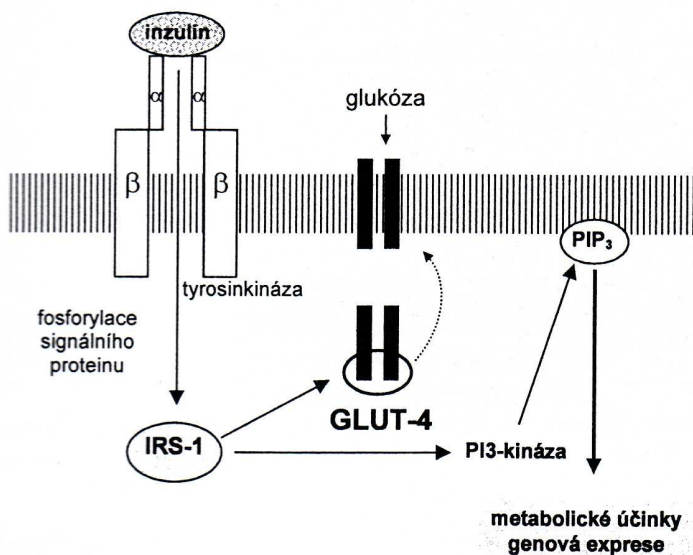
Uplatňuje se zejména po jídle a je zprostředkován GLUT4. Probíhá pouze ve tkáních citlivých na inzulín, kde glukóza slouží k vytvoření zásobních látek. Přehled bezprostředního molekulárního účinku inzulínu ukazuje obr. 8.3.

Metabolismus glukózy v buňkách

Metabolizací glukózy organismus získává jednak energii ve formě makroergní sloučeniny ATP pro celou řadu procesů (99 % přijaté glukózy) a jednak meziproducty pro syntézu dalších sloučenin (1 %). Základními metabolickými procesy probíhajícími v buňkách jsou glykolýza, glukoneogeneze, glykogeneze a glykogenolýza. Všechny uvedené procesy (resp. klíčové enzymatické reakce) jsou hormonálně regulovány tak, aby bylo dosaženo optimálního metabolického stavu. Existuje samo-



Obrázek 8.2. Regulace glykemie. Glykemie nalačno je u zdravého jedince udržována v rozmezí zhruba 3-5 mmol/l. Tato hladina je nutná ke krytí energetických potřeb tkání (zejména mozku). Fyziologická glykemie udržována regulací přísunu a odsunu glukózy mezi plazmou a tkáněmi.

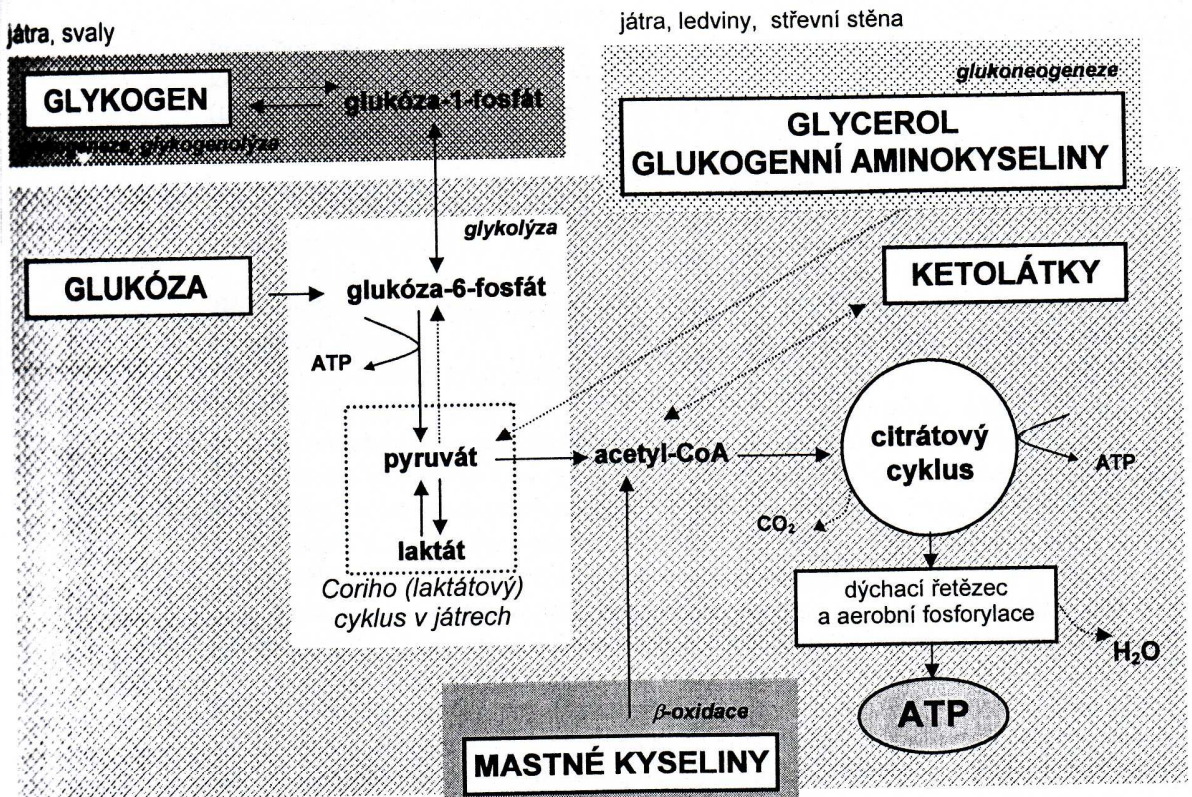


Obrázek 8.3. Přehled signální kaskády inzulínového receptoru. Vazba inzulínu na receptor (2 α a 2 β podjednotky s vázanou tyrosinkinázou) způsobí jeho autofosforylaci a následnou fosforylaci dalších substrátů, zejména IRS-1. Ten způsobí translokaci glukózových transportérů GLUT-4 do plazmatické membrány a vstup glukózy do buňky. Aktivace PI3-kinázy (fosfatidylinositol-3-kináza) způsobí vzestup 3-PIP (fosfatidylinositol-3-fosfátu) v buňce a následnou kaskádu reakcí vedoucích k vlastním metabolickým účinkům inzulínu – aktivaci glykogensyntézy a syntézy bílkovin, inhibici lipolýzy, genovou expresi atd.

zřejmě celá řada onemocnění v důsledku poruch jednotlivých hormonů či enzymů, kde pak metabolický stav optimální není (viz dále). Glukóza je nosiči transportována do buněk, kde je okamžitě fosforylována (na glukóza-6-fosfát). Tento krok je ve většině tkání (s výjimkou jater, ledvin a střeva, kde existují potřebné enzymy fosfatázy) nevratný, takže jakmile je glukóza jednou pohlcena, je také zpracována. Podle okamžité potřeby je glukóza buď užitá v reakcích glykolýzy jako zdroj energie nebo uskladněna jako zásobní glykogen. **Glykogeneze** je sled reakcí, během nichž vzniká z glukózy glykogen. Glykogen je zásobní látka vyskytující se takřka ve všech tkáních, nejvíce je ho však v játrech a ve svalech. **Glykogenolýzou** se z glykogenu zpět získává

v buňce glukóza. Ovšem tato glukóza je stále fosforylována a může být využita jen buňkami vlastní tkáně (svalový glykogen). Pouze již zmíněná játra mají schopnost defosforylovat glukózu získanou z glykogenu a uvolnit ji do krve. **Glykolýza** je sled reakcí jimiž se za anaerobních podmínek (bez přítomnosti kyslíku) glukóza přeměňuje na laktát, za aerobních (za přítomnosti kyslíku) na pyruvát. Laktát se uvolňuje z buněk a dostává krví do jater a ledvin, kde se dehydrogenuje na pyruvát a z něj v reakcích glukoneogeneze vzniká glukóza. V tkáních s intenzivním aerobním metabolismem končí glykolýza vznikem pyruvátu a dále jeho postupnou oxidací v citrátovém cyklu. **Glukoneogeneze** je sled reakcí, během nichž vzniká glukóza z nesacharidových látek (laktát, aminokyseliny a glycerol). Vyžaduje speciální enzymy a probíhá v játrech a ledvinách. V těchto tkáních se laktát, aminokyseliny a glycerol přivedené krví mění na pyruvát a poté glukózu.

Z energetického hlediska tedy v sledu přeměn glukózy na ATP rozeznáváme v podstatě 3 fáze: (1) glykolýza (glukóza se mění na pyruvát), uvolnění pouhých 2 molekul ATP, (2) přeměna pyruvátu na acetyl Co-A a jeho postupné přeměny v citrátovém cyklu za vzniku dalších 2 molekul ATP a konečně (3) oxidativní fosforylace za vzniku 34 ATP. Zjednodušený přehled intermediárního metabolismu ukazují obr. 8.4.



Obrázek 8.4. Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu. Centrální postavení acetyl-CoA v transferu energie ze substrátů do ATP a vzájemných přeměnách.

Z hlediska přísunu energie rozeznáváme dvě fáze – na lačno (katabolická) a po jídle (postprandiální, anabolická).

Katabolická fáze

Cílem je uvolnit energetické substráty. Většina tkání využívá jako zdroje energie mastné kyseliny. Pro některé (CNS, krevní buňky, varlata) je však glukóza jediným zdrojem. Při delším hladovění se tvoří a spotřebovávají ketolátky. Bazální spotřeba glukózy je cca 2 mg/min na kg tělesné hmotnosti, z toho 50 % spotřebuje mozek. Potřeba glukózy nalačno je hrazena jaterní produkcí, 75 % představuje glykogenolýza, 25 % glukoneogeneze. Při delším hladovění (více než 12 hodin) roste podíl glukoneogeneze.

Anabolická fáze

Cílem je vytvořit zásoby energie ve formě glykogenu a triacylglycerolů a syntetizovat strukturní proteiny. Po příjmu potravy je zablokována jaterní produkce glukózy. Vlivem inzulínu je stimulován inzulín dependentní odsun glukózy (30 - 40 % vychytáno játry, 50 - 60 % svaly). V játrech je tvořen glykogen, který pak slouží jako zdroj glukózy a následně pyruvát a acetyl-CoA. V tukové tkáni jsou mastné kyseliny, získané hydrolyzou sérových triacylglycerolů, reesterifikovány na zásobní triacylglyceroly (viz dále).

8.1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (= úplavice cukru) označuje stav charakterizovaný nedostatečným účinkem inzulínu. Nedostatečný účinek může být způsoben buď poruchou sekrece inzulínu anebo rezistencí periferních tkání na inzulín. Diabetes mellitus je závažné a velmi časté chronické metabolické onemocnění, které je způsobeno poruchou regulace metabolismu glukózy. Existuje několik typů diabetu (tab. 8.1), všem je ovšem společný hlavní jmenovatel – chronicky zvýšená hladina glukózy v krvi (**hyperglykemie**) a v důsledku toho pozdější poškození malých i velkých cév.

Diabetes mellitus 1. typu (inzulindependentní, IDDM)

U tohoto typu diabetu dochází k postupnému zničení β -buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Destrukce je způsobena autoimunitním procesem (lymfocyty T rozeznávají některé znaky vlastních β -buněk jako cizorodé) u geneticky predisponovaných osob. Genetická predispozice sama o sobě nestačí k vyvolání procesu, spouštěcím mechanismem autoimunitní reakce bývá virová infekce (běžnými a častými viry, např. chřipky). U člověka s původně normálním počtem β -buněk a fyziologickou sekrecí inzulínu začne probíhat jejich destrukce, tzn. klesá schopnost produkovat inzulín a tím regulovat glykémii. Tato fáze probíhá zpravidla bez příznaků a nerozpoznána po několik měsíců či let. Když počet β -buněk klesne cca pod 10 % původní hodnoty, stává se onemocnění klinicky manifestním, tzn. glykemie je již tak vysoká, že vyvolá některé z klinických příznaků uvedených níže. DM 1. typu se manifestuje zpravidla v dětství, pacienti jsou doživotně závislí na podávání inzulínu (v režimu několika podkožních injekcí denně podle kontroly glykemie anebo kontinuálního podávání inzulínovou pumpou). Pokusy zastavit autoimunitní proces imunosupresivní terapií vedou většinou jen k dočasnému pozastavení progresu. Jako určitá perspektiva se jeví transplantace slinivky či kmenových buněk.

Diabetes mellitus 2. typu (non-inzulíndependentní, NIDDM)

Diabetes 2. typu je způsoben nerovnováhou mezi sekrecí a účinkem inzulínu. Klinicky manifestní DM 2. typu vzniká při současné **inzulinové rezistenci** (fyziologická dávka inzulínu nemá odpovídající efekt) a **poruše dynamiky sekrece inzulínu** β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu (ty jsou normálně přítomné, ale netvoří inzulín v dostatečném množství či dostatečně pohotově). Není jasné, která porucha je primární, zda porucha sekrece či inzulínová rezistence. Většina odborníků se klání k variantě, že primární je porucha inzulínové senzitivity. Poškození β -buněk není na rozdíl od DM 1. typu autoimunitní. Předpokládá se, že inzulínová rezistence je většinou vrozená, vykazuje znaky polygenně dědičného onemocnění, velmi často spojeného s obezitou, hypertenzí, poruchami v metabolismu lipidů, hyperkoagulačním stavem a dalšími metabolickými odchylkami sdruženými v rámci tzv. **metabolického** či **Reavenova syndromu** (viz dále). Inzulínová rezistence se patologicky uplatňuje v inzulíndependentních tkáních, t.j. těch, které by za fyziologického stavu měly být na inzulín citli-

Tabulka 8.1. Klasifikace diabetu a poruch glukózové tolerance.

DIABETES MELLITUS (DM)
Primární DM - inzulíndependentní (IDDM) neboli DM 1. typu - non-inzulíndependentní (NIDDM) neboli DM 2. typu: a) s obezitou b) bez obezity
DM spojený s malnutricí
Těhotenský DM
Sekundární DM – jako součást jiných chorob - choroby slinivky břišní - choroby žláz s vnitřní sekrecí - způsobený léky - některé genetické syndromy
PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCE
- s obezitou - bez obezity - spojená s dalšími onemocněními

vé (svaly, tuk a játra) a vede k nedostatečnému potlačení jaterní glukoneogeneze a poruše příjmu glukózy svalovou a tukovou tkání. Na celkové inzulínové rezistenci se ovšem dále podílí i sekundární rezistence způsobená „down-regulací“ inzulínových receptorů v důsledku hyperglykemie.

DM 2. typu se manifestuje pozvolna v jakémkoliv věku, nejčastěji po 40. roce. Kvantitativním předstupněm manifestního diabetu typu 2 je tzv. **porušená glukózová tolerance**, kdy ještě není hyperglykemie nalačno, ale po zátěži glukózou organizmus potřebuje delší čas k normalizaci. Léčebně má zásadní význam dieta, snížení tělesné hmotnosti u obézních pacientů (a těchto je naprostá většina) a dostatečná fyzická aktivita. Dále tito diabetici užívají tzv. perorální antidiabetika a později také inzulín, který zde ovšem nemá takový efekt jako u DM 1. typu.

Klinické známky onemocnění

Klinický obraz diabetu (všech typů) je různý v závislosti na rozsahu metabolické dekompenzace, délce trvání poruchy a částečně věku (tab. 8.2.). DM se může manifestovat náhle (zpravidla DM 1. typu u dětí), často bývá jeho diagnostika náhodná (DM 2. typu). Všechny příznaky v podstatě souvisejí se zvýšenou hladinou glukózy v krvi, která vede k vzestupu osmolality krve a osmotické diuréze s možnou závažnou dehydratací. Akutní manifestace diabetu může mít až podobu komatózního stavu (bezvědomí).

Tabulka 8.2. Nejběžnější klinické projevy diabetu.

KLASICKÉ PŘÍZNAKY	DALŠÍ PŘÍZNAKY
žízeň a nadměrné pití, zvýšené močení, noční močení, hubnutí při normální chuti k jídlu (DM 1. typu), únavnost, malátnost, přechodné poruchy zrakové ostrosti, poruchy vědomí až ztráta vědomí, dech páchnoucí po acetonu	časté infekce močového ústrojí a kůže, zvýšená kazivost chrupu, paradentóza, bolesti u srdce, bolesti dolních končetin při chůzi nebo noční bolesti, poškození zraku

Základní rozdíly mezi diabetem 1. a 2. typu ukazuje ještě jednou pro přehlednost tab. 8.3. Diabetes mellitus má vztah k dalším civilizačním chorobám, jako je ateroskleróza, hypertenze, obezita atd. V dnešní době při současném standartu zdravotní péče nejsou diabetici ohroženi bezprostředně na životě akutními komplikacemi (hyperglykemické koma). Vysoká morbidita (nemocnost) a mortalita (úmrtnost) diabetiků je dnes způsobena **pozdními cévními komplikacemi**, které se vyvíjí v důsledku chronicky zvýšené hladiny glukózy. Tyto cévní komplikace postihují jak velké cévy (makroangiopatie) – koronární tepny, tepny mozku, dolních končetin, tak kapiláry (mikroangiopatie) – zejména sítnice, periferních nervů a ledvin. Diabetik je tedy v důsledku svého primárního onemocnění ohrožen akutními kardiovaskulárními příhodami (infarkty myokardu, mozková mrtvice), selháním ledvin, slepotou a amputacemi dolních končetin.

Tabulka 8.3. Shrnutí základních charakteristik DM 1. a 2. typu.

	DM 1. TYPU	DM 2. TYPU
nástup	v dětství či dospívání	v dospělosti
genetická predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)
klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění
autoimunitní proces	ano	ne
inzulínová rezistence	ne	ano
závislost na inzulínu	ano	ne
časté spojení s obezitou	ne	ano

8.1.2 Další poruchy metabolismu sacharidů

Další poruchy metabolismu sacharidů (většinou geneticky podmíněná metabolická nemocnost) nejčastěji v důsledku deficitu enzymů) jsou nepoměrně vzácnější. Vedou většinou k selektivní poruše dané metabolické dráhy. Mohou být nezávažná a bez příznaků, nebo mohou být provázena více či méně závažnými zažívacími problémy (deficit laktázy, galaktosemie), hemolytickou anémií (deficit hexokinázy, glukóza-6-fosfátdehydrogenázy aj.). Jiné poruchy mohou naopak vést k velmi těžkým stavům a zkracovat výrazně délku života (glykogenózy).

8.2 Poruchy metabolismu lipidů

Poruchy metabolismu lipidů jsou velmi běžnou a velmi rizikovou skupinou onemocnění. Riziko vyplývá zejména z těsného vztahu mezi hladinami lipidů a poškozením cévní stěny (kardiovaskulární riziko). Pro pochopení patofyziologie poruch lipidového metabolismu je zásadní pochopení fyziologické regulace jejich metabolismu a transportu.

8.2.1 Shrnutí metabolismu lipidů

Jako lipidy označujeme heterogenní skupinu látek - triacylglyceroly (TG), cholesterol (CH), fosfolipidy a mastné kyseliny (MK). Jsou to látky nerozpustné ve vodě. V trávicím traktu jsou TG emulgovány žlučí, v plazmě cirkulují jako součást **lipoproteinů** – částic skládajících se z bílkoviny (apolipoprotein) a lipidů (CH, TG, fosfolipidy a MK). Lipidy jsou důležitým zdrojem energie a výchozím materiálem pro tvorbu celé řady látek – signálních molekul (steroidy, prostaglandiny, kofaktory enzymů) a jsou součástí buněčných membrán (zejm. fosfolipidy a CH). Tuková tkáň je zásobárnou energie a také důležitým tepelným izolátorem.

Ve vodě nerozpustné lipidy obsažené v potravě (TG, CH, fosfolipidy) jsou emulgovány mechanicky pohyby trávicího traktu a pomocí žluči tak, aby se k nim dostaly enzymy nutné pro jejich resorpci. Ve střevě jsou TG natráveny **pankreatickou lipázou** na volné mastné kyseliny a monoglyceroly, fosfolipidy pankreatickými fosfolipázami a estery cholesterolu **pankreatickou cholesteryl ester hydrolázou** na **volný CH**. Vytvoří dohromady se žlučovými kyselinami, vitaminy rozpustnými v tucích a dalšími látkami tzv. **směsné micely**, které jsou buď difuzí nebo inkorporací a následným uvolněním z membrány resorbovány do enterocytů. V nich probíhá opětovná reesterifikace na TG. K resorbovaným lipidům (zejm. TG) se přidá apolipoprotein A-I a takto se formují **chylomikrony**. Jsou uvolněny z enterocytů do lymfy a následně do krve.

Lipoproteiny, transport lipidů

Skupina lipoproteinů v oběhu je tvořena v zásadě 4 - 5 základními druhy částic (ale ve skutečnosti je jich mnohem více, protože jsou mezi nimi plynulé přechody). Pro označování lipoproteinových částic běžně používáme anglickou terminologii: VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) a HDL (high density lipoprotein). Lipoproteiny nejsou molekuly (jejich složky jsou spíše asociovány než vázány chemickými vazbami) a nedělí se (např. jeden lipoprotein na dvě jiné částice), pouze se během průchodu krví přeměňují a navzájem si vyměňují jednotlivé složky. Složení jednotlivých typů částic ukazuje tab. 8.4. **Apolipoproteiny**, které jsou součástí všech částic, se liší svým zastoupením a podle toho taky způsobem zpracování lipoproteinu. Hlavní význam apolipoproteinů spočívá v tom, že se a) podílí na struktuře částice a umožňují transport lipidů ve vodním prostředí, b) jsou kofaktory enzymů lipidového metabolismu, c) zprostředkují vazbu částice na specifické buněčné receptory a d) účastní se výměny lipidů mezi částicemi.

Zmíníme se nejprve o **transportu TG**. Chylomikrony se, jak již bylo řečeno, tvoří v enterocytech, nesou hlavně TG, slouží jako zdroj MK pro tkáň. Částice **VLDL** jsou tvořeny v játrech, hlavně z TG syntetizovaných de novo z acetyl-Co A vzniklého z přebytku sacharidů (po doplnění jaterních glykogenových zásob). VLDL cirkulují a jsou stejně jako chylomikrony zdrojem lipidů pro periferní tkáň. MK se z TG lipoproteinů odštěpují účinkem **lipoproteinové lipázy** (enzym vázaný na endotel cévní stěny). V periferních tkáních se MK buď využívají **β-oxidací**⁸ jako zdroj energie (zejm. svalů-

Tabulka 8.4. Složení lipoproteinových částic (z lipidů uvedeny pouze CH a TG).

ČÁSTICE	APO	CH (%)	TG (%)
chylomikrony	apoB-48, C, E	3)	90
VLDL	apoB-100, C, E	17	60
LDL	apoB-100	60)	7
HDL	apoA, C, E	40)	7

⁸β-oxidací se z MK postupně vytváří acetyl-Co A, který je dále zpracován v citrátovém cyklu (viz obrázek 8.4). Energetická bilance β-oxidace závisí na typu MK (počtu uhlíků). U 18-C MK je celkový zisk 146 ATP (to je rozdíl oproti 3 ATP získaných z jedné molekuly glukózy). Vzhledem k rozdílnému počtu uhlíků je ovšem názornější uvést např. zisk ATP na 1 uhlík, pak u glukózy je to 6,3 ATP/C a u MK 8,1 ATP/C, nebo jinak ATP na suchou váhu glukózy resp. MK, pak u glukózy je to 0,2 ATP/g a u MK 0,5 ATP/g.

vá tkáň, myokard a ledviny), nebo v případě tukové tkáně ukládají jako zásoby v podobě TG. Z VLDL tak postupně vznikají částice IDL a poté LDL. Zbytky chylomikronů se nepřeměňují na LDL, ale jsou katabolizovány v játrech (vazba na receptor pro chylomikronové „zbytky“ prostřednictvím apoB-48).

Transport cholesterolu se děje samozřejmě také prostřednictvím lipoproteinů, ale do jisté míry nezávisle na TG. Cholesterol je látkou nezbytnou pro život (membrány, hormony), proto si jej buňky mohou syntetizovat. Za situace dostatečného přívodu se ovšem „šetří“ a využívají CH přijatý potravou. Za normálních okolností je u zdravého člověka přísun + de novo syntéza versus potřeba CH v rovnováze. Při transportu CH hrají klíčovou roli částice LDL (vzniklé postupnou přeměnou VLDL) a HDL (vzniklé v enterocytech a játrech). Nově vzniklé tzv. **nascentní HDL** jsou tvořeny téměř výhradně apolipoproteiny a fosfolipidy. V oběhu odebírají CH z chylomikronů, VLDL a membrán buněk a „nasávají“ ho do sebe (účinkem enzymů aktivovaných apolipoproteiny HDL částic se CH esterifikuje a vnoří do nitra částice). HDL putují do jater (vazba na HDL-receptor prostřednictvím apoA-I), kde se CH uvolní a vyloučí do žluči (buď jako volný CH nebo po přeměně na žlučové kyseliny). LDL částice (po odbourání MK z TG bohaté na CH) jsou zdrojem CH pro periferní buňky. Na ně se vážou prostřednictvím LDL-receptoru (vazba apoB-100 na receptor), jsou internalizovány, CH se uvolní a je využito buňkou. Uvolněný CH zablokuje syntézu endogenních CH (inhibuje enzym hydroxy-metylglutaryl-CoA-reduktázu). Vzhledem k tomuto „protisměrnému“ transportu cholesterolu prostřednictvím LDL a HDL části působí zvýšená hladina LDL jako rizikový kardiovaskulární faktor (dodává CH buňkám), zvýšená hladina HDL jako protektivní (odebírá CH), proto se HDL někdy označuje jako „hodný“ CH. Nejvyšší aterogenní potenciál mají tzv. „malé denzní LDL“.

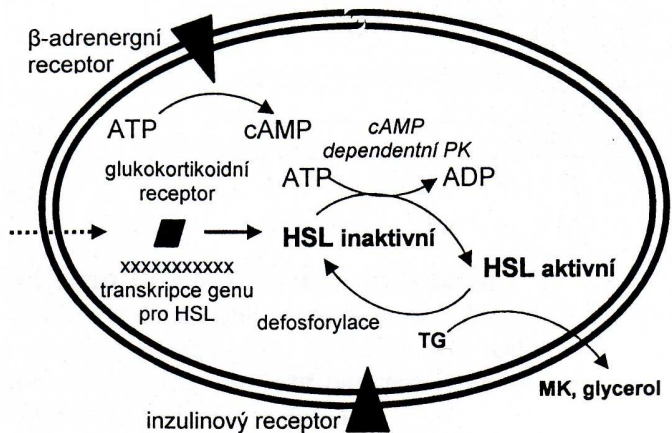
Tuková tkáň, regulace ukládání a využití tuku

Vytváření tukových zásob v tukové tkáni je závislé na aktivitě lipoproteinové lipázy. Její distribuce (resp. tkáňově specifická aktivita) se liší mezi jednotlivými částmi těla a také mezi muži a ženami. To je podstatou rozdílné preference ukládání tuku (vyšší aktivita enzymu v oblasti hýždí a stehen u žen) a rovněž „ženského“ a „mužského“ typu obezity (viz dále obr. 8.6). Z tukových zásob mohou být v případě potřeby uvolněny MK účinkem hormon-senzitivní lipázy. Oba klíčové enzymy (jak lipoproteinová lipáza tak hormon-senzitivní lipáza) podléhají hormonální regulaci. Regulaci přijíma a výdeje MK v tukové tkáni ukazuje obr. 8.5.

8.2.2 Hyperlipoproteinemie (HLP)

Hyperlipoproteinemie představují heterogenní skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě. Někdy se používá termínu **dyslipoproteinemie**, protože poruchou může být i snížení hladiny (např. u HDL). Vznikají buď v důsledku zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání lipoproteinů. Jsou to onemocnění buď **primární**, geneticky založená (těch je naprostá většina) nebo **sekundární**, získaná jako součást jiného onemocnění (diabetes mellitus, hypotyreóza, nefrotický syndrom aj.). Genetická dispozice (viz dále) je u některých typů poruch podobně jako u dalších „civilizačních chorob“ multigenní, existují ovšem i monogenní HLP. V případě multigenních HLP se na manifestaci poruchy kromě samotné dědičné dispozice velmi výraznou měrou podílí faktory zevního prostředí, především životní styl.

HLP může trvat u člověka po dlouhou dobu nepozorována, nevyvolává žádné obtíže. Její dlouhodobé důsledky jsou ovšem velmi závažné. V první řadě je to jejich těsný patogenetický vztah s aterosklerózou,



Obrázek 8.5. Regulace aktivity hormon-senzitivní lipázy (HSL) v adipocytu. K aktivaci dochází účinkem adrenalinu (β -adrenergní receptor), kortizolu (zvýšení exprese HSL), T3 (potencuje účinek adrenalinu) a růstového hormonu. K inaktivaci naopak přispívá inzulin (aktivaci fosfatázy inaktivuje HSL a snižuje transkripci genu pro HSL).

která vede k rozvoji ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a cévního onemocnění mozku (viz kapitola Patofyziologie srdce, Patofyziologie periferních cév a Patofyziologie nervového systému).

Jak se dovíme v následující stati o metabolickém syndromu, HLP se velmi často sdružuje s obezitou. Neznamená to ovšem, že obezita rovná se HLP a naopak. Existuje mnoho štíhlých lidí s HLP a stejně tak mnoho obézních má naprosto fyziologický lipidový metabolismus.

HLP lze dělit podle různých kritérií. Dnes je všeobecně používána jednoduchá a pro terapeutické účely vhodná klasifikace HLP Evropské společnosti pro aterosklerózu, která dělí HLP podle biochemického nálezu plazmatických hladin (bez ohledu na etiopatogenezi) na: a) hypercholesterolemie, b) hypertriglyceridemie a c) smíšené poruchy. Z hlediska patofyziologického je ovšem vhodnější HLP (zejm. primární) dělit podle vyvolávající příčiny (viz dále).

Primární HLP

Klasifikaci primárních HLP ukazuje tab. 8.5. Všem je společné, že pacienti špatně reagují na dietní opatření a snížení hladin lipidů je dosaženo až farmakoterapií. Nositelé jsou ohroženi kardiovaskulárními nemocemi, a to již ve velmi mladém věku. Speciálně pacienti s FH s homozygotním defektem mají extrémně zvýšené hladiny cholesterolu (až kolem 30 mmol/l) a většinou již v mládí umírají na fatální infarkt myokardu.

Tabulka 8.5. Nejčastější typy primárních geneticky podmíněných HLP..

TYP	ZÁKLADNÍ PORUCHA
familiární hypercholesterolemie (FH)	porucha LDL-receptoru (chybění, abnormality, transportní defekt)
familiární defektní apolipoprotein B-100	mutace v apo B-100 – neschopný vazby na LDL-receptor
polygenní hypercholesterolemie	polygenní porucha – metabolismus CH
familiární kombinovaná hyperlipidemie	polygenní
familiární dysbetalipoproteinemie	defektní gen pro apo E
familiární hyperlipoproteinemie typu I	deficit lipoproteinové lipázy nebo apo C-II
familiární hypertriglyceridemie	?

Sekundární HLP

Jsou většinou vyvolány jiným primárním onemocněním nebo patologickým stavem, nicméně dopad na kardiovaskulární systém je stejný jako u primárních HLP (akcentace aterogeneze). Při snaze o normalizaci lipidů je nutné v první řadě řešit vyvolávající příčinu. Sekundární HLP na rozdíl od primárních dobře reagují na dietní opatření. Nejběžnější sekundární HLP ukazuje tab. 8.6.

Tabulka 8.6. Sekundární HLP.

ONEMOCNĚNÍ	PROJEV V LIPIDOVÉM SPEKTRU
diabetes mellitus	↑TG, ↓HDL
hypotyreóza	↑CH
nefrotický syndrom	↑CH, TG
chron. ledvinová nedostatečnost	↑TG
cholestáza	↑CH
alkoholizmus	↑TG (CH)

8.3 Poruchy metabolismu bílkovin a aminokyselin

Trávení bílkovin a rezorpce aminokyselin viz biochemie a fyziologie. Metabolismus jednotlivých aminokyselin většinou zahrnuje transaminační či deaminační reakce, při kterých se odstraní aminoskupina a zbytek je dále metabolizován a využit buď pro syntetické reakce anebo jako zdroj energie (viz přehled intermediárního metabolismu na obr. 8.4).

Důležitým parametrem pro hodnocení metabolismu bílkovin je tzv. **dusíková bilance**. Hodnotí poměr přijatého dusíku (v aminokyselinách bílkovin) k dusíku vyloučenému (zejm. ve formě močovin). U zdravého člověka je dusík vylučován převážně močí, pouze malý objem se ztrácí v trávicím traktu a dusíková bilance je za normálních okolností vyrovnaná. K negativní dusíkové bi-

lanci může dojít, pokud je nedostatečný příjem proteinů anebo jsou zvýšené ztráty (především u velkých ranných ploch, při popáleninách, píštělích aj.).

Vzhledem ke složitosti metabolismu aminokyselin není s podivem, že existuje také celá řada poruch tohoto metabolismu. Dost často se jedná o syndromy vrozené (monogenní choroby), způsobené defektem genů pro enzymy zapojené v metabolických drahách. Jejich frekvence v populaci je velmi nízká, nicméně pro svého nositele jsou obvykle velmi závažné – jsou to nemoci z jedné velké příčiny (viz kapitola Základy genetiky). Příkladem takového onemocnění je např. **fenylketonurie** (metabolismus fenylalaninu, viz tamtéž), **alkaptonurie** (metabolismus fenylalaninu a tyrosinu, postižení chrupavek, srdečních chlopní), **albinismus** (porucha metabolismu tyrosinu), **homocystinurie** (porucha metabolismu cysteinu a methioninu, vede ke zvýšeným hladinám homocysteinu, který je rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolií). K mírnému zvýšení hladin homocysteinu (tzv. **mírná hyperhomocystinemie**) dochází i v důsledku genetického polymorfizmu v enzymu metylentetrahydrofolát-reduktáze (MTHFR), některé varianty jsou spojeny s vyšší hladinou homocysteinu a tím s rizikem aterosklerózy (homocystein zřejmě vede k endotelové dysfunkci).

8.4 Poruchy metabolismu purinů

Poměrně běžným metabolickým onemocněním souvisejícím s metabolismem bázi DNA – purinů je **dna**. Dna je zánětlivé onemocnění kloubů v důsledku zvýšení koncentrace kyseliny močové (**hyperurikemie**). Kys. močová v době „dnavého záchvatu“ precipituje do krystalů (urátů, tzv. **tofy**) a ty se ukládají v kloubních pouzdrech a chrupavkách a to vede k jejím klinickým projevům. V zásadě se dá říci, že u nemocných se střídají období klidová (jen se zvýšenými plazmatickými hladinami kys. močové) s atakami záchvatů. Krystaly dráždí kloub mechanicky a aktivují také imunitní odpověď. Kloub (nejčastěji palec nohy, koleno, kotník či loket) je zarudlý, nateklý, extrémně bolestivý. Záchvat trvá hodiny až dny, poté odezní (při léčbě samozřejmě rychleji). Dna vzniká buď jako onemocnění primární (související s vlastním metabolismem purinů, pozoruje se rodinný výskyt), anebo sekundárně. Močová kyselina představuje u člověka konečný metabolit purinů, normálně se vylučuje ledvinami (filtrací a tubulární sekrecí). Příčiny zvýšené koncentrace močové kyseliny jsou: a) zvýšená tvorba nebo zvýšený přívod purinů potravou, b) snížené vylučování (defekt tubulární sekrece) nebo c) snížené odbourávání. Kromě kloubních projevů může dna poškozovat i ledviny, kde se mohou tvořit urátové kameny a krystaly mohou poškodit také ledvinné intersticiium („**dnavá ledvina**“). K podobným projevům jako je dna může vést tzv. **syndrom nádorového rozpadu**, kdy po cytostatické terapii dojde k masivnímu rozpadu nádorových buněk a uvolnění purinů z jejich DNA. Ohrožena je opět především ledvina.

8.5 Poruchy metabolismu hemu

Hem je součástí hemoglobinu (viz obrázek 10.1 v kapitole Patofyziologie krevního systému a srážení). Enzymy zapojené v syntéze a degradaci hemu mohou být podobně jako u jiných metabolických onemocnění defektní a vést k akumulaci meziproduktů metabolismu hemu – porfyrinů. Tato onemocnění se nazývají **porfyrie**. Defekt může být buď vrozený (velmi vzácná kongenitální erythropoetická porfyrie), častěji získaný v souvislosti s jiným onemocněním či stavem (poléková, alkoholizmus, ledvinná nedostatečnost aj.), tato forma se pro svůj dominantní příznak – kožní - označuje jako **porphyria cutanea tarda**. Nemocní mají červeně pigmentovanou kůži, jsou velmi citliví na sluneční světlo (fotosenzitivita), které vede k tvorbě puchýřů a vředů na kůži, mohou mít další příznaky oční a nervové a onemocnění může vést též k jaterní cirhóze.

8.6 Poruchy výživy

Z funkčního hlediska znamená výživa dodávku substrátů pro reakce uvolňující energii a nezbytné stavební látky. Substráty jsou složky potravy, které podléhají postupným přeměnám (zahrnujícími proces trávení, absorpce a transportu a konečně vlastní metabolizace). Látky, ze kterých je možné uvolnit energii, označujeme jako **živiny**. Důležité jsou ovšem i takové látky, které nejsou zdrojem energie – ionty, stopové prvky, vitaminy aj., někdy označované souborně jako **mikronutrienty**. U dospělého člověka by bylo žádoucí udržet příjem a výdej zhruba v rovnováze a tím udržet svou tělesnou hmotnost stálou. U dětí a v těhotenství je potřeba zvýšena v důsledku růstu.

Výživu můžeme posuzovat z hlediska kvantitativního a kvalitativního. Tři základní druhy živin – sacharidy, tuky a bílkoviny – by měly být v potravě zastoupeny v poměru odpovídajícím fyziologickým potřebám (orientačně 50, 30 a 20 %). Normální výživa může být narušena celou řadou okolností. Specifickou problematikou jsou poruchy výživy v dětství, které jsou většinou spojeny s poruchami růstu (viz kapitola Poruchy růstu, stárnutí a smrt). V dospělosti můžeme poruchu výživy rozdělit na dvě základní kategorie – stavy **nadměrné** a naopak **nedostatečné výživy**. Problematické nadměrné výživy vedoucí k obezitě se věnuje následující kapitola. Stavy nedostatečné výživy se dále dělí podle toho, zda postihují celé spektrum živin, pak se jedná o **malnutrici** (poruchu výživy), nebo se porucha týká jen některé složky (nebo několika složek) a pak se jedná o **malabsorpci**. Spíše by bylo ale správné považovat za malnutrici jakoukoliv poruchu výživy ve smyslu mínus a malabsorpci tu podskupinu, která je zapříčiněna poruchou trávení, absorpce a využití živin při jejich dostatečném přívodu. Malabsorpci se věnuje kapitola Patofyziologie gastrointestinálního traktu, poruchám iontového hospodářství kapitola Nerovnováha vody a elektrolytů. Samostatnou kapitolou jsou vitamínové **karence** a deficity stopových prvků, které probereme rovněž.

8.6.1 Podvýživa (malnutrice)

K podvýživě může vést nedostatek potravy jako takové (s tímto problémem se potýká celá řada afrických a asijských zemí, státy ostatních kontinentů i přes větší či menší ekonomické problémy tento problém dnes již většinou nemají). S podvýživou se ale můžeme velmi často setkat ve spojení s onemocněním, a to jako součást vlastního klinického obrazu (např. poruchy polykání a motility GI, bezvědomí, píštěle, těžké infekce, nádorová onemocnění, úrazy), anebo jako důsledek terapie, tzv. iatrogenní podvýživa (velmi často po náročných operacích, resekcích, protinádorové terapii cytostatiky či ozařování). Podvýživu můžeme hodnotit pomocí tzv. **body mass indexu** (BMI, viz dále), měření kožní řasy (tukové rezervy), obvodem paže nad trojhlavým svalem (svalová hmota), indexem kreatinin/výška (hmota tělesných proteinů) a laboratorním stanovením plazmatického albuminu, transferinu a prealbuminu. Těžší typ podvýživy se nazývá **kachexie**, nejvyšší stupeň se označuje jako **marasmus**.

Jak v podmínkách skutečné podvýživy tam, kde je nedostatek potravy, tak u podvýživy spojené s nemocí můžeme rozlišit ještě samostatnou variantu charakterizovanou převažujícím nedostatkem proteinů v potravě vedoucí ke stavu označovanému jako **kwashiorkor**. Nedostatek bílkovin způsobí projevící poklesem onkotického tlaku plazmy vedoucí k hypalbuminémii a k edémům, poruchám metabolismu, anémiím a dalším projevům. Hodnocení proteinového metabolismu viz **dušiková bilance**. Podvýživa významně zhoršuje úzdravu pacientů a hojení ran, proto je nutné zajistit dostatečný příjem potravy. Podle okolností buď obohacením stravy a zvýšením její kalorické hodnoty, u onemocněním znemožňujících normální (perorální) příjem potravy pak můžeme volit přístup **enterální** (nazogastričnou sondou zavedenou do žaludku nosem a jícnem anebo gastrickou sondou skrze břišní stěnu do žaludku) nebo **parenterální** (žilní kanylou). Problematickou dvou posledně jmenovaných přístupů (složení směsí, dávkování, energetické bilanční výpočty) se zabývá samostatná medicínská specializace lékařů i sester (dietologie).

8.6.2 Vitamínové karence a poruchy stopových prvků

Vitamíny jsou důležité jako kofaktory celé řady enzymů a metabolických regulátorů. Až na malé výjimky (vit. D) si je tělo nedovede syntetizovat a je proto závislé na dodávce potravou. Organismus si dovede v případě vitamínů rozpustných v tucích tvořit zásoby v játrech, u dalších je odkázán na jejich trvalý přívod. Při chybění (méně často při nadměrném přívodu) se mohou objevit příznaky **hypovitaminózy** (resp. hypervitaminózy). Hypovitaminóza může vzniknout i při dostatečném přívodu, kdy ale vitamín nemůže být resorbován (u malabsorpcí). Často se to týká vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K) a vitamínu B₁₂, který vyžaduje transportní protein produkovaný žaludeční sliznicí (tzv. vnitřní faktor). Konkrétní projevy u jednotlivých karencí ukazuje tab. 8.7, etiopatogeneze onemocnění, jejichž součástí může karence být, jsou uvedeny v rámci patofyziologie jednotlivých orgánových soustav.

VITAMIN	FYZIOLOGICKÁ FUNKCE	PROJEVY NEDOSTATKU
A (retinol)	součást pigmentu rodopsinu v sítnici – adaptace zraku na šero, diferenciacie epitelu	šeroslepost, vysychání oční spojivky (xeroftalmie), rohovky, kožní a slizniční změny
D (kalciferol)	udržování plazmatické hladiny Ca a fosfátů	v období růstu vede ke křivici, v dospělosti ke „změknutí kostí“ (osteomalacie)
E (tokoferol)	přirozený antioxidant volných kyslíkových radikálů	poruchy perif. nervů, anémie, aterogeneze?
K (fylochinon)	kofaktor při syntéze srážecích enzymů	hypokoagulační stav z nedostatku syntézy srážecích faktůrů
B1 (thiamin)	důležitý pro funkci neuronů (neznámý mechanismus)	porucha periferních nervů a srdeční selhání (beri-beri), encefalopatie
B2 (riboflavin)	oxidačně-redukční reakce	kožní poruchy, anémie
B6 (pyridoxin)	transaminační, deaminační, karboxylační reakce	kožní poruchy, anémie
B12 (kobalamin)	přeměna homocysteinu na methionin	megaloblastová anémie, porucha periferních nervů
C (kys. askorbová)	hydroxylační reakce	u dětí porucha růstu, v dospělosti kurděje
kys. listová	ve formě tetrahydrofolátu součást enzymatických reakcí	megaloblastová anémie, hyperhomocystinémie

Stopové prvky (přehled viz tab. 8.8) jsou buď inkorporovány do látek tvořených v těle, kde mají důležitou regulační, konformační či katalytickou funkci (např. Fe v hemoglobinu, Zn u inzulínu, I u hormonů T₃ a T₄) anebo jsou kofaktory a regulátory metabolismu a základních buněčných procesů (Ca u svalové kontrakce, krevního srážení a intracelulárně jako druhý posel).

Tabulka 8.8. Přehled deficitů nejdůležitějších stopových prvků.

PRVEK	FYZIOLOGICKÁ FUNKCE	PROJEVY NEDOSTATKU RESP. PŘEBYTKU
Fe	součást hemo- a myoglobinu, rezorpce (v tenkém střevě) regulována podle zásob, vázáno na transferin, zásobní feritin a hemosiderin	nedostatek (sideropenie): při chronických ztrátách, při nemožnosti resorpce (resekce střeva a žaludku), viz anémie v přísl. kapitole; nadbytek při neregulované resorpci - hereditární hemochromatóza ⁹
Mg	součást mnoha enzymů, sval. kontraktilita, nervosvalová dráždivost	hypomagnezemie vede k svalovým křečím, zvýšené dráždivosti, poruchám srdečního rytmu
Cu	součást mnoha enzymů, většina v plazmě vázána na ceruloplazmin	při vrozeném nedostatku ceruloplazminu volný Cu působí toxicky - Wilsonova choroba ¹⁰
Zn	součást mnoha enzymů	nedostatek spojen s poruchami fertility u mužů i žen, dále kožní poruchy
I	součástí hormonů štítné žlázy (viz tamtéž)	nedostatek (struma, hypotyreóza) vede ke komplexním projevům (viz Vnitřní sekrece), nedostatek v dětství způsobuje kretenizmus
F	mineralizace tvrdých tkání (zuby, kosti)	nedostatek vede k zubním onemocněním a poruchám osifikace kostí, nadměrný přívod může škodit (fluoróza)

⁹ Hereditární hemochromatóza je onemocnění, při kterém je narušena regulace resorpce v tenkém střevě. Za normálních okolností se řídí podle zásob železa v organizmu (protože hladina Fe nemůže být jinak regulována, není možné aktivní vyloučení). Na regulaci se podílí spolupráce transferinového receptoru s tzv. proteinem HFE. Gen pro HFE může být mutován a není potom citlivý k inhibici saturovaným Tf receptorem. Příjem Fe je větší než odpovídá potřebám a železo se ve formě hemosiderinu hromadí zejména v parenchymatózních orgánech (játrech a pankreatu). To vede k rozvoji cirhózy a diabetu. Může dojít i k poškození srdce (kardiomyopatie). Léčebně se uplatňuje venepunkce („pouštění žilou“).

¹⁰ U **Wilsonovy choroby** se v důsledku chybění ceruloplazminu rozvíjí toxické poškození mědi (zejm. mozku, jater, ledvin a rohovky) – cirhóza jater, extrapyramidové příznaky, demence. V léčbě se podávají chelátory mědi, je možný genetický screening.

8.7 Poruchy regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti

Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti podléhá kontrole nervové a hormonální. Regulace zahrnuje signalizaci z CNS (hypotalamická jádra), z periferie (aktuální hladina glukózy, inzulinu, leptinu (= hormon tukové tkáně)) a dále signalizaci z GIT (gastrointestinální hormony). **Apetit** je řízen centry v hypotalamu (centrum hladu a sytosti), tato centra ovlivňují (aktivují nebo inhibují) mozkovou kůru a ta potom volní příjem potravy. Lokálními neurotransmitery, který se v této regulaci uplatňují jsou **cholecystokinin (CCK)** a **neuropeptid Y (NPY)**. **Hlad** je stav naléhavé potřeby jídla a je spojen s celou řadou objektivních příznaků, zejména nepříjemně vnímanými kontrakcemi žaludku. **Sytost** je opak hladu a následuje po dostatečném uspokojení hladu. Hypotalamická centra jsou u každého individuálně nastavena na dosažení určité masy tělesného tuku (tzv. adipostat). Vysoké nastavení adipostatu je problémem recidiv u obézních lidí po zhubnutí. Centrum sytosti je aktivováno bezprostředně po jídle glykemií a inzulinem, hlavním regulátorem jsou však proteiny. Tuky neovlivňují centrum sytosti vůbec. Dále je centrum sytosti po jídle aktivováno roztažením žaludku a neuroendokrinně. Z dlouhodobého hlediska se uplatňuje celková masa tělesného tuku. Tuková tkáň je metabolicky a hormonálně aktivní (viz dále), produkuje mimo jiné hormon leptin, který, pokud je vyplaven, tlumí centrum sytosti. Příjem potravy dále ovlivňují další vnitřní i zevní faktory, jako teplota, horečka, menstruace, nemoci, užívané léky atd. Nejčastějšími poruchami příjmu potravy je nechutenství (anorexie) a nadměrná či nepřiměřená chuť k jídlu. **Nechutenství** je běžným doprovodným příznakem mnoha onemocnění jak trávicího traktu, tak celkových (infekce, nádory). Některá specifická onemocnění a syndromy jsou dále uvedeny podrobněji.

8.7.1 Mentální anorexie

Jedná se o chronické onemocnění, při kterém nemocný vědomě snižuje svou váhu drastickým omezením příjmu potravy, fyzickou aktivitou, záměrným zvracením, zneužíváním projímadel a diuretik. V pokročilém stadiu se projevuje nedostatečná výživa, druhotné hormonální a metabolické poruchy a další odchylky. Neléčeno může být fatální. Onemocnění charakteristicky postihuje zejména mladé ženy a na jeho vzniku se podílí psychické a sociální faktory (nástup pohlavních funkcí, rychlý růst, strach z nadváhy, narušený vztah k rodičům).

8.7.2 Bulimie

Toto onemocnění je charakteristické střídajícími se epizodami přejídání a následných pokusů snížit váhu (vyvolané zvracení, léky, fyzická aktivita). Váha bulimiků je na rozdíl od anorektiků většinou normální.

8.7.3 Obezita

Obezita je definována jako nadměrné uložení tuku v organizmu. Ve vyspělých zemích postihuje zhruba 20 % populace. Předstupněm obezity je nadváha. V České populaci je cca 75 % lidí s vyšší než normální hmotností (nadváhou či obezitou). Tělesná hmotnost jak u mužů, tak žen roste s věkem. Obezita je velmi často spojena s dalšími onemocněními, zejména diabetem 2. typu, esenciální hypertenzí, hyperlipidemií, nadměrnou pohotovostí ke srážení krve (hyperkoagulace) a některými hormonálními odchylkami v rámci tzv. metabolického syndromu (viz dále). Hmotnost člověka, podobně jako celá řada dalších kvantitativních parametrů, je spojitá veličina a stanovení normy je do jisté míry záležitostí arbitrární. Pohled na problematiku tělesné hmotnosti je ovlivněn také kulturně, geograficky, historicky atd. Nicméně je faktem, že s rostoucí tělesnou hmotností roste riziko celé řady onemocnění (ischemické choroby srdeční, diabetu 2. typu, žlučových kamenů, nádorů prsu, vaječníku, děložní sliznice, tlustého střeva). V některých případech tzv. endokrinopatií (onemocnění žláz s vnitřní sekrecí) je obezita jedním z příznaků, typicky u snížené funkce štítné žlázy (hypotyreózy), nadprodukce glukokortikoidů (Cushingův syndrom), snížení pohlavních hormonů (hypogonadismus) a některých dalších méně běžných. Naprostá většina obézních pacientů ovšem nespadá do této skupiny a trpí „běžnou“ obezitou multifaktoriálního původu.

Klasifikace obezity

Množství tuku v organizmu je možno měřit několika způsoby (měřením kožní řasy, měřením vodivosti a dalšími složitějšími metodami). Nejlepším a nejběžnějším kvantitativním parametrem k posouzení normální či patologicky zvýšené hmotnosti je BMI (**body mass index**), dále je možné

měřit kožní řasu a aj. parametry. Za normální je považován BMI v rozmezí 20-25, za nadváhu považujeme hodnoty 25-30, za obezitu BMI>30 (mírná 30-35, střední 35-40, morbidní >40). Za podvýživu považujeme hodnoty BMI pod 20. Kromě kvantitativní klasifikace obezity

$$\text{BMI} = \text{váha (kg)} / \text{výška (m)}^2$$

je velmi důležité hledisko kvalitativní – dělení obezity na androidní (mužský typ) a gyno-
idní (ženský typ), rozdíl ukazuje obr. 8.6. Zdravotně rizikovější je jednoznačně androidní typ obezity u mužů i u žen. Dříve se k hodnocení typu používal index WHR (waist-hip ratio, poměr pas-boky), dnes je běžné a dostačující hodnocení obvodu pasu. U žen se za mírně rizikovou považuje hodnota nad 80 cm, jako výrazně riziková hodnota nad 88 cm; u mužů je to 94 respektive 102 cm.

Patogeneze obezity

Předpokládá se zhruba rovnocenný podíl vnitřních (zejména genetických) a vnějších faktorů (stravovací návyky, fyzická aktivita, vzdělání, psychologické faktory, stres atd.). Jejich souhra nastartuje proces zvýšené tvorby tukových zásob a poruchu jejich regulace. V dalším průběhu se již proces stává značně autonomní a často obtížně ovlivnitelný.

K vnitřním faktorům patří zejména hormonální regulace příjmu potravy (pocitů sytosti versus pocitů hladu), regulace využití glukózy v játrech a svalch, ukládání zásobních látek (zejména tuku) a produkce tepla. U obézních ale nediatetických osob zpravidla nacházíme inulinovou rezistenci, která je ovšem zde zpravidla sekundární (velmi často se zlepší po zhubnutí). Důležitou roli v patogenezi obezity hrají zejména dva regulační okruhy.

Leptin - CCK - NPY

Leptin je produkt tzv. genu obezity (Ob-gen), který se exprimuje v tukové tkáni a jeho produkt leptin se uvolňuje do oběhu. Produkce leptinu je úměrná masě tukové tkáně. V mozku (v hypotalamu) reguluje produkci CCK a NPY, tzn. navozuje pocit sytosti. Zdá se, že u obézních lidí je tato regulace narušena, hovoříme o **leptinové rezistenci**.

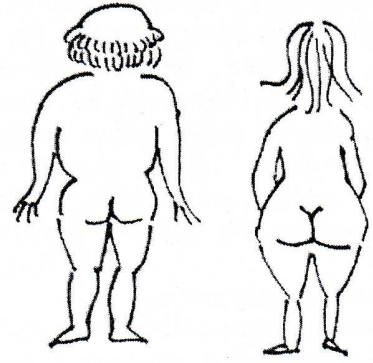
Rendlivý cyklus

Zvýšený objem tukové tkáně vede k vyšší lipolýze a tím produkci neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK). NEMK vedou k vyšší oxidaci lipidů, které ve svalových buňkách snižují inzulinem indukovanou utilizaci glukózy (interferují s oxidativní metabolizací glukózy - Rendlivý cyklus, detaily viz biochemie). V játrech NEMK stimulují glukoneogenezu a tím produkci glukózy, což dále prohlubuje inzulínovou rezistenci (viz kapitola Diabetes mellitus 2. typu)

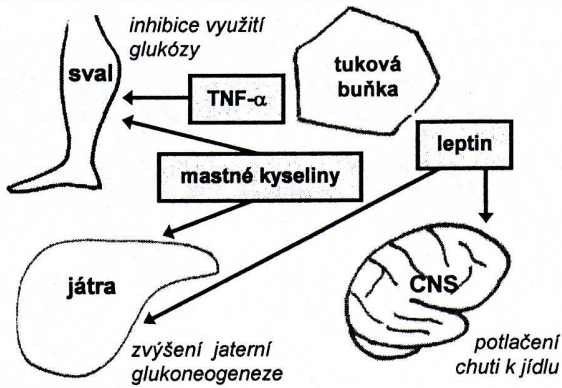
Dále se v patogenezi obezity uplatňují také následující hormony, látky a cytokiny: amylin (produkt β -buněk Langerhansových ostrůvků, pravděpodobně analog inzulínu), TNF- α (tumornekrotizující faktor α), katecholaminy, glukokortikoidy, T3 (trijodtyronin) a další. Komplexní regulace příjmu potravy a vytváření tukových zásob u zdravého člověka, zrovna tak jako porucha této regulace u obézních lidí, je předmětem intenzivního studia v současné době. Zásadní patogenetickou roli u obezity zřejmě sehrává současná inzulínová a leptinová rezistence. Některé hormonální změny uplatňující se v regulaci tvorby tukových zásob a také v patogenezi obezity ukazuje obr. 8.7.

8.7.4 Reavenův neboli metabolický syndrom (syndrom X)

Častý společný výskyt diabetu 2. typu (nebo porušené glukózové tolerance), obezity a hypertenze u pacientů je znám dlouho a dlouho se také předpokládalo, že obezita je prostě rizikovým faktorem cukrovky, diabetes hypertenze apod. Dnes se koincidence těchto onemocnění přičítá společnému a zřejmě z části geneticky podmíněnému podkladu. Hovoří se o tzv. šetrném nebo **střádavém genotypu** (angl. thrifty genotype). Jedná se patrně o soubor alel, jejichž exprese dohromady vede k metabolickému profilu, který byl patrně výhodný v minulosti – vyšší hladiny cukrů a tuků, lepší



Obrázek 8.6. Androidní (jablčkovitý) versus gynoidní (hruškovitý) typ obezity.



Obrázek 8.7. Signály vycházející z tukové tkáně a jejich fyziologické účinky. Hormon leptin centrálně tlumí chuť k jídlu. TNF- α je cytokin tvořený v tukové tkáni a ve svalu, pravděpodobně způsobuje inzulínovou rezistenci. Hormonsenzitivní triacylglycerolová lipáza ve svalu štěpí zásobní tuk (triglyceridy) na neesterifikované mastné kyseliny, které působí inzulínorezistenci ve svalu a aktivují glukoneogenezu v játrech.

nogenu, PAI-1), někdy vyšší zásoby železa a další odchylky (velmi často endotelovou dysfunkci, viz dále kapitola Patofyziologie periferních cév).

Patogeneze metabolického syndromu

Názory na to, co je primární příčinou rozvoje komplexního metabolického syndromu se do značné míry různí, většina však přisuzuje centrální úlohu inzulínové rezistenci. To vede ke kompenzatornímu zvýšení hladin inzulínu, čímž se sice (často dočasně) upraví sacharidový metabolismus, ale inzulín díky svým metabolickým i nemetabolickým komplexním účinkům aktivuje celou řadu dalších procesů. Patogenetický efekt inzulínu se uplatňuje následovně:

- zvýšuje reabsorpci sodíku v distálním tubulech ledvin (to vede ke zvýšení cirkulujícího objemu a tím ke zvýšení tlaku),
- zvýšuje aktivitu sympatického systému (a tím opět vede ke zvýšení krevního tlaku),
- působí proliferaci hladkých svalových buněk v cévách (opět nárůst periferní rezistence a hypertenze).

Samotná inzulínorezistence má, jak už bylo popsáno výše, efekt na metabolismus glukózy ve svalové tkáni a játrech a efekt na tukovou tkáň. Porucha je zcela jistě ještě komplexnější.

8.7.5 Dodatek - základní biochemické metabolické ukazatele

V tab. 8.10 jsou uvedena normální rozmezí pro základní biochemické parametry.

srážlivost krve, větší tukové zásoby, vyšší tlak, vyšší oxidační stres, větší zásoby železa a další. Tyto znaky zvyhodňovaly své nositele v podmínkách, kdy přejídání a strava s vysokým obsahem cukrů a tuků nebylo běžné, lidé vykonávali těžkou fyzickou práci a neustále hrozilo riziko úrazů a infekce. V dnešních radikálně se měnících životních podmínkách se ovšem týž metabolický profil stává rizikovým.

Jako metabolický syndrom tedy označujeme skupinu společně se často vyskytujících onemocnění, z nichž některá jsou na sebe vázána těsněji, jiná volněji. Revidovanou definici metabolického syndromu ukazuje tab. 8.9. Biochemicky u těchto osob nacházíme kromě glukózové poruchy a HLP často ještě zvýšenou hladinu kyseliny močové (hyperurikemie), zvýšenou hladinu fibrinogenu a inhibitorů fibrinolýzy (inhibitor aktivátoru plazmi-

Tabulka 8.9. Definice metabolického syndromu podle Reavena z roku 1993.

primární	hyperinzulinemie
pevně sdružená	hypertenze hypertriglyceridemie diabetes 2. typu
volněji asociovány	mikrovaskulární angina pectoris hyperurikemie hyperkoagulační stav poruchy fibrinolýzy
nejvolněji asociovány	ICHS obezita

Tabulka 8.10. Referenční intervaly základních plazmatických parametrů.

PARAMETR	REF. INTERVAL
glykemie	3,3 – 6,1 mmol/l
celk. cholesterol	do 5,2 mmol/l
LDL	do 3,4 mmol/l
HDL	nad 1,6 mmol/l
TG	do 1,8 mmol/l
kreatinin	35 – 100 μ mol/l
močovina (urea)	2,0 – 7,5 mmol/l
celk. bílkovina	65 – 80 g/l
albumin	32 – 45 g/l
kyselina močová	120 – 420 μ mol/l
celk. bilirubin	do 20 μ mol/l
osmolalita*	275 - 295 mosm/l

*osmolalita plazmy = $2 \times Na + urea + glykemie$

9 PORUCHY RŮSTU A VÝVOJE, STÁRNUTÍ A SMRT

M. Jurajda

9.1 Růst a vývoj

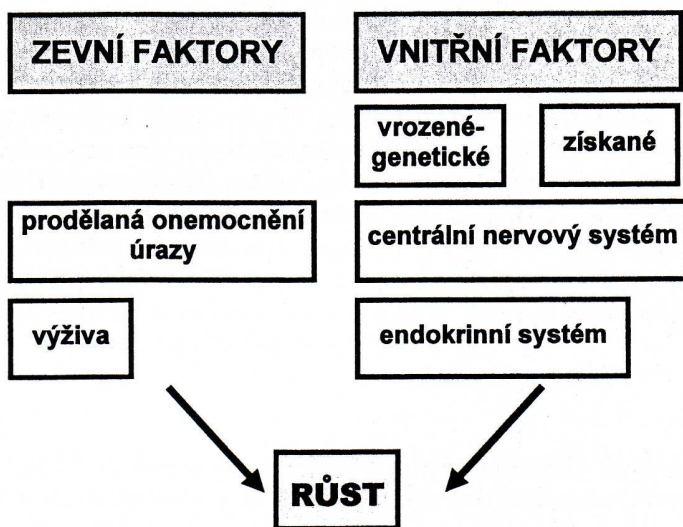
Člověk během svého života prochází několika obdobími růstu a vývoje. První období inta-uterinní (embryonální a fetální) je následováno postnatálním obdobím, členěným na období novoroze- necké, kojenecké, dětské, dospívání, dospělost a stáří.

Člověk jako mnohobuněčný organizmus se vyvíjí z oplozeného vajíčka čili z jediné buňky. Ta se během intrauterinního vývoje dělí a diferencuje. Vytváří se jednotlivé orgánové soustavy, jejichž vývoj pokračuje až do období dospělosti. Časová období, v nichž se tvoří u embrya základy jednotli- vých orgánových soustav (organogeneze), jsou obzvláště kritická. Rozličné škodlivé vlivy působící na embryo v těchto obdobích se projeví poškozením příslušných orgánových systémů.

Porod představuje přechod z těla matky (prostředí dělohy a plodových obalů) do zevního prostředí. Některé orgánové soustavy začínají pracovat teprve po porodu (dýchací systém), u jiných se funkce zase výrazně mění (přechod od fetálního k normálnímu krevní- mu oběhu).

V kojeneckém a dětském období pokračuje postupný růst a vývoj až do puberty, která je cha- rakterizována rozvojem pohlavních funkcí spojeným s akcelerací růstu. Po ukončení puberty přestává orga- nismus růst v souvislosti s uzavře- ním růstových chrupavek dlouhých kostí.

Dospělost je obdobím re- lativní stability růstu a funkcí orga- nizmu. Postupně přicházející stáří je charakterizováno úbytkem výkon- nosti, který je podmíněn úbytkem buněk v jednotlivých orgánech. Zá- kladní faktory ovlivňující růst a cel- kový vzrůst individua ukazuje obr. 9.1.



Obrázek 9.1. Základní faktory ovlivňující růst.

9.2 Poruchy růstu celého organismu

Poruchy růstu celého organismu zahrnují z etiologického i patogenetického hlediska velice nesourodou skupinu stavů. Jelikož lidský organizmus prochází obdobím růstu, které je ukončeno po pubertě uzávěrem růstových chrupavek dlouhých kostí, závisí klinický obraz poruch růstu na období, ve kterém se porucha projeví. Většina poruch růstu souvisí s poruchami funkce žláz s vnitřní sekrecí a poruchami výživy (kapitola Poruchy metabolismu, hormonální regulace viz kapitola Patofyziologie vnitřní sekrece). Poruchy růstu můžeme dělit na vrozené a získané, proporcionální a dysproporcionální. Základními dělení poruch růstu můžeme provést na (1) poruchy spojené se vzrůstem nedostateč- ným a (2) nadměrným.

9.2.1 Nedostatečný růst

Trpaslictví neboli nanosomia je stav, kdy jedinec nedorůstá v dospělosti ani 150 cm výšky. Proporcionální trpaslictví zahrnuje stavy, kdy je zachován poměr délky trupu končetin a velikosti hlavy. Typickým příkladem je nedostatečná produkce růstového hormonu hypofýzy (nanosomia primordialis). Představuje vrozený stav u Pygmejů, kteří mají sníženou citlivost receptorů pro růstový hormon. Nanosomia hypophysaria vzniká z útlumu produkce růstového hormonu hypofýzy, nejčastěji tlakem nádoru na hypofýzu. U nanosomia infantilis je kromě růstového hormonu potlačena též tvorba gonadotropinů, takže postižení jedinci nejenže zůstávají malí vzrůstem, ale ani pohlavně nedospívají. S poruchou produkce pohlavních hormonů souvisí nanosomia hypergenitalis, vznikající při předčasně pubertě, kdy dochází k předčasnému uzávěru růstových chrupavek (vlivem pohlavních hormonů) a růst kostí do délky nemůže dále probíhat. Vrozená hypofunkce štítné žlázy vede ke **kretenismu**, který je mimo jiné spojen s malým vzrůstem a mentální retardací (nanosomia hypothyreodica). Dysproporcionální trpaslictví zahrnuje stavy spojené s poruchou růstu dlouhých kostí při zachovaném růstu trupu a hlavy. Typickým příkladem je nanosomia micromelica způsobená fetální chondrodystrofií, achondroplasií nebo osteogenesis imperfecta. Toto jsou vrozené, geneticky podmíněné nemoci vedoucí k poruchám růstu a deformitám dlouhých kostí končetin.

Sekundární infantilismus bývá následkem chronických onemocnění v dětském věku nebo stavů nedostatečné výživy. Dokud nedojde k uzavření růstových chrupavek, může postižený jedinec svůj vzrůst ještě „dohnat“.

Křivice (rachitis) je onemocnění způsobené nedostatkem vitamínu D. V období růstu vede k poruše novotvorby a osifikace kosti v oblasti růstových chrupavek. Výsledkem jsou kostní deformity a poruchy růstu (nanosomia rhachitica).

9.2.2 Nadměrný růst

Nadměrný vzrůst celého těla nazýváme **gigantizmem**. Za hranici normální výšky považujeme devadesátý percentil. Vrozený velký vzrůst podmíněný geneticky bez poruchy tvorby růstového hormonu nazýváme gigantismus primordialis. Hypofyzární gigantismus je způsoben nadprodukcí růstového hormonu, před uzávěrem růstových chrupavek. Po jejich uzavření rostou už jen okrajové části těla (prsty, uši, nos, brada) a tento stav nazýváme **akromegalie**. Hypogonitální nebo také eunuchoidní gigantismus vzniká při nedostatečné produkci pohlavních hormonů, kdy nedochází k uzavření růstových chrupavek a růst pokračuje nějakou dobu i po pubertě. Je samozřejmě spojen s nedostatečným vývojem pohlavních orgánů a sekundárních pohlavních znaků. Hypergenitální gigantismus vzniká při předčasně pubertě, kdy produkce pohlavních hormonů zrychlí na přechodnou dobu růst. Pohlavní hormony však vedou k předčasnému uzávěru růstových chrupavek, který je následován zastavením růstu a vzniká stav, který byl výše popsán jako hypergenitální nanismus.

9.3 Stárnutí organismu

Teorii stárnutí je mnoho a ani jediná jistě nepostihuje tento proces v celé šíři. Je jisté, že maximální věk jedince určitého druhu je dán geneticky a že evoluce směřovala především k zachování druhu, nikoliv k maximalizaci věku jedince. U člověka se udává jako maximální věk 115 let.

Experimentálně bylo zjištěno, že lidské buňky mají omezený maximální počet dělení (viz kapitola Patofyziologie buňky a buněčných interakcí). Na regulacích tohoto růstového omezení se nejspíše podílí methylace DNA a délka koncových částí chromozomů - telomer. Jak již bylo řečeno, regenerační a reparační kapacita organismu není nekonečná a poškození a „obnošení“ jednotlivých tkání se během života postupně sumují. Pod pojmem poškození a „obnošení“ si můžeme na úrovni tkáňové představit postupný úbytek buněk, které již nejsou schopné proliferace, na úrovni buněčné poškození DNA podmiňující somatické mutace. Somatické mutace mohou vést k tvorbě defektních proteinů, popřípadě mohou ovlivnit dělení a diferenciaci buněk a stát se příčinou nádorového bujení.

Dalším faktorem ukazujícím na to, že lidský organismus není nastaven na neomezenou délku přežívání, je absence mechanismů, které by odstraňovaly z těla některé odpadní produkty metabolismu a některé látky ze zevního prostředí. V buňkách se během života hromadí hnědý pigment lipofuscin, který pravděpodobně představuje zbytky buněčných organel a jehož množství se postupně zvětšuje. V mizních uzlinách mediastina se postupně hromadí drobné částičky prachu z plic, které byly pohlceny makrofágy a neexistuje mechanismus, který by je odstranil z mizních uzlin a poté z těla.

U jednobuněčných organismů, kde se poněkud stírá hranice mezi jedincem a populací (populace buněk v misce může být tvořena klonem jediné původní buňky) je nesmrtelnost populace zajištěna postupným dělením jedinců a případné odpadní látky, kterých se není buňka schopna zbavit, se takto postupně „ředí“ a buňky nestárnou.

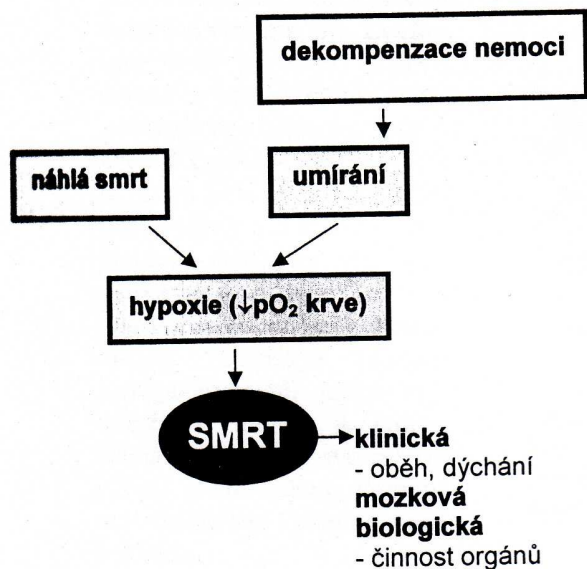
U mnohobuněčných organismů zůstávají svým způsobem nesmrtelné gamety, které dávají vzniknout dalšímu organismu, který tvoří zase gamety a tak dále se cyklus opakuje po celou dobu trvání druhu. Stárnutí s smrtí jsou tedy procesy, které jsou vlastní každému živému organismu a umožňují přežívání a vývoj druhu.

9.4 Smrt

Smrt je proces nevratných změn, které vedou k zástavě funkcí charakteristických pro živé soustavy. Její podstatou je především nevratná zástava výměny látek a energie se zevním prostředím.

Může se jednat o intravitální smrt omezenou na několik buněk tvořících určitou tkáň, nebo orgán, čímž vzniká **nekróza** anebo o programovanou smrt buněk - **apoptózu** (viz kapitola Patofyziologie buňky a buněčných interakcí).

Při smrti organismu zřídka umírají všechny buňky současně. Většinou je smrt způsobena porušením některého základního systému, bez něhož není život možný (atria neboli brány smrti). Při popisu smrti celého organismu rozlišujeme smrt klinickou a biologickou. **Klinická smrt** je diagnostikována na základě poruchy vitálních funkcí - zástavy oběhu a dýchání - klinických známek smrti. Dokud nedojde ke smrti mozku, je možno klinickou smrt považovat za reverzibilní obnovou oběhu a dýchání (ať již spontánní nebo umělou ventilací a podporou krevního oběhu). **Mozková smrt** je stav, kdy již došlo v důsledku hypoxie ke smrti - z tohoto hlediska nejcitlivějšího orgánu - mozku, a kterou považujeme zároveň za biologickou smrt jedince, i když mnohé orgány ještě žijí a je možno dlouhodobě jejich funkci udržovat arteficiálně a použít je například pro účely transplantace. Hluběji se touto problematikou zabývá transplantáční medicína a lékařská etika. Po smrti organismu se postupně rozvíjí posmrtné změny (skvrny, bledost, ztuhlost, chlad, difuze tekutin a plynů, autolýza). Teprve rozvoj posmrtných změn je jasným důkazem smrti.



Obrázek 9.2. Procesy vedoucí k smrti a stádia smrti.

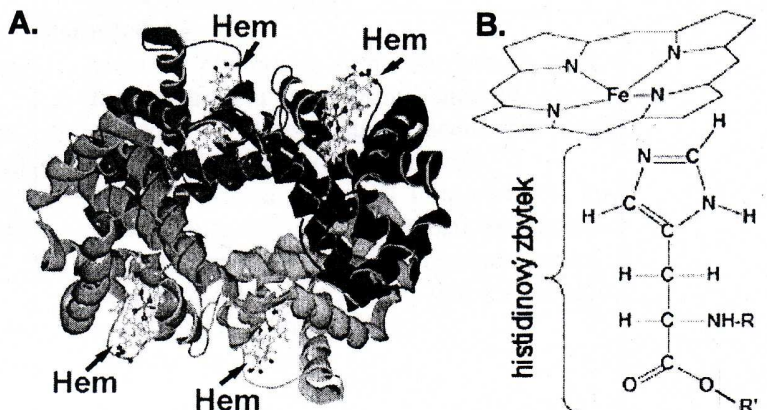
Samostatnou kapitolou v této souvislosti je **umírání**. Tento pojem používáme zpravidla v situacích, kdy se vlivem neléčitelné choroby či procesu organismus blíží smrti a kdy je v posledních dnech či měsících již vyčerpána jakákoliv možnost účinně zasáhnout. Proces umírání je neodmyslitelnou součástí humánní medicíny a péče o umírajícího (zejména účinné tlášení bolesti, péče o výživu, hydrataci atd.) etickou i reálnou povinností zdravotního systému. Schematicky zachycuje procesy vedoucí k smrti a stádia smrti obr. 9.2.

10 PATOFYZIOLOGIE KREVNÍHO SYSTÉMU A SRÁŽENÍ

K. Kaňková

10.1 Fyziologie krevních buněk

Krev je v podstatě tekutý orgán, který má buněčnou (červené a bílé krvinky a destičky) a tekutou složku (plazma). Jejich poměr se označuje jako **hematokrit** a pohybuje se normálně kolem 45 %. **Krvetvorba** (tvorba krvinek) probíhá po narození v kostní dřeni, u dětí zpočátku ve všech kostech, u dospělého člověka jen v plochých kostech (zejm. hrudní a pánevní) a obratelch. Všechny krvinky vznikají ze společné **kmenové buňky**, která se postupným dělením různě diferencuje do červené (erytrocyty), bílé (leukocyty) a megakaryocytární (trombocyty) řady. Nejdůležitější součástí **erytrocytu** (červené krvinky) je z funkčního hlediska **hemoglobin** (obr. 10.1). Ten na sebe váže prostřednictvím hemu **kyslík** (1 g hemoglobinu váže 1,34 ml kyslíku) a transportuje jej cirkulací k periferním tkáním. Existuje několik druhů hemoglobinů, které se liší sekvencí molekuly globinu. V dospělosti u zdravého člověka je přítomen téměř výhradně hemoglobin A. Životní doba erytrocytu je zhruba 120 dní, poté se krvinka rozpadá (hemoglobin se rozštěpí na hem a globin, z hemu se uvolní železo, které je zpětně využito a zbylý hem se metabolizuje na bilirubin, globin se rozštěpí na aminokyseliny, které jsou rovněž znovu využity). **Železo** je nezbytným prvkem pro syntézu hemoglobinu, dalšími důležitými látkami jsou **kyselina listová** a **vitamin B₁₂**. **Leukocyty** (bílé krvinky) vznikají rovněž v kostní dřeni, rozeznáváme dvě základní řady – z jedné vznikají lymfocyty T a B, které poté osidlují lymfatické orgány a z druhé granulocyty, a monocyty (charakteristika těchto buněk viz kapitola Poruchy imunity). **Trombocyty** (destičky) vznikají z megakaryocytů, jejich nejdůležitější úlohou je tvorba primární zátky při stavění krvácení (**hemostáze**). Podrobněji viz skriptá Fyziologie pro bakaláře.



Obrázek 10.1. Část A. Molekula hemoglobinu. Každý globinový řetězec (jako šedé stuhy) na sebe (prostřednictvím železa) váže molekulu hemu. Část B. Detail hemu. Železo je vázáno jednou vazbou k histidinu globinového řetězce, čtyřmi vazbami k hemu a jedna vazba slouží k vazbě kyslíku.

10.2 Onemocnění červené řady

10.2.1 Anémie (chudokrevnost)

Jako anémie označujeme velkou skupinu onemocnění, jejichž společným znakem je snížení koncentrace hemoglobinu nebo počtu erytrocytů, případně obou. To vede ke snížení schopnosti vázat kyslík a tudíž k následné poruše zásobování tkání kyslíkem (**hypoxie**). Obecně se anémie projevují slabostí, únavou, bledostí a celou řadou dalších víceméně nespecifických příznaků. Zjištění přítomnosti anémie rutinním vyšetřením krevního obrazu je poměrně rychlé, obtížnější může být nalezení příčin, kterých je celá řada. Anémie může být primárním onemocněním, velmi často ale doprovází (a je jimi způsobena) jiná onemocnění (nádory, chronické záněty, onemocnění trávicího traktu aj.). Některé typy

anémii jsou onemocnění dědičná. Anémie můžeme z etiologického hlediska rozdělit na dvě skupiny – (1) anémie z nedostatečné tvorby erytrocytů a (2) anémie z nadměrných ztrát erytrocytů. Podrobněji ukazují dělení anemií tab. 10.1.

Anémie z nedostatečné tvorby erytrocytů

Tento typ anémii vzniká při nedostatku železa (**sideropenie**), vitamínu B₁₂, kyseliny listové, při primární poruše krvetvorby v kostní dřeni, chybném zabudování železa do erytrocytů nebo při sekundárním účinku jiných onemocnění na kostní dřeň.

Anémie z nadměrné ztráty erytrocytů

Vznikají při velkých krevních ztrátách nebo z předčasného rozpadu erytrocytů (**hemolýza**) či zkrácení jejich přežívání. Pro hemolytické anémie, kdy dochází k rozpadu erytrocytů v cirkulaci, je charakteristická žloutenka (při vzestupu bilirubinu v krvi z uvolněného hemoglobinu). Při zkráceném přežívání erytrocytů dochází k rozpadu v obvyklých místech, zejm. ve slezině.

Tabulka 10.1. Klasifikace anemií podle etiologie.

Z NEDOSTATEČNÉ TVORBY ERYTROCYTŮ	Z NADMĚRNÝCH ZTRÁT ERYTROCYTŮ
sideropenické - porucha tvorby hemoglobinu při nedostatku železa (nedostatek v potravě, chron. krvácení, porucha vstřebávání v GIT, v těhotenství)	z krevních ztrát - po akutní velké ztrátě se rychleji doplní cirkulující objem než krvinky, postupně se upraví - při chronickém krvácení se rozvíjí zpravidla sideropenická anémie
megaloblastové - porucha tvorby DNA při nedostatku B ₁₂ , kyseliny listové či obou - perniciózní typ: nedostatečná produkce tzv. vnitřního faktoru v žaludku (při atrofickém zánětu žaludku) znemožňuje vstřebávání B ₁₂ - neperniciózní typ: jiná příčina špatného vstřebávání B ₁₂	hemolytické - vrozené: příčinou je zpravidla porucha struktury erytrocytu (membrány, enzymů, hemoglobinu). Erytrocyt má zkrácené přežívání nebo je mechanicky méně odolný. - získané: příčina zpravidla mimo vlastní krvinku, nejčastěji při přítomnosti autoprotilátek proti erytrocytům (autoimunitní onemocnění, polékové, po transfuzi jiné krevní skupiny, některá těhotenství) - infekční: malárie ¹¹
aplastické - v důsledku poruchy krvetvorby ve dřeni (dřeňový útlum), může být vrozený nebo získaný	
při nedostatku ostatních živin - hladovění, umělá výživa atd.	
u chronických onemocnění - nejčastěji u nádorových onemocnění v důsledku kombinace porušené výživy, toxického účinku nádoru a útlaku dřenež nádorovými buňkami	

10.2.2 Polycytemie

Jsou opakem anemií a vyznačují se zvýšeným počtem erytrocytů. Jsou buď onemocněními primárními (pravá polycytemie) nebo reakcí organismu na hypoxii (polyglobulie). Při pravé polycytemii je zmnožena produkce krevních buněk ve dřeni, krev je velmi bohatá na hemoglobin a krevní buňky a tím nadměrně viskózní. Onemocnění často přechází v leukémii.

¹¹ Pro svůj stále velmi častý výskyt (téměř třetina světové populace žije v oblastech s endemickým výskytem malárie) stojí na tomto místě zmínit se šířeji o nejčastějším infekčním onemocnění červených krvinek - **malárii**. Jedná se o parazitární onemocnění vyskytující se v tropech (Afrika, Asie, Jižní a Střední Amerika). Parazit (*Plasmodium vivax*, *malariae*, *falciparum* a *ovale*) je přenášen komáry, po infikování člověka napadá červené krvinky, poškozují je a způsobují hemolýzu. Tím se uvolňuje do oběhu a napadá další krvinky. Rozpad (malarický záchvat), který se periodicky opakuje, je provázený zimnicí, horečkou a pocením. Při neléčeném onemocnění se rozvíjí zvětšení sleziny, žloutenka, těžká anémie a poškození ledvin uvolněným hemoglobinem.

Polyglobulie vznikají jako kompenzatorní mechanismus v důsledku hypoxie, například u srdečních chorob, plicních onemocnění, u těžkých kuřáků a ve vysokých nadmořských výškách. Regulačně se na zvýšení počtu erytrocytů podílí hormon erythropoetin.

10.3 Onemocnění bílé řady

10.3.1 Reaktivní změny leukocytů

Provázejí téměř veškeré stresové změny v organismu a projevují se při infekcích, zánětech, nádorových onemocněních, ale i za fyziologických situací jako je těhotenství, hojení ran atd. Podrobněji kapitola Poruchy imunity.

10.3.2 Hematologická nádorová onemocnění

Vznikají při maligní transformaci **hematopoetické kmenové buňky** v kostní dřeni. Podle toho jaké stadium a jakou řadu tato transformace postihne vznikají buď myeloidní či lymfoidní leukémie nebo lymfomy.

Leukémie

Jsou to stavy, kdy nacházíme patologicky zvýšený počet leukocytů. Maligním zvrhnutím příslušné kmenové buňky vzniká neregulovaně se množící klon buněk, které by normálně vyžrávaly buď do granulocyto/monocytové řady anebo do lymfocytů (odtud dělení leukémií na **myeloblastické** a **lymfoblastické**). Velmi často se v patogenezi leukémií uplatňují chromozomové translokace¹². Podle rychlosti svého průběhu se dělí na akutní (neléčeny vedou k smrti během několika týdnů) a chronické (měsíce či roky). Všem leukémiím je společná neregulovaná nadměrná proliferace maligních buněk v kostní dřeni, která produkuje nezralé a nefunkční buňky, zaplavující a metabolicky vyčerpávající organismus. Proliferující klon zároveň utlačuje normální krvetvorbu, což se projeví anémií, poruchou imunity a krevního srážení. Bez léčby je toto onemocnění ve 100 % smrtící. Cílem léčby je zlikvidovat pokud možno úplně patologický buněčný klon v kostní dřeni. Toho se dosahuje podáváním **cytostatik**, což jsou vysoce toxické látky poškozující proliferující buňky (z tohoto důvodu mají kromě žádoucího účinku na nádorové buňky i závažné nežádoucí účinky na ostatní proliferující buňky). V poslední době je stále častěji součástí léčby **transplantace kostní dřene**.

Lymfomy

Vznikají maligní proliferací lymfatické tkáně, nejčastěji některé lymfatické uzliny. Maligní transformaci může podlehnout buňka lymfoidní řady (B i T) na jakémkoliv stupni vývoje. Onemocnění je zprvu lokalizováno jen na jednu oblast, později se rozšiřuje, postihuje další uzliny, lymfatickou tkáň orgánů, slezinu a v konečném stádiu infiltrují nádorové buňky většinu tkání. Maligní lymfomy se histologicky dělí na **Hodgkinův** typ lymfomu a **non-hodgkinské** lymfomy. Zvláštním typem lymfomu je plazmocytom čili **maligní myelom**, který vzniká maligní transformací prekurzorů plazmatických buněk (zralých B lymfocytů), které si zachovávají schopnost produkovat části imunoglobulinů. Léčba je podobná jako u leukémií, cytostatika s eventuální transplantací kostní dřene.

Transplantace kostní dřene

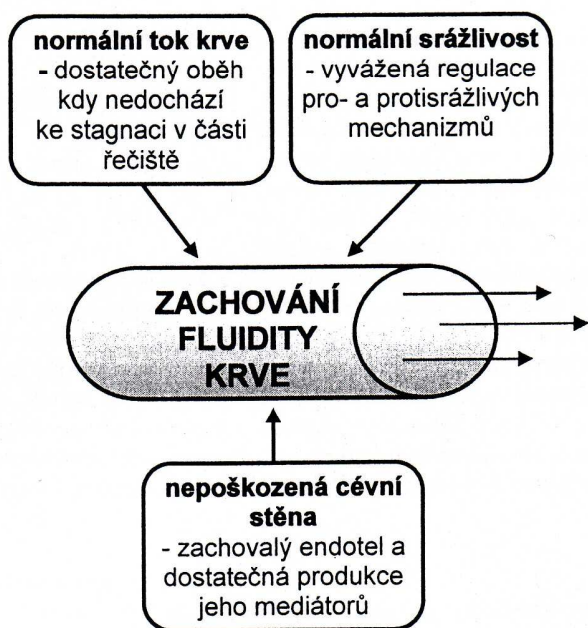
Je dnes běžnou součástí léčby leukémií a lymfomů, přistupuje se k ní také u některých solidních nádorů, zvláště v dětském věku. Rozlišujeme transplantaci **allogenní**, kdy je podána příjemci dřeň cizího, nicméně imunologicky podobného dárce (zvláštním případem je **syngenní** transplantace od jednovaječného dvojčete) a **autologní**, kdy je nemocnému odebrána dřeň v období remise (= onemocnění je díky léčbě dočasně klinicky nepřítomno) a později podána. Dřeň se získává z kyčelních kostí, v případě autologní transplantace separací periferních kmenových buněk (jejich zvýšené vyplavování do periferní krve je podpořeno podáváním hemopoetických růstových faktorů). Allogenní

¹² Jednou z neznámějších translokací je tzv. **Philadelphský chromozom** (t9,22). Vzniká přesunem části dlouhého raménka chromozomu 9 s protoonkogenem c-abl (kóduje tyrosinkinázu regulující aktivitu receptorů četných růstových faktorů) na chromozom 22, do oblasti genu bcr. Vzniká tak hybridní gen bcr-abl, který vede k produkci abnormální tyrosinkinázy rezistentní k přirozeným inhibitorům. Toto je podstatou klonální proliferace pluripotentních hematopoetických buněk zejm. u chronické myeloidní leukémie.

transplantaci u leukémií předchází podání velmi vysoké dávky cytostatik (případně celotělové ozáření), která by bez transplantace byla smrtelná. Cílem je totální zničení maligního klonu i za cenu téměř kompletního zničení ostatní kostní dřeně. Potom je podána dárcovská dřeň, která po zbytek života nahraží původní pacientovu dřeň. Vzhledem k tomu, že se jedná o cizorodou tkáň, je samozřejmě nutná imunosuprese. V období od nástupu efektu vysokodávkované terapie do uchycení dárcovské dřeně je nemocný značně ohrožen na životě infekcemi, toxickým působením střevní mikroflóry, nedostatečnou výživou atd. Péče o tyto pacienty je velmi speciální a náročná, podává se velké množství léků a pacient je umístěn ve sterilním prostředí.

10.4 Fyziologie hemostázy

U zdravého člověka je za normálních podmínek prioritní udržet fluiditu (tekutost) krve. Na udržení fluidity krve se podílí celá řada faktorů. Můžeme je rozdělit v podstatě do tří hlavních skupin (někdy se označují jako tzv. Virchovova triáda) tak, jak to ukazuje obr. 10.2. Pokud ovšem dojde k poranění, je potřeba změnit tento stav a fluiditu regulovaně omezit a zastavit krvácení. **Hemostáza** (zástava krvácení) je nepřetržitě fungující fyziologický kontrolní mechanismus, díky němuž se organismus dokáže bránit úniku krve z cévního systému. Jednou z jeho hlavních součástí je složitá koagulační kaskáda, která zahrnuje celou řadu faktorů krevní srážlivosti (speciálních krevních bílkovin), krevních destiček a tkáňových faktorů. Hemostáza vznikla jako fyziologický proces zastavení krvácení při poškození celistvosti cévy. Tento normální obranný mechanismus může být narušen jak ve smyslu minus (= nedostatečné srážení v případě potřeby), tak ve smyslu plus (= nadměrné srážení). Obě tyto situace jsou patologické. Na cévní poškození reaguje organismus ve dvou krocích: (1) primární hemostázou, spočívající v okamžitém přilnutí a agregaci krevních destiček v místě poškození a kontrakci příslušného úseku cévy. Při malém poškození stačí primární reakce sama o sobě k uzavření defektu; (2) sekundární hemostázou, která zahrnuje postupnou aktivaci srážecích faktorů z plazmy vedoucí k vytvoření fibrinu. Fibrin stabilizuje primární destičkový agregát a zabraňuje krvácení při větším poškození.



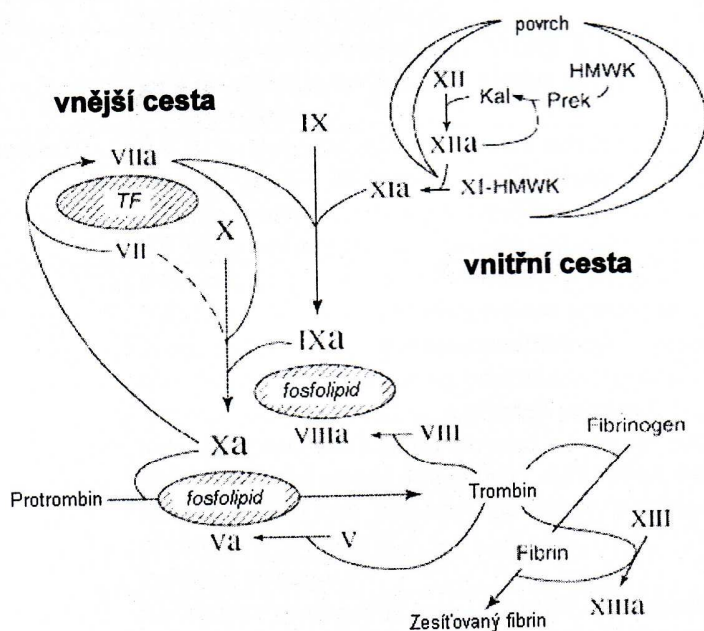
Obrázek 10.2. Faktory udržující za normálních okolností krev v tekutém stavu. Porucha v kterémkoliv z těchto faktorů (nebo kombinovaná porucha) má za následek větší sklon ke srážení nebo přímo vede k patologickému srážení (trombotizaci).

10.4.1 Primární hemostáza

Cévní stěna a cirkulující krevní destičky jsou dvě základní složky primární hemostatické reakce. Endotelové buňky vystylající cévní lumen mají specifické vlastnosti, které inhibují srážecí reakce a udržují krev v tekutém stavu. Jakmile je souvislá endotelová výstelka poškozena, hlubší vrstvy cévní stěny (subendoteliální vlákna a buňky) zahajují hemostatické reakce. Primární hemostáza začíná kontrakcí cévní stěny v místě poškození a následnou adhezí destiček k subendoteliálním vláknům kolagenu a k von Willebrandovu faktoru (vWf). Tento faktor subendoteliální hmoty se snadno váže na svůj destičkový receptor GP-Ib. Po adhezi a agregaci uvolní destičky silně adhesivní proteiny, jako fibrinogen a vWf, které dále stabilizují destičkový agregát. Destičky se rovněž aktivně podílejí na urychlení sekundárních hemostatických reakcí vedoucích k tvorbě koagula za pomoci plazmatických faktorů.

10.4.2 Sekundární hemostáza – krevní srážení

Aktivaci srážecího (koagulačního) systému se vytvoří definitivní **fibrinová zátka**, zvaná **koagulum** (na rozdíl od patologického trombu). Vzniká kaskádou postupně zesilovaných enzymatických reakcí, které nakonec generují konečný klíčový enzym, trombin. Schéma koagulační kaskády je uvedeno na obr. 10.2.



Obrázek 10.2. Koagulační faktory se tradičně označují římskými číslicemi, jejich aktivní forma potom přidáním malého „a“ za číslovku. Například faktor X je v plazmě přítomen jako zymogen čili proenzym a z něho proteolytickým štěpením vzniká aktivní enzym označovaný jako Xa. Celý systém reguluje a zesiluje řada zkřížených a zpětnovazebných reakcí. Aktivace koagulace se tradičně dělí do dvou cest: (1) „vnitřní“ neboli intrinsic, která zahrnuje sled reakcí faktorů obsažených v plazmě, a (2) „vnější“ neboli extrinsic, jejíž zahájení vyžaduje přítomnost tkáňového tromboplastinu neboli tkáňového faktoru (TF, povrchový membránový protein fibroblastů, který váže faktor VII). Koagulační kaskáda je in vivo aktivována kontaktem cirkulující krve s tkáňovým faktorem a okamžitou vazbou tohoto faktoru s faktorem VII. Faktor VII je mezi srážecími faktory jedinečný v tom, že ve stopových

množstvích cirkuluje už v aktivním stavu. Tato množství jsou však zcela nedostatečná k účinnému spuštění srážecí kaskády. Faktor VIIa je schopen se navázat na obnažený tkáňový faktor a vytvořit s ním nevelké množství účinného komplexu. Tento komplex je schopen aktivovat faktor X na Xa a faktor IX na IXa. Aktivovaný faktor X je kromě svého hlavního účinku schopen zpětně aktivovat další komplexy faktoru VII s tkáňovým faktorem, čímž je realizována mohutná pozitivní zpětná vazba. Aktivaci faktoru IX a X je explozivně spuštěna koagulační kaskáda. Další amplifikační mechanismus, který zpětnovazebně potencuje srážení, je přeměna faktorů V a VIII na jejich aktivní formu proteolytickým štěpením trombinem. Pro normální koagulaci jsou nutné obě cesty aktivace faktoru X, jak dokazuje výskyt těžkých krvácivých stavů při deficitu faktoru VIII, IX nebo VII. Nutnými kofaktory srážení jsou fosfolipidy destiček a vápníkové ionty.

10.4.3 Regulační mechanismy koagulace krve

Enzymatický systém, který je tak efektivní jako koagulační kaskáda, musí být samozřejmě regulován, aby celý proces zůstal časově a místně ohraničen jen na poškozenou oblast a nerozšířil se i na místa s nepoškozenou cirkulací. Rovnováha je u zdravého člověka zajištěna dokonalou souhrou prokoagulačních mechanismů (primární hemostáza, koagulační systém) na jedné straně a antikoagulačních na druhé (přirozené inhibitory koagulace, fibrinolytický systém). Přehled těchto regulačních mechanismů uvádí tab. 10.2. Deficit některého z těchto regulačních faktorů představuje zvýšené riziko trombózy.

10.5 Poruchy krevního srážení

V důsledku chybění či narušení funkce některé ze složek primární či sekundární hemostázy se projevuje buď sklon ke krvácivým, nebo naopak trombotickým stavům. Může jít o onemocnění vrozená nebo získaná. Zvýšený sklon ke krvácení označujeme jako hypokoagulační stav, sklon k nadměrnému srážení jako hyperkoagulační nebo trombofilní stav.

10.5.1 Hypokoagulační stavy

Rozlišujeme poruchy destiček a malých cév (defekt primární hemostázy) a poruchy koagulace (defekt sekundární hemostázy). Defekty primární hemostázy jsou charakteristické podkožním a slizničním krvácením (z nosu, dásní) a tečkovitými prokrváceními (petechie, pokud je jich plošně

mnoho, označují se jako purpura), kdežto poruchy sekundární hemostázy se projevují opožděným prosakováním krve a zvýšenou tvorbou modřin.

Tabulka 10.2. Přehled nejdůležitějších regulačních mechanismů inhibující krevní srážení.

FAKTOR	MECHANIZMUS PŮSOBENÍ
tok krve	odplavuje aktivované srážecí faktory, které se nezabudovaly do destičkového agregátu a vznikajícího koagula. Riziko trombózy je při oblenění toku krve mnohonásobně zvýšené.
antitrombin III	AT III se nevratně váže na některé srážecí faktory (XIa, IXa, Xa, VIIa a trombin) a inhibuje je. AT III je sám o sobě relativně neúčinný, ale jeho účinek dramaticky zvyšuje proteoglykan heparansulfát na povrchu cévního endotelu. Zvýšení aktivity AT III je podstatou terapeutického účinku heparinu.
protein C	protein C je vitamin K-dependentní plazmatický protein (podobně jako faktory II, VII, IX). Trombin vznikající během srážení se váže také na bílkovinu trombomodulin, přítomnou na povrchu endotelových buněk, a tím změní svou substrátovou specificitu z fibrinogenu na protein C. Vzniklý komplex trombin - trombomodulin aktivuje protein C (APC, activated protein C). „Přepnutím“ trombinu z jeho role hlavního prokoagulačního enzymu na enzym antikoagulační se spouští klíčový regulační mechanismus koagulace. APC štěpí faktory Va a VIIIa a tímto působí inhibičně. Pro své působení potřebuje kofaktor, rovněž vitamin K-dependentní plazmatický protein S.
protein S	kofaktor proteinu C
fibrinolýza	fibrinolýza znamená proces „trávení“ fibrinového koagula plazminem. Umožňuje prostorové ohraničení srážení a následné odstranění fibrinu při hojení a regeneraci cévní stěny. Plazmin se tvoří z cirkulujícího proteinu plazminogenu působením tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) uvolňovaného z endotelových buněk. Stejně tak jako koagulace musí být i fibrinolýza regulována, aby naopak nedošlo k příliš časnému rozpuštění koagula před tím, než je dokončen proces hojení.

Defekty primární hemostázy

Nejčastější příčinou purpury je fragilita cév způsobená atrofií podkožního vaziva ve stáří, vedoucí k tzv. **senilní purpuře**. Tento stav není sdružen s jinými krvácivými komplikacemi, ale provází stárnutí a chronická onemocnění. Rozsáhlé purpurové zbarvené povrchové a nehmátné skvrny na hřbetech rukou a předloktích vznikají snadněji v tenké, vyhlazené, málo elastické kůži na místech snadno dostupných poranění.

Trombocytopenie je běžnou příčinou krvácení. Může být opět vrozená nebo získaná, podle etiologie vzniká buď z nedostatečné produkce destiček ve dřeni anebo z jejich předčasného zániku v periférii. Krvácení (spontánní krvácení a mnohočetné petechie) u trombocytopenie se většinou vyskytuje až při dosti výrazném poklesu počtu trombocytů v krvi.

Nejčastější vrozenou poruchou primární hemostázy je **von Willebrandova choroba**. Krvácivé onemocnění je zapříčiněno deficitem von Willebrandova faktoru, nutného pro adhezi destiček k poškozené cévní stěně.

Defekty sekundární hemostázy

Velmi často jsou to vrozené, geneticky podmíněné poruchy. Vrozené poruchy jsou typicky způsobeny chyběním (nebo sníženou koncentrací) pouze jediného koagulačního faktoru, na rozdíl od získaných poruch, kde je defekt často mnohočetný. Na vrozené poruchy upozorňují často již od dětství údaje o častém a intenzivním krvácení u vyšetřovaného i členů jeho rodiny. Nejčastějším vrozeným onemocněním tohoto typu je **hemofilie**. Hemofilie A je způsobena defektem faktoru VIII, mnohem méně častá hemofilie B defektem faktoru IX. Vrozené defekty ostatních srážecích faktorů jsou ještě vzácnější. Hemofilie je choroba poměrně vzácná, dědičnost je recesivní a vázaná na X-chromozom, tzn. ženy jsou přenašečkami (nemají zpravidla žádné zjevné potíže), jejich synové jsou, pokud zdědí defektní X-chromozom, nemocní. Nemoc se projevuje krvácením do kloubů a svalů, snadno se tvoří

cími modřinami a neustávajícím krvácení po lékařských výkonech (např. trhání zubů). Intenzita krvácení je závislá na koncentraci faktorů VIII resp. IX a objevuje se i po velmi banálních úrazech nebo i spontánně. Rizikové jsou pro hemofilika samozřejmě jakékoliv chirurgické zákroky. Časté krvácení do kloubů vede k poruše jejich hybnosti, k deformitám až invaliditě.

Nejběžnější příčinou získaných koagulopatií jsou jaterní onemocnění. Při **chronickém jaterním onemocnění** je narušena syntéza všech koagulačních faktorů a navíc dochází v důsledku hromadění destiček ve zvětšené slezině k trombocytopenii. U dlouhodobě hospitalizovaných chronicky nemocných může být příčinou krvácení nerozpoznaný **deficit vitamínu K** (nutného k syntéze srážecích faktorů). U pacientů s autoimunitními chorobami se mohou tvořit **protilátky** proti srážecím faktorům (např. u lupus erythematoses). Patofyziologicky poměrně komplikovaným získaným stavem je syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC), viz dále.

10.5.2 Hyperkoagulační stavy

Jako hyperkoagulační či trombofilní stav (trombofilie) označujeme situaci, kdy je zvýšená pohotovost k patologickému krevnímu srážení. V případě, že ke srážení dojde, nejedná se tedy již o hemostázu (což je proces fyziologický), ale o tzv. **trombotizaci** a namísto koagula vzniká **trombus**. K trombotizaci může vést narušení fyziologické rovnováhy zajišťující normální fluiditu krve, jak vyplývá z obr. 10.2. Na tomto místě probereme pouze tu skupinu příčin, která se týká samotného srážecího systému krve. Problematika poškození cévní stěny a omlnění toku krve bude probrána v kapitole Patofyziologie periferních cév.

Trombofilie může být vrozená nebo získaná. Vrozené trombofilie jsou způsobeny defektem v antikoagulačním či fibrinolytickém systému. Defekt kteréhokoliv z faktorů uvedených v tab. 10.2 může být podkladem trombofilie. Nejběžnější příčinou vrozených trombofilních stavů je nedávno objevená abnormalita srážecího faktoru V (tzv. Leidenská mutace), která jej činí rezistentním vůči proteolytickému štěpení proteinem C (**activated protein C resistance, APCR**). Lidé s vrozenou trombofilií nemají velmi často žádné symptomy až do doby, kdy se jejich defekt manifestuje v souvislosti s úrazem, operací, delším pobytem na lůžku, těhotenstvím, užíváním hormonální antikoncepce atd. Klinicky se tento stav nejčastěji projevuje jako opakující se hluboké žilní trombózy dolních končetin a plicní trombembolie, často v mladém věku.

10.5.3 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

Není to onemocnění samo o sobě, ale je vždy komplikací nějaké jiné choroby. Jedná se o velmi komplexní poruchu koagulačního, antikoagulačního a fibrinolytického systému, vykazující znaky jak hypo- tak hyperkoagulačního stavu. V důsledku primárního onemocnění (často šokový stav, sepse, intoxikace aj.) dojde ke generalizované aktivaci krevního srážení při neporušené cirkulaci (odtud název syndromu) s tvorbou mikrotrombů v orgánech. Tím se „spotřebují“ srážecí faktory a v dalším stádiu se objeví naopak krvácivé projevy (kožní, slizniční, z jizev). Nakonec dochází ještě k aktivaci fibrinolýzy, která definitivně podpoří krvácivý stav.

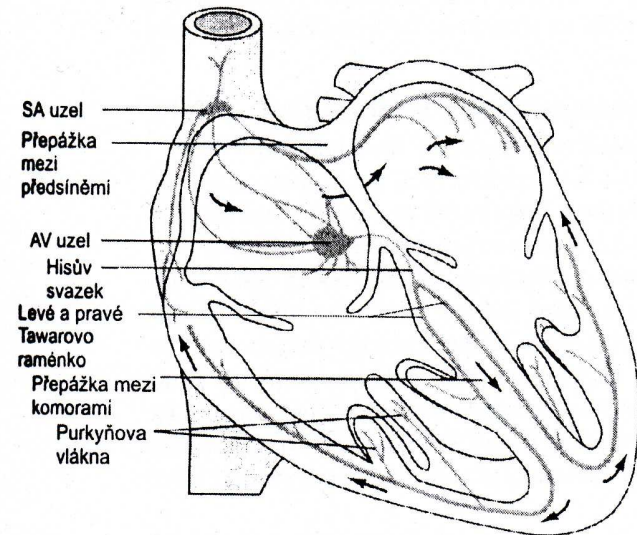
11 PATOFYZIOLOGIE SRDCE

J. Vácha

Kardiovaskulární nemoci zaujímají první místo v příčinách úmrtí a proto patofyziologie srdce a cév patří k centrálním partiím orgánové patofyziologie. V této kapitole pojednáme o poruchách srdečního rytmu, ischemické nemoci srdce a infarkt myokardu, nemocech srdečních chlopní, srdečním selhání a vrozených srdečních vadách. Napřed ale zopakujeme základní anatomicko fyziologická data.

11.1 Elektrofyziologie a srdeční kontrakce

Srdeční diastola a systola jsou synchronizovány tak, aby se mohly účinně plnit všechny srdeční dutiny a bylo tak dosaženo potřebného srdečního výdeje. Koordinace kontrakce (stažení) a relaxace (ochabnutí) srdečního svalu obstarává **převodní soustava srdce** (obr. 11.1). Převodní soustava je



Obrázek 11.1. Převodní soustava srdce.

tvořena specializovanými buňkami myokardu (srdečního svalu), schopnými rychle přenášet nervové vzruchy celým svalem. Vzruchy vznikají v **sinoatriálním uzlu (SA)**, lokalizovaném na zadní stěně pravé před síně; tento uzel se nazývá **pacemaker** („udavač kroku“). Přenos impulzů se děje v tomto pořadí: stěny před síně, **atrioventrikulární uzel (AV)** uložený v dolní části přepážky mezi před síněmi, **atrioventrikulární svazek** neboli svazek **Hisův**, pravé a levé **Tawarovo raménko** sestupující po obou stranách mezikomorové přepážky, konečná **vlákna** zvaná **Purkyňova**, která vycházejí z ramének a přenášejí impulzy na komorový myokard.

11.1.1 Abnormality srdečního rytmu - arytmie

Jakékoliv odchylky od (1) normálního místa vzniku elektrických impulzů, (2) normální dráhy šíření vzruchu srdcem, (3) délky impulzu a frekvence nazýváme **arytmie**. Elektrickou aktivitu srdce můžeme hodnotit velmi snadno pomocí elektrokardiografického záznamu (EKG). Pomocí série elektrod umístěných na pacientově hrudníku (standardně 12 svodů) získáme záznam o změně srdečního vektoru během jednotlivých srdečních cyklů; schematicky ukazuje EKG záznam jednoho cyklu obr. 11.2 vlevo.

Změna automacie pacemakeru (SA uzlu) vede buď ke generování vzruchu s vyšší frekvencí (**tachykardie**) nebo s nižší (**bradykardie**). Za některých patologických stavů, jako je ischemie myokardu, **hypertyreoidismus** aj., vzniká spontánní aktivita v oblastech, které normálně jako pacemakery nefungují (tzv. **ektopická ložiska**). Při prodloužení či úplné poruše vedení v některém úseku hovoříme o srdeční **blokádě** (síňové, síňokomorové či nitrokomorové), obr. 11.2 vpravo. Ischemie v ohraničené oblasti myokardu způsobuje, že časy převodu vzruchů jsou v ischemické a neischemické tkáni různé (**elektrická nehomogenita**), což vede k **abnormalitám srdečního rytmu** (např. **krouživý vzruch**, tzv. **reentry**), obr. 11.3. Reentry je také podkladem vzniku fibrilace síní nebo komor.

Závažnost jednotlivých typů arytmií závisí na tom, zda mají efekt na krevní oběh (tzn. zda ovlivňují srdeční výdej). Zatímco izolované extrasystoly nebo mírný stupeň blokády se nemusí klinicky projevit, těžká bradykardie, rychlá komorová tachykardie a zejména fibrilace komor jsou stavy

cími modřinami a neustávajícím krvácením po lékařských výkonech (např. trhání zubů). Intenzita krvácení je závislá na koncentraci faktorů VIII resp. IX a objevuje se i po velmi banálních úrazech nebo i spontánně. Rizikové jsou pro hemofilika samozřejmě jakékoliv chirurgické zákroky. Časté krvácení do kloubů vede k poruše jejich hybnosti, k deformitám až invaliditě.

Nejběžnější příčinou získaných koagulopatií jsou jaterní onemocnění. Při **chronickém jaterním onemocnění** je narušena syntéza všech koagulačních faktorů a navíc dochází v důsledku hromadění destiček ve zvětšené slezině k trombocytopenii. U dlouhodobě hospitalizovaných chronicky nemocných může být příčinou krvácení nerozpoznaný **deficit vitamínu K** (nutného k syntéze srážecích faktorů). U pacientů s autoimunitními chorobami se mohou tvořit **protilátky** proti srážecím faktorům (např. u lupus erythematoses). Patofyziologicky poměrně komplikovaným získaným stavem je syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC), viz dále.

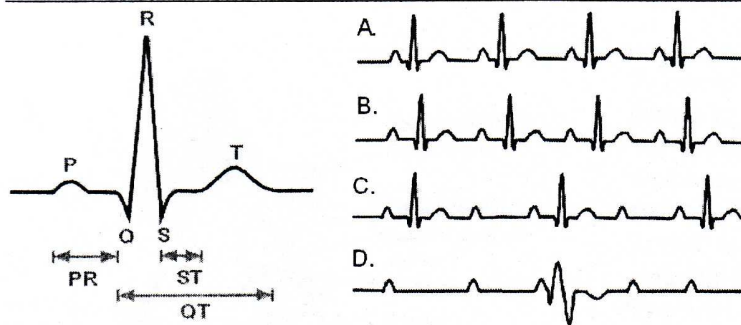
10.5.2 Hyperkoagulační stavy

Jako hyperkoagulační či trombofilní stav (trombofilie) označujeme situaci, kdy je zvýšená pohotovost k patologickému krevnímu srážení. V případě, že ke srážení dojde, nejedná se tedy již o hemostázu (což je proces fyziologický), ale o tzv. **trombotizaci** a namísto koagula vzniká **trombus**. K trombotizaci může vést narušení fyziologické rovnováhy zajišťující normální fluiditu krve, jak vyplývá z obr. 10.2. Na tomto místě probereme pouze tu skupinu příčin, která se týká samotného srážecího systému krve. Problematika poškození cévní stěny a oblenění toku krve bude probrána v kapitole Patofyziologie periferních cév.

Trombofilie může být vrozená nebo získaná. Vrozené trombofilie jsou způsobeny defektem v antikoagulačním či fibrinolytickém systému. Defekt kteréhokoliv z faktorů uvedených v tab. 10.2 může být podkladem trombofilie. Nejběžnější příčinou vrozených trombofilních stavů je nedávno objevená abnormalita srážecího faktoru V (tzv. Leidenská mutace), která jej činí rezistentním vůči proteolytickému štěpení proteinem C (**activated protein C resistance**, APCR). Lidé s vrozenou trombofilií nemají velmi často žádné symptomy až do doby, kdy se jejich defekt manifestuje v souvislosti s úrazem, operací, delším pobytem na lůžku, těhotenstvím, užíváním hormonální antikoncepce atd. Klinicky se tento stav nejčastěji projevuje jako opakující se hluboké žilní trombózy dolních končetin a plicní trombembolie, často v mladém věku.

10.5.3 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

Není to onemocnění samo o sobě, ale je vždy komplikací nějaké jiné choroby. Jedná se o velmi komplexní poruchu koagulačního, antikoagulačního a fibrinolytického systému, vykazující znaky jak hypo- tak hyperkoagulačního stavu. V důsledku primárního onemocnění (často šokový stav, sepse, intoxikace aj.) dojde ke generalizované aktivaci krevního srážení při neporušené cirkulaci (odtud název syndromu) s tvorbou mikrotrombů v orgánech. Tím se „spotřebují“ srážecí faktory a v dalším stádiu se objeví naopak krvácivé projevy (kožní, slizniční, z jizev). Nakonec dochází ještě k aktivaci fibrinolýzy, která definitivně podpoří krvácivý stav.



Obrázek 11.2. Vlevo schematicky znázorněný EKG záznam. Při popisu křivky si všímáme vlny P (depolarizace síní), úseku PQ (délka síňo-komorového převodu), kmitu QRS (depolarizace komor), úseku ST a vlny T (repolarizace komor). Vpravo příklady EKG – A. normální záznam, B. atrioventrikulární (AV) blokáda 1. stupně, C. AV blokáda 2. stupně, D. AV blok 3. stupně.

jem (pomocí zařízení zvaného defibrilátor). Často, pokud se jedná o pokročilé onemocnění srdce, jde o stav konečný, který buď nereaguje na léčbu vůbec nebo jen dočasně.

11.2 Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Srdeční sval (myokard) vyžaduje hojný přítok krve, aby byly uspokojeny jeho metabolické potřeby, a tento přítok je zabezpečen větvemi vycházejícími z pravé a levé koronární arterie (obr. 11.4). Přerušeni krevního toku vede k nekróze srdečního svalu zvané infarkt myokardu. Obecně mluvíme o koronární neboli ischemické nemoci srdce. Jejimi klinickými projevy jsou angina pectoris neboli svíravá bolest na hrudníku, infarkt myokardu a náhlá smrt. Ischemická choroba srdeční vzniká na podkladě aterosklerotického postižení koronárních tepen (ateroskleróza viz kapitola Patofyziologie periferních cév, rizikové faktory aterosklerózy viz kapitola Poruchy metabolismu).

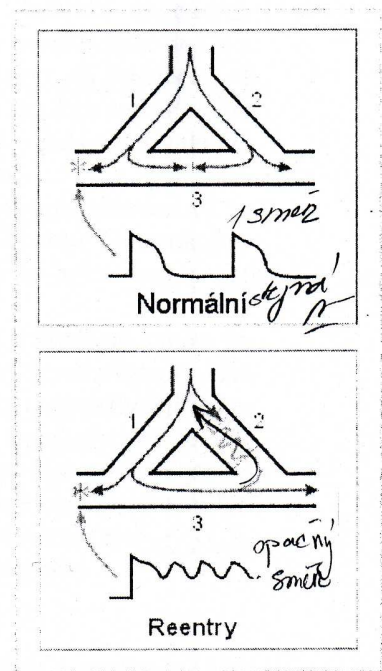
11.2.1 Angina pectoris

Jde o soubor symptomů, obvykle bolest za sternem (hrudní kostí), vyvolaných námahou a způsobených ICHS. Jde o přechodný stav, kdy ještě nejde o nekrózu části myokardu. Rozlišujeme **stabilní** anginu pectoris, u které se bolest obvykle vyvolává tělesnou aktivitou nebo citovým vzrušením a polevuje za klidu nebo po požití nitroglycerinu. **Nestabilní** anginou se rozumí dlouhodobé, v klidu vznikající či stupňující se ataky bolesti, přitom ale prozatím bez vzniku nekrózy. Při variantní (**vazospastické**) angině dochází ke vzniku bolesti v klidu, obvykle v noci, v důsledku ohraničeného spazmu (sevření) některé koronární arterie; nebezpečí vzniku infarktu myokardu v dalším průběhu u ní obvykle nehrozí.

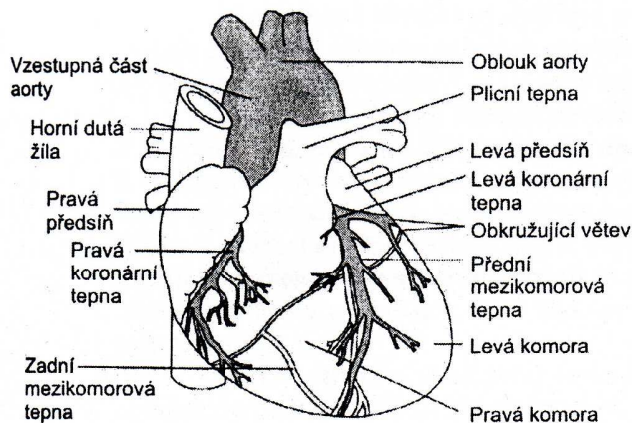
11.2.2 Infarkt myokardu

Úplný uzávěr koronární tepny vede k nekróze části myokardu. V typickém případě jde o uzávěr v důsledku trombózy (krevní sraženiny) vzniklé v místě prasknutí aterosklerotického plátu. Hlavním symptomem infarktu myokardu je výrazná **bolest na hrudi**, která obvykle vychází z její levé poloviny a často se šíří do hrdla, čelisti, ramen, paží a prstů. Bolest charak-

velmi závažné. Fibrilace komor je nejčastější příčinou stavu nazývaného **náhlá smrt** (viz dále). Nekoordinované stahy či spíše jen „míhání“ komor jsou hemodynamicky zcela neúčinné, krev není vypuzována ze srdce, což se klinicky projeví zástavou oběhu a nehmatným pulzem. U pacienta se zástavou oběhu je nutno vždy (samozřejmě pokud jsou u něj v danou chvíli přítomny další osoby) zahájit srdeční masáž. Fibrilace komor vzniklá akutně za hospitalizace se řeší zrušením fibrilace elektrickým výbo-



Obrázek 11.3. Mechanismus vzniku krouživého vzruchu (reentry). Za fyziologických okolností prochází dvěma paralelními dráhami vzruch stejnou rychlostí a tudíž jedním směrem. Pokud je v jedné dráze zpomalené vedení (jednosměrná blokáda), vzruch může touto dráhou projít opačným směrem a opožděně tak, jak to ukazuje obrázek. Zároveň se na počátek okruhu může dostat ve chvíli, kdy je tento již opět vzrušivý a celý proces se tak „zacykluje“. Krouživý vzruch pak periodicky excituje okolní myokard.



Obrázek 11.4. Cévní zásobení srdce. Srdeční sval je zásoben krví z levé a pravé koronární tepny, které odstupují z aorty bezprostředně za aortální poloměščitou chlopní. Větvě těchto tepen zásobují stěny plicní a komor.

EKG záznam se mění od okamžiku uzavření koronární tepny až po vytvoření nekrotického ložiska. V akutním stadiu je nejcharakterističtější známkou infarktu elevace S-T úseku nazývaná Pardeeho vlna. Toto je stádium, kdy by měl být infarkt intenzivně léčen, protože je možno předejít rozvoji velké nekrózy. Při transmurálním infarktu (skrz celou tloušťku srdeční stěny) zůstává u pacienta trvale přítomna v EKG záznamu tzv. Q kmit, který je právě známkou prodělaného infarktu.

Mezi život ohrožující stavy následující po infarktu myokardu patří arytmie (komorová tachykardie (zvýšení frekvence), popř. fibrilace (míhání)), abnormality v síňkomorovém či nitrokomorovém vedení vzruchů (např. atrioventrikulární blokáda) a kardiogenní šok (kritický pokles schopnosti srdce čerpat krev).

Léčba infarktů myokardu (který vždy vyžaduje hospitalizaci) zahrnuje v přednemocniční fázi a během transportu zmírnění bolesti a úzkosti, podávání kyslíku, antikoagulační (protisrážlivá) opatření, prevenci arytmii a udržování krevního tlaku. Cílem léčby je co nejrychleji a nejefektivněji obnovit průtok danou oblastí svalu a minimalizovat tak rozsah nekrózy (podáním trombolytické terapie (rozpuštění trombus) či akutním provedením angioplastiky). Ischemická srdeční nemoc ještě ve stadiu anginy pectoris se dnes často řeší chirurgicky bypassem („obchvatem“), popřípadě angioplastikou, při níž se otvírá pomocí roztažitelného katétru průchod uzavřeným segmentem koronární tepny (PTCA, perkutánní transluminární angioplastika) nebo se postižený úsek cévy „vytuzí“ stentem.

¹³ Nekróza srdečního svalu způsobuje uvolňování enzymů z buněk myokardu, diagnosticky se využívá stanovení aspartátaminotransferázy (AST), laktátdehydrogenázy (LD) a kreatinkinázy (CK). Vzestup AST je senzitivním testem infarktu myokardu, ale objevuje se také u jiných stavů (jaterních nemocí, traumatu kosterního svalstva (jako jsou intramuskulární injekce), operací, šoku a jako reakce na některé léky). Mezi koncentrací enzymu a stupněm poškození srdečního svalu je přímá úměrnost. LD se nachází ve většině tělesných tkání a kromě infarktu myokardu roste její koncentrace u nemocí jater, traumatu kosterního svalu, plicní embolizace, anémie, leukémie a jiných. Po infarktu myokardu je zvýšení prolongované, pravděpodobně v důsledku uvolňování enzymu ze zánětlivých buněk v oblasti nekrózy. Senzitivním testem infarktu myokardu je také CK. K jejímu zvýšení nedochází u srdečního selhání a jaterních nemocí, ale objevuje se u iritace nebo poškození kosterního svalstva (namáhavé cvičení, intramuskulární injekce), u diabetu, plicní embolizace aj. Diagnostický význam má i zjišťování izoenzymů CK. Izoenzymy jsou chemicky lehce odchylné formy enzymu, které mají mírně odlišné katalytické vlastnosti. CK MB je izoenzym kreatinkinázy přítomný v myokardu a jeho hodnota v plazmě je senzitivním testem pro infarkt myokardu. Během 3-15 hodin po infarktu dochází k vzestupu, vrchol se objevuje během 12-24 hodin a trvání je 1-3 dny nebo méně. Načasování vrcholu hladin enzymu je indikátorem trvání infarktu a stupeň zvýšení často koreluje se závažností myokardiálního poškození. Výrazné zvýšení, 4-5x více než norma, indikuje nepříznivou prognózu. Normální hodnoty sérových koncentrací enzymu v průběhu prvních 48 hodin od začátku symptomů infarktu myokardu vylučují. Koncentrace kreatinkinázy je obzvláště cennou indikací, protože tento enzym vykazuje vzestup po infarktu myokardu u 90 % pacientů, je-li krev odebrána ve správnou dobu. Umožňuje také ranou diagnózu, poněvadž koncentrace rostou a vrcholí přibližně v průběhu prvního dne. Koncentrace tohoto enzymu se také nezvyšují při jaterním onemocnění nebo plicním infarktu. V průběhu několika hodin od začátku bolesti dochází v infarktu myokardu také ke zvýšení počtu bílých krvinek v krvi. Vrchol činí obvykle 12000-15000 buněk/ μ l a obvykle se vrací k normálu během týdne. Tento vzestup je pravděpodobně odpovědí na zátěž a na tkáňovou nekrózu.

11.3 Revmatická nemoc srdce

Revmatická horečka je zánětlivá nemoc postihující hlavně srdce, klouby, centrální nervový systém a kůži. Je důsledkem angin vyvolaných β -hemolytickými streptokoky skupiny A. Postihuje nejčastěji mladistvé ve věku 5 - 14 roků a může zanechat vážnou a chronickou dysfunkci srdce.

Hlavními příznaky revmatické horečky jsou **arthritis** (zánět kloubů), **carditis** (zánět postihující endokard, myokard nebo perikard), **chorea** (nepravidelné křečovitě mimovolní pohyby končetin a obličejových svalů), podkožní uzlíky a kožní erytém (zánětlivé zarudnutí). Symptomy karditidy jsou bolest na hrudníku, únava, kašel a dyspnoe. Dalšími pomocnými příznaky revmatické horečky jsou bolesti kloubů, horečka, leukocytóza a zvýšená sedimentační rychlost. Pozitivní výsledek kultivace z hrdla a zvýšený titr **antistreptolyzinu O** (ASLO) potvrzují streptokokovou infekci. Titr ASLO je ukazatelem hladiny protilátek, které tělo vytváří proti toxinu zvanému streptolysin O, produkovanému mikroboem.

Nejzávažnějším důsledkem revmatické horečky je postižení srdečních chlopní, nejčastěji chlopně dvojčípé (mitrální). Pravděpodobně jde o autoimunitní mechanismus, při němž protilátky vytvářené proti vlastnímu organizmu atakují tkáň srdečních chlopní. Důsledkem revmatické horečky je ztlustění a ztuhnutí cípů mitrální chlopně a zkrácení jejích šlašin. Celkovým důsledkem je neúplné uzavírání chlopně, které umožňuje zpětný tok krve do levé předsíně (tzv. **mitrální regurgitace**), nebo **mitrální stenóza**, zúžení průsvitu chlopně, které omezuje krevní tok z levé předsíně do levé komory. Takto vznikající mechanické přetížení srdce může časem vést k jeho selhání.

Vzniku revmatické horečky zabráňuje včasná a důkladná antibiotická léčba streptokokových infekcí. U pacientů, kteří mají již diagnostikovanou chlopně vadu nebo vrozeně deformovanou chlopně zvýšeně náchylné k infekci mikroorganismy, jako je *Streptococcus viridans* nebo *Staphylococcus epidermidis*, se podávají antibiotika jako profylaxe proti **subakutní bakteriální endokarditidě**. Tyto mikroby se mohou dostat do krevního oběhu během takových zákroků, jako je extrakce zubů, a kolonizovat poškozenou chlopně.

11.4 Srdeční nedostatečnost

Srdeční nedostatečnost (nebo v pokročilém stádiu srdeční selhání) je stav, ve kterém srdce není schopno vypuzovat krev v míře dostačující metabolickým potřebám těla (= pokles srdečního výdeje), a to při normálních plicních tlacích. Může se vyvinout jak akutně (infarkt myokardu, srdeční vada, plicní embolie, pneumotorax), tak chronicky. Z patofyziologického hlediska nás bude zajímat především chronická srdeční nedostatečnost. Z klinického hlediska je srdeční nedostatečnost **syndrom**, ve kterém je komorová dysfunkce provázena sníženou schopností fyzické zátěže, syndrom sestávající z dušnosti, venostatického edému, zvětšených jater, překrvených hrdelnic a plicních chrůpků. K srdeční nedostatečnosti vede řada mechanismů, které jsou důsledkem různých primárních onemocnění, které ale ve fázi srdečního selhání mají již do značné míry společný obraz. Jsou to: (a) onemocnění myokardu, (b) tlakové nebo objemové přetížení srdce, (c) mechanické omezení plnění komor nebo (d) onemocnění, která zvyšují nároky na srdeční práci. Probereme tyto příčiny podrobněji.

11.4.1 Nemoci myokardu

Do této skupiny patří ischemická choroba srdeční, která snižuje kontraktilitu myokardu (viz výše). Dále tato skupina obsahuje **kardiomyopatie**, což jsou primární patologické procesy v srdečním svalu bez známé etiologie (obr. 11.5) a rovněž **myocarditis** (zánět srdečního svalu), která je někdy „idiopatická“ (tj. z neznámé příčiny), jindy způsobená infekcí (např. boreliózou). V závislosti na rozsahu postižení může myokarditida vést k poruchám srdečního rytmu a přivodit srdeční selhání.

Kardiomyopatie

Rozlišujeme **hypertrofickou** kardiomyopatii jako stav, ve kterém nacházíme ztlustěnou stěnu levé komory a septum (mezikomorovou přepážku), zmenšenou dutinu levé komory a často obstrukci výtoku krve z levé komory. Příčina je neznámá, v některých případech je pravděpodobně genetické povahy. **Dilatující** kardiomyopatie je nemoc, u níž jsou komory zvětšeny při snížené kontraktilitě. Tento stav je způsoben řadou toxických a infekčních (virových) vlivů, také alkoholizmem. **Restrikční** kardiomyopatie je charakterizována abnormálně tuhými komorami, což ztěžuje nebo omezuje

jejich diastolické plnění; komory si však zachovávají normální velikost a systolickou funkci. Příčinou může být infiltrace komorových stěn glykogenem, amyloidem nebo fibrózní vazivovou tkání.

11.4.2 Tlakové a objemové přetížení srdce

Zvýšený tlak nebo objem srdečních dutin může postupně vyvolat nebo urychlit srdeční selhání. **Plicní embolizmus**, tj. uzávěr plicní tepny nebo jejích větví, způsobený sraženinou nebo jiným cizím tělesem transportovaným krevním proudem, způsobuje mechanickým ucpáním zvýšený odpor plicních tepen a tak i zvýšený tlak v pravé komoře.

Systémová hypertenze ve velkém oběhu zvyšuje nároky na práci levé komory. **Plicní hypertenze**, vyvíjející se jako důsledek proliferace (množení) buněk, ztlustění stěn plicních cév a zvýšeného odporu krevního toku v plicích, vede k hypertrofii pravé komory. **Cor pulmonale** je zvětšení pravé poloviny srdce v odpověď na plicní hypertenzi, která nebyla způsobena selháním levé komory nebo vrozenými vadami. Příčinami plicní hypertenze u cor pulmonale jsou plicní nemoci, embolizace do plic, nedostatečnost dýchacích pohybů a neuromuskulární dysfunkce (viz dále kapitola Patofyziologie dýchacího systému). Při těchto stavech jde (1) o obstrukci nebo destrukci plicních cév nebo (2) o hypoxémii (nízkou oxygenaci arteriální krve), která je důležitým podnětem pro plicní vazokonstrikci.

Vrozené nebo získané **srdeční vady** (viz níže) mohou způsobit jak tlakové, tak objemové přetížení srdce. Poškození chlopní vede k **regurgitaci** (zpětný tok krve) nebo **stenóze** (zúžení v místě chlopně) a vyvolává objemové respektive tlakové přetížení. Mitrální regurgitace je důsledkem nedomykavosti mitrální chlopně, která umožňuje během systoly zpětný tok krve z levé komory do levé předšíně. Tuhost a zkrácení cípu chlopně mohou být důsledkem vrozené vady nebo **revmatické nemoci srdce**. Důsledkem je zvýšený nárok na levou předšín a levou komoru, obě dutiny dilatují a hypertrofují. Stenóza a koarktace aorty (vrozené „stlačení“ v průběhu aorty, obvykle pod odstupem levé podklíčkové tepny) způsobují patologické zvýšení „dotížení“ levé komory, tj. její tlakové přetížení (obr. 11.6). Stenóza plicnice může být vrozená, nebo být důsledkem revmatické nemoci srdce; způsobuje tlakové přetížení pravé komory (obr. 11.7).

Mechanická omezení plnění komor

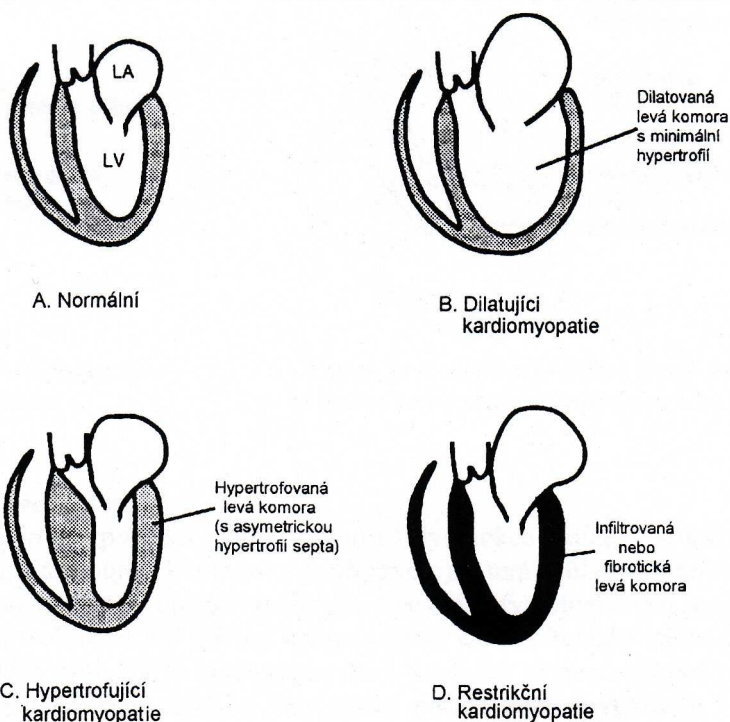
Konstriktivní perikarditida je druhem zánětu postihujícího perikard. Fibróza vznikající v důsledku zánětu způsobuje, že perikardiální vak tuhne a překáží plnění komor v diastole. Dalším příkladem je **srdeční tamponáda**. Při ní se plní perikardiální vak tekutinou, často v důsledku tzv. disekujícího aneuryzmatu. Nahromadění tekutiny v perikardu stlačuje srdce a omezuje plnění komor.

11.4.3 Mechanická omezení plnění komor

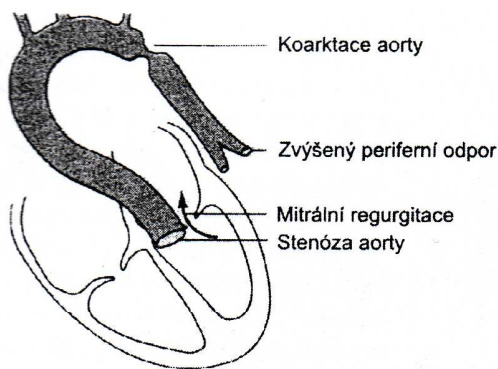
Konstriktivní perikarditida je druhem zánětu postihujícího perikard. Fibróza vznikající v důsledku zánětu způsobuje, že perikardiální vak tuhne a překáží plnění komor v diastole. Dalším příkladem je **srdeční tamponáda**. Při ní se plní perikardiální vak tekutinou, často v důsledku tzv. disekujícího aneuryzmatu. Nahromadění tekutiny v perikardu stlačuje srdce a omezuje plnění komor.

11.4.4 Zvýšená spotřeba kyslíku

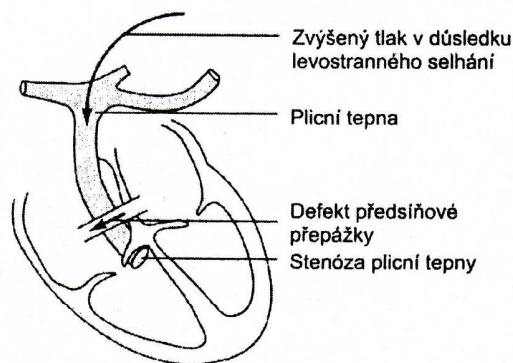
Hypertyreoidizmus zvyšuje zátěž srdce v důsledku nadbytku hormonu tyroxinu. Ten zvyšuje sílu srdečních kontrakcí a tedy požadavky na kyslík. Anémie různého typu vedou k nedostatečné dodávce kyslíku do tkání. Aby se pokryla spotřeba kyslíku v těle, je pak vyžadován zvýšený srdeční výdej; to může přispívat k selhání již nemocného srdce.



Obrázek 11.5. Typy kardiomyopatií. LA = levá předšín, LV = levá komora.



Obrázek 11.6. Příčiny přetížení levé komory, které mohou vést k levostrannému selhání.



Obrázek 11.7. Příčiny přetížení pravé komory, které mohou vést k pravostrannému selhání.

Odpověď srdce – snaha udržet srdeční výdej

Z výše uvedených příčin se zpočátku vyvíjí komorová dysfunkce (snížený srdeční výdej a snížená kontraktilita myokardu, nastupující kongesce, tj. překrvení), která může postupně přejít do manifestního selhání. Než se však tak stane, uplatní se několik více méně fyziologických mechanismů, jejichž úkolem je srdeční nedostatečnost a její příčiny kompenzovat. Časem bohužel začnou tyto mechanismy spíše škodit, poněvadž si vynucují na myokardu výkon, který ten už není schopen podávat.

V důsledku volumového přetížení dochází ke vzrůstu **poddajnosti myokardu** a tak i ke zvětšení srdce. Fyziologická výhoda této odpovědi je založena na Frank-Starlingově zákoně, který konstatuje, že pasivně rozepnutá vlákna myokardu mají zvýšenou sílu kontrakce. Při nadměrném napětí se však síla kontrakce snižuje a u chronicky zvětšeného srdce je funkce myokardu často snížena. Nevýhodou takto zvětšeného srdce je, že k dosažení nezbytného systolického tlaku se musí vyvinout větší napětí ve stěnách myokardu. Podle Laplaceova zákona¹⁴ se napětí nezbytné k vytvoření daného tlaku zvyšuje úměrně k průměru dutin. Zvětšená komora tedy vyžaduje vynaložení větší energie k ejejci krve.

Dalším mechanismem je **hypertrofie** - ztlustění svalové stěny srdce zvětšením velikosti svařových vláken. Je to charakteristická odpověď na zvýšený tlak, ke které dochází, je-li přítomna nějaká překážka v odtoku krve. V jistých mezích hypertrofie zlepšuje čerpací schopnost srdce, i když nakonec může dojít k poklesu kontrakční síly myokardu v důsledku nedostatečného zásobování krví, které zůstává za zvětšenou svalovou masou.

Další z odpovědí na pokračující srdeční selhání je **humorální odpověď** (vylučování hormonů), které má celou řadu účinků. Obvykle dochází ke vzestupu koncentrace cirkulujícího **adrenalinu** a **noradrenalinu**, které srdeční činnost stimulují. Dále dochází k aktivaci **renin-angiotensin-aldosteronového systému**. Angiotensin způsobuje vazokonstrikci a aldosteron přispívá k retenci sodíku (zadržování v těle). Zvýšený cirkulující **vazopresin (ADH)** přispívá k vytvoření edému, ačkoliv není jasné, jestli je to v důsledku účinku hormonu na ledviny, nebo v důsledku vazokonstrikce.

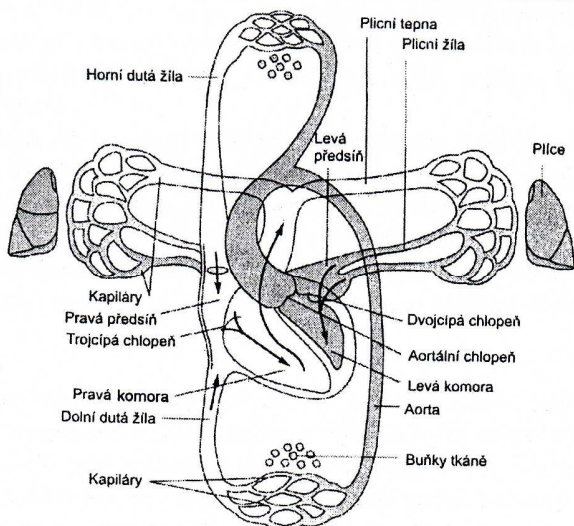
Dvě odpovědi zvyšují **dostupnost kyslíku a oxygenaci tělesných tkání**: roste množství 2, 3-bisfosfoglycerátu v erythrocytech, což podporuje disociaci kyslíku a hemoglobinu a tedy odevzdávání kyslíku periferním tkáním. Zvedne-li se u srdečního selhání tlak v plicních vénách, zkratuje se tok krve v plicích přes horní laloky. Mechanismus není jasný, výsledkem však je, že krv se vede do lépe ventilovaných laloků a lépe se okysličuje.

Projevy srdečního selhání

Zpočátku se může srdeční selhání přednostně týkat jen jedné strany srdce, ale s postupující nemocí jsou postiženy obě strany (obr. 11.8 ukazuje anatomické souvislosti, které je třeba mít při studiu dalšího textu na paměti). Při **levostranném selhání** převládají účinky v plicích. S tím, jak levá

¹⁴ Laplaceův zákon: $\sigma = \frac{P \cdot r}{h}$, kde σ = napětí ve stěně, P = nitrokomorový tlak, r = poloměr srdeční komory a h = tloušťka stěny komory.

komora postupně ztrácí schopnost vypuzovat s každou kontrakcí nezbytný objem krve, hromadí se krev v levé předsiní i v žilním a kapilárním systému plic. **Kongescce v plicní vaskulatuře** je způsobena zvýšeným hydrostatickým tlakem, což je síla podporující prosakování tekutiny do plicního intersticia (vazivové „kostry“ plic obklopující cévy, alveoly a bronchiální strom) a do alveolů. Důsledkem je **plicní edém**, ztuhlost plíce a dechové potíže. Objevuje se dyspnoe (pocit dechové nedostatečnosti) a ortopnoe (pocit dechové nedostatečnosti vleže). Typický je suchý kašel, u těžkého plicního edému se objevuje růžové zpěněné sputum. V důsledku zvýšeného hydrostatického tlaku v plicních kapilárách se také může hromadit tekutina mezi oběma listy pohrudnice. Dalším plicním projevem jsou fonendoskopem slyšitelné chrůpky a pískoty. Jejich přesný mechanismus není znám, ale je-li plicní překrvení vážné, dochází k bronchospazmu („asthma cardiale“), zužujícím dýchací cesty a přispívajícím tak ke vzniku těchto patologických plicních zvuků. U jednostranného selhání se také často objevuje kardiomegalie neboli přítomnost „obrovského“ srdce, hlavně v důsledku dilatace levé komory.



Obrázek 11.8. Srdeční selhání s překrváním způsobuje zpětný tlak před jednou nebo oběma komorami.

Primárním účinkem **pravostranného srdečního selhání** je zvýšený systémový žilní tlak; projevy pravostranného selhání jsou tedy spojeny se **systémovou kongescí** (překrváním ve velkém oběhu). Projevem jsou rozšířené jugulární žíly na hrdle a zvětšená hmatná játra (**hepatomegalie**). Na počátku vzniku edému stojí relativní pokles cirkulujícího krevního objemu v arteriálním řečišti v důsledku selhání (= poklesu srdečního výdeje), který stimuluje uvolnění reninu z ledvin s následujícím vzestupem angiotensinu a aldosteronu; aldosteron pak vyvolá retenci sodíku a vody¹⁵.

¹⁵ Srdeční selhání způsobuje často (ale ne vždy!) retenci soli a vody s následným periferním edémem (tzv. **kongestivní srdeční selhání**, KSS). KSS je charakterizováno sníženým srdečním výdejem a kongescí před oběma komorami, tj. předsiníovou, plicní a systémově venózní kongescí. Problém kongescce je zhoršován retencí tekutin a soli. Za těchto okolností by se dalo očekávat, že se uvedou do chodu fyziologické reakce, které podporují vylučování tekutin. U KSS je však normální vztah mezi tlakem a volem porušen. Mechanizmy poruchy by mohly zahrnovat tyto složky: (a) chronické roztažení myokardu u KSS asi změni senzitivitu předsiníových neuroreceptorů vůči roztažení a naruší tak normální nervový vliv na uvolňování diuretického hormonu a řízení glomerulární filtrační rychlosti sympatikem; (b) renin-angiotensin-aldosteronový systém převládne nad vlivem atriálního natriuretického faktoru (ANF) na exkreci tekutin a sodíku. U KSS sice pozorujeme zvýšenou koncentraci cirkulujícího ANF, který podporuje exkreci vody a sodíku, ale opačné efekty převažují. Snížený srdeční výdej má za následek snížený tok krve do ledvin, což dále vede k poklesu glomerulární filtrace a také vyvolává uvolňování reninu.

Edém u KSS je dokladem zadržování vody a zvýšeného systémového venózního tlaku. Kongescce venózního systému zvyšuje hydrostatický tlak a podporuje výtok tekutiny do intersticiálního prostoru. V raných stádiích srdečního selhání může být srdeční výdej nedostatečný jen vzhledem k námaze, což vyvolává odpověď sympatikem ve smyslu redistribuce krevního toku tak, aby vyhověl požadavkům svalstva. Dochází k přechodné retenci sodíku a tekutin za účelem zlepšit srdeční výdej. Jakmile však nemoc pokračuje, poklesá tok krve do ledvin jako důsledek redistribuce krve pro mozky a svaly. Důsledkem je pokles glomerulární filtrační rychlosti a výrazná reabsorpce sodného iontu a tekutin. Jestliže retence tekutin zlepšit srdeční výdej, přestanou se sodné ionty a voda zadržovat a obnoví se sodíková rovnováha, ale při vyšším objemu. V tomto stavu je však hospodaření se sodíkem abnormální, takže vysoký příjem soli v potravě vede k retenci.

V konečné fázi selhání je srdeční výdej nedostatečný dokonce i v klidu; dostavuje se periferní vazokonstrikce, snížená perfuze ledviny a výrazná retence jak sodíku, tak vody. Koncentrace sodných iontů v séru pozorovaná u pacientů s KSS může být v normálním rozmezí. I když je totiž celkově zvýšeno celkové množství sodíku v těle, je v rovnováze se zvýšeným objemem. Koncentrace Na v séru může být dokonce v důsledku diluce (ADH) i snížena. Zdá se, že zvýšená reabsorpce sodíkových iontů nemusí vést ke zřetelnému zvýšení sekrece iontů draselných. Velká část reabsorpce sodíkových iontů probíhá v proximálním tubulu; zvýší-li se, poklesne přísun sodíkových iontů do distálního tubulu, kde dochází normálně k výměně K⁺ a Na⁺. V důsledku toho nemusí dojít ke zvýšení exkreci draselných iontů do moče.

U KSS dochází k pleurálnímu výpotku, tzn. nahromadění tekutiny mezi parietálním a viscerálním listem pleury. Normálně je ztráta tekutiny ze systémových kapilár parietální pleury vyrovnávána reabsorpí do plicních kapilár viscerální pleury. U KSS je však zvýšený hydrostatický tlak v plicních cévách, což omezuje reabsorpci; v pleurálním prostoru se tudíž hromadí tekutina.

Zvýšený krevní objem bohužel dále zatěžuje selhávající srdce, způsobuje vzrůst hydrostatického tlaku a odtok tekutiny do intersticia. Vznikající otok lze nejprve pozorovat na dolních končetinách. **Nokturie** (časté močení v noci), která se objevuje časně u srdečního selhání, je výsledkem redistribuce edematózní tekutiny, když se nemocný položí. Následující vzestup krevního objemu vede k vzestupu glomerulární filtrace a zvýšené tvorbě moče.

Ke všeobecným projevům srdečního selhání patří srdeční **arytmie**. Tachykardie je charakteristická a je zčásti výsledkem zvýšené aktivity sympatiku. Jsou přítomny známky nedostatečné perfuze kůže a kosterního svalstva, neboť krev je odváděna do důležitějších oblastí, jako je mozek a srdce. Kůže je chladná, bledá, někdy **cyanotická** (namodralé zbarvení v důsledku nedostatku kyslíku). Může být přítomen mírný vzestup teploty. Jak chronické selhání srdce pokračuje, dostávají se symptomy nedostatečného prokrvení mozku, zahrnující zmatenost, nespavost a sníženou hladinu vědomí.

Diagnóza a terapie srdečního selhání

Diagnóza srdečního selhání se mj. opírá o rtg snímek plic (tvar a velikost srdce), elektrokardiografii, echokardiografii (vyšetření ultrazvukem, zobrazující vnitřní srdeční struktury a toky krve), angiografii (kontrastní látky vstříknuté do cév zobrazují pomocí rtg toky krve). Do cév mohou být aplikovány i radioaktivní izotopy a gama-kamerou zachycovány vyzařované paprsky gama. Krevní tlak a krevní plyny se měří pomocí katétru zavedeného podklíčkovou žilou do srdce (Swan-Ganzův katétr).

Léčba srdečního selhání se snaží ovlivnit vyvolávající faktory, jako je hypertenze a nemoci chlopní. Medikamentózní léčba má podpořit čerpací aktivitu srdce a další opatření se snaží snížit pracovní zátěž srdce: tělesný klid, vazodilatační látky, léčba obezity. Třetí složkou léčby je omezení rence sodíku a vody dietetickými opatřeními a pomocí diuretik.

11.5 Vrozené srdeční vady

Asi u jednoho procenta všech živě narozených dětí vedl abnormální embryonální vývoj ke kardiovaskulárním malformacím (znetvořeninám). Tyto strukturální defekty způsobují abnormální směr krevních toků v srdci, což má značné funkční důsledky. K léčbě těchto poruch je často nezbytný chirurgický zásah.

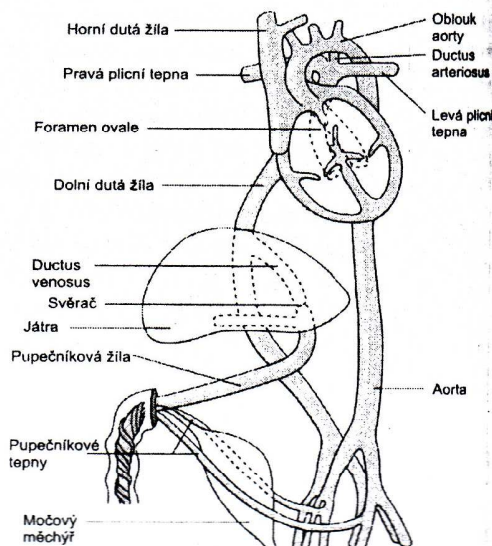
Fetální cirkulace

Rozdíl mezi fetální (během vývoje plodu) a postnatální (po narození) cirkulací vyplývá z rozdílných míst oxygenace krve. Fetální cirkulace (obr. 11.9) obchází z větší části jak játra, tak plíce. Ductus venosus přivádí krev z placenty do dolní duté žíly a do pravé předsině. Krev z pravé předsině může (1) projít mezipředsíňovým otvorem zv. **foramen ovale** do levé předsině nebo (2) jít do pravé komory, (3) do plicní tepny a (4) do aorty cestou **ductus arteriosus**. Krev se pak vrací do placenty cestou umbilikálních tepen.

Po porodu dochází k dramatickým změnám v cirkulaci (obr. 11.10). Plicní odpor vůči krevnímu toku náhle poklesne, foramen ovale, ductus venosus a ductus arteriosus se po porodu kontrahují nebo uzavírají. Ustavuje se tak postnatální typ cirkulace, tj. z pravé komory přes plicní arterii do plic a návrat do levé poloviny srdce z plic plicními věnami.

11.5.1 Přetrvávající ductus arteriosus

Neuzavřený ductus arteriosus vede krev z rozvětvení plicní arterie přímo do aorty. Normálně se ductus arteriosus funkčně uzavírá během 24 hod. po porodu a anatomicky obliteruje během 2 měsíců. Přetrvávající ductus arteriosus (**ductus arteriosus patens**, dále jen DAP) je výsledkem poruchy tohoto uzavíracího procesu. DAP se nejčastěji objevuje u

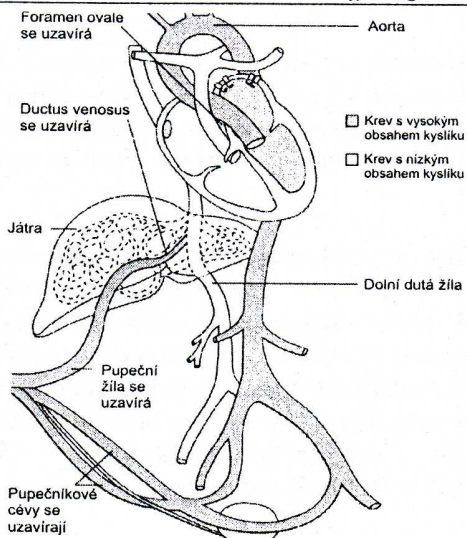


Obrázek 11.9. Fetální cirkulace.

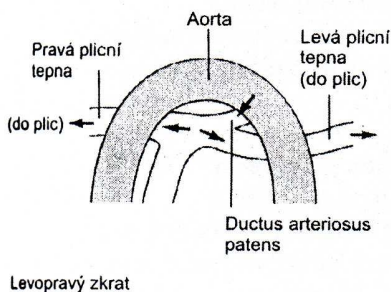
ženského pohlaví, u zarděnek matky během těhotenství, u nedonošenců a při porodech ve velké nadmořské výšce. Je-li defekt velký a odpor v plicních cévách minimální (vysoký fetální plicní cévní odpor po porodu fyziologicky rychle klesá), dochází k **levopravému zkratu** (obr. 11.11 nahoře). Krev proudí z aorty do plicní arterie a odtud do plic. Výsledkem je zvýšený objem krve ve vaskulatuře plic a v důsledku toho zvýšený objem vracející se do levé poloviny srdce. Vyvíjí se plicní hypertenze a pracovní přetížení levé poloviny srdce s následným sehláním a poruchou tělesného růstu.

Přetrvávání popř. rozvoj plicního cévního odporu může stupeň levopravého zkratování zmenšit a tak dočasně vyvolat klamně zlepšení kardiální symptomatologie; ve skutečnosti je toto zlepšení neblahým znamením rozvoje anatomických změn v plicním cévním řečišti. Vysoký plicní cévní odpor může vést ke **zkratu pravolevému** (obr. 11.11 dole). Odkysličená krev je vedena přímo do aorty a zásobuje pak nedostatečně kyslíkem periferii těla; dolní část těla je tedy proto cyanotická. Zmnožení vazivové tkáně v prstech vede k příznaku zvanému paličkovité prsty. Plicní hypertenze může způsobit u nezralých dětí plicní edém.

Obecně se objevuje zvýšený arteriální tlak v plicích (**plicní hypertenze**) u mnoha vrozených srdečních vad a je hlavním rysem patofyziologie u DAP. Plicní hypertenze je důsledkem zvýšeného krevního toku nebo plicního odporu. Jak už bylo řečeno, plicní vaskulární odpor po porodu klesá; následně dochází ke ztenčení svalové medie plicních tepen. Dojde-li však ke zkratování krve do plic, pak tento stav během dětství brání v růstu plicních cév zásobujících aciny a zvyšuje tak odpor a tlak v plicním řečišti. Druhým faktorem v rozvoji plicní hypertenze je proliferace buněk intimy a ztlustění medie ve stěnách plicních cév; tento proces směřuje k nevratnosti.



Obrázek 11.10. Změny v cirkulaci novorozence.



Pravolevý zkrat

Obrázek 11.11. Ductus arteriosus patens. Nahoře: velký defekt vede k levopravému zkratování, krev teče přes větve pulmonální tepny z aorty do plic. Dole: Je-li odpor plicní cirkulace velký, proudí neokysličená krev z plicní tepny přímo do aorty.

11.5.2 Fallotova tetralogie

Fallotova tetralogie (dále FT) označuje stav, ve kterém se spojují 4 srdeční abnormality. Dvě základní jsou (1) defekt mezikomorového septa a (2) stenóza plicní tepny; dvě další abnormality jsou: (3) aorta nasedající na mezikomorové septum a přijímající tak krev z obou komor a (4) ztlustělá stěna pravé komory v důsledku přetížení. FT představuje 10 % všech vrozených vad srdce a je častější u mužského pohlaví; je to nejčastější příčina cyanózy po prvním roce života. Projevy FT jsou určovány stupněm obstrukce odtoku krve z pravé komory do plic. Těžká stenóza plicnice a malý až střední defekt mezikomorového septa vedou k převaze pravolevého zkratování. Plíce jsou obcházeny a důkazem nedostatečné oxygenace krve je **cyanóza**. Je-li stenóza plicnice mírnějšího stupně, je pravolevé zkratování minimální (acyanotická tetralogie).

Opakované záchvaty cyanózy vedou k metabolické acidóze (glukóza se metabolizuje za anaerobních podmínek na kyselinu mléčnou). Nedostatečná oxygenace stimuluje erythropoézu a způsobuje polycytémii; jako komplikace se objevuje trombóza mozkových cév. Hypercyanotické záchvaty jsou u FT běžnou komplikací. Typicky k nim dochází ve spojení s úzkostí a zrychlením

dechu; příčinou je náhlý pokles plicního krevního toku. Tyto epizody mohou vyústit v křeče, popřípadě i smrt.

Většina dětí postižených FT jsou buď cyanotické od porodu, nebo se jimi stanou od prvního roku. Typicky pozorujeme zpomalení růstu a vývoj paličkovitých prstů na rukou a nohou. Typická je rovněž dyspnoe při námaze, která se zmírňuje v klidu sezením v podřepu. Tendence k podřepávání napomáhá zvýšit systémový tlak, který pomáhá snížit obstrukci odtoku z pravé komory.

11.5.3 Defekt komorového septa

Defekt komorového septa je otvor v septu oddělujícím pravou a levou komoru. Malé defekty se často uzavírají spontánně během prvního roku života, větší defekty však vyvolávají vážné problémy. Defekt komorového septa je nejčastější vrozená srdeční nemoc, kterou u dětí vidíme. Je-li plicní cévní odpor normální, důsledkem tohoto stavu je levoprávé zkratování, které zvyšuje tlak v pravé komoře. Funkční důsledky nejsou škodlivé, pokud je otvor malý. V prvních několika týdnech života zvýšená plicní cévní rezistence, která je normální ve fetálním období, přetrvává a chrání před velkým levoprávým zkratem. Zkrat však postupně roste jak plicní odpor poklesá a zvýšený tlak v pravé komoře a objemové přetížení levé komory vedou společně k hypertrofii obou komor. Konečným důsledkem je srdeční selhání.

Velké defekty jsou spojeny s častými plicními infekcemi, retardací růstu a srdečním selháním v dětství. Mírné levoprávé zkraty vedou k nemožnosti vykonávat tělesnou práci a k únavě. Časem se rozvíjí plicní hypertenze (diskutovaná u DAP) a může se stát ireverzibilní. To způsobuje dyspnoe při námaze, bolest na hrudníku a může obrátit zkrat na pravolevý. To opět vede k cyanóze, paličkování prstů a polycytemii.

11.5.4 Defekt předsíňového septa

Jde o nejčastěji vrozenou srdeční vadu, se kterou se setkáváme u dospívajících a dospělých; častější je u žen. Otvor umožňuje tok krve z levé strany do pravé předsíně. Rozsah levoprávého zkratování je určen poddajností pravé komory (tj. odporem pravé komory vůči diastolickému plnění). Charakteristicky zde dochází k výraznému objemovému přetížení pravé komory; toto přetížení vede během doby k fibróze, ztlustění komorových stěn a snížení poddajnosti. Jakmile se stane pravá komora méně poddajnou, může dojít k jistému poklesu levoprávého zkratování. Celkovým důsledkem je přetížení pravé poloviny srdce a plic. Jestli se defekt chirurgicky nenapraví, vede často k těžké invaliditě a může způsobit smrt do věku čtyřicíti let.

Defekt předsíňového septa je často asymptomatický a nemusí se rozpoznat až do dospělosti. Nejčastějším steskem je dyspnoe při námaze, způsobená pravděpodobně zvýšeným krevním objemem v plicích. Výskyt plicní hypertenze roste s věkem a po 30. roce života dochází nejčastěji k srdečnímu selhání.

11.5.5 Koarktace aorty

Koarktace aorty je zúžení aorty typicky těsně pod odstupem levé podklíčkové arterie. Mužské pohlaví je postiženo koarktací dvakrát tak často jak ženské a stav nemusí být rozpoznán do dospělosti. Koarktace brání krevnímu toku a zvyšuje tlakové dotížení pravé komory. Typicky nacházíme výrazný vzestup systolického a diastolického tlaku na pažích a snížení krevního tlaku na dolních končetinách. Časem dochází k hypertrofii levé komory a závěrečně k srdečnímu selhání. Symptomy koarktace aorty jsou důsledkem hypertenze v horní polovině těla - bolest hlavy, únava, případně i mozkové krvácení. K srdečnímu selhání obvykle dochází po 40. roce života.

11.6 Náhlá smrt

Pojmem náhlá smrt označujeme neočekávané úmrtí bez předchozích příznaků či příznaků zhoršování stavu, anebo úmrtí do hodiny od jejich vzniku. Ve většině případů se jedná o **náhlou srdeční smrt**. Příčinou smrti bývá nejčastěji arytmie (obvykle fibrilace komor u ischemického či selhávajícího srdce), akutně dekompenzovaná srdeční vada či kardiomyopatie, embolie plicnice, ruptura srdce nebo disekce aorty. Z mimosrdečních příčin připadá v úvahu zástava dechového centra při otravách, vykrvácení a šok, trauma nebo udušení se polknutým předmětem.

12 PATOFYZIOLOGIE PERIFERNÍCH CÉV

A. Vašků

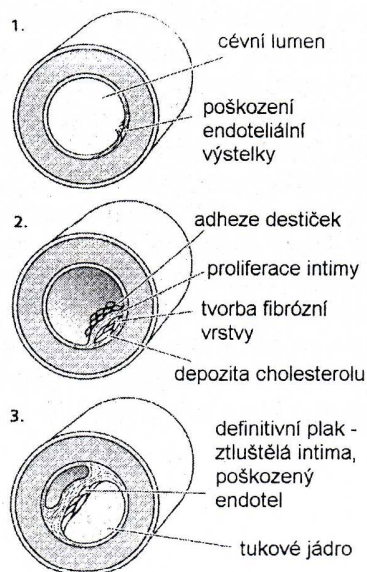
Normální morfologie a funkce cév je úzce spjata s normální funkcí buněk, které vystylají jejich lumen – endotelem. Za fyziologických podmínek **endotel** (bývá označován jako samostatný orgán, jeho hmotnost u dospělého člověka je 1,5 - 3 kg) zajišťuje několik základních funkcí: stálé „rozšíření“ cévní stěny (vazodilataci), zábranu trombocytární a leukocytární přilnavosti (adhezivitu), snahu místně rozpouštět vytvořené tromby (trombolýzu) a zábranu množení (proliferace) buněk obsažených v krvi a v cévní stěně. Tyto své funkce zajišťuje prostřednictvím produkce škály mediátorů. Endotel je ovšem vystavován četným vlivům, které jej mohou poškozovat. Jedná se zejména o hyperlipidémii, systémovou hypertenzi, hyperglykémii, oxidační stres, kouření, infekce a autoimunitní procesy. Všechny tyto vlivy mohou způsobit tzv. **endoteliální dysfunkci**. Endoteliální dysfunkce je charakterizována poruchou produkce fyziologických mediátorů, zvýšenou adhezivitou trombocytů a leukocytů, zvýšenou propustností (permeabilitou) cévní stěny, zvýšenou tendencí ke srážení krve a tvorbou molekul ovlivňujících stav cévní stěny, jako jsou **cytokiny** a **řustové faktory**.

12.1 Ateroskleróza

Nejčastějším chronickým degenerativním onemocněním cévní stěny je **ateroskleróza**, při které dochází k ukládání tukových (ale i jiných) látek do cévní stěny. Ateroskleróza se považuje za formu nespecifické reakce některých velkých cév na dlouhodobě působící patologické podněty v podstatě totožné s těmi, které způsobují endoteliální dysfunkci (snížený průtok (ischemie), toxiny (tabák a cholesterol), biologická poškození (viry), mechanický stres (hypertenze) a některé vlivy imunologické). Pokud dojde k překročení kapacity kompenzačních mechanismů v cévní stěně, které mají snahu poškozující podněty vyrovnávat, dochází k rozvoji aterosklerotického procesu a posléze jeho klinických příznaků, obvykle způsobených neadekvátním krevním zásobením (**hypoperfuzí**) postižené části krevního řečiště.

Za příčinu a první krok ve vzniku a progresi aterosklerotického procesu se považuje **endoteliální dysfunkce**. **Zánětlivá odpověď** cévní stěny, která na endoteliální dysfunkci navazuje, vede kromě jiného k přesunu hladkých svalových buněk do místa zánětu a k jejich proliferaci. Na postupném nárůstu vznikajícího aterosklerotického ložiska (především proliferujících **hladkých svalových buněk** a **změněných makrofágů-pěnových buněk**) se podílí hromadění lipoproteinů v cévní stěně. Od stadia endoteliální dysfunkce, které je definována především funkčně, tak stav přechází do stadií, která se označují jako **tukové proužky** (vyskytují se již v dětském věku, jsou uloženy v **intimě**), **fibrózní pláty** (čili **ateromy**) až po tzv. **komplikované léze** (vznikají postupným ztvárňováním fibrózních plátů, jejich **prasknutím** a následnou **trombotizací**). Postupující ateroskleróza způsobuje postupné zužování až uzavření (obliteraci) postižené cévy (obr. 12.1), při prasknutí plátu a následné trombotizaci může dojít k uzavěru akutně.

Ateroskleróza má určitou predilekční (přednostní) lokalizaci. Nejčastěji bývají postiženy **členčité tepny**, kde se rozvíjí ICHS (viz kapitola Patofyziologie srdce), **mozkové tepny** (viz kapitola Patofyziologie nervové soustavy) a **tepny dolních končetin**. Klinicky se aterosklerotické postižení dolních končetin projevuje jako **ischemická choroba dolních končetin**.



Obrázek 12.1. Tvorba aterosklerotického plátu. V důsledku endoteliální dysfunkce (různé etiologie) se nastartuje proces aterogeneze.

12.1.1 Ischemická choroba dolních končetin

Pojem chronické ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) zahrnuje různé poruchy prokrvení dolních končetin. Především jde o omezený průtok krve (ischemie) na podkladě aterosklerotických změn na cévách, které vedou k jejich zužování až k uzávěrům.

ICHDK se u nás v manifestní formě vyskytuje přibližně v počtu 1:100 obyvatel. Aterosklerotické postižení periferních tepen se často kombinuje s dalšími manifestacemi aterosklerózy, jako je ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody nebo výdutě (aneurysmata) aorty a dalších tepen. U pacientů s ICHDK vedou tato onemocnění až v 75 % případů k úmrtí. Příčinou vzniku obtíží u pacientů s ICHDK je nepoměr mezi nároky tkání na dodávku živin, především kyslíku, a omezenou schopností poškozených cév tyto nároky splňovat. V klidových podmínkách (bez fyzické námahy) může být omezený přítok krve kompenzován kolaterálním oběhem. Při svalové práci (např. při chůzi) se spotřeba kyslíku ve tkáních několikanásobně zvýší. Postižené cévy ale nejsou schopny zvýšenou poptávku po kyslíku dostatečně pokrýt, protože funkční rezerva (= schopnost zvýšit průtok při zvýšených potřebách) aterosklerotické cirkulace je nižší než u nepostižených cév. V důsledku omezené perfuze tkání se rozvíjí laktátová acidóza, která dráždí volná nervová zakončení pro bolest. Pocit bolesti v dolních končetinách si vynutí snížení pohybové aktivity, čímž klesnou metabolické nároky tkáně na energii (ATP). Laktát se postupně zpracuje, pocit bolesti v dolních končetinách ustupuje a pacient může po určité době pokračovat v započaté činnosti (chůzi). Celý proces se opakuje. Periodické střídání záchvatů bolesti s následnými vynucenými přestávkami v chůzi se označuje jako **intermitentní klaudikace**. Je typické pro II. stadium ICHDK. Jestliže dále klesá průtok krve danou oblastí, dochází postupně ke vzniku mnohočetných lokálních trombóz v důsledku poškození endotelových buněk. Prokrvení dané oblasti se dále zhoršuje a postupně se mohou vyvinout až klidové bolesti.

Podle klinického obrazu se rozlišuje několik stádií nemoci: v I. stadiu změny na tepnách nepůsobí dosud subjektivní potíže. Ve II. stadiu se objevují intermitentní klaudikace. Dobrým ukazatelem pro posouzení závažnosti postižení je maximální (bezbolestná) klaudikační vzdálenost. Zpočátku trvá bolest jen 1 - 2 minuty a je lokalizována nejčastěji do lýtka. Potíže se postupně zhoršují a do 15 let mají oboustranné postižení dolních končetin prakticky všichni pacienti. Ve III. stadiu je již přítomna klidová ischemická bolest. Objevuje se nejprve v noci a její intenzita se postupně zvyšuje. Svěšení končetiny přes okraj postele přináší dočasnou úlevu. Klidová ischemická bolest je úvodem ke kritické končetinové ischemii. Poruchy mikrocirkulace se sníženou výživou tkáně tak postupně přecházejí do posledního stadia. Ve IV. stadiu dochází ke vzniku nekrotéz (gangrén). Při infekci nekrotické tkáně - především v případě vlhké gangrény - hrozí nebezpečí celkové sepsy.

U části pacientů se již od počátečních stádií rozvíjejí cévní poruchy srdeční a mozkové cirkulace. Ischemická choroba srdeční se diagnostikuje až u 40 % pacientů s ICHDK. Základem diagnózy ICHDK je klinické vyšetření pacienta. Hodnotí se výskyt příznaků svědčících pro přítomnost rizikových faktorů (např. víčková xantelasmata, šlachové xantomy jako příznaky hyperlipoproteinemie), stav svalů postižené končetiny. Podstatné je samozřejmě vyšetření stavu cévní stěny.

V léčbě usilujeme v I. stadiu především o vyloučení rizikových faktorů aterosklerózy obecně, jako je kouření, hypertenze a hyperlipoproteinemie. Kromě farmakologické léčby, která má pozitivně ovlivnit stav cévní stěny (antioxidancia jako vitamin E) léky působící proti aktivaci krevních destiček-aspirin) je potřeba zajistit také dostatek pohybu a vhodnou dietu. Základem léčby ve II. stadiu onemocnění je pravidelný trénink (rehabilitace): chůze 2x denně po 30 minutách. Ve III. stadiu dbáme především o to, aby se pacient vyvaroval místního a celkového podchlazení. Doporučuje se pravidelná pomalá chůze. Po provedení angiografického vyšetření se zvažuje možnost roztažení zúžené cévy kážděm, případně provedení některé z rekonstrukčních cévní operací. Ordinují se léky navozující rozšíření cév. Ve IV. stadiu se již obvykle přistupuje k rekonstrukci postižených cév operačním výkonem. Po provedeném zákroku je důležité nemocného dlouhodobě sledovat a dbát na zvládnutí rizikových faktorů.

12.2 Postižení žilního systému dolních končetin

Žilní systém dolních končetin je tvořen dvěma systémy – hlubokým a povrchoým. Existence žilních chlopní zabezpečuje za normálního stavu tok krve pouze ve směru k srdci. Žilní onemocnění jsou obvykle spjata se stagnací krve v žilním systému při chronické žilní nedostatečnosti, vznikem trombózy a rozvojem místního zánětu. Tyto tři etiologické momenty se často prolínají.

Trombus, vznikající jako důsledek trombózy, je tvořen především krvinkami (destičky, leukocyty, erytrocyty) a zesíťovaným fibrínem. Výchozím bodem pro tvorbu trombózy se stávají nejčastěji místa zpomaleného toku krve (varixy, poškozené žilní chlopně, postranní žilní větve a spojky) a poškozeného endotelu (viz kapitola Patofyziologie krevního systému a srážení a obr. 10.2).

U onemocnění povrchových žil obvykle převládá zánětlivá složka, mluvíme o **tromboflebitidě**. U postižení hlubokého žilního systému hrají v důsledku anatomického uspořádání významnou aktivitu hemodynamické a koagulační faktory, hovoříme o **flebotrombóze**. O **tromboembolické nemoci** mluvíme tehdy, je-li trombóza hlubokých žil dolních končetin nebo pánevních žil komplikována embolizací, především do plicnice. Při postižení žilního systému **chronickou žilní nedostatečností** se rozvíjí až **chronický bércový vřed**.

12.2.1 Chronická žilní nedostatečnost (insuficience)

Rozumíme tím všechny stavy, které vznikají v důsledku hromadění krve ve vénách při poruchách návratu krve ze žilního systému dolních končetin do pravé srdeční síně (žilní návrat). Krev může ve venózním systému stagnovat v důsledku oslabení žilní stěny (vrozené nebo jako následek trombózy), poškození chlopní, oslabení svalové pumpy a při žilních uzávěrech. Nejzávažnější komplikací chronické žilní nedostatečnosti dolních končetin jsou chronické bércové vředy.

K tomu, aby krev proudila v několika po sobě následujících a vzájemně sladěných etážích z nohy lýtkem, podkolenní jamkou, stehnem a slabinami směrem k srdci (hluboký žilní systém) a byla zároveň odváděna také z povrchového žilního systému, je potřeba vzájemné souhry několika mechanismů. Nejvýkonnějším z nich je svalová žilní pumpa. Při kontrakci svalů dolní končetiny jsou žíly stlačovány, při relaxaci uvolňovány. Žilní chlopně fungují jako ventily, regulující objem krve a usměrňující proudění krve směrem k srdci. Při žilní nedostatečnosti jsou tyto mechanismy zpomaleny nebo narušeny, takže krev se v žilním systému dolních končetin zdržuje déle a pod vyšším tlakem. Tyto mechanismy způsobují postupně se rozvíjející otok dolních končetin s následným zánětem, vedoucím až ke sklerotizaci kůže a podkoží, ekzematizaci kůže a v nejhrošším případě až k rozvoji **bércových vředů**.

Rozlišujeme tři stupně chronické žilní nedostatečnosti (CVI). Stupeň I je charakterizován rozšířením žil do tvaru pŕlměsíce kolem kotníku a nad klenbou nohy. Kolem kotníku bývá otok. Stupeň II se projevuje zvýšenou pigmentací pokožky, otokem bérce a dermatoliposklerózou. Kůže na bércech je lesklá, zvýšeně lne k bércové fascii a nedají se na ní tvořit záhyby. Charakteristická jsou bílá atrofická ložiska velikosti mince, lokalizovaná zejména v oblasti kotníků a na hřbetu nohy, bolestivá a vzdorující terapii. Stupeň III chronické žilní nedostatečnosti se projevuje jako zhojený nebo nezhojený bércový vřed. Nejčastěji se vyskytuje v oblasti kotníku.

Bércový vřed je chronická rána, která se špatně hojí. V rámci terapie je nutné ovlivnit především příčiny chronické žilní nedostatečnosti. Místní léčbou je nutno zabránit přetrvávání zánětu, který ohrožuje končetinu rozvojem nekrózy. Lékař má na vybranou ze širokého repertoáru konzervativních i operačních léčebných metod. Základem terapie jsou kompresivní obvazy, které do jisté míry nahrazují funkci žilních chlopní, protože udržují žíly ve stlačeném stavu. Tím mírní projevy žilní nedostatečnosti. Kompresí tkáň se podporuje také resorpce v krevní mikrocirkulaci i v mizním řečišti. Kompresivní obvaz je také oporou svalstvu dolní končetiny a zlepšuje tím funkci přirozené žilně svalové pumpy, svalů i kloubů.

12.2.2 Flebitida (tromboflebitida)

Pod tímto označením se shrnují zánětlivá onemocnění cévní stěny povrchového žilního systému. Vznikají často po malém traumatu. Postihují povrchní žilní kmeny v různě dlouhých úsecích. Mohou být vyvolána přestupem zánětu z okolí, aplikací dráždivých látek do žil nebo i dlouhodobě zavedeným žilním katétre, který slouží u nemocných v nemocniční péči k aplikaci injekčních léků, speciálních roztoků, umělé výživy apod.

Zanícený úsek žíly je zarudlý, horký, bolestivý, okolí je prosáklé. Pokud se onemocnění nerozvíjí v terénu chronické žilní nedostatečnosti, nemusí být provázeno otokem končetiny. Viditelný zarudlý pruh může při zánětech velkých povrchových žil na dolních končetinách dosahovat délky až několika desítek centimetrů. Pokud zánět postihuje větší úsek žíly, mohou být přítomny i celkové příznaky, především zvýšená tělesná teplota. Onemocnění může být také komplikací některých hemato-

logických onemocnění, maligních onemocnění a pooperačních stavů. Je vždy nutné odlišit, zda se jedná o postižení povrchového žilního systému, nebo systému hlubokých žil.

Laboratorním vyšetřením se prokazuje zvýšený počet bílých krvinek, případně vyšší sedimentace. Léčba povrchových flebitid spočívá v přiložení kompresního obvazu a aplikaci medikamentů s místním nebo celkovým účinkem. Je velmi důležité, aby kompresní obvaz byl přiložen od prstů až pod koleno, eventuálně pod stehno. Po několika dnech je možné obvaz na noc sejmout, ale potom je podmínkou jeho opětovné přiložení hned ráno na lůžku na zdviženou končetinu s vyprázdněnými povrchovými žilami. Obvaz musí být pevný, prsty mohou při svěšené končetině i lehce promodrávat, ale toto zbarvení musí vymizet při chůzi. Pacient s povrchovou flebitidou nesmí ležet, ale musí co nejdříve chodit a podpořit tak proudění krve žilním systémem. Výjimkou je pouze rozsáhlá flebitida s horečnatým průběhem, ale i tak je nutné, aby pacient na lůžku prováděl ohyby v kloubech postižené končetiny. Místně se aplikují tzv. protizánětlivě působící léky (antiflogistika) v podobě mastí a gelů. U rozsáhlejších postiženích je nutné i současné podávání antibiotik. Podávají se také léky zlepšující stav žilní stěny (venofarmaka).

12.2.3 Trombóza hlubokých žil (flebotrombóza)

Flebotrombóza je tvorba trombů v oblasti hlubokých žil. Trombus v hlubokém žilním řečišti se může v důsledku hemodynamických změn v dané oblasti sám uvolnit a dále cestovat v krevním řečišti (embolizovat), což často vede k jeho zachycení v dalších částech cirkulace, např. v plicích, v mozku, v srdci. I v případě, že pacient tento stav přežije, dochází zpravidla k následnému vážnému poškození postiženého orgánu.

Za rizikové faktory trombózy hlubokých žil se považuje klasická triáda situací (viz kapitola Poruchy krevního systému a srážení) – poškození cévní stěny, hyperkoagulace a stagnace krve (obr. 12.2). S flebotrombózou se nejčastěji setkáváme v souvislosti s delší **imobilizací** (pobyt na lůžku a omezení pohyblivosti, dlouhé cesty letadlem nebo autem), aktivací srážení po chirurgickém zákroku nebo zranění v nedávné minulosti (zejména v oblasti kyčle, kotníků nebo gynekologické zákroky), zlomeninách, porodu v minulých 6 měsících nebo po léčích jako estrogény a hormonální antikoncepce. Vyšší riziko je spojeno také s některými nemocemi, jako jsou maligní tumory a stavy spojené s vyšší srážlivostí krve (vrozené a získané hyperkoagulační nemoci). Trombóza hlubokých žil se nejčastěji vyskytuje u pacientů nad 60 let věku, ale je častá i v jiných věkových kategoriích.

Charakteristickými příznaky jsou otok končetiny, bolest, cyanóza (zmodrání) končetiny, zvýšený žilní tlak a výrazná kresba povrchových žil, kterými krev obchází ucpané hluboké řečiště.

Pacient v akutním stádiu musí ležet (prevence embolizace). Podávají se léky snižující krevní srážlivost - antikoagulancia (heparin). I po odeznění akutních příznaků se pokračuje v preventivní terapii recidiv podáváním antikoagulancií 3 měsíce (v případě plicní embolie až 6 měsíců) po trombóze.

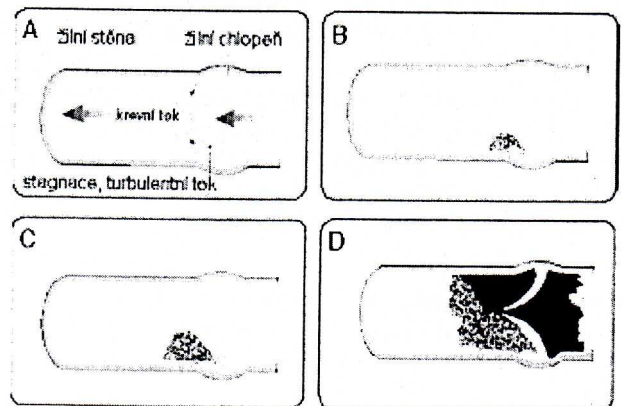
12.3 Hypertenze

Krevní tlak je určen srdečním výdejem (součin tepové frekvence a tepového objemu) a periferním cévním odporem (ovlivněn zejména poloměrem cévy). Systolický tlak je tlakové maximum v době vypuzení krve levou komorou, diastolický odpovídá období relaxace. Regulace krevního tlaku byla detailně probrána ve fyziologii.

Zvýšení krevního tlaku není nemocí samou, je to spíše projev jiného onemocnění. Podle toho rozdělujeme zvýšení krevního tlaku (hypertenzi) na primární a sekundární.

12.3.1 Sekundární hypertenze

Jako sekundární hypertenzi označujeme zvýšení tlaku u jiného známého



Obrázek 12.2. Tvorba žilního trombu. (A) v oblasti za žilními chlopněmi dochází k turbulentnímu proudění, které poškozuje endotel. Při chronické žilní nedostatečnosti může být endotel poškozen v důsledku dilatace stěny, stagnace krve nebo předchází trombotizace. (B, C) adheující destičky vytvoří primární zátku, která přeroste v definitivní trombus (D).

onemocnění. Příčinou sekundární hypertenze může být onemocnění ledvin, nejrůznější endokrinní onemocnění, hypertenze může doprovázet těhotenství, může být způsobena i některými léky apod.

12.3.2 Primární (esenciální) hypertenze

Je nejčastějším onemocněním kardiovaskulární soustavy. Nemá žádnou zjištěnou příčinu, k diagnóze dojdeme vyloučením všech možných příčin sekundární hypertenze. Výskyt esenciální hypertenze (EH) v průmyslově vyspělých zemích se pohybuje kolem 15 - 20 %, ve věkové skupině nad 60 let je postiženo již 30 - 40 % osob v populaci. Vysoký tlak představuje jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů pro vznik a rozvoj ischemické choroby srdeční, dále cévních mozkových příhod, aneurysmat aorty aj.

Patogeneze EH

EH je onemocněním s nejednotnou etiologií, je typickým příkladem multifaktoriálního onemocnění. Na vniku EH se podílí genetické faktory (multigenní typ dispozice, viz kapitola Základy genetiky) i faktory prostředí (příjem soli, aktivita, stres aj.). V počátku onemocnění se zřejmě uplatňuje vyšší sympatoadrenální aktivita, zvýšení intracelulárního kalcia a zvýšený cirkulující volum. Oběhový systém reaguje na tuto situaci v déledobém horizontu hypertrofií periferních odporových cév a změnou senzitivity baroreceptorů. Vzroste tedy periferní rezistence (a tím samozřejmě předtížení) a „přestaví“ se požadovaná hodnota krevního tlaku. Zvýšení předtížení má opět v dlouhodobé perspektivě za následek tlakové přetížení srdce a následnou hypertrofii srdečního svalu se všemi jejími konsekvencemi (viz kapitola Patofyziologie srdce). Progresi výše uvedeného procesu se snažíme zabránit včasnou a efektivní léčbou.

12.3.3 Diagnostika hypertenze

U dospělého jedince považujeme za hypertenzi hodnoty krevního tlaku (TK) větší než 140/90 mmHg (milimetrů rtuťového sloupce, dnes se často tlak měří též v kPa) prokazované aspoň u 2 ze 3 měření TK v průběhu několika týdnů. Je třeba mít na paměti, že krevní tlak v průběhu dne kolísá i u zdravého člověka podle fyzické i psychické aktivity (v noci klesá) a má tendenci stoupat v důsledku rizikových faktorů, jako je obezita, věk, kouření a nedostatek fyzické aktivity. Je nutno počítat i s tzv. „**syndromem bílého pláště**“. Někteří lidé mají v důsledku své psychické konstituce pravidelně vyšší krevní tlak, pokud jsou vyšetřeni v ambulanci lékaře. Vhodným způsobem, jak posoudit reálnou hodnotu jejich krevního tlaku, je vyšetření pomocí tzv. **ambulantního monitorování krevního tlaku** (po dobu zpravidla 24 hodin má vyšetřovaná osoba na paži upevněnu manžetu, který se střídavě nafukuje a vyfukuje, a u pasu zařízení k záznamu hodnot), které poskytuje kolem 50 vyšetření krevního tlaku v průběhu dne i noci a dobře hodnotí změny tlaku během typického denního režimu daného člověka. Pokud jsou hodnoty naměřené v ordinaci vysoké oproti takto zjištěným hodnotám, jedná se zpravidla o syndrom bílého pláště a ne o skutečnou hypertenzi.

Rozlišujeme hraniční hypertenzi s hodnotami systolického/diastolického tlaku v rozmezí 140-159/90-95 mmHg, mírnou hypertenzi 160-179/96-105 mmHg, středně těžkou 180-199/106-114 mmHg a těžkou hypertenzi se systolickým tlakem větším než 200 a diastolickým větším než 115 mmHg.

12.3.4 Léčba hypertenze

Hypertenzi je vždy potřeba léčit a hypertonika je nutno pravidelně sledovat¹⁶. V případě sekundární hypertenze je primární snaha o ovlivnění základního onemocnění, které můžeme kombinovat s medikamentózní léčbou hypertenze. Správná farmakologická léčba hypertenze má vést nejen ke

¹⁶ Kromě pravidelných kontrol krevního tlaku mezi další vyšetření u hypertonika patří základní laboratorní vyšetření (krevní sedimentace, krevní obraz, vyšetření hodnoty iontů, močoviny, kreatininu, glykemie, cholesterolu, bílkoviny a cukru v moči). Toto vyšetření se doplňuje EKG, případně rentgenovým vyšetřením srdce a plic. Pokud se v tomto vyšetření prokážou patologické nálezy, přistupuje se k podrobnějšímu vyšetření. Při podezření na vysoký tlak v důsledku onemocnění ledvin musí být ledviny vyšetřeny funkčně (kreatininová clearance), ultrazvukem, gamagrafií, případně kontrastní látkou. Velmi důležité je včasné zjištění známek zvětšení levé komory ultrazvukového vyšetření srdce. Důležité je i vyšetření očního pozadí (sítnice), které může signalizovat její vlastní poškození (retinopatie) a navíc lze usuzovat, že celý cévní systém může být dlouhodobě zvýšeným krevním tlakem již značně poškozen. Klinicky závažné je zejména postižení mozkové cirkulace (zvýšené riziko cévní mozkové příhody), koronárního řečiště (zvýšené riziko infarktu myokardu) a periferních artérií (zvýšené riziko rozvoje ischemické choroby dolních končetin).

snížení krevního tlaku, ale jejím cílem je především zabránit (případně redukovat) poškození cílových orgánů, zejména srdce, ledvin a CNS. Cílem léčby u všech pacientů je dosáhnout snížení tlaku pod hodnotu 140/90 mmHg. Tzv. nefarmakologická léčba, kterou obvykle zahajujeme léčbu lehčích forem EH, má přispět ke změně životního stylu, který je často s hypertenzí spjat (nedostatek fyzické aktivity, obezita, kouření, nadměrný přívod alkoholu, solení, stres).

Nefarmakologická léčba hypertenze je v podstatě soubor rad, jejichž dodržováním u pacienta dojde k poklesu krevního tlaku. Jinak řečeno, cílem nefarmakologické terapie je omezit vliv rizikových faktorů, které přispívají k rozvoji a progresi hypertenze. Zahnuje následující doporučení: (1) redukce tělesné hmotnosti, (2) omezení přívodu sodíku (doporučuje se omezit příjem NaCl pod 6 g/den, nepřisolovat jídla a omezit spotřebu nadměrně solených výrobků), (3) omezení příjmu alkoholu a kouření a (4) zvýšit svou fyzickou aktivitu, zejm. aerobní (běh, lyžování, plavání, kolo, turistika apod.), případně dále omezit (pokud je to možné) stresující vlivy. Nejefektivnější je v rámci nefarmakologické léčby redukce hmotnosti, která vede u většiny pacientů i k ovlivnění dalších parametrů, které se často vyskytují společně jako hyperlipidémie, inzulinové rezistence aj. (viz příslušná kapitola). Efekt omezení příjmu soli je individuální, výrazněji reagují poklesem tlaku starší osoby.

Pokud se nefarmakologickou léčbou nepodaří snížit tlak na požadovanou hodnotu, přistupujeme k medikamentózní léčbě. Při **farmakologické léčbě** se využívá léků (a jejich kombinací), které ovlivňují systémy regulující krevní tlak. Nejběžněji podávanými léky jsou: a) diuretika (snižují objem extracelulární tekutiny), b) betablokátory (ovlivňují adrenergní systém), c) ACE inhibitory (interferují s renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem), d) blokátory kalciových kanálů (blokují vstup Ca do buněk) a e) přímá vazodilatancia.

Jestliže u hypertonickeho pacienta (obvykle s těžkou hypertenzí) dojde během několika hodin nebo dní k výraznému zvýšení krevního tlaku s příznaky orgánového poškození hovoříme o **hypertenzi krizi**. Jedná se o akutní stav, který vyžaduje okamžitou hospitalizaci (buď na koronární jednotce nebo na jednotce intenzivní péče) a účinnou antihypertenzní léčbu.

13 PATOFYZIOLOGIE DÝCHACÍHO SYSTÉMU

D. Hájek

13.1 Dýchání a metabolismus

Funkce dýchacího systému má těsný vztah k metabolismu. Metabolický výkon organismu [W/kg] závisí totiž jen na spotřebě kyslíku přepočtené na jednotku hmotnosti a respiračním koeficientu RQ. Podstatou metabolismu je oxidace vodíku navázaného na uhlíkovou kostru organických sloučenin. Proto je za aerobních podmínek konečným produktem energetického metabolismu jak tuků tak i cukrů CO_2 a H_2O .

Respirační koeficient (RQ) je poměr mezi produkcí CO_2 a spotřebou O_2 . Pro glukózu má RQ hodnotu 1, pro mastné kyseliny 0,8. Lidský organismus může dosáhnout většího metabolického výkonu než odpovídá spotřebě kyslíku, ovšem jen krátkodobě, při tzv. práci na kyslíkový dluh, kdy je konečným produktem metabolismu kyselina mléčná. Z organismu může být odstraněna a dále metabolicky využita pouze za přítomnosti kyslíku. Práce na kyslíkový dluh umožňuje sice zvýšit metabolický výkon organismu bez zvýšení spotřeby kyslíku, což se projeví nízkým RQ, avšak jen po omezenou dobu. Při anaerobním metabolismu vzniká tedy metabolická acidóza způsobená nahromaděním kyseliny mléčné. Pro odstranění těchto látek je nutný kyslík. Proto se RQ po ukončení práce na kyslíkový dluh zvyšuje přechodně na hodnoty $\text{RQ} > 1$.

Spotřebu kyslíku není tedy možné, při daném metabolickém výkonu, dlouhodobě snížit. Zvýšení je však možné za některých patologických stavů, kdy dochází k poklesu účinnosti metabolismu. Oxid uhličitý ovlivňuje metabolismus především vznikem respirační acidózy při svém nadbytku v organismu resp. alkalózy při nedostatku. Vysoká hladina CO_2 v arteriální krvi (**hyperkapnie**) může mít tlumivý vliv na centrální nervový systém, včetně dechového centra.

Poruchy dýchání se dělí na poruchy dýchání na tkáňové úrovni a poruchy dýchání na úrovni plic (poruchy dýchání v užším slova smyslu). Poruchy dýchání na úrovni plic se dělí podle hlavního patofyziologického mechanismu na: a) poruchy ventilace (prostá hypoventilace, restriční ventilační poruchy, obstrukční ventilační poruchy, b) poruchy difuze a c) poruchy perfuze.

13.2 Poruchy ventilace

Ventilační poruchy charakterizuje snížená alveolární ventilace V_A , tj. snížená výměna O_2 a CO_2 mezi alveoly a zevním prostředím za časovou jednotku. **Alveolární ventilace** je dána rozdílem mezi celkovou ventilací V_T a ventilací mrtvého prostoru V_D : $V_A = V_T - V_D$. Celková ventilace je snadno měřitelná jako součin dechového objemu TV a dechové frekvence f. Charakteristické rysy jednotlivých typů ventilačních poruch lze odvodit z následujících vztahů: (1) $V_A = V_T - V_D = f * (TV - DV)$, kde DV (dead volume) je mrtvý prostor, tj. prostor nepodílející se na výměně plynů mezi zevním a vnitřním prostředím (průdušnice, průdušky a terminální průdušinky), TV (tidal volume) je dechový objem. Protože vylučování CO_2 plicemi závisí především na ventilaci (perfuze a difuze je ovlivňují jen málo), definuje se DV často jako prostor nevylučující CO_2 .

13.2.1 Prostá hypoventilace

Mívá zpravidla mimoplicní příčinu: poškození centrálního nervového systému (např. u otrav, předávkování léky a úrazů), nervosvalová onemocnění (např. myastenia gravis). Charakteristické je snížení TV a f. Na prostou hypoventilaci lze soudit ze snížené dechové frekvence a malých exkurzí hrudníku při dýchání. Závažnost hypoventilace lze snadno kvantifikovat změřením celkové minutové ventilace V_T ventilometrem. Normální nebo dokonce zvýšená V_T však alveolární hypoventilaci nevylučuje. Alveolární hypoventilace totiž může vzniknout při vysoké f a malém TV, protože se zmenšuje rozdíl $TV - DV$ (rovnice 1). Prostá hypoventilace se projevuje zpravidla hypoxémií, hyperkapnií a ventilační acidózou.

13.2.2 Obstrukční ventilační poruchy

Obstrukční ventilační poruchy vznikají zúžením dýchacích cest, které způsobí zpomalení proudění vzduchu. Typické je snížení dynamických (tj. na čase závislých) ventilačních parametrů, zejména výdechových rychlostí a poměru mezi jednovteřinovou a celkovou vitální kapacitou ($FEV_1/FEVC$). Zdravá osoba vydechne při usilovném výdechu za 1 sekundu nejméně 80 % svojí vitální kapacity ($FEV_1/FEVC > 80\%$), pacient s obstrukční ventilační poruchou potřebuje k vydechnutí svojí vitální kapacity delší čas, tedy pro něj platí $FEV_1/FEVC < 80\%$ (obr. 13.1). Jeho alveolární ventilace V_A se (dle rovnice 1) snižuje a vzniká hypoxemie.

Zúžení dýchacích cest může způsobovat další, sekundární, patofyziologické změny, a to zejména nárůst objemu vzduchu v plicích na konci výdechu (tzv. hyperinflace plic), který se projevuje nárůstem tzv. reziduálních objemů (tj. objemů, které se nevyměňují při dýchání). Nárůst reziduálních objemů zvětšuje mrtvý prostor a způsobuje tak snižování vydechování CO_2 , který se hromadí v krvi, vzniká hyperkapnie. Hyperinflace plic může způsobit i zánik interalveolárních sept. Zánikem interalveolárních sept vzniká plicní emfyzém. Snížení difuzní plochy při emfyzému způsobí snížení difuze kyslíku z alveolárního prostoru do krve. Obstrukční ventilační poruchy se tedy mohou projevovat hypoxemií s hyperkapnií a ventilační acidózou. Vliv jednotlivých obstrukčních poruch na vnitřní prostředí však podstatně ovlivňují i sekundární patofyziologické změny.

Reverzibilní (intermitentní) obstrukční ventilační porucha - asthma bronchiale

Onemocnění má buď alergický původ, nebo je obstrukce způsobena nealergickým mechanismem. **Alergické** astma je způsobeno zvýšenou dráždivostí bronchiální svaloviny, která se projevuje intermitentním (občasným) zúžením drobných dýchacích cest. Tento typ vzniká na základě změněné reaktivity na antigeny zevního prostředí, tzv. atopie (viz kapitola Poruchy imunity). Při jejím vzniku hraje podstatnou roli chronický zánět, který se podílí na vzniku hypersenzitivity. Při senzibilizaci dochází ke vzniku protilátek, které se vážou na žírné buňky. Vlastní astmatický záchvat spouští vazba antigenu na protilátky navázané na žírné buňky. To způsobí uvolnění mediátorů (histaminu, leukotrienů, bradykininu, triptázy, prostaglandinů) z žírných buněk (reakce přecitlivlosti I. typu). Mediátory zvyšují permeabilitu kapilár a kontrakci bronchiálního svalstva. Tak vzniká tzv. **bronchospasmus** a otok sliznice bronchů.

Bronchiální astma může vzniknout i bez přítomnosti atopie. Prakticky důležité je astma vznikající při podání léků zasahujících do syntézy prostaglandinů, zejména kyseliny acetylsalicylové. V patofyziologii astmatu se však uplatňuje i aktivita autonomního nervového systému, zejména zvýšená reaktivita parasympatiku. Obstrukční ventilační porucha u asthma bronchiale odeznívá buď spontánně nebo po terapii (bronchodilatancia, kortikoidy, mukolytika). Nemocný však může být ohrožen ventilačním selháním s hyperkapnií a těžkou hypoxemií.

Ireverzibilní (trvalá) obstrukční ventilační porucha - chronická obstrukční bronchopulmonální choroba (COPD)

Vzniká zpravidla jako komplikace chronické bronchitidy. Chronická bronchitida je definována v klinické praxi jen anamnesticky, dle údajů o vykašlávání. Funkční projevy chronická bronchitida totiž nemá, morfologická definice se pro praktické účely nehodí, vyžadovala by totiž bronchoskopické vyšetření.

COPD se projevuje trvalým snížením dynamických ventilačních parametrů, tíže poruchy však může kolísat, zejména vlivem exacerbací chronické bronchitidy. Etiologickými faktory COPD jsou zejména faktory zevního prostředí, především kouření a znečištění ovzduší. Z vnitřních (geneticky podmíněných) faktorů se uplatňuje poměr aktivity proteáz a antiproteáz v plicích a vlastnosti bronchiálního sekretu. Nízká hladina antiproteáz zvyšuje nebezpečí poškození interalveolárních sept a vzniku emfyzému. Geneticky podmíněný defekt α_1 -antitrypsinu u homozygotů způsobuje těžkou formu COPD s emfyzémem i bez působení dalších faktorů, u heterozygotů zesiluje negativní působení zevních faktorů, zejména kouření. Zahuštění bronchiálního sekretu se uplatňuje u **cystické fibrózy**, což je autosomálně recesivní onemocnění projevující se poruchou vylučování vody a chloridů v exokrinních žlázách.

Patofyziologické projevy COPD jsou dány, kromě bronchiální obstrukce, nárůstem mrtvého prostoru vlivem hyperinflace a poklesem difuze, který je způsoben emfyzémem. Dle převažujícího typu poruchy lze COPD rozdělit na:

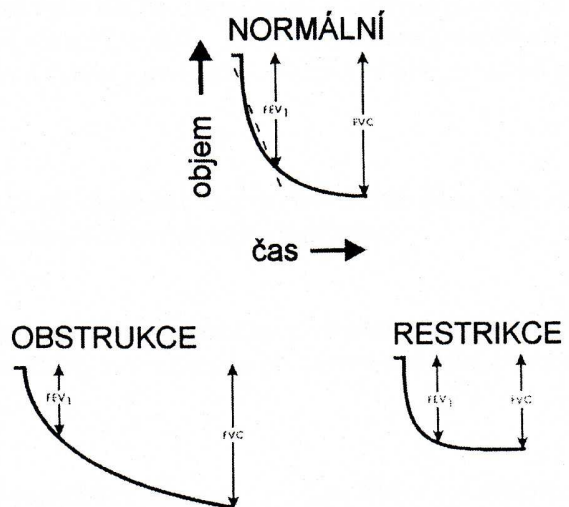
- a) typ bronchitický - tyto nemocné charakterizuje nárůst mrtvého prostoru s poruchou vylučování CO_2 . Při zhoršení chronické bronchitidy jsou ohroženi ventilačním selháním, které je provázáno výraznou hyperkapnií;
- b) typ emfyzematický - v popředí tohoto typu je snížení plochy umožňující difuzi kyslíku v plicích. Dostatečné zásobení organismu kyslíkem je u těchto nemocných možné jen při zrychleném průtoku krve plicemi. Zvýšení průtoku krve plicemi je však možné jen při nárůstu tlaku v plicnici. Příčinou nárůstu tlaku v plicnici je i narůstající odpor plicního řečiště při zmenšování jeho plochy a vazokonstrikce zachovalých arteriol vlivem hypoxie. Nemocní s plicním emfyzémem v klidu zpravidla hyperventilují, nemívají proto hyperkapnií, nehrozí jim nebezpečí ventilačního selhání, ale umírají na plicní hypertenzi.

13.2.3 Restrikční ventilační poruchy

Mohou vzniknout buď při ztrátě plicního parenchymu (např. resekčním výkonem, zánětlivou či nádorovou infiltrací) nebo jeho stlačením (např. při výpotcích v dutině hrudní, ale dosti často i při vytlačení bránic do hrudníku u extrémní obezity). Tyto procesy způsobují snížení dechového objemu. Hyperventilace zachované části plicního parenchymu dosažená zvýšením dechové frekvence zajistí, alespoň u nepřilíhš pokročilých stavů, dostatečné zásobení organismu kyslíkem, avšak za cenu zvýšeného vylučování CO_2 . Restrikční ventilační poruchy způsobují hypoxémii zpočátku námahovou, v pozdějších stádiích i klidovou s ventilační alkalózou. Spirometrický nález prokáže snížení statických ventilačních parametrů, zejména statické vitální kapacity (VC). Spirometrický nález u restrikční poruchy ukazuje obr. 13.1.

13.2.4 Smíšené ventilační poruchy

Tento typ poruch je v praxi nejčastější. Primární patologické procesy, např. chronická bronchiální obstrukce u COPD s retencí hlenu, jsou predispozicí pro vznik dalšího patologického procesu, např. bronchopneumonie. Správné posouzení typu ventilační poruchy je v pokročilých stádiích často obtížné bez znalosti dynamiky nálezu u daného nemocného a speciálních vyšetření. Spirometrické vyšetření nemusí být dostačující. Klasifikace ventilačních poruch jen na základě spirometrického vyšetření je možná jen tehdy, pokud nejsou zvýšené reziduální objemy. Např. pokročilé stadium COPD se zvýšenými reziduálními objemy a sníženou difuzí může mít normální poměr FEV_1/FEVC .



Obrázek 13.1. Křivky závislosti vydechnutého objemu na čase u normálního výdechu a obstrukční a restrikční ventilační poruchy. Sklon čárkované čáry u normální křivky odpovídá průměrné rychlosti toku vydechnutého vzduchu mezi 25 % a 75 % hodnotou usilovné vitální kapacity (FEV_{25-75}). FVC – usilovná vitální kapacita, FEV_1 – usilovný výdech za 1 sekundu.

13.3 Poruchy difuze

13.3.1 Plicní fibrózy

Snížení difuze je charakteristické pro plicní fibrózy, skupinu onemocnění která postihují plicní intersticiu, tedy struktury mezi výstelkou alveolu a endotelem plicních kapilár. V tomto prostoru dochází k patologické proliferaci vaziva. Klesá propustnost pro kyslík, nikoliv však na základě poklesu plochy, na které difuze probíhá, ale poklesu propustnosti rozhraní mezi alveolárním vzduchem a kapilární krví pro kyslík. Důsledkem je nárůst gradientu kyslíku mezi alveolárním vzduchem a kapilární krví. Postižení plicního intersticia ovlivňuje i mechanické vlastnosti plic, zejména se snižuje jejich poddajnost (compliance). Plicní fibrózy způsobují hypoxémii, zejména námahovou, a to již v počátečních stádiích, kdy bývá hyperventilace s tendencí k ventilační alkalóze. V pokročilých stádiích bývá klidová hypoxemie a hypoventilace způsobena především malými dechovými objemy při snížené poddajnosti plic.

Patofyziologie vzniku této skupiny onemocnění je někdy nejasná (tzv. idiopatická plicní fibróza), pravděpodobná je autoimunitní etiologie, vznikají dosti často při systémových onemocněních pojiva (kolagenózách, zejména u systémového lupus erythematoses). Plicní fibrózy způsobuje i křemičitý prach, dlouhodobá expozice vede ke vzniku tzv. silikózy. Tento typ plicní fibrózy je způsoben asi mechanickými vlastnostmi křemičitého prachu, který obsahuje ostré krystaly SiO_2 . Plicní fibróza může vzniknout i po ozáření, pravděpodobně na podkladě zánětlivých změn.

13.4 Poruchy perfuze

13.4.1 Plicní hypertenze

Jde o skupinu patofyziologických stavů, jejichž společným rysem je zvýšený tlak v plicnici, který vzniká jako důsledek nárůstu odporu v části cévního řečiště mezi pravou a levou srdeční komorou. Podle místa, kde dochází k nárůstu odporu se plicní hypertenze dělí na prekapilární, kapilární a postkapilární. Plicní hypertenze všech typů vede k hypertrofii a posléze někdy i selhání pravé komory.

Prekapilární plicní hypertenze

Vzniká vzácně u tzv. idiopatické plicní hypertenze. Nejčastější příčinou je **plicní embolie**, způsobená ucpaním části plicního řečiště embolem, často při zánětech hlubokého žilního systému dolních končetin provázených vznikem trombu (flebotrombózy). Plicní hypertenze u plicní embolie je způsobena převážně obstrukcí části řečiště trombem, uplatňuje se však i vazokonstrikce plicních arteriol. Plicní embolie způsobuje podstatné zvýšení frakce krve, která se dostává z pravé do levé komory, aniž je oxygenována v plicích, zvyšuje se tzv. pravolevý zkrat. Nárůst pravolevého zkratu způsobuje hypoxémii. Dráždění dýchacího centra hypoxémií způsobuje hyperventilaci, proto nebývá hyperkapnie, pokud ovšem nedojde k selhání dýchání nebo oběhu. Hypoxemie a dilatace pravostraných srdečních oddílů výrazně narušují vznik a vedení vzruchů v srdci. Proto jsou častou komplikací plicní embolie arytmie. Častý je flutter síní při enormní dilataci pravé síně. Plicní embolie je častou příčinou srdečního selhání a šoku.

Kapilární plicní hypertenze

Tento typ plicní hypertenze vzniká při destrukci kapilárního řečiště plic, např. nahromaděním vaziva u plicních fibróz nebo zánikem interalveolárních sept u emfyzému.

Postkapilární plicní hypertenze

Vzniká vzácněji při postižení plicních žil, např. zánětem se vznikem trombů. Nejvýznamnější příčinou je však **nárůst tlaku v levé síni** srdce, a to zejména při zúžení dvojčípé chlopně nebo selhávání levé komory.

13.4.2 Plicní edém

Jde o stav charakterizovaný nahromaděním tekutiny v plicích. Může být způsoben postižením plicních kapilár se zvýšením jejich permeability nebo zvýšením hydrostatického tlaku v plicních kapilárách. Primární postižení kapilár se uplatňuje zejména při „**syndromu vlhké plíce**“ (adult respiratory distress syndrom, ARDS). Jeho etiologie je komplexní, vzniká typicky u polymorbidních nemocných. Uplatňuje se asi septický stav a postižení plicního surfaktantu. Nárůst hydrostatického tlaku v plicních kapilárách je uplatňuje u **kardiálně podmíněného plicního edému**. Jde o častý stav, vzniká typicky při náhle vzniklé slabosti levé komory při infarktu myokardu, je častou komplikací stenózy dvojčípé chlopně. Tekutina se může při vzniku plicního edému hromadit jen v intrersticiu (intersticiální plicní edém), nebo pronikat i do alveolů (alveolární plicní edém). Již ve fázi intersticiálního postižení způsobuje plicní edém těžkou hypoxémií. Při jejím vzniku se uplatňuje nejen otok intersticia, ale i poškození surfaktantu a kapilár.

14 NEROVNOVÁHA VODY A ELEKTROLYTŮ

J. Vácha

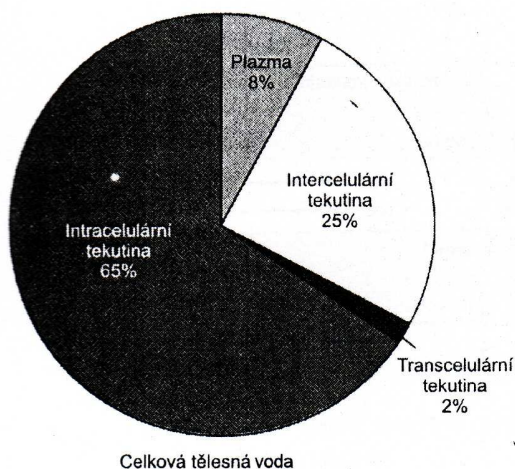
14.1 Fyziologie tělesných tekutin a elektrolytů

Celkové fungování organismu je výsledkem vhodně koordinovaných činností orgánových systémů těla. Ty jsou zase závislé na fungování obrovského množství buněk, které tvoří tkáň orgánů. Fungování buněk opět závisí na četných chemických reakcích, které probíhají v prostředí určeném vodou. Voda není jenom hlavní složkou vnitřního prostředí buněk, ale omývá také jejich vnější povrch a vyplňuje prostory mezi nimi. Není tedy těžké dojít k závěru, že podstatným požadavkem buněčné rovnováhy je, aby bylo množství a složení tělesné vody pečlivě regulováno, jak uvnitř, tak vně buněk. Pouze za předpokladu homeostazování tělesných tekutin se dá dosáhnout normálního fungování těla. Dojde-li naopak k nerovnováze v tělesných tekutinách, má to za následek nemoc popř. i smrt.

Kompartmenty tělesných tekutin

Voda představuje v průměrném organismu ženy asi 55 % tělesné hmotnosti, v mužském 65 %. Za zbytek hmotnosti odpovídá tuk a tuku prosté pevné hmoty. Všechna voda v těle (celková tělesná voda, CTV) je rozložena do 4 oddělených tekutinových kompartmentů (obr. 14.1). Největší kompartment představuje intracelulární tekutinu (ICT); je tvořen vši vodou přítomnou v buňkách těla. Zbývající tělesná voda, nacházející se mimo buňky, tvoří extracelulární tekutinu (ECT). Z celkové tělesné

vody se nachází 65 % v buňkách a 35 % v ECT. ECT sama je rozdělena do 3 subkompartmentů. Okolo 25 % CTV se nachází mezi buňkami a představuje tak mezibuněčnou tekutinu, nazývanou také intersticiální. Okolo 8 % CTV se nachází v plazmě. Částí ECT je také kompartment obsahující transcelulární tekutinu, odpovídající jeho 2 %. Transcelulární tekutina zahrnuje tekutiny v GI traktu, sekrety žláz, oko, močové cesty a dýchací cesty. Její objem je tak malý, že nemá velké důsledky pro celkovou distribuci vody, takže se obvykle při terapeutických výpočtech u případů tekutinové nerovnováhy zanedbává.



Obrázek 14.1. Relativní velikost kompartmentů tělesných tekutin vyjádřená jako procento celkové tělesné vody (CTV).

intersticiálním prostorem). Většina přesunů vody je představována fyziologickou výměnou tekutiny mezi plazmou a intersticiem; hydrostatický tlak krve žene vodu z krve do intercelulárních prostorů na arteriálním konci kapilár a osmotický tlak krve ji nasává zpět z intercelulárních prostorů na venózním konci kapilár. Tento pohyb je příkladem konvekčního toku vody. Ten znamená, že voda a všechny v ní rozpuštěné látky se spolu pohybují z plazmy do intersticiálního prostoru více méně masivním tokem (nikoliv difuzí a osmózou). O konvekční tok se jedná také, když se intersticiální voda přemísťuje do lymfatických cév, které ji vracejí do plazmy. Z hlediska tělesných kompartmentů vody je možno

lymfatické cévy považovat za nastavbu cév krevních, poněvadž lymfatické cévy vyprazdňují lymfu přímo do krve. Tělesná voda se tedy průběžně vyměňuje mezi plazmou, intersticiem, buňkami a lymfou. Podívejme se nyní na tyto přesuny tekutin z hlediska rovnováhy mezi celkovým příjmem a výdejem tekutin a elektrolytů.

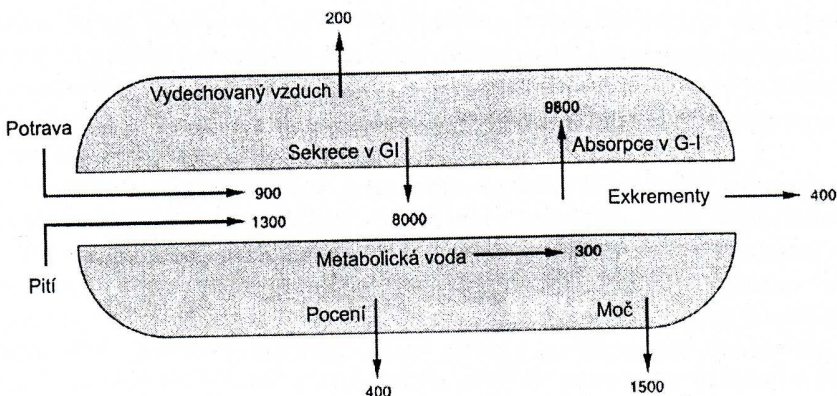
Pojem bilance

Homeostáza tekutin a elektrolytů se dá popsat z hlediska bilance mezi příjmem a výdejem do těla a z těla. Příjem a výdej se v průběhu normální činnosti mění, ale stále se musí zachovávat optimální množství vody a elektrolytů. To znamená, že je-li zvýšený příjem, je nezbytný odpovídající vze-stup výdeje, aby ho vyrovnal. Když příjem odpovídá výdeji, říkáme že je dosaženo stavu neutrální bilance, popř. o pacientovi, že je v rovnováze. Jestli příjem určité látky převyšuje její výdej, látka se hromadí a o pacientovi říkáme, že má pozitivní bilanci dané látky. Jestliže naopak příjem určité látky je nižší než její výdej, mluvíme o negativní bilanci.

Bilance vody

Za normálního, fyziologického stavu dochází k průběžným ztrátám vody. Voda se musí nahrazovat a když se příjem rovná výdeji, je dosaženo rovnováhy vody. Typická denní rovnováha příjmu a výdeje vody je přibližně 2500 ml. Celkový příjem je založen na pití 1300 ml čisté vody nebo vody v různých nápojích, okolo 900 ml je obsaženo v pevné stravě. Po vypití je voda absorbována a vstupuje do ECT. Zbývajících 300 ml příjmu je výsledkem buněčného metabolismu.

Tělo ztrácí vodu především močí, která odpovídá za denní výdej okolo 1500 ml. Dalších 400 ml se ztrácí ve výkalech a podobné množství opouští tělo kůží. Ke ztrátám kůží dochází, když se pot dostává na povrch kůže z kanálků potních žlaz a když tkáňová tekutina pomalu prosakuje na kožní povrch prostírky mezi buňkami. Zbývajících 200 ml uniká z velkého povrchu plicních alveolů a ztrácí se s vydechovanou plynovou směsí. Kromě toho se zhruba 8000 ml tekutiny, obsahující většinou vodu, denně secernuje do dutin trávicího traktu. To však nepředstavuje výdej z těla, poněvadž všechna tato tekutina se reabsorbuje v tenkém a tlustém střevě (obr. 14.2).



Obrázek 14.2. Hlavní vstupy a výstupy určující fyziologickou bilanci vody. Všechny objemy jsou v ml.

Koncentrace elektrolytů

Tělesné tekutiny jsou vodné roztoky mnoha látek – solutů. Těmito soluty jsou jednak elektroneutrální **molekuly neelektrolytů**, jednak **elektrolyty** existující v roztoku jako **ionty** – kationty a anionty uvolněné buď disociací solí a kyselin, nebo kationty vzniklé protonizací slabých bází.

Z mnoha různých druhů iontů v tělesných tekutinách jsou z hlediska fyziologie nebo vzniku patologických stavů významné jen některé. Nejdůležitějšími kationty jsou kationty sodné Na^+ , draselné K^+ , vápenaté Ca^{2+} , hořečnaté Mg^{2+} a samozřejmě vodíkové H^+ (jejichž koncentrace se vyjadřují přepočtem na hodnoty pH). Nejdůležitějšími anionty jsou anionty chloridové Cl^- , hydrogenkarbonátové HCO_3^- , fosfátové HPO_4^{2-} a H_2PO_4^- , anionty organických kyselin a bílkovin (u většiny z nich převažuje za fyziologických hodnot pH negativní náboj karboxylátových skupin).

Látkovou koncentrací solutu c se rozumí látkové množství specifikovaného solutu (nebo více solutů) v určitém objemu roztoku. Základní jednotkou je mol/l, dílčí mmol/l, $\mu\text{mol/l}$ a další. Jeden mol kterýchkoli částic látky (molekul, iontů nebo jiných částic) obsahuje vždy stejný počet částic, přibližně se rovnají Avogadrově konstantě.

Uvažujeme-li např. o roztoku chloridu sodného NaCl, který má látkovou koncentraci $c = 0,154 \text{ mol/l}$, každý litr tohoto roztoku obsahuje 154 mmol NaCl. Chlorid sodný je silným elektrolytem, stejně jako každá jiná rozpustná sůl, 154 mmol NaCl tedy disociuje na 154 mmol Na^+ a 154 mmol Cl^- . Koncentrace Na^+ v uvedeném roztoku je 154 mmol/l, stejnou hodnotu má i koncentrace Cl^- . Výraz pro látkovou koncentraci sodného iontu $c(\text{Na}^+)$ lze nahradit výrazem $[\text{Na}^+]$. Poněvadž molová hmotnost NaCl je 58,5 g/mol, hmotnostní koncentrace NaCl téhož roztoku je 58,5 g/mol \cdot 0,154 mol/l = 9,0 g/l.

Tělesné tekutiny jsou jako všechny jiné roztoky elektroneutrální, tzn. součet pozitivních elementárních nábojů všech kationtů v nich obsažených se rovná součtu záporných nábojů všech aniontů. Polyvalentní ionty (např. Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} , anion bílkoviny) se na součtu nábojů podílejí více než jedním elektrickým nábojem. Někdy se proto se u těchto polyvalentních iontů, zejména porovnávali poměrné zastoupení iontů v tělesných tekutinách, vyjadřuje jejich koncentrace v milimolech chemických ekvivalentů na litr roztoku. Chemickým ekvivalentem je v těchto případech takový zlomek iontu, který přispívá jedním elementárním nábojem. Např. chemickým ekvivalentem vápenatého iontu Ca^{2+} je polovina iontu, $\frac{1}{2}\text{Ca}^{2+}$. Je-li koncentrace ionizovaného Ca^{2+} v krevní plazmě 1,25 mmol/l, jejich podíl na kladných nábojích iontů plazmy činí 2,5 mmol ($\frac{1}{2}\text{Ca}^{2+}$) v litru. Podíl bílkovin krevní plazmy na negativních nábojích odpovídá přibližně 17 mmol/l univalentních aniontů.

Difuze

Koncentrace extracelulárních elektrolytů je táž v kompartmentu plazmy i intersticiální tekutiny, poněvadž voda se svými soluty se snadno pohybuje mezi krví a tkáňovými prostory. Jedinou významnou výjimkou jsou proteiny. Poněvadž velké plazmatické proteiny nemohou procházet stěnami kapilár tak snadno jako voda, je intersticiální koncentrace proteinů jen asi 1/15 jejich koncentrace v plazmě. U většiny elektrolytů však platí, že jakákoliv změna koncentrace v kterémkoliv oddíle ECT je rychle následována kompenzačním posunem elektrolytů mezi těmito oddíly, až se jejich koncentrace znovu vyrovnají.

Molekulární nebo iontové pohyby tohoto typu v roztoku se dějí difuzí. Časté a náhodné srážky částecek solutu a solventu vyvolávají výsledný pohyb částecek podél **koncentračního gradientu**, tj. z oblasti s vysokou koncentrací solutu do oblasti nízké koncentrace solutu, a to tak dlouho, až je dosaženo rovnováhy, tj. stejných koncentrací v obou oblastech. Ačkoliv je difuze stále přítomna, nedochází při ekvilibriu k žádné „netto“ změně koncentrace mezi oběma oblastmi, poněvadž zde není už žádný koncentrační gradient.

K pohybu skrze buněčné membrány dochází, když malé molekuly a ionty difundují přes membránové póry, když se molekuly rozpouštějí v membránových lipidech nebo když průchodu specifických iontů nebo molekul napomáhají specializované membránové transportní systémy. Poslední případ tzv. usnadněné difuze je umožněn specializovanými bílkovinnými molekulami, rozprostírajícími se napříč buněčnou membránou, tzv. nosiči a kanály. Tyto systémy přenášejí molekuly, jejichž velikost nebo jiné vlastnosti zabraňují jejich difuzi přes buněčnou membránu. Některé membránové transportní systémy mohou vyvolávat pohyb určitých iontů nebo molekul z oblasti, kde jsou v nízké koncentraci, do oblasti, ve které je jejich koncentrace vyšší. Jinými slovy, iont nebo molekula jsou tak přenášeny proti koncentračnímu gradientu. Aby se to mohlo dít, musí buňka vydávat energii. Z tohoto důvodu se takové systémy nazývají pumpami. Říkáme, že vytvářejí **aktivní transport**, v protikladu k pasivní difuzi, která nevyžaduje žádné vynakládání buněčné energie.

Na rozdíl od situace, která je mezi plazmou a intersticiální tekutinou, se koncentrace elektrolytů mezi intracelulárními a extracelulárními kompartmenty některých iontů podstatně liší (tab. 14.1). Tyto rozdíly jsou výsledkem dvou faktorů. Prvním z nich jsou charakteristiky permeability buněčné membrány. Přes její lipidovou dvojvrstvu mohou procházet prostou difuzí jen některé látky, především voda a rozpuštěné plyny jako O_2 a CO_2 . Stejně dobře difundují membránou látky rozpustné v tucích (např. NH_3), ale např. už cukry pronikají lipidovými vrstvami s těži (a proto vyžadují nosiče). Pro elektricky nabitě molekuly, např. disociované kyseliny a báze a dokonce i pro malé anorganické ionty jsou lipidové vrstvy prakticky nepropustné a jejich pasivní průchod je podmíněn přítomností specializovaných nosičů a kanálů. Druhým faktorem je činnost iontových pump v buněčné membráně. Pumpy vyvolávají a udržují složení intracelulární tekutiny; např. pumpa zvaná Na^+/K^+ -ATPáza způsobuje, že vnitřek buňky má mnohem vyšší koncentraci K^+ a mnohem nižší koncentraci Na^+ než ECT.

Tabulka 14.1. Koncentrace některých iontů v intracelulární a extracelulární tekutině (mmol/l, u dihydrogenfosfátu mmol($\frac{1}{2}$ HPO $_4^{2-}$)/l).

IONT	ICT	ECT
sodík	10	147
draslík	140	4
chlorid	4	114
hydrogenkarbonát	10	30
dihydrogenfosfát	100	2

lutů v roztoku, ať již je druh částic nebo jejich velikost jakékoli. Koncentraci částic lze vyjádřit jako látkovou koncentraci v molech nebo častěji v milimolech na litr roztoku. Tato veličina se nazývá osmolární koncentrace (též **osmolarita**, někdy i s jednotkou osmol/l příp. mosmol/l). Lze ji získat sečtením látkových koncentrací všech neelektrolytů a všech jednotlivých iontů v roztoku. Podstatně přesnější je veličina, kterou lze získat změřením některé z koligativních vlastností roztoku, **osmolalita** – celková aktivita částic v roztoku vztažená ne na objem, ale na hmotnost rozpouštědla, u vodných roztoků vody; jednotkou je zpravidla mmol/kg H $_2$ O.

U neelektrolytů se látková koncentrace solutu rovná osmolární koncentraci, u silných elektrolytů je nutno látkovou koncentraci sloučeniny vynásobit počtem iontů, na které v roztoku disociuje. Např. osmolární koncentrace roztoku NaCl o látkové koncentraci NaCl 154 mmol/l je rovna 308 mmol/l. Osmolalita téhož roztoku je přibližně 290 mmol/kg H $_2$ O. Stejnou hodnotu osmolality má krevní plazma, uvedený roztok NaCl je tedy izotonický s krevní plazmou.

Význam osmolality pro vyjádření koncentrace roztoku je v jejím důraze na počet částic. Osmolalita závisí jen na počtu částic a ne na jejich velikosti. To znamená, že z jednoho gramu vysokomolekulárního proteinu obsahujícího málo částic je mnohem menší osmotický efekt, než z 1 g materiálu o nízké molekulární váze, který obsahuje částic mnoho. U osmózy se voda pohybuje z oblasti o nízké osmolalitě (nízká celková koncentrace částic solutu nebo vysoká koncentrace vody) do oblasti vyšší osmolality (vyšší celková koncentrace částic solutu nebo nižší koncentrace vody).

Za normálních podmínek mají intracelulární a extracelulární kompartmenty stejnou osmolalitu, i když koncentrace určitých iontů se mohou na obou stranách buněčné membrány silně lišit. V tomto případě říkáme, že tyto dva roztoky jsou izotonické. Má-li ECT vyšší osmolalitu než je uvnitř buněk, označuje se ECT za hypertonickou vůči intracelulární tekutině. Je-li osmolalita ECT menší než osmolalita intracelulární tekutiny, označuje se ECT jako hypotonická ve srovnání s intracelulární tekutinou. Je dobře si uvědomit, že pojem osmolality umožňuje vyjádření celkové koncentrace solutu v absolutních jednotkách, zatímco termíny hypertonický a hypo-

osmóza

Osmóza je prostup vody polopropustnou membránou, pokud roztoky oddělené membránou vykazují rozdílný osmotický tlak. Plazmatická membrána buněk se svou selektivní propustností polopropustným membránám dosti podobá – voda prostupuje membránou poměrně volně (usnadněnou difuzí prostřednictvím akvaporinů), nejvýznamnější kationty dosti omezeně.

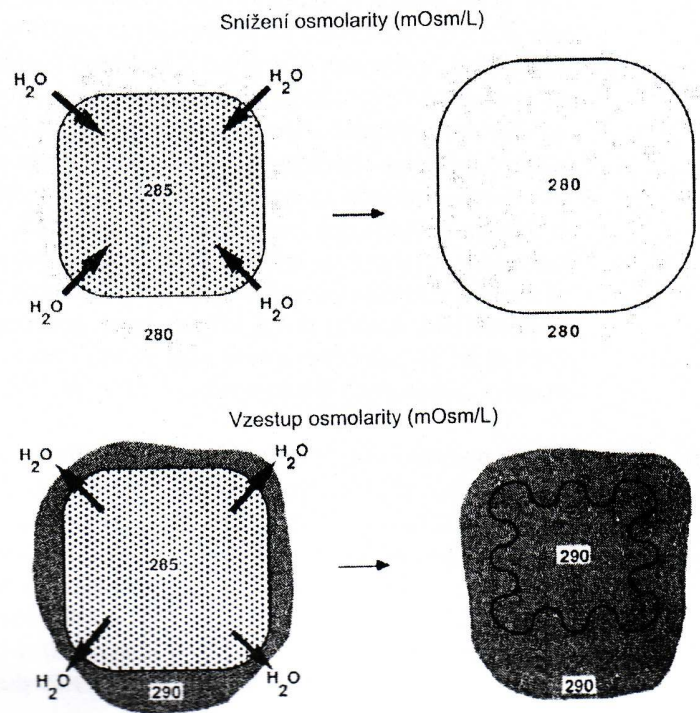
Osmóza závisí na rozdílu osmotického tlaku tekutin na obou stranách plazmatické membrány. Osmotický tlak roztoku je jednou z koligativních vlastností roztoků, které jsou určeny koncentrací (přesněji aktivitou) částic všech so-

lutů v roztoku, ať již je druh částic nebo jejich velikost jakékoli. Koncentraci částic lze vyjádřit jako látkovou koncentraci v molech nebo častěji v milimolech na litr roztoku. Tato veličina se nazývá osmolární koncentrace (též **osmolarita**, někdy i s jednotkou osmol/l příp. mosmol/l). Lze ji získat sečtením látkových koncentrací všech neelektrolytů a všech jednotlivých iontů v roztoku. Podstatně přesnější je veličina, kterou lze získat změřením některé z koligativních vlastností roztoku, **osmolalita** – celková aktivita částic v roztoku vztažená ne na objem, ale na hmotnost rozpouštědla, u vodných roztoků vody; jednotkou je zpravidla mmol/kg H $_2$ O.

U neelektrolytů se látková koncentrace solutu rovná osmolární koncentraci, u silných elektrolytů je nutno látkovou koncentraci sloučeniny vynásobit počtem iontů, na které v roztoku disociuje. Např. osmolární koncentrace roztoku NaCl o látkové koncentraci NaCl 154 mmol/l je rovna 308 mmol/l. Osmolalita téhož roztoku je přibližně 290 mmol/kg H $_2$ O. Stejnou hodnotu osmolality má krevní plazma, uvedený roztok NaCl je tedy izotonický s krevní plazmou.

Význam osmolality pro vyjádření koncentrace roztoku je v jejím důraze na počet částic. Osmolalita závisí jen na počtu částic a ne na jejich velikosti. To znamená, že z jednoho gramu vysokomolekulárního proteinu obsahujícího málo částic je mnohem menší osmotický efekt, než z 1 g materiálu o nízké molekulární váze, který obsahuje částic mnoho. U osmózy se voda pohybuje z oblasti o nízké osmolalitě (nízká celková koncentrace částic solutu nebo vysoká koncentrace vody) do oblasti vyšší osmolality (vyšší celková koncentrace částic solutu nebo nižší koncentrace vody).

Za normálních podmínek mají intracelulární a extracelulární kompartmenty stejnou osmolalitu, i když koncentrace určitých iontů se mohou na obou stranách buněčné membrány silně lišit. V tomto případě říkáme, že tyto dva roztoky jsou izotonické. Má-li ECT vyšší osmolalitu než je uvnitř buněk, označuje se ECT za hypertonickou vůči intracelulární tekutině. Je-li osmolalita ECT menší než osmolalita intracelulární tekutiny, označuje se ECT jako hypotonická ve srovnání s intracelulární tekutinou. Je dobře si uvědomit, že pojem osmolality umožňuje vyjádření celkové koncentrace solutu v absolutních jednotkách, zatímco termíny hypertonický a hypo-



Obrázek 14.3. Změny buněčného objemu v odpověď na změny osmolarity ECT.

tonický poskytují jenom srovnávací informaci. Buňky vystavené hypotonickým roztokům osmoticky hromadí vodu a bobtnají. Intracelulární tlak může vzrůst až do bodu, kdy buňka praská. Buňky vystavené hypertonickým roztokům ztrácejí osmoticky vodu a smršťují se (obr. 14.3).

Rovnováha elektrolytů

Koncentrace elektrolytů v tělesných tekutinách je určována rovnováhou mezi jejich příjmem a výdejem. Všechny normální příjmy elektrolytů se děje potravou. Tkáň rostlin a živočichů a jejich deriváty, které tvoří většinu dobře vyvážených diet, obsahují všechny elektrolyty potřebné pro normální homeostázu. Ke ztrátám dochází třemi cestami. Za prvé, když pot proniká na tělesný povrch, nese s sebou různé elektrolyty, které jsou pro tělo ztraceny. Za druhé, v sekretech procházejících denně do zažívací trubice jsou přítomna značná kvanta elektrolytů. Většina z nich je v průběhu GIT absorbována, malá množství však nikoliv, a ta se ztrácejí ve výkalech. Třetí a nejdůležitější cestou ztráty elektrolytů je moč. Za normálních okolností ztráty elektrolytů močí podstatně převyšují ztráty, ke kterým dochází cestou kůže a exkrementů. Do ledviny směřuje velký tok plazmy, z něhož může ledvina odstranit a vyloučit vodu a různé ionty podle požadavků tekutinové a elektrolytové rovnováhy.

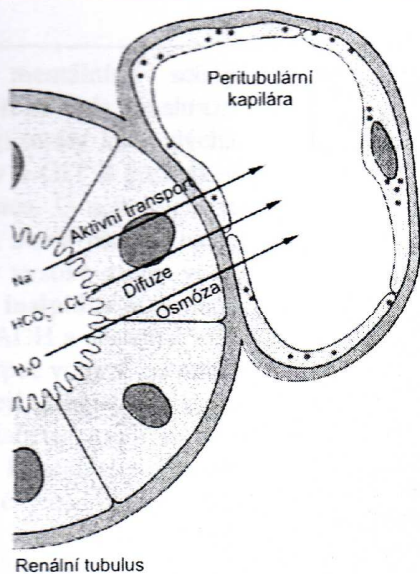
Renální regulace tekutin a elektrolytů

Úloha ledvin v rovnováze tekutin a elektrolytů je zásadní. Na jedné straně funguje ledvina tak, že vylučuje jakoukoliv tekutinu nebo elektrolyty, které jsou v nadbytku vůči žádaným hodnotám homeostázy. Na druhé straně může ledvina tekutinu nebo elektrolyty zadržet, je-li jich méně než žádaná hodnota. Uvědomme si zde důležitost příjmu potravou. Dojde-li k nedostatku určitého elektrolytu, ledvina může pouze omezit ztrátu tohoto elektrolytu močí. Ledvina tak pomáhá udržet stávající koncentraci a omezit další ztráty, ale to není totéž, jako zajišťovat další příjem. V případě nedostatku vody, když jsou tělesné tekutiny hypertonické, je aktivován pocit žízně, aby stimuloval nový příjem vody. V případě elektrolytů je však situace jiná. Neexistuje žádný hlad po draslíku nebo vápníku, který by vyvolával příjem těchto elektrolytů; u člověka také není vyvinut výrazný hlad po chloridech. Za situace nedostatku elektrolytů, když dieta neposkytuje dosti těchto iontů, schopných rezorpce z GI traktu, může mechanismus renální retence pouze přibrzdit zhoršování stavu deficitu.

Základní mechanismy ledvinné filtrace, selektivní reabsorpce a tubulární sekrece byly probrány v rámci fyziologie. Všechny tyto mechanismy platí pro vodu a různé tělesné elektrolyty tak, aby se dosáhlo přiměřené rovnováhy mezi ztrátami a retencí potřebné k udržení homeostázy. Schopnost nefronu regulovat určitý iont závisí na difuzních vlastnostech iontu a na membránových transportních systémech v tubulárních buňkách nefronu, které určují rychlost reabsorpce nebo tubulární sekrece tohoto iontu. Tyto procesy jsou důležité pro rovnováhu tekutin a elektrolytů, poněvadž selektivně transportují zcela určité ionty z lumen tubulu, aby dosáhly retence, nebo do lumen za účelem exkrece. Ve srovnání s tím je filtrace v glomerulech nespecifická. Zahrnuje vodu a všechny její soluty s výjimkou velkých plazmatických bílkovin. Aktivita membránových transportních systémů nefronu je regulována tak, aby se dosáhlo potřebného stupně retence nebo exkrece. Jedním z těchto regulačních faktorů je odpověď tubulárních buněk na koncentraci iontu v tekutině, která omývá jejich povrch. Dalšími řídicími mechanismy jsou hormony, jejichž koncentrace v krvi určuje transportní rychlosti. Ať už je však regulována jakkoliv, exkrece důležitých elektrolytů - Na^+ , K^+ a Cl^- - nefronem má rozhodující význam pro rovnováhu vody.

Vysoká koncentrace Na^+ v ECT (140 mmol/l) znamená, že do tubulů nefronu vstupuje po filtraci v glomerulu velké množství sodíkového iontu. Proximální tubulus reabsorbuje z filtrovaného Na^+ okolo 90 % a toto množství se hromadí v peritubulárních tkáňových prostorách. Cl^- a HCO_3^- doprovázejí Na^+ iont pasivně, a tím udržují rovnováhu pozitivních a negativních nábojů. K^+ je reabsorbován téměř úplně, ale jeho nízká koncentrace ve filtrátu má za následek menší účinek, než který mají ionty Na^+ , Cl^- a HCO_3^- . Když tyto ionty vstoupí do peritubulárního prostoru, zvýší tam osmotický tlak a jím způsobená osmóza způsobí, že se z tubulu reabsorbují velká kvanta vody. Tímto mechanismem se více než 80 % filtrátu vrací do krve, která cirkuluje peritubulárními kapilárami (obr. 14.4). Tento pochod zaručuje retenci největší části Na^+ , Cl^- a vody.

Nejdůležitější regulace se odehrává v distálním tubulu, i když hlavní masa filtrátu se reabsorbuje už v tubulu proximálním. Složení krve se upravuje sekrecí do a reabsorpce z tekutiny v distálních tubulech pod vlivem několika regulačních faktorů. Adrenokortikální hormon aldosteron reguluje příjem Na^+ z lumen tubulu. Za každý reabsorbovaný Na^+ je do lumen secernován jeden K^+ .



Obrázek 14.4. Reabsorpce v tubulu nefronu. Sodík je aktivně transportován z filtrátu do krve. Chloridové a bikarbonátové ionty následují jeho pozitivně nabitě ionty a tím udržují rovnováhu náboje. Z přesunu iontů vyplývající osmotický gradient je odpovědný za následnou osmózu vody.

citlivý na obsah Na^+ ve filtrátu na průtok krve ledvinou a na signalizaci ze sympatického nervstva cestou CNS (obr. 14.5). Krevní tlak závisí na objemu plazmy a ten opět na celkovém volumu ECT. Změnil-li se normální volum ECT nebo osmolalita, vyvolávají odpovídající změny v sekreci aldosteronu a ADH korigující odpověď v nefronu, která objem tekutiny a její osmolalitu normalizuje.

14.2 Nerovnováha tělesných tekutin

Předcházející popis regulace vody a sodíku ilustruje dva podstatné faktory, které mají vliv na nerovnováhu tekutin. Prvním z nich je **těsná vazba Na^+ a vody**. Poněvadž Na^+ představuje převládající jednotlivý elektrolyt v ECT (odpovídá za polovinu její osmolality), změny v koncentraci Na^+ mají výrazný účinek na rovnováhu vody. Podobně jakýkoliv příjem nebo ztráta čisté vody bude mít brzo účinky na koncentraci Na^+ . Druhým pozoruhodným faktorem je, že mimo změny příjmu Na^+ nebo vody jsou poruchy rovnováhy tekutin často podmíněny defekty v mechanismech, které udržují homeostázu koncentrace a objemu tělesných tekutin.

V následujícím popisu i v klinických situacích je důležité používat pro popis tekutinové nerovnováhy správné terminologie. Termín **volum** se vztahuje k objemu krve v těle jako takovému bez ohledu na poměr vody a Na^+ . Tak se můžeme setkat s pacientem, který je ohrožen hypovolemickým šokem v důsledku deplece (vyčerpání) volumu. Na druhé straně převládá-li v klinickém obrazu nerovnováha (ztráta nebo nadbytek) vody a (přírůstek nebo ztráta) Na^+ , jsou správnými termíny **dehydratace** a **intoxikace vodou**. Popíšeme napřed tyto dva stavy, než se budeme zabývat poruchami volumu (i dehydratace a intoxikace vodou jsou však obvykle spojeny se změnami volumu, v prvním případě ve smyslu minus, ve druhém plus).

14.2.1 Dehydratace

Jde o stav, kdy je sníženo celkové množství tělesné vody, zatímco celkové množství Na^+ v těle je přibližně normální. Tento stav může nastat jako výsledek sníženého množství vody nebo jejich nadměrných ztrát. Ztráta přístupu k vodě je neobvyklá, ale může k ní dojít u lidí odkázaných na druhé. Rizikovými skupinami v tomto smyslu jsou děti, lidé staří, upoutaní na lůžko, invalidní nebo se

sníženými mentálními schopnostmi. Jestli se voda nenahrazuje, pokračují ztráty kůží, dýchacími orgány a GIT a důsledkem je dehydratace. U některých patologických stavů mohou nastat abnormálně vysoké ztráty vody. U **diabetes insipidus** je potlačena sekrece ADH a následná inhibice reabsorpce vody v ledvinách vyvolává její těžké ztráty. U neléčeného **diabetes mellitus** zvyšuje vysoká koncentrace glukózy v krvi také osmotický tlak v tvořící se moči a ten rovněž inhibuje reabsorpci vody.

Pod hrozbou rozvíjející se dehydratace může jak zvýšená osmolalita ECT, tak pokles krevního tlaku aktivovat pocit žízně. Žízeň je obvykle schopna obnovit normální koncentraci ECT, i když jsou ztráty dosti značné, jako v případech silného pocení a diabetu. Nicméně u shora uvedených rizikových skupin závislých osob nebo u osob s poškozeným mechanismem žízně nemusí k nápravě deplece vody dojít a, jsou-li ztráty značné, může dojít k těžké dehydrataci velmi rychle.

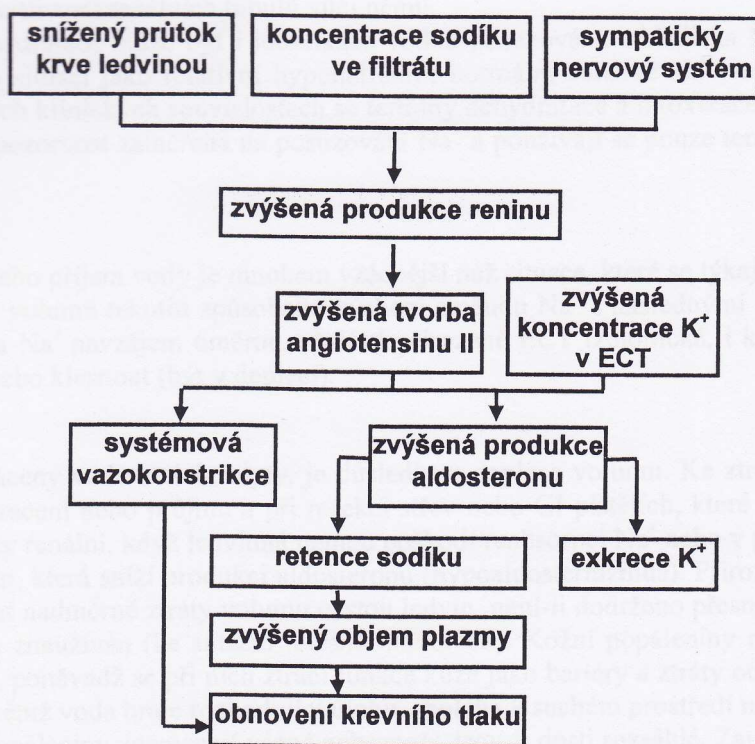
Při dehydrataci jsou celkové zásoby Na^+ v ECT blízké normálu, ale poněvadž je zároveň pokleslý volum vody, stávají se tělesné tekutiny hypertonickými. Z hlediska Na^+ , dominantního iontu ECT, nazýváme tuto situaci hypertnatremií. Tento stav se někdy popisuje jako relativní hypertnatremie, aby se zdůraznilo, že jeho podstatou je ztráta vody spíše než vzestup Na^+ .

14.2.2 Intoxikace vodou

Vzestup celkové tělesné vody za nepřítomnosti změn v celkovém obsahu Na^+ v těle rozředuje ECT a vyvolává stav intoxikace vodou. Zvýšený přívod vody není normálně schopen rozředit tělesné tekutiny výrazným způsobem, poněvadž diuretická odpověď ledvin je velmi účinná. Při normálně fungujících ledvinách může být denní příjem vody přes 15 L neutralizován přiměřeně vysokým výdejem moče. Dokonce i v případech extrémní polydipsie (excesivního pití vody), jak se s ní setkáváme u některých mentálních poruch, se rozvine intoxikace vodou jen velmi zřídka. Mnohem častěji k ní dochází v důsledku snížené schopnosti vodu vyloučit, podmíněné nadměrnou sekrecí ADH. Když k ní dojde, je prostupnost ledvinných tubulů pro vodu tak zvýšena, že to vyvolá při normálním gradientu osmolality v ledvině nadměrnou retenci vody.

Nadměrná sekrece ADH je podkladem **syndromu nepřiměřeně vysoké sekrece ADH** (SIADH). Při vzniku tohoto syndromu chybí fyziologický požadavek na zvýšené uvolňování ADH v zadním laloku hypofýzy. Příčinou mohou být různé poruchy CNS (jako jsou infekce, trauma, včetně chirurgických zásahů), mozkové hemoragie, bolest nebo anestezie, právě tak jako různé psychogenní poruchy. Příslušný mechanismus pravděpodobně zahrnuje poruchy v regulačním systému, řídicím sekreci ADH. Tyto poruchy snižují žádanou hodnotu pro osmolalitu tělesných tekutin a zadní hypofýza odpoví zvýšeným výdejem ADH.

Ačkoliv je ADH normálně secernován zadním lalokem hypofýzy, mohou některé neendokrinní tumory také secernovat ADH nebo funkčně podobné látky. Z tumorů je to ovískový karcinom plic a některé tumory pankreatu, střeva a mozku. Sekrece ADH v plicích je spojena také s některými nenádorovými stavy, chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí, tuberkulózou nebo astmatem,



Obrázek 14.5. Regulace homeostazující klesající krevní tlak jsou zčásti zprostředkovávány renin-angiotensinovým systémem

mechanizmy jsou však nejasné. Také některé léky mohou vést k vyvolání SIADH, buď stimulací sekrece ADH nebo zvýšením citlivosti renálních tubulů vůči němu.

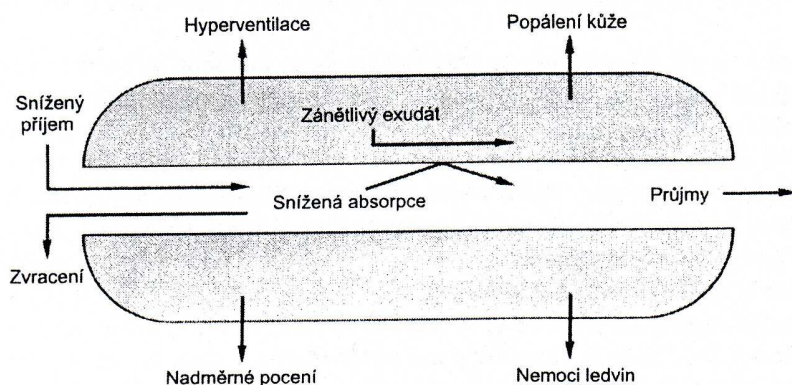
Podobně jako dehydratace může být i intoxikace vodou posuzována z hlediska Na^+ . V této souvislosti popisujeme tuto situaci jako relativní hyponatremii: normální celkové Na^+ ve zvýšeném volumu solventu. V některých klinických souvislostech se termíny dehydratace a intoxikace vodou ani nepoužívají. Místo toho je pozornost zaměřena na posuzování Na^+ a používají se pouze termíny důležité z hlediska „natremie“.

14.2.3 Změny volumu

Izolovaná ztráta nebo příjem vody je mnohem vzácnější než situace, které se týkají jak vody, tak Na^+ . Obvykle je změna volumu tekutin způsobena výchozí změnou Na^+ s následnými účinky pro vodu. Jsou-li změny vody a Na^+ navzájem úměrné, zůstává přirozeně ECT izotonická, i když volum může vzrůst (expandovat) nebo klesnout (být v depleci).

Deplece volumu

Jsou-li z ECT ztraceny voda a elektrolyty, je důsledkem deplece volumu. Ke ztrátám může dojít při těžkém pocení, zvracení nebo průjmu a při resekci střev nebo GI píštělích, které snižují absorpci. Může jít také o ztráty renální, když ledvinná nemoc poškodí reabsorpci Na^+ nebo v případě nedostatečnosti kůry nadledvin, která snižuje produkci aldosteronu (hypoaldosteronismus). Přirozeně i používání diuretik může vyvolat nadměrné ztráty volumu cestou ledvin, není-li dodrženo přesné dávkování nebo je-li lék pacientem zneužíván (ke snížení tělesné hmotnosti). Kožní popáleniny mohou vést rovněž k volumové depleci, poněvadž se při nich ztrácí funkce kůže jako bariéry a ztráty odpařováním se zvyšují. Organismus, v němž voda hraje rozhodující úlohu, spoléhá v suchém prostředí na kůži, která brání ztrátě tekutiny, a popáleniny znamenají vážné nebezpečí, jsou-li dosti rozsáhlé. Zatímco ztráty cestou GI, ledvin a kůže představují skutečné ztráty z tělesných tekutin, mohou depleci volumu vyvolat i různé sekvestrační stavy, tj. stavy, ve kterých se z cév rychle ztrácí zá-



Obrázek 14.6. Faktory přispívající k volumové depleci.

lat i různé sekvestrační stavy, tj. stavy, ve kterých se z cév rychle ztrácí zá-
nětlivý exudát nebo krev
do intersticia nebo do
transcelulárního prostoru.
Příklady toho mohou být
akutní peritonitida, pan-
kreatitida a traumatická
hemoragie (obr. 14.6). Je
pozoruhodné, že u edému
(otoku) a ascitu (výpotku
v peritoneální dutině),
které se rozvíjejí pomalu,
jsou obvykle kompenzač-
ní mechanismy schopny
zabránit rozvoji volumové
deplece.

Nadbytek volumu

Tento stav je obvykle výsledkem renální retence Na^+ a vody, která může být důsledkem ledvinové nemoci nebo nemoci srdce a jater, které podporují retenci vody a sodíku. U ledvinného selhání ztrácí ledvina schopnost vylučovat Na^+ , obvykle jako důsledek snížené filtrace. Následuje retence vody a vzestup volumu ECT. U kongestivního srdečního selhání a u jaterní cirhózy jsou často přítomny edém a ascites. V těchto stavech aktivuje ztráta tekutiny z plazmy reflexy, které jsou zaměřeny na obnovu volumu zadržováním Na^+ . Jakmile se však plazmatický volum zvýší, ztratí se z plazmy další tekutina a cyklus se opakuje. To může mít vážné důsledky, jak jsou popsány v jiných kapitolách. Také ztráty bílkovin močí u nefrotického syndromu mohou vyvolat edém jako výsledek průvodného poklesu onkotického tlaku plazmy. Následuje zacyklování reflexů volumové regulace jako u srdečního selhání a cirhózy.

K retenci tekutin může dojít také v případech hypersekrece aldosteronu (hyperaldosteronismus). Příčinou může být hyperplazie kůry nadledvin nebo její benigní tumor. V jiných případech může být odpovědná nadměrná sekrece reninu, často jako odpověď na ischemii ledvin. Všeobecně však tyto stavy přispívají k nadměrnému volumu tekutin mnohem méně často než srdečné selhání, cirhóza a selhání ledvin.

14.2.4 Důsledky nerovnováhy tekutin

Zvýšení nebo snížení volumu krve primárně vyvolává cirkulační důsledky, které jsou důsledkem změn krevního tlaku. Při mírných změnách volumu jsou reflexy regulující krevní tlak schopny udržet krevní tlak v normálních mezích. Dojde-li však k velkému poklesu volumu, může dojít i k poklesu tlaku; jestli naopak zvýšený volum plazmy zvedá krevní tlak nad korigovatelnou úroveň, stoupne krevní tlak a následuje systémový edém. Jsou-li ztráty tekutiny velké a rychlé, např. při velkém rozsahu popáleného povrchu nebo následkem hemoragie v důsledku velkých úrazů, může vzniknout hypovolemický šok.

U stavů volumové deplece, kde plazma zůstává izotonická, ovlivní reflexy zaměřené na retenci vody vzhled pacienta, který je žíznivý, má suchou ústní sliznici, sníženě se potí a vytváří méně moče. Obvykle dochází ke snížení kožního turgoru (napětí); tím se rozumí pevnost a plnost kůže, která vzniká z normálního tlaku intersticiální tekutiny. Dojde-li k poklesu volumu plazmy, přesouvá se intersticiální tekutina z tkáňových prostorů do plazmy, aby tuto ztrátu kompenzovala, a výsledkem je snížený turgor. U starých lidí však mohou stařecké změny kůže způsobit, že odhad turgoru je obtížný. Snížený objem plazmy se také odráží ve zvýšeném hematokritu.

U mnoha případů nerovnováhy tekutin, kdy je změněná osmolalita plazmy, dostávají se příznaky mající původ ve srašťování nebo bobtnání buněk CNS a v následných poruchách koncentrace sodíku v těchto buňkách. Vyvolá-li dehydratace hypertonicitu plazmy (relativní hypernatremii), zvýšená osmolalita plazmy táhne vodu z intracelulárního kompartmentu. Je-li ztráta volumu způsobena tím, že ztráty Na^+ převyšují ztrátu vody, stává se plazma hypotonickou, voda do buněk vstupuje a ty pak bobtnají.

Podobné osmotické bobtnání nebo srašťování se objevuje i u stavů volumového nadbytku. U intoxikace vodou se stává plazma hypotonickou, čímž podporuje osmotický tok do buněčného kompartmentu. Dojde-li k retenci Na^+ v důsledku poruchy ledvin nebo hypersekrece aldosteronu, má retence vody tendenci převýšit retenci Na^+ , takže i v těchto případech je plazma někdy hypotonická.

Při mírném stupni osmotického srašťování buněk CNS vykazuje pacient slabost, malátnost a zvýšenou dráždivost. S progresí stavu se však dostávají záchvaty křečí, koma a smrt. Jestliže se srašťování mozkové tkáně vyvíjí rychle, může dojít k hemoragii z roztržených mozkových žil.

Ve stavech nadbytku tekutin je objem ECT zvýšený a obvykle hypotonický (uvědomme si, že když je zadržována voda i sodík, vyvolává retence vody přesahující retenci natria relativní hyponatremii). Výsledkem je posun vody do buněčného kompartmentu a otok CNS (mozkový edém). Otok mozku vyvolává bolesti hlavy, nauzeu a zvracení. Relativní intracelulární hyponatremie rovněž vyvolává při nízkém stupni nevolnost a letargii, při vysokém stupni záchvaty křečí a koma.

14.3 Nerovnováha elektrolytů

Z didaktických důvodů pojednáme o hlavních elektrolytech o každém zvlášť. V klinických situacích však často vyvolává nadbytek nebo nedostatek jednoho iontu nerovnováhu ostatních iontů. Tyto účinky a účinky vodní nerovnováhy, která je často provází, se kombinují a vyvolávají individuální souhrn příznaků, který u daného pacienta vidíme.

Nerovnováha sodíku

Těsný vztah mezi nerovnováhou Na^+ a změnami tělesného obsahu vody už byl popsán v souvislosti s nerovnováhou tekutin. V následujícím odstavci uvážíme hlavní momenty změn koncentrace Na^+ . **Hyponatremie:** Nedostatek Na^+ je téměř vždy důsledkem ztráty tělesných tekutin, spíše než nedostatečným příjmem Na^+ . Na^+ je v nadbytku i u minimálních diet, takže splnění normálních požadavků přináší jen zřídka problémy. Uvědomme si také, že mnoho případů hyponatremie je relativních, tj. je výsledkem nadměrného množství tělesné vody, spíše než skutečné deplece Na^+ . Tam, kde poruchy ledvin znemožňují přiměřenou retenci Na^+ nebo kde jsou snížené koncentrace aldosteronu, dochází ke

ztrátám Na^+ , ale těm se brzo přizpůsobí ztráty vody, takže ECT zůstává izotonická. Takže i když došlo ke ztrátě Na^+ , jeho koncentrace je normální.

Hypernatremie: Stav nadbytku Na^+ je nejčastěji zapříčiněn ztrátami vody, které jsou větší než ztráty Na^+ , což vyvolává relativní hypernatremii. Skutečná hypernatremie je řídká, ale může k ní dojít při nadměrném terapeutickém podávání infuzí NaCl . Je-li Na^+ retinován v nadbytku, vyvolá odpovídající retence vody systémový edém.

Nerovnováha draslíku

Draslík je dominantním kationtem kompartmentu intracelulární tekutiny, který obsahuje okolo 98 % celkového tělesného K^+ . Jeho koncentrace v ICT je asi 40x větší než v ECT a představuje tak hlavní osmotickou determinantu buněčného objemu (tab. 14.1). K^+ hraje také důležitou roli v neuromuskulární aktivitě a to svým podstatným příspěvkem k membránovému napětí, na němž závisí funkce neuronů i svalových buněk. Ztráty draslíku pocením a ve výkalech jsou normálně nízké. Většina K^+ přijatého s potravou se vylučuje močí pomocí dvou mechanismů. U prvního odpovídají tubulární buňky přímo na koncentraci K^+ v ledvinném intersticiu, a to tím, že vhodně zvyšují nebo snižují tubulární sekreci tak, aby vyhovovala požadavkům homeostázy. Druhý mechanismus je dán cirkulujícím aldosteronem, který reguluje reabsorpci K^+ pomocí transportních systémů tubulů. Zvýšené koncentrace aldosteronu mají za následek sníženou reabsorpci a zvýšenou renální exkreci K^+ .

Hypokalemie je stav snížené koncentrace K^+ . Může být důsledkem celkového tělesného deficitu K^+ nebo přesunu K^+ z ECT do buněčného kompartmentu. K takovým posunům může dojít, když je přesun K^+ do buněk stimulován např. inzulinem, glukózou nebo léky, které napodobují některé účinky sympatického nervového systému. K^+ se také přesouvá do buněk ve stavu acidobazické nerovnováhy zvaném alkalóza (viz později). Nedostatek K^+ může být důsledkem nedostatečného příjmu K^+ v potravě. To je nepravděpodobné, ale zvýšené riziko zůstává, je-li potlačena chuť k jídlu, jak je to běžné u starých lidí, u pacientů s poruchami CNS nebo GI, které vyvolávají chronickou nauzeu (nevolnost) a u lidí s psychogenním odporem k jídlu. Hypokalemie je častěji způsobena nadměrnými ztrátami K^+ , a to cestami podobnými cestám, kterými se ztrácí Na^+ : při zvracení, těžkém pocení a obzvláště v případech chronického průjmu. Zneužívání laxativ (prostředků vyvolávajících průjem) je spojeno s rizikem nedostatku K^+ . Příjem K^+ může být také snížen při poruchách absorpce zvláště kde GI pístětl umožňuje obcházení absorpčního povrchu střeva nebo ve stavech po resekcii střeva. Ke zvýšeným ztrátám kalia také dochází u defektů reabsorpce v ledvinných tubulech nebo za stavů hypersekrece aldosteronu. Rovněž léky zde mohou hrát roli, zvl. diuretika, jako je furosemid, acetazolamid a thiazidy. Jako u většiny elektrolytů, i zde je možnost vyvolat nerovnováhu nevhodným podáváním intravenózních tekutin, v tomto případě roztoků s nedostatečným obsahem K^+ . Převládající příznaky hypokalemie jsou důsledkem porušené neuromuskulární funkce. Typická je slabost, svalové záškuby a snížené svalové reflexy. Kosterní svalstvo může postrádat svou normální napjatost, tj. vykazuje ztrátu svalového tonu. Hypokalemie vyvolává charakteristické elektrokardiografické změny. Dále mohou být postiženy hladké svaly střeva, což vyvolává paralytický ileus (střevní neprůchodnost) a zvracení. V ledvinách může hypokalemie vyvolat zvýšenou diurézu.

Hyperkalemie, stav nadbytku K^+ , je život ohrožujícím stavem život. Může vzniknout za stavů nedostatku aldosteronu, ve kterých potlačení renální exkrece vyvolává retenci K^+ . Dalšími příčinami ovšem mohou být selhání ledvin a nadměrné podávání tekutin intravenózně. U rozsáhlých traumat, obzvláště spojených s rozdrčením tkáně, může vyvolat masivní uvolňování K^+ z poškozených buněk zatížených draslíkem, které převyšuje exkreční schopnost ledvin. Také za stavu rozsáhlé hemolýzy (rozpadu červených krvinek) a krevních transfuzí mohou být z poškozených buněk uvolňována velká kvanta K^+ . Koncentrace K^+ v ECT může také vzrůst při přesunech K^+ z buněčného kompartmentu. K tomu dochází nejčastěji u acidobazické nerovnováhy, jak bude popsáno později. Tak jako inzulin a jiné léky podporují přesun K^+ do buněk a hypokalémii, tak mají beta blokátory a nedostatek inzulinu opačný účinek tím, že omezují přesun K^+ z ECT. Dlouhotrvající a těžká hyperkalemie je potenciálně osudným stavem. Její hlavní účinek je v myokardu, kde vyvolává arytmie. I u hyperkalemie nacházíme charakteristické změny v EKG.

Nerovnováha chloridů

Chlorid je další ze základních aniontů ECT. Následuje pasivně Na^+ (absorbován z GIT a reabsorbován v nefronu). Z tohoto důvodu je **hypochloremie** (stav nedostatku Cl^-) typicky spojena

s nedostatkem Na^+ . Hypochlorémii mohou tedy vyvolat zvýšené ztráty GI tekutin, pocení či selhání ledvin. U **hyperchloremie** je nadbytek Cl^- obvykle důsledkem zvýšeného příjmu. Ten může být důsledkem nadbytku v potravě nebo přehnaným podáváním infuze NaCl . Přísun Na^+ přiměřený ke korigování hyponatremie může snadno vyvolat hyperchloremii, poněvadž sodík i chlorid jsou přítomny v intravenózní infuzi ve stejné koncentraci. Příznaky nerovnováhy Cl^- jsou podobny těm, které vidíme u nerovnováhy Na^+ , tj. příznaky, odrážející nerovnováhu tekutin: edém a akutní přírůstek váhy u hyperchloremie a dehydrataci u hypochloremie.

Nerovnováha kalcia

Vápníkový iont (Ca^{2+}) je přítomen jak v ECT, tak v ICT. Jeho koncentrace v ECT je o 3 - 4 řády vyšší než v ICT. Ca^{2+} je přítomen ve dvou formách, které existují v ekvilibriu. Jedna z forem je ionizované kalcium, druhá je kalcium vázané na protein nebo citrátový iont. Je-li přítomno více ionizované formy, přesouvá se ekvilibrium tak, aby se obnovila rovnováha vázáním většího množství ionizované formy na protein nebo citrát. Nedostatek ionizovaného kalcia vyvolává ovrácený posun ekvilibria, kdy se kalcium odštěpuje ze své vázající molekuly.

Homeostáza Ca^{2+} je v podstatě zprostředkována parathormonem (PTH). Buňky paratyreoidey mění sekreci tohoto hormonu, když se Ca^{2+} v ECT odchýlí od svého normálního rozmezí. PTH zvyšuje renální retenci Ca^{2+} , mobilizuje Ca^{2+} z kostí a také zvyšuje GI absorpci. Vitamin D_2 působí podobně ve smyslu zvýšení koncentrace Ca^{2+} v ECT. Tyreoidní hormon kalcitonin také ovlivňuje Ca^{2+} v ECT tím, že podporuje jeho exkreci, je-li Ca^{2+} přítomen v nadbytku.

Stav nadbytku Ca^{2+} se nazývá **hyperkalcemie**. Může být důsledkem hyperparatyreoidizmu nebo hypotyreoideálních stavů, které oba podporují retenci Ca^{2+} . Podobně u nemocí ledvin může být potlačena hlavní exkreční cesta Ca^{2+} a způsobit tak jeho retenci. Poněvadž vitamin D je potřebný pro absorpci Ca^{2+} , může být hyperkalcemie způsobena nadměrným terapeutickým příjmem tohoto vitamínu. Zvýšené Ca^{2+} v ECT je také spojeno s přítomností různých maligních tumorů jako důsledek sekrece látek s efekty podobnými PTH z těchto tumorů. Retence Ca^{2+} v ledvinách je spojena s exkrecí fosfátových iontů. V důsledku toho je hyperkalcemie vyvolaná renální retencí Ca^{2+} často provázena nedostatkem fosfátu čili hypofosfatémií.

Hyperkalcemie je typicky spojena s nefrolitiázou, svalovými křečemi, žízni a celkovou slabostí. Běžné jsou poruchy funkce GI traktu - nevolnost, zvracení, příp. zácpa. Ukládání kalcia do nejrůznějších tkání u chronické hyperkalcemie se nazývá metastatická kalcifikace; neměla by se zaměňovat s dystrofickou kalcifikací, tj. ukládáním Ca^{2+} v místech tkáňové nekrózy.

Ačkoliv se břišní křeče vyskytují i u **hypokalcemie**, odlišuje se tento stav od hyperkalcemie přítomností hyperaktivních svalových reflexů a tetanie. **Tetanie** představuje obraz nadměrné svalové dráždivosti s intenzivními záchvatovitými svalovými spazmy na končetinách („spasmus“ rovná se zde mimovolnímu svalovému stahu). Nedostatek Ca^{2+} může být způsoben nedostatkem vitamínu D v potravě, potlačením funkce příštinných tělísek nebo nadměrnou sekrecí kalcitoninu. Hypokalcémií může způsobit i sprue (primární střevní malabsorpce s tukovou stolicí) a jiné malabsorpční stavy. Poněvadž absorpce Ca^{2+} závisí na normální střevní kyselosti, může ji antacidní léčba u vředové nemoci snížit. Rozsáhlé infekce a zánět slinivky příšňi nebo pobřišnice mohou také vyvolat hypokalcémií, poněvadž podporují navázání Ca^{2+} na nosičové molekuly; ionizované formy vápníku se pak v extracelulární tekutině nedostává.

14.4 Léčba nerovnováhy vody a elektrolytů

Jako u každé léčby i zde je prvořadou snahou upravit původní příčinu. Pak se teprve pokoušíme podpořit ztráty u stavů nadbytku a příjem u stavů nedostatku. Deplece volumu v důsledku hemoragie může být hrazena plnou krví nebo vhodnou krevní frakcí. Normální solný roztok (izotonický) může rychle obnovit volem a plazmatickou koncentraci solí. Fungují-li ledviny, upraví rychle sodíkovou a vodní nerovnováhu, mají-li k dispozici dostatečný volem infundovaného izotonického roztoku, se kterým mohou pracovat. Jsou-li tekutiny v nadbytku, může diuretická terapie obnovit volem, nejsou-li ledviny samy schopny se s problémem vyrovnat po úpravě primární poruchy.

Je-li nadbytek celkové tělesné vody, je možné použít diuretik k podpoře vylučování vody ledvinami. Většina z nich potlačuje reabsorpci Na^+ v nefronech, takže voda se ztrácí a objem tekutin se zmenšuje. Jiná diuretika fungují tak, že ruší pasivní reabsorpci Na^+ a Cl^- v nefronech. To snižuje

gradient osmolality mezi nefronem a peritubulární tkání a snižuje tak osmotickou reabsorpci vody. Další možností jsou diuretika, která snižují odpověď tubulů na ADH. Výsledné snížení propustnosti pro vodu má za následek žádoucí ztrátu vody při současném uchování elektrolytů.

Je-li terapie nepřesná nebo příliš horlivá, může se nerovnováha tekutin ještě zhoršit. Příkladem takové iatrogenní (= lékařem způsobené) komplikace je přemíra tekutin vyvolaná přehnanou infúzí izotonického roztoku při léčbě volumové deplece. Jiným příkladem je přehnané použití diuretik s úmyslem podpořit diurézu, nezamýšleně vyvolávající stav deplece.

15.2 Kyselina

15.2.1 Kyselina a její vliv na organismus Kyselina je pro organismus velmi důležitá látka na úrovni buněk a tkání. Její koncentrace v krvi je regulována fyziologickým systémem. Lidem je velmi škodlivá, když se koncentrace v krvi zvýší nad normu a její koncentrace v tkáních vyjde mimo normu. Když se koncentrace v krvi zvýší nad normu, začne se koncentrace v tkáních zvyšovat intenzivněji než obvykle. Příčinou zvýšení do této úrovně je často nadměrná tvorba produktů (laktátu) během hladiny kyselých produktů a polštáře při krvi, která nadměrně snižuje kyselých produktů může způsobit nevyváženou pohybovou rovnováhu. Půlka při krvi je označena jako acidóza (přesněji acidémie, pokud zahrnuje i pH krve), zatímco při krvi jako alkalóza (přesněji alkalémie při změně v krvi).

Systém zajišťující propuštění pohybové rovnováhy (homeostatický) trvá v takovém, aby změny v tkáních kyseliny v krvi, protože se pohybuje minimální změnou při změně fyziologického vývoje se systémem zajišťující acidobazickou rovnováhu vyvíjející tak, aby odstranily nadměrné kyselých produktů při minimální změně při krvi. Metabolická acidóza je také běžný fyziologický stav, umělejší postižení na kyselý výdech.

15.1 Obecné vlastnosti difuzivních (přírodních) systémů

Přírodní systémy umocňují v nízkou velikost výšky koncentrace vodíkových iontů (neboli pH), které by jinak bez jejich přirozenosti vyvolalo zúžení kyselých nebo zásaditých. U člověka jsou vody tvořeny (1) slabou (2) málo disociací kyselinou a (3) konjugovanou bází nebo jako zásadiny se slábnou, dobře disociací zásadiny. Kyselinu chápeme zde jako látku schopnou uvolňovat H⁺ ionty, zatímco jako látku schopnou je vzít. Přírodní systémy musí také být schopni jak vzít, tak uvolňovat H⁺ ionty podle dané situace.

15.1.1 Nejzákladnější chemické systémy v organismu

Hlavní chemický systém extracelulární tekutiny je systém hydrogencarbonátový a (v krvi a plázi) proteinový. V krvi se významně uplatňuje hemoglobinový a myoglobinový systém. V intracelulární tekutině je hlavním systémem proteinový a hydrogencarbonátový (ionty HPO₄²⁻, zátěží a jiné kyslíkové sloučeniny).

Hydrogencarbonátový systém

překračuje více než polovinu celkové pufrované kapacity extracelulárních tekutin:



Jeho důležitou vlastností je, že je efektivní. Jeho kyselý složka CO₂ je průběžně odstraňována plicní ventilací, při volném průbytu láze není iont HCO₃⁻ v ledvinách průběžně vstřebován a je vyváděn do moči.

Proteinový systémový systémový hydrogencarbonátový a proteinový



Ionty H⁺ se vylučují na úroveň buněk prostřednictvím buněk kationtových a vlivů proteinů. Důvodem výměny je, že při pufrované kapacitě iontů hydrogencarbonátových, které jsou vylučovány v plicích, je uvolněn H⁺ a ionty proteinové jsou vylučovány v ledvinách a moči.

Zátěžový proteinový systém



15 PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY

D. Hájek

Jak bylo zmíněno již v kapitole o respiračním systému, závisí metabolický výkon člověka na spotřebě kyslíku a respiračním koeficientu (RQ, viz kapitola Patofyziologie dýchacího systému). Limitující je dodávka kyslíku, která umožňuje aerobní odbourání pyruvátu a acetyl-koenzymu A v citrátovém cyklu. Lidský organismus je schopen po omezenou dobu pracovat intenzivněji než odpovídá přívodu kyslíku do tkání, avšak za cenu nahromadění kyselého produktu (laktátu). Nárůst hladiny kyselých produktů s poklesem pH krve, ale i nadměrná ztráta kyselých produktů může způsobit nevratné poškození enzymových systémů. Pokles pH krve se označuje jako **acidóza** (přesněji acidemie, pokud stanovujeme pH krve), vzestup pH jako **alkalóza** (přesněji alkalemie při měření v krvi).

Systém vzájemně propojených pufrůvacích (nárazníkových) reakcí zajišťuje, aby nárůst či ztráta kyselin (resp. protonů) se projevila minimální změnou pH. Během fylogenetického vývoje se systémy zjišťující acidobazickou rovnováhu vyvinuly tak, aby odolávaly nahromadění kyselých produktů při minimálním poklesu pH krve. Metabolická acidóza je totiž běžný fyziologický stav, umožňující práci na kyslíkový dluh.

15.1 Obecné vlastnosti tlumivých (pufrůvacích) systémů

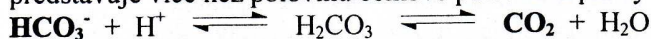
Pufrůvací systémy omezují v roztoku větší výkyvy koncentrace vodíkových iontů (nepřímo tedy pH), které by jinak bez jejich přítomnosti vyvolalo vnesení kyseliny nebo zásady. U člověka jsou pufrůvací systémy (1) slabou (tj. málo disociující) kyselinou a (2) konjugovanouází (solí této kyseliny se silnou, dobře disociující zásadou). Kyselinu chápeme zde jako látku schopnou uvolňovat H^+ ionty, zásadu jako látku schopnou je vázat. Pufrůvací systém musí totiž být schopen jak vázat, tak uvolňovat H^+ ionty podle dané situace.

15.1.1 Nejdůležitější tlumivé systémy v organismu

Hlavním tlumivým systémem extracelulární tekutiny je systém hydrogenkarbonátový a (v krevní plazmě) proteinový, v krvi se významně uplatňuje hemoglobinový a oxyhemoglobinový systém erytrocytů, v intracelulární tekutině je hlavním systémem proteinový a hydrogenfosfátový (ionty HPO_4^{2-} , nukleotidy a jiné fosforečné estery).

Hydrogenkarbonátový systém

představuje více než polovinu celkové pufrůvací kapacity extracelulárních tekutin:



Jeho důležitou vlastností je, že je otevřený: jeho kyselá složka CO_2 je průběžně odstraňována plicní ventilací, při velkém přebytku bází není ion HCO_3^- v ledvinných tubulech reabsorbován a je vylučován do moče.

Proteinový systém (v erytrocytech hemoglobinový a oxyhemoglobinový)



Ionty H^+ se vážou na slabě bázičné postranní řetězce histidinových zbytků proteinů. Deoxygenovaný hemoglobin má větší pufrůvací kapacitu než oxyhemoglobin, důsledkem vazby dikyslíku v plicích je uvolnění H^+ a tím podpora rozkladu hydrogenkarbonátu na CO_2 a vodu.

Hydrogenfosfátový systém



15.1.2 Vyšetření acidobazické rovnováhy (ABR)

Ve vzorku **arteriální** krve (nutný odběr z arterie, nemůže být vyšetřeno v rámci běžného např. celkového biochemického vyšetření z žilní krve!) se měří dva základní ukazatele: pH krve a parciální tlak oxidu uhličitého $p\text{CO}_2$. Obvykle se doplňují o stanovení koncentrace hemoglobinu a parciálního tlaku kyslíku $p\text{O}_2$. Ostatní ukazatele ABR se z nich odvozují výpočtem. Nutné je i vyšetření elektrolytů a osmolality.

pH (záporná hodnota logaritmu koncentrace H^+ iontů) arteriální krve má fyziologické rozpětí 7,36 - 7,44. Zvýšení koncentrace H^+ (snížení pH) se označuje jako acidemie, snížení koncentrace H^+ (zvýšení pH) jako alkalemie.

Hodnota **$p\text{CO}_2$** arteriální krve je důležitá pro hodnocení stavu alveolární ventilace. Patologické hodnoty ukazují na změnu **respirační složky** poruch ABR. Hodnotu $p\text{CO}_2$ lze přepočítat na koncentraci kyselý složky hydrogenkarbonátového pufru [$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3$], fyziologickou střední hodnotou je 1,2 mmol/l.

Aktuální koncentrace hydrogenkarbonátu [HCO_3^-] vyjadřuje pufrovou kapacitu hydrogenkarbonátového systému. Získá se výpočtem ze změřené hodnoty pH a $p\text{CO}_2$ pomocí Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice pro tento systém. Protože závisí i na účinnosti respirace, určuje se analogicky tzv. **standardní HCO_3^-** , koncentrace HCO_3^- při aktuální hodnotě pH, avšak při normálním $p\text{CO}_2$, tj. 5,3 kPa. Naznačuje podíl **metabolické složky** na poruše ABR.

Celkovou pufrovou kapacitu vyjadřuje ukazatel **pufrové báze** krve nebo séra, BB_b a BB_s (buffer base blood, serum) - součet koncentrací všech pufrových bází, tj. hydrogenkarbonátu, bílkovin a hydrogenfosfátu.

Nejužitečnějším ukazatelem podílu metabolické složky na poruchách ABR je **výchylka bází, BE** (base excess) v mmol/l záporná nebo kladná. Jde o množství silné báze (u kladné hodnoty BE) nebo silné kyseliny (má-li BE zápornou hodnotu), kterou je nutno přidat k litru vyšetřované krve, aby při normálním $p\text{CO}_2$ bylo dosaženo hodnoty fyziologické hodnoty pH 7,40.

15.2 Poruchy acidobazické rovnováhy

Systém zajišťující acidobazickou rovnováhu má dvě složky: a) respirační, danou schopností plic vylučovat CO_2 a b) metabolickou, která je ovlivňována zejména vylučováním kyselých produktů ledvinami. Podle primárního faktoru, který způsobil vznik poruchy, se acidóza resp. alkalóza rozlišuje na respirační a metabolickou. Systémy acidobazické rovnováhy mohou odchylku pH částečně nebo úplně vyrovnat, dochází ke **kompensaci** metabolické poruchy.

Respirační acidóza

Vzniká nejčastěji sníženou ventilací, která způsobí nárůst $p\text{CO}_2$. Při její kompenzaci se uplatní zejména nárůst aktuální koncentrace hydrogenkarbonátu a zvýšené vylučování kyselých produktů močí. Tato tzv. renální kompenzace se však plně rozvine až za několik dní od vzniku poruchy.

Respirační alkalóza

Vzniká při zvýšené ventilaci, která způsobí pokles $p\text{CO}_2$. Častá je psychogenní příčina. Vždy je nutno však uvažovat o hypoxemii, zejména při zátěži (jak tomu bývá u poruch difuze v plicích).

Metabolická acidóza

Její příčinou je zvýšená produkce kyselých produktů, např. laktátu při práci na kyslíkový dluh či acetoacetátu a betahydroxybutyrátu u diabetické ketoacidózy. Další významnou příčinou je selhání ledvin. V kompenzaci metabolické acidózy se významně uplatňuje hyperventilace.

Metabolická alkalóza

Vzniká nejčastěji zvýšenou ztrátou kyselin (typicky zvracení žaludečního obsahu). Prakticky důležité je si uvědomit, že metabolická alkalózu může často následovat metabolická acidóza (např. při opakovaném zvracení žaludečního obsahu u diabetika ústicím do hladovění a katabolizmu).

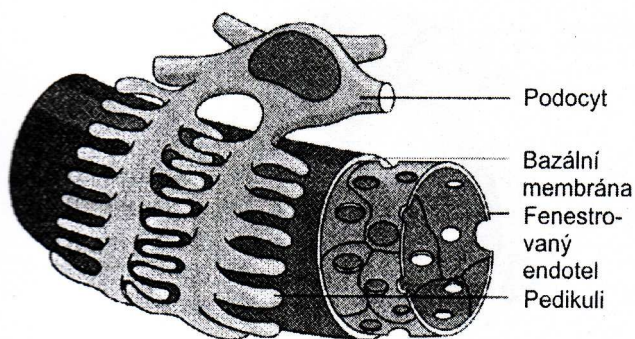
16 PATOFYZIOLOGIE LEDVIN

J. Vácha

U ledvinových nemocí dochází ve větší nebo menší míře k zadržování odpadních látek nebo k poruše vodní a elektrolytové rovnováhy. Ztráta funkce nefronů má dosti různorodou etiologii a patogenezi. V mnoha případech je tato ztráta reverzibilní, ale jindy mohou být nefrony ztraceny trvale. Nefronů se zdá být v ledvině značný přebytek, s postupujícími ztrátami přežívající nefrony hypertrofují (nabývají na velikosti), takže mohou produkovat větší množství filtrátu. Hypertrofie však nemůže kompenzovat ztráty nefronů úplně a funkční zhoršování pokračuje, přičemž zaniklé nefrony jsou nahrazovány jizevnatou tkání. Funkční defekty ledviny mohou mít původně příčinu v poškození nefronu samotného, jindy ale v infekcích, které vznikají ve vývodných močových cestách a pak se šíří do tkání ledvinné dřene. V obou případech může dojít k rychlé reparaci, jestliže však porucha přetrvává, může mít za následek trvalou ztrátu celých nefronů.

16.1 Nemoci glomerulůh

V procesu filtrace se vytváří tekutina, kterou tubulární buňky postupně zpracovávají na definitivní moč. Při poruchách filtrační membrány se mohou nežádoucí látky zadržovat nebo naopak užitčné látky ztrácet. Porušená filtrace je společným znakem celé řady ledvinných poruch. Mikrostruktura filtrační membrány je znázorněna na obr. 16.1. Nejvnitřnější vrstva glomerulární kapiláry je pokryta



Obrázek 16.1. Mikrostruktura filtrační membrány. Tekutina prostupuje z lumen kapiláry fenestracemi endotelu, bazální membránou a úzkými filtračními štěrbinami mezi pedikuly podocytů, aby se tak dostala do Bowmanova prostoru.

fenestrováním endotelem (= s okénky). Okénka jsou sice větší než molekuly bílkovin v plazmě, ale díky svému negativnímu náboji mohou zadržovat negativně nabitě molekuly, jako např. albumin. Endotelové buňky jsou přichyceny na bazální membránu glomerulu, která je tvořena několika druhy opět negativně nabitých bílkovinných molekul, plstnatě propojených. Vnější vrstva kapilární stěny je pak tvořena epiteliálními buňkami vnitřní vrstvy Bowmanova váčku, zvanými podocyty. Podocyty vysílají prstovité výběžky (pedikuly), mezi kterými se nacházejí filtrační štěrbiny. Prostor mezi kapilárami glomerulu vyplňují podpurné mezangiální buňky a jejich matrix (mezibuněčná hmota).

Při normální filtraci prochází tekutina z lumen glomerulární kapiláry do Bowmanova prostoru fenestracemi endotelu, bazální membránou a štěrbinami mezi pedikuly. Jakýkoliv patologický proces, který porušuje některou z těchto složek, ovlivní filtraci. V dalším textu popíšeme příklady onemocnění vedoucích k ztrátě pedikulů a imunitně zprostředkované poškození bazální membrány, které postihuje filtrační funkci glomerulů. Další patogenetický mechanismus představuje proliferace buněk endotelu, mezangia nebo epitelu Bowmanova pouzdra, která vede k poruchám průtoku krve, filtrace nebo obou zároveň.

16.1.1 Terminologie

Terminologie glomerulárních poruch odráží poněkud rozdílný pohled klinika, histologa a patologa. Glomerulární poruchy se obvykle shrnují pod pojem glomerulonefritida (GN), i když některé glomerulární nemoci jasně zánětlivou složku postrádají. Přechází se postupně na přesnější způsob označování, ale tradiční zvyklosti je těžké měnit.

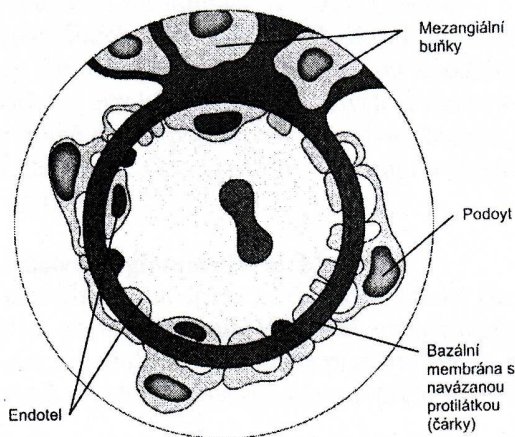
Z klinického hlediska se GN popisuje jako akutní, rychle progredující nebo chronická. **Akutní GN** je typicky benigní a poměrně rychle se reparuje, zatímco **rychle progredující GN** může vést ke smrti během několika měsíců. **Chronická GN** může trvat roky i desetiletí.

Z hlediska patologa je významné rozložení glomerulárních lézí v kůře ledviny. **Difuzní GN** postihuje většinu všech glomerulů, zatímco u **fokální GN** jsou abnormální jenom některé glomeruly. U **segmentální GN** jsou postiženy jenom některé kapilární kličky v glomerulu, zatímco ostatní zůstávají nedotčeny.

Histologické hledisko vede k odlišení tří typů glomerulárních poruch. U **nemoci minimálních změn** je změna patrná jediné na pedikulech podocytů, které splývají. Klinické projevy této nemoci se čítají mezi GN, i když zde zánětlivá složka chybí. Označení GN jakožto **proliferativní** používají na zmnožení některé buněčné složky glomerulu nebo sousední tkáně. Tak mohou proliferovat buňky podšrá, endotelu glomerulární kapiláry či podpůrného mezangia a narušovat tak filtrační proces. Jiná histologická změna se týká ztlustění stěn glomerulárních kapilár, především bazální membrány (tzv. **membranózní nefropatie** popř. GN). Histologické obrazy GN mohou být někdy dosti složité. Může např. dojít jak k proliferaci buněk, tak ke ztlustění bazální membrány; mluvíme zde o **membranózně proliferativní GN**. Terminologie se dále komplikuje další informací, týkající se rozložení lézí, jako u **difuzně proliferativní GN**.

16.1.2 Patogeneze glomerulonefritid

Výzkum patogeneze GN u zvířat i člověka zjišťuje, že hlavním faktorem destrukce glomerulů je imunitní systém. Ke vzniku membranózní GN vedou dva dosti odlišné patogenetické mechanismy. Prvním z nich je vytváření **protilátek** namířených proti bazální membráně samotné a navazování na ni (obr. 16.2). Výsledkem je hladký, nepřetržitý obraz, který se jeví na tzv. imunofluorescenčních



Obrázek 16.2. Lineární typ ukládání protilátek. Interakce cirkulujících protilátek s antigeny bazální membrány vytváří typ ukládání, který se jeví v imunofluorescenčních mikroskopických preparátech jako lineární (čárkovaně). Zmnožení mezangiálních buněk a jejich mezibuněčné hmoty je patrné na horním okraji obrázku.

preparátech (kde patologicky uložené protilátky světlí) jako ostrá lineární kresba, páska. Bohužel nezůstává u tohoto typu GN jen u této změny, dochází k aktivaci **komplementu** a **zánětlivým** procesům, které vyvolávají poškození buněk, jizvení a ztrátu glomerulů. Často dochází k prolomení bazální membrány glomerulu, ve vnitřním prostoru Bowmanova váčku se hromadí a proliferují buňky (tvoří se tak tzv. srpky), kapilární klubko je utlačeno a obvykle pak dochází k rychlému ledvinnému selhání.

Druhým mechanismem vedoucím ke vzniku membranózní nefropatie je případ, kdy pozitivně nabitě antigeny, vznikající např. u lupus erythematoses, hepatitidy B nebo nádorových procesů, kolují v krvi a pronikají při filtraci díky svému kladnému náboji až na vnější stranu bazální membrány; sem za nimi později dorazí i příslušné protilátky a vytvoří s nimi komplexy, které dráždí bazální membránu k růstu a ztlustění. Na rozdíl od předchozího případu se tyto komplexy zobrazují při použití imunofluorescenční techniky jako zrna. Běžná je také tzv. idiopatická forma membranózní nefropatie, kdy se filtruje autoprotilátka proti jisté složce povrchu podocytů.

V řadě případů však kolují v krvi již hotové **komplexy antigen-protilátka**, typicky po streptokokových infekcích, např. srdečního svalu, plic, mozkových plen, kůže atd. Cirkulující imunitní komplexy vyvolávají většinu akutních GN. Tyto komplexy jsou tak velké, že se zadrží již hned po výstupu z glomerulární kapiláry na vnitřním (luminálním) povrchu bazální membrány. I po zachycení zůstávají v kontaktu s komplementovým systémem plazmy a aktivují ho, čímž se vytvářejí chemotaktické proteiny, podporující infiltraci glomerulu makrofágy a polymorfonukleárními leukocyty. Tyto buňky obklopují imunitní komplexy a uvolní enzymy, které rozruší stěny kapilár tím, že destrukují jejich

vystylající endotelové buňky a bazální membránu. Obnažená bazální membrána podporuje agregaci destiček, která je následována tvorbou fibrinu a jeho ukládáním do glomerulu (obr. 16.3). Takto vytvořený fibrin je postupně organizován (tj. přeměněn na fibrózní tkáň) a nahrazen jizvnatou tkání, což vede k trvalému zániku glomerulu.

U **chronické GN** je prolongovaný průběh nemoci důsledkem obrovské rezervní kapacity ledvin. Porucha funkce glomerulu a jejich destrukce může probíhat nerozpoznaně, poněvadž „rezervní“ nepoškozené nefrony jsou schopny zajistit normální funkci. Bohužel je objevení se příznaků již důkazem toho, že rezervní nefrony byly zničeny bez možnosti regenerace. Dalším zbrzdňovacím mechanismem je odstraňování usazených komplexů. Tuto práci vykonávají migrující makrofágy a fagocytující mezangiální buňky. Neustávající ukládání komplexů však může tyto odklízeční mechanismy přemoci a způsobit zánik glomerulu.

Specifické mechanismy, které způsobují zvýšenou produkci (proliferaci, množení) endotelových, epiteliálních a mezangiálních složek glomerulu a Bowmanova pouzdra u proliferativní GN, jsou známy jen nedokonale. Zdá se, že jsou to odpovědi na poškození nebo na zánětlivé změny, provázené produkcí cytokinů (produktů bílých krvinek) s vlastnostmi růstových faktorů.

Kromě dosud popsaných poruch glomerulů jsou i další, způsobené systémovými nemocemi. Sem patří cukrovka, Goodpasturův syndrom a bakteriální endokarditida, o některých z nich je řeč v jiných kapitolách.

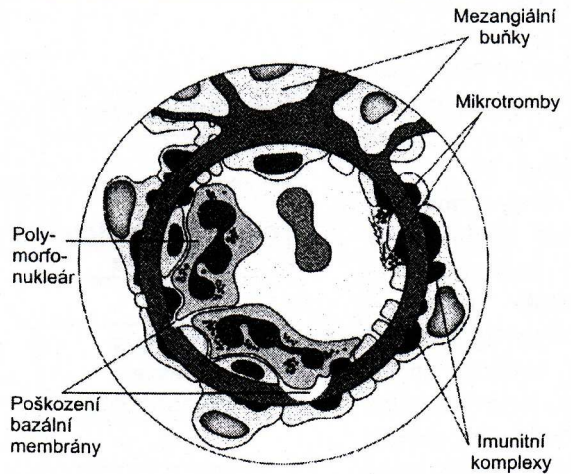
16.1.3 Důsledky glomerulárních poruch

Bez ohledu na specifické patogenetické rysy vyvolává poškození glomerulu dosti jednotný typ funkčních poruch nefronu. V zásadě změněný glomerulus zadržuje látky, které se normálně vylučují a naopak dovozuje únik složkám plazmy, kde se normálně nevylučují. Ze škály různých glomerulárních poruch všechny konvergují k vytvoření dvou klinických obrazů: nefrotického nebo nefritického syndromu.

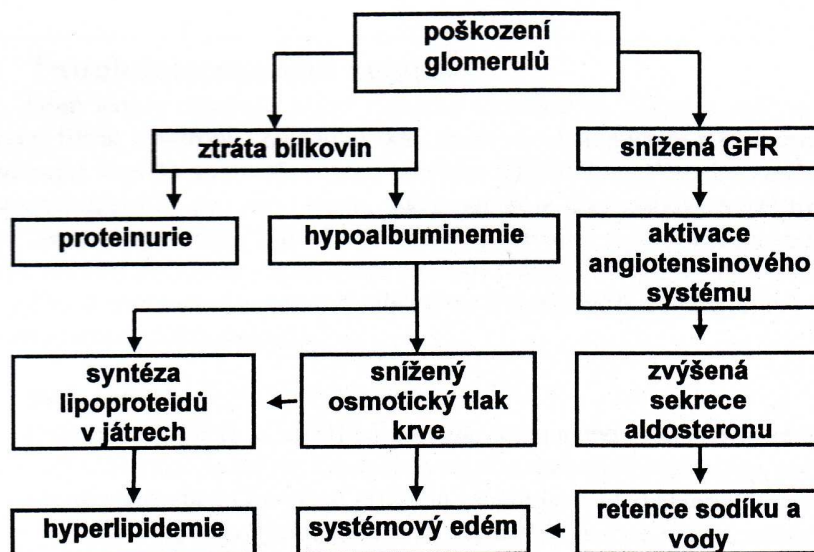
Nefrotický syndrom (obr. 16.4) je typicky charakterizován výraznou glomerulární **proteiniurií** (vylučováním bílkovin močí), způsobenou neschopností glomerulů zadržet bílkovinu. Albuminy jakožto nejmenší z běžně nefiltrovaných proteinů procházejí poškozenou filtrační membránou první a jakmile se dostanou do tubulu, jsou pro tělo ztraceny, neboť jejich reabsorpce je omezená. Poněvadž jsou nejdůležitější složkou plazmatických bílkovin, vyvolá jejich ztráta rychle systémové účinky. Z nich nejdůležitější je systémový edém, způsobený tím, že hypoalbuminemie snižuje osmotický tlak krve, takže tekutina se nemůže tak snadno vracet z tkáňových prostor zpět do krve. Poněvadž poškození glomerulu zároveň snižuje celkovou filtraci, aktivuje pokleslá glomerulární filtrační rychlosti reflexy, které podporují sekreci aldosteronu. Tento hormon zase zvyšuje retenci soli a vody, což situaci dále komplikuje, a vede k hypertenzi.

Nefrotický syndrom je nejčastěji vyvoláván nemocí minimálních změn a všude tam, kde se imunitní komplexy vytvářejí na vnější straně bazální membrány, např. u membranózní GN. U těchto stavů se narušuje filtrační štěrbinu mezi pedikuly podocytů a dochází ke značným ztrátám bílkoviny močí; naopak však nedochází k zánětlivým změnám (celý proces se odehrává „daleko“ od proudící krve, ve které jsou nachystány různé mediátory zánětu), takže v moči nejsou podstatně zvýšeny erytrocyty a leukocyty a chybí tzv. válce (viz později).

Ložisková nefroskleróza je nezápovědné onemocnění glomerulů, u nějž jsou jizvením postiženy jen určité výseky glomerulu. Nemoc může provázet ostatní glomerulární nemoci nebo být spoje-



Obrázek 16.3. Základní poruchy glomerulu u glomerulonefritidy. Do bazální membrány se ukládají tmavé komplexy antigen-protilátka, což vytváří na mikroskopických snímcích zrnitý vzhled. Polymorfonukleáry trhají glomerulus a dochází k ukládání fibrinu. Dále je patrná proliferace mezangiálních buněk, jejich podpůrné matrix a bazální membrány glomerulu.

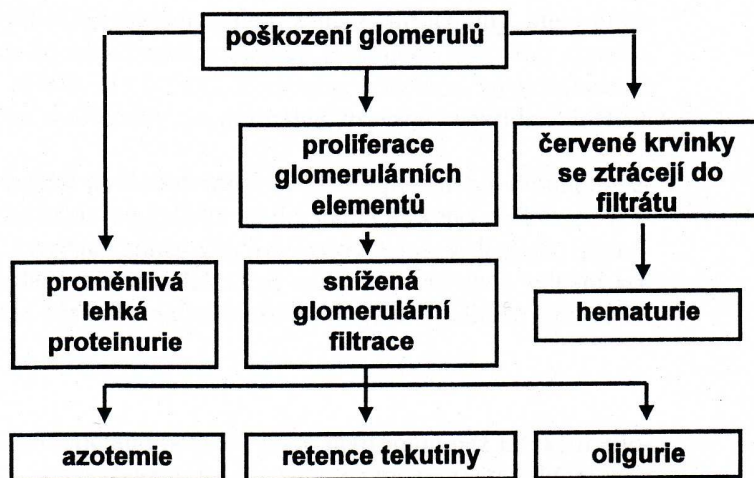


Obrázek 16.4. Patogeneze nefrotického syndromu.

měnlivý a v množstvích výrazně menších než u nefrotického syndromu.

Vznik nefritického syndromu lze očekávat všude tam, kde se komplexy antigen-protilátka uchycují na vnitřní straně bazální membrány a vyvolávají zánětlivý a případně i proliferativní proces. Tak např. **postinfekční** GN vyvolává mírné symptomy u dětí, obvykle po streptokokové nebo jiné bakteriální infekci. Hojí se obvykle jen s minimální lékařskou pomocí. Na druhé straně může membranoproliferativní GN vyvolat nefritický syndrom pomalu progredující až k renálnímu selhání. V důsledku proliferativních změn brzdí zvýšená masa buněčného a membránového materiálu normální krevní tok a tak snižuje filtrační rychlost. Snížené nároky na tubulární buňky vedou k jejich atrofii. Nakonec jsou ztraceny neurolytické buňky nahrazeny jizvením. Vzácně rychle progredující GN vyvolává akutní a těžký nefritický syndrom, který neodpovídá na terapii; důsledkem je úplné ledvinové selhání. Většina případů rychle progredující GN je idiopatická, může však být i důsledkem infekce.

Může se zdát podivné, že u nefritického syndromu mohou z poškozeného glomerulu unikat červené krvinky, zatímco mnohem menší bílkoviny se zadržují. Vysvětlení spočívá v tom, že negativně nabitá bazální membrána odpuzuje negativní náboje na plazmatických proteinech. U nefrotického syndromu poškození bazální membrány tyto náboje likviduje. Bílkoviny, které už nejsou odpuzovány, mohou snadněji uniknout. U nefritického syndromu je poškození kapilárního endotelu spojeno s proliferací buněk. Tyto změny mohou vyvolat tlak, který vypuzuje erythrocyty v místech, kde jim endotel uvolňuje cestu. K tomu může dojít jenom v určitých bodech, takže může docházet ke ztrátě červených krvinek, ale nikoliv bílkovin, protože bazální membrána a její negativní odpuzující náboje zůstávají v podstatě nedotčeny.



Obrázek 16.5. Patogeneze nefritického syndromu. Ačkoliv u nefritického syndromu dochází k retenci tekutin a mírné ztrátě bílkovin, edém obvykle nevzniká.

16.2 Tubulointersticiální nemoci

Dřeň ledvin obsahuje přímá raménka Henleových kliček a sběrací kanálky, které přijímají zpracovaný filtrát z nefronů. Zbývající tkáň dřevná, skládající se z podpůrné mezibuněčné hmoty a peritubulárních kapilár, se označuje jako ledvinné intersticiium. Poruchy vznikající v jedné oblasti mají bezprostřední důsledky pro jiné oblasti, takže odlišit je diagnosticky může být obtížné. Tak jako glomerulární nemoci vyvolávají klinické důsledky spočívající v poruše filtrace, jsou projevy tubulointersticiálních nemocí podmíněny změnou činností tubulů. Všeobecně tyto důsledky spočívají ve ztrátě vody a sodíku a zadržování kyselin. Rozlišujeme dvě hlavní formy tubulointersticiálních nemocí, pyelonefritidu a intersticiální nefritidu.

16.2.1 Pyelonefritis

Pyelonefritis (PN) je zánětlivá porucha ledvinného intersticia, která zároveň postihuje kalichy a pánvičky sběrného systému. Glomeruly nejsou normálně poškozeny, nebo jen minimálně, pokud nejde o prolongovaný stav. Obvyklou příčinou zánětu jsou zde bakteriální infekce, není však vyloučen ani virový nebo jiný původ. Pyelonefritida je nejčastější nemoc ledvin, neboť (u dospělých) jsou ledviny poškozovány často se vyskytujícími infekcemi močových cest. Chronická PN je druhá nejčastěji se vyskytující příčina renálního selhání, hned po chronické glomerulonefritidě.

PN může být **hematogenní**, kdy jsou bakterie přinášeny krví z infikovaného místa do ledviny. Typickým výsledkem je tvoba abscesů a nekrotizace v ledvinné kůře. Následující šíření infekce do distálnějších částí vývodných močových cest odlišuje tuto **descendentní** (sestupnou) PN od mnohem častějšího případu PN **ascendentní** (vzestupné), u které se dostávají bakterie do ledvin z dolních partií močových cest. Tato forma PN je častější u žen v důsledku jejich krátké močové trubice a antibakteriálních vlastností prostatického sekretu u mužů. V patogenezi ascendentní PN hraje roli nedokonalé vyprazdňování močového měchýře. Faktory přispívající k obstrukci močových cest a tím i k infekci jsou ledvinné kameny, hypertrofie prostaty u muže, těhotenství (zvyšující pánevní tlak), záněty v pánvi a tumory.

Akutní PN je běžný, relativně mírný stav bakteriálního původu, představující druhou nejběžnější infekční nemoc, hned po infekcích dýchacího systému. Jde o zánět tkáně ledviny, který může vést ke hnisání a nekrotizaci, jakož i ke krvácení do mukózních membrán přilehlého sběrného systému moče. Akutní PN je charakterizována náhlým začátkem s bolestí, třesavkou, horečkou, **pyurií** (hnisem v moči), případně i bakteriurií. Ačkoliv léčba antibiotiky je normálně úspěšná, nezřídka dochází k opakování infekce.

Devastující je obraz rozvoje do **chronické pyelonefritidy**; sestává z pomalého, dlouhodobého zhoršování ledvinných funkcí, které je často asymptomatické až do stadia těžkého poškození ledvin. Dochází ke ztrátě funkčního parenchymu, který je nahrazován jizevnatou tkání. V důsledku pomalého rozvoje nemoci pacient obvykle nevyhledává pomoc, dokud se nerozvine ledvinné selhání konečného stadia. Ve významném počtu případů je důsledkem chronické PN ledvinné selhání, vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledviny.

16.2.2 Intersticiální nefritis

Intersticiální nefritis označuje tubulointersticiální nemoci, které mají jinou než infekční etiologii. Hlavními poškozujícími činiteli jsou léky, jiné exogenní toxiny nebo endogenní látky, které jsou pro intersticiium ledviny toxické. Jedním z důležitých mechanismů je zde masivní krevní tok přes ledvinu. Plazmatický volum cirkuluje ledvinou zhruba 60x za den; jakákoliv cirkulující toxická látka má tedy mnoho příležitostí vyvolat v ledvinách toxický účinek.

Mezi tyto látky patří řada antibiotik a analgetik (léků proti bolesti), soli lithia a stále častěji užívané imunosupresivum cyklosporin. Obzvláště ti, kdo trpí chronickými bolestmi, jako např. pacienti s revmatoidní artritidou nebo bolestmi v bedrech, jsou ve značném riziku nefrotoxického poškození, poněvadž užívají analgetika dlouhodobě. V etiologii intersticiální nefritidy se uplatňují také zvýšené koncentrace kalcia a močové kyseliny v krvi, např. u dny nebo polycytemie, nebo snížené koncentrace draslíku. Dále se etiologicky uplatňuje otrava těžkými kovy, olovem, rtutí a kadmiiem. Příznaky intersticiální nefritidy jsou vyvolávány různým stupněm tubulární malfunkce. Mohou být provázeny přídatnými účinky reakce hypersenzitivity na vyvolávající příčinu: horečkou, kožní vyrážkou a hematurií.

16.3 Renovaskulární nemoci

Rada vaskulárních (cévních) poruch má výrazné účinky v ledvinách, i když většinou ledvinné cévy samy nejsou postiženy. Například aterosklerotické zúžení aorty a renální arterie může vyvolat ischemii ledviny, která poškodí ledvinné funkce. Embolizace z aterosklerotické aorty může způsobit difúzní poškození kůry ledviny. K podobnému poškození dochází i při cirkulačním šoku, kde je pokles krevního tlaku příčinou ischemie.

Také jiné systémové nemoci ovlivňují renální vaskulaturu. Glomerulární kapiláry jsou poškozeny u diabetes mellitus; u systémové hypertenze ztlušávají ledvinné arterioly, což se nazývá arterioskleróza, v případě ledviny **nefroskleróza**. Ta má typicky za následek renální ischemii a rozptýlená ohniska atrofie a nekrózy. Dva typy systémové hypertenze vyvolávají dva odlišné typy nefrosklerózy. U **benigní nefrosklerózy**, spojené s benigní hypertenzí, je postižení obvykle mírné, s nevelkou polyurií či abnormalitami filtrace a malým rizikem selhání ledvin. Renálně vaskulární postižení spojené s maligní hypertenzí – **maligní nefroskleróza** vede k renálnímu selhání mnohem častěji. Hlavním rysem tohoto stavu je únik fibrinogenu do stěn cév, jejichž permeabilita se tak mění, pravděpodobně jako důsledek velkých vzestupů tlaku, jimž jsou stěny vystaveny. Následuje difúzní koagulace (srážení), blokáda krevního toku a těžká renální ischemie. Zpětnovězně je aktivován renin-angiotensinový systém, což dále zvyšuje již tak vysoký krevní tlak. Dalším důsledkem difúzní koagulace ve zúžených arteriolách je traumatizace erytrocytů; jsou-li hnány přes síť sraženého fibrinu, jejich membrány se poškozuje. Vyvíjí se **mikroangiopatická hemolytická anémie**. S pokračujícím poškozením ledviny dochází u maligní nefrosklerózy k hematurii, proteinurii a sníženému vylučování kyselin a odpadních látek. Neléčena rychle pokračuje k úplnému renálnímu selhání, často během jednoho roku. Terapeutické snížení krevního tlaku může mortalitu výrazně snížit.

16.4 Nefrolitiáza

Nefrolitiáza (**urolitiáza**) znamená tvorbu nerozpustných močových konkrementů v močovém ústrojí. Konkrement se obvykle vytváří v jedné ledvině. Jakmile se vytvoří, může zůstat ve sběrném systému ledviny, nebo projít močovodem do močového měchýře; často se ale zaklíní někde v průběhu a ucpe průtok moče. Velikost konkrementů kolísá od mikroskopické po několik cm, povrch může být hladký i drsný až ostrý. Konkrementy jsou většinou složeny z krystalů anorganických iontů uložených v bílkovinné matrix. Složení konkrementů obvykle odráží patogenezi; nejčastěji obsahují kalciové, oxalátové, fosfátové a urátové ionty.

Tvorba konkrementů je obvykle spojena se zvýšenou močovou koncentrací těch iontů, které kámen vytvářejí. Důležitá je však i doba prodlevy již případně vytvořených konkrementů v moči; tato doba závisí kromě množství vytvářené moče také na anatomických okolnostech, které určují proudění ve vývodných močových cestách. Změna koncentrace je nejčastěji způsobena zvýšeným vylučováním do moče, ale může odrážet i snížený objem moče, např. při dehydrataci při průjmech, pocení a krevních ztrátách. I při normální koncentraci však může vést ke vzniku konkrementů změna kyselosti moče. Tak např. snížení pH moče podporuje srážení močové kyseliny, zatímco alkalická moč podporuje tvorbu konkrementů fosfátových.

Etiologie urolitiázy je složitá a obvykle odráží poruchy v metabolismu příslušných iontů. Nejčastěji jde o hyperkalcii, tj. vysoké množství vápníku v moči. Důvodů tohoto stavu je více: vzestup absorpce vápníku střevem, idiopatický nebo jako důsledek zvýšeného příjmu vitamínu D v potravě; zvýšená funkce příštítných tělísek se zvýšenou sekrecí parathormonu. Oxalátové konkrementy mohou vzniknout při nadměrném přívodu šťavelanů potravou. Infekce močových cest a chronická pyelonefritida rovněž tvorbu konkrementů podporují.

Důsledkem nefrolitiázy je částečné nebo úplné ucpaní vývodných močových cest, roztažení svaloviny močovodu vyvolává krajně bolestivé kontrakce (**ledvinná kolika**). Zabránění odtoku moče vede ke stáze (měštnání) až po ledvinu, jejíž vylučování může být akutně přerušeno a která může zůstat poškozena i po odstranění kamene. Stáza vytváří příznivé podmínky pro množení bakterií (infekce močových cest, pyelonefritida). Bakterie štěpící močovinu produkují amoniak, který váže H^+ ionty a tak alkalizuje moč, což opět napomáhá tvorbě fosfátových kamenů; vzniká tak bludný kruh.

Intrarenální ukládání močové kyseliny („dnavá ledvina“) nebo kalciových solí (nefrokalcinóza) mohou vést k zánětu a rozrušení ledvinné tkáně i bez bakteriálního osídlení.

16.5 Přehled etiologie ledvinné dysfunkce

Klinicky užitečné je dělit ledvinné nemoci na prerenální, renální (někdy též intrarenální) a postrenální. V podstatě se tím vyjadřuje, že prvotní příčina leží buď v zásobení ledviny krví, v samotné ledvině nebo ve vývodných močových cestách.

Prerenální nemoc

Základní příčinou prerenální nemoci je renální ischemie. Ať už vzniká jakákoliv, snížení toku krve přes ledvinu má za následek nedostatečnou glomerulární filtraci, která je opět příčinou, že ledvina ztrácí schopnost homeostatické regulace a exkrece. Klinicky to vyvolává charakteristickou oligurii (snížená tvorba moče) a pokles exkreční funkce. Důležitou příčinou je stenóza renální arterie; obvyklou příčinou tohoto zúžení je ateroskleróza renální tepny a s ní často spojená trombóza. Další příčinou renální ischemie je pokles systémového krevního tlaku, který vede ke snížené perfúzi (toku krve) v ledvině. Na normální kolísání systémového arteriálního tlaku jsou ledvinné arterioly schopny odpovídat tak, že glomerulární filtrační tlak se udržuje konstantní (tzv. **autoregulace ledviny**). U cirkulačního šoku však arteriální tlak klesá pod hranici kompenzační schopnosti ledviny a dochází k poklesu filtrace. Dojde-li k těžkému poklesu tlaku (např. u šoku) a renální ischemii, může perfuze poklesnout tak, že nestačí ani k výživě ledvinné tkáně a vzniká ledvinná nekróza. Snížená filtrace a renální nekróza charakterizují stav zvaný „**šoková ledvina**“. Třetím hlavní zdrojem renální ischemie je nefroskleróza spojená se systémovou hypertenzí (na rozdíl od hypotenze). Je ještě řada vzácnějších příčin renální ischemie, mezi nimi tzv. **hepatorenální syndrom**. Zde jde o akutní renální selhání u pacientů s nemocným játry nebo žlučovými cestami, zřejmě v důsledku sníženého renálního toku krve.

Renální nemoc

U renálních nemocí leží příčina v ledvině samotné. Příkladem mohou být změny glomerulů při glomerulonefritidě, vedoucí k rozvoji nefrotických a nefritických syndromů. Další velká skupina intrarenálních nemocí vzniká v tubulointersticiu. Pamatujme, že i když jsou zde bakterální infekce nejčastější příčinou, poškození léky a toxickými látkami je rovněž nezanedbatelné.

Postrenální nemoc

Základní poruchou u postrenální nemoci je obstrukce vývodných močových cest. Blokáda toku moče je často prohloubena chybným napojením ureteru do měchýře, přičemž zpětný tlak způsobuje, že se moč hromadí v ledvině. To může porušit exkreční funkce a přímo poškodit ledvinnou tkáň. Dvěma hlavními příčinami obstrukce močových cest jsou močové kameny a nádory. U mužů ji způsobuje často hyperplazie prostaty, jejíž zvětšení přímo stlačuje močovou trubici.

16.6 Selhání ledvin

Poškození ledviny, ať už jakéhokoliv původu, vede dříve nebo později k příznakům ledvinného selhání, které může být akutní nebo chronické. Poněvadž oba tyto stavy jsou spojeny s uremií různého stupně, promluvíme napřed o ní.

Uremie

Postupná ztráta ledvinných funkcí u renálního selhání má za následek hromadění odpadních produktů, obzvláště těch, které vznikají při metabolismu bílkovin. Sacharidy a tuky se metabolizují na oxid uhličitý a vodu, které se snadno vylučují, ale zbavit se bíkoviných metabolitů je pro tělo obtížnější. Z nich nejznámější jsou močovina, kreatin, kreatinin a močová kyselina. Z nich nejtoxičtější je močovina. Zvýšená přítomnost těchto látek v krvi vyvolává klinický syndrom zvaný **uremie**. Na vzniku uremie se možná podílí i skupina poněkud větších dusíkatých molekul, ale jejich přesná úloha je neznámá. Na buněčné úrovni mají „uremické toxiny“ inhibiční vliv na iontové transportní mechanismy na membránách.

Převládající složkou uremie je nerovnováha tekutin a elektrolytů, zahrnující retenci vody a acidobazické poruchy. Nadměrná retence draslíku a ztráta vápníku může vyvolat srdeční arytmiie a slabost srdečního i kosterního svalstva. Běžná je ztráta tělesné hmotnosti, způsobená anorexií (nechuťtěstvím), zvracením a průjmy, které vyvolávají uremické toxiny. Ty také postihují nervový systém, čímž vyvolávají zmatenost, apatii, záchvaty křečí a koma, stav souhrnně nazvaný **uremická encefalo-**

patie. Při urémii se často vyvíjí perikarditida (zánět osrdečníku), která však obvykle srdeční funkci neuruší. Závažnější jsou poruchy koagulace krve, vznikající z inhibice destičkového faktoru 3; projevují se krvácením ze sliznic, do perikardiálního vaku nebo meningů (mozkových plen). Poněvadž uremické toxiny postihují buňky na velmi základní funkční úrovni, jistý stupeň poškození u uremie se týká téměř všech orgánových systémů. Jakmile se vyvine uremie, je obvykle nemoc ledvin pokročilá již tak, že se nedá léčbou ovlivnit.

Akutní selhání ledvin

Akutním selháním ledvin se rozumí rychlý, obvykle reverzibilní pokles ledvinných funkcí. Je-li funkce ledvin potlačena, klesá produkce moče na asi 400 ml za den, čili na 25 % (oligurie). Rychle se rozvíjející oligurie může být způsobena mnoha faktory, které se však dají rozdělit do tří kategorií: akutní pyelonefritidy, toxické nefropatie a renální ischemie.

K oboustranné renální ischemii dochází kdykoliv nastane výrazný pokles systémového krevního tlaku (nejčastěji u šoku). Ke stejným důsledkům vede řada toxických látek. Nejčastější komplikací akutního renálního selhání je následek ischemie nebo nefrotoxického poškození, zvaný **akutní tubulární nekróza**. Ta je výsledkem čtyř procesů: obstrukce tubulů buněčnou drtí, zpětného prosakování filtrátu z poškozených tubulů do intersticia, poklesu toku krve přes glomeruly a poklesu vlastní glomerulární filtrační schopnosti. Regenerace tubulárního epitelu a tudíž náprava funkce závisí na stupni poškození bazální membrány tubulu. Nefrotoxiny obvykle poškozují bazální membránu mnohem méně než ischemie ledviny a odtud vyplývá horší prognóza, je-li snížen renální tok krve.

U akutního renálního selhání může oligurie trvat několik týdnů, což závisí na tíži poškození a na schopnosti tubulů regenerovat. S pokračující obnovou funkce dochází k období zvýšené diurézy, neboť dříve zadržovaná voda se musí vyloučit, aby se obnovila rovnováha tekutin. Regenerace tubulárního epitelu a následující obnova funkce trvá několik týdnů. Je-li poškození rozsáhlé nebo se dostaví infekce a jiné komplikace, může být akutní selhání ledvin fatální.

Chronické selhání ledvin

S postupujícím poškozením ledvinného parenchymu vede klesající počet funkčních nefronů nevyhnutelně ke zvýšené exkreční zátěži nefronů zbývajících a k postupnému poklesu jejich funkce. K poškození parenchymu dochází v důsledku chronické glomerulonefritidy nebo těžké pyelonefritidy. Překročí-li ztráty nefronů 50-70 % původního množství, projeví se chronické renální selhání. To je charakterizováno kombinací poruch spojených s urémií, která postoupila do stavu zvaného „**konečné stadium ledvinné choroby**“ (end-stage renal disease, ESRD). Příčinou jsou obvykle chronická glomerulonefritida a pyelonefritida, často také maligní nefroskleróza. Tento poslední stav obvykle navazuje na dlouhodobou nefrosklerózu benigní. Raná fáze ESRD je charakterizována velkými ztrátami vody, poněvadž pokles reabsorpční schopnosti tubulů je větší než pokles filtrace v glomerulech. Jestli například glomerulární filtrační rychlost klesne o 90 %, na 18 l denně, tubuly však mohou reabsorbovat pouze 50 % proti jejich normálním 90 %, je výsledkem denní ztráta 9 l, což je výrazné zvýšení proti normálnímu 1,5 l. Produkovaná moč je málo koncentrovaná, obvykle s konstantní osmolalitou, což je důsledkem selhání koncentračního mechanismu tubulů. Později, kdy je glomerulární funkce snížena ještě více, se dostaví oligurie nebo i anurie.

Asi za 10 % chronického renálního selhání odpovídá nemoc zv. **polycystická ledvina**, i když její incidence je dosti nízká (1:1000). Je to genetická porucha, u které je ledvina vyplněna mnohočetnými cystami, které ji enormně roztahují.

Dojde-li chronické selhání ledvin až do stadia nevratné progresivní uremie, může situaci zachránit jedině agresivní léčebný zásah. Dvojí možností je zde dialýza a transplantace.

16.6.1 Renální dialýza

U renální dialýzy („umělá ledvina“) se s využitím příslušné aparatury z krve odstraňují odpadní látky a uremické toxiny a obnovuje se elektrolytová rovnováha. Jsou běžně používány dvě metody, obě založené na vhodných koncentračních gradientech mezi pacientovou krví a vhodně složenou dialyzační tekutinou, **dialyzátem**. Při **hemodialýze** prochází pacientova krev přes přístroj zvaný hemodialyzátor, ve kterém krev protéká řadou komůrek, tvořených semipermeabilní membránou. Poněvadž hemodialyzátor leží mimo tělo, nazývá se tento proces extrakorporální dialýza. Membránové komůrky dialyzátoru jsou obtékány dialyzátem. Jeho složení podporuje difuzi odpadních látek, toxinů

a nežádoucích elektrolytů z krve a difuzi potřebných látek do krve. K úspěšné dialýze jsou nezbytné jisté charakteristiky membrány a složení dialyzátu.

Peritoneální dialýza využívá jako dialyzační komoru peritoneální (nitrobřišní) dutinu a jako dialyzační membránu membránu peritoneální. Povrch těchto membrán, přes který se může dít difuze, je větší než 2 m². Dialyzát se napouští do peritoneální dutiny; zůstává zde tak dlouho, aby difuze a osmóza měly čas uskutečnit výměnu mezi krví a dialyzátem. Dialyzát je pak vypuštěn drénem a proces se opakuje, dokud není dosaženo efektu. V poslední době se stává populární alternativou k dialýze **kontinuální ambulantní peritoneální dialýza**. Do peritoneální dutiny je chirurgicky zaveden trvalý katétr a pacient může provádět celou proceduru doma s využitím pohodlných plastických vaků s dialyzátem. Pacient přitom může pokračovat v téměř normálních denních činnostech a může méně spoléhat na systém lékařské péče.

16.6.2 Transplantace ledviny

S ohledem na náklady, nepohodlí a psychické problémy spojené s hemodialýzou se může stát transplantace zdravé ledviny trpícímu pacientovi nezbytnou. Při transplantaci ledviny musejí být překonány dvě překážky. První je spojena se získáváním náhradní ledviny. Druhou překážkou je časový faktor (je potřeba pracovat velmi rychle, aby se zabránilo ischemickému poškození dárcovského orgánu). V současnosti jsou k dispozici dva zdroje náhradních ledvin. Nejvhodnější je žijící dárc, blízký příbuzný pacientovi. Je však možné využít i nepřibuzného dárce nebo dárce mrtvého (i tak ovšem imunologicky blízkého příjemci). Ledvina může snést anoxii až jednodinovou při tělesné teplotě. Je-li orgán rychle zchlazen na 4°C, klesnou jeho metabolické potřeby a jeho životnost se prodlouží až na 10 hodin. Ochlazení tak prodlužuje čas mezi okamžikem, kdy je orgán získán a intervalem potřebným pro přípravu příjemce.

Po transplantaci se detailně sleduje produkce moče, poněvadž klesající produkce je ukazatelem hlavní komplikace transplantace, totiž **imunitní rejekce** (odmítnutí) ledviny dárce. Rejekci způsobují buněčné a humorální mechanismy, buď bezprostředně, když je příliš velký rozdíl v antigenech, nebo během delšího období¹⁷.

Zvyšující se úspěchy transplantace jsou důsledkem úspěchů při terapeutickém potlačování imunitní odpovědi. Toho je dosahováno pomocí **imunopresivní** terapie. Tento postup dává konstantně dobré výsledky, přináší však i určitá nebezpečí, která v některých případech jsou stejně těžká jako ztráta ledviny, kterou měla imunitní suprese předejít. Hlavním problémem spojeným s imunitní supresí je infekce. Je ironií, že nejčastější příčinou smrti spojenou s transplantací ledviny nebo jiných orgánů není odmítnutí transplantátu, ale spíše infekce v důsledku potlačení imunity. Další komplikací potlačení imunity znamenají nádory. Pacienti s potlačenou imunitou mají větší pravděpodobnost onemocnět např. leukémií než normální populace. Úspěšnost renální transplantace stále roste s pokroky v možnostech, jak sladit dárce a příjemce antigeny a zvládat komplikace. V současnosti má příjemce ledviny od příbuzného živého dárce vysokou pravděpodobnost neomezeného přežití. Zavedení terapie cyklosporinem zvýšilo úspěšnost u implantátů od mrtvých dárců, takže ta se dnes dá srovnat s úspěšností nepřibuzných dárců živých.

16.7 Nádory močové soustavy

Důležité jsou dva maligní nádory ledvin. Renální (adeno)karcinom je hlavním maligním nádorem ledvin dospělých. Rozsáhle metastazuje, a to dřív než varovné klinické příznaky naznačí jeho existenci. Prognóza je špatná, leč by se léčba uskutečnila ještě před vznikem metastáz. Karcinomy

¹⁷ Při **hyperakutní rejekci** může produkce moče klesnout během minut nebo hodin po implantaci o 90 %. Po několika týdnech křiva ledviny propadne nekrotizaci a ledvina je ztracena. Tento průběh je způsoben přítomností protilátek proti ledvině cirkulujících v krvi příjemce. Ty mohly vzniknout na základě předchozího vystavení antigenům při krevní transfuzi, při předchozí transplantaci, během těhotenství, při kterém měly antigeny fetu přístup k cirkulaci matky, nebo mohly vzniknout na základě vystavení bakteriálním antigenům, které zářivě reagují s antigeny ledviny.

Další typ rejekce je založen jak na buněčné, tak humorální imunitní reakci a nazývá se **akutní rejekce**. Ta se objevuje mezi 1. a 15. dnem po operaci u živých dárců. V případě mrtvého dárce trvá potenciální ohrožení až 2 roky.

K **chronické rejekci** může dojít až po dvou letech. V tomto případě se protilátky proti transplantátu váží na jeho cévní endotel. V odpověď na to endotel proliferuje, čímž vyvolává stenózu a nakonec úplný uzávěr cévy. V glomerulech atakuje protilátka proti bazální membráně tuto membránu a prolamuje ji, což vede ke ztrátě bílkovin a vzniku nefrotického syndromu. Ať už má rejekce jakýkoliv mechanismus, konečný výsledek je tentýž: ztráta renální funkce.

mohou ovšem vyrůstat i z epitelu vývodných močových cest včetně močového měchýře; typické je zde metastazování cestou lymfatického systému. Wilmsův tumor (nefroblastom) je běžným nádorem v dětském věku. Často dosáhne značné velikosti, než se jeho přítomnost odhalí vyšetřením zvětšeného břicha u 2 - 4letých dětí. Výsledky kombinované chirurgické, radiační a chemoterapeutické léčby jsou dobré a prognóza všeobecně příznivá.

16.8 Praktické aspekty nemocí ledvin

K vyšetření funkční schopnosti ledvin je k dispozici řada vyšetřovacích metod. Některé testy se zaměřují na exkreci, poněvadž ledviny vylučují nežádoucí látky z krve do moče. Vysoké koncentrace těchto látek v krvi nebo nízké koncentrace v moči umožňují jisté diagnostické závěry. V krvi se určují dusíkaté produkty bílkovinného metabolismu. Je-li jejich koncentrace v krvi zvýšená, je renální exkrece pravděpodobně porušená. **Kreatinin** je normálním produktem metabolismu svalstva; je toxický a je vylučován především ledvinami. Za normálních okolností je jeho koncentrace v krvi stabilní. **Močovina** je syntetizována v játrech z dusíku uvolněného z metabolismu aminokyselin. Je vylučována jen ledvinami; její hodnoty kolísají podle příjmu bílkovin potravou a podle jejich metabolismu. Zvýšené hodnoty plazmatického kreatininu a močoviny se považují za nespecifický ukazatel porušené funkce ledvin. Vzhledem k jeho stabilitě se plazmatický kreatinin považuje za indikátor spolehlivější. Žádný z těchto testů však nevaruje před ranými změnami glomerulární filtrační rychlosti.

Analýza moče je základním zdrojem informací o stavu ledvin, často naznačí, která část nefronů je postižena. Poněvadž produkce moče se mění během dne, měří se obvykle celý volum vyloučený za 24 hodin. Zvýšený objem (**polyurie**) ukazuje na neschopnost tubulů reabsorbovat vodu. Ta může být důsledkem poškození tubulů nebo nadměrných nároků na reabsorpci. Zůstávají-li soluty v tubulu, reabsorpce se snižuje a ztráta vody roste. Snižovaný objem moče (**oligurie**) je spojen s poškozením nefronů. K úplné zástavě tvorby moče (**anurie**) dochází při výrazně snížené perfuzi ledvin, obstrukci vývodných močových cest a těžkém poškození ledviny, např. toxickém. **Osmolalita moče** je úměrná koncentraci solutů v moči obsažených a je tedy jejím snadno přístupným ukazatelem. Je to indikátor schopnosti ledviny vylučovat koncentrovanou moč. Normální koncentrace **bílkovin** v moči je nízká. Přítomnost **proteinurie** je velmi často ukazatelem porušené glomerulární filtrace. Je typická pro glomerulonefritidy a poškození glomerulů v důsledku pyelonefritidy. V moči se nachází kvantitativně převažující plazmatický protein – albumin (**albuminurie**). Moč dále normálně obsahuje velmi malé množství červených a bílých krvinek a něco epitelálních buněk z tubulů a vývodných cest. Prokáže-li mikroskopické vyšetření moče zvýšené množství bílých krvinek, ukazuje to na zánětlivý proces ledvin a močových cest. Erytrocyty se mohou dostat do moče při poškození glomerulů. U akutní GN může být jejich ztráta do moče tak značná, že se mluví o **hemoragické GN**. Další příčinou **hematurie** (přítomnosti krve nebo erytrocytů v moči) je poškození vývodných močových cest. I malé počty buněk v mikroskopickém poli mohou představovat velké ztráty krvinek za den. Hyalinní **válce** jsou tělíška v moči, která vznikají, když tubuly secernují bílkoviny do svého lumen, popř. je-li v lumen bílkovina uvolněná rozpadem buněk; jsou to vlastně odlitky vnitřku tubulů. Jsou-li ve válcích obsaženy i krvinky, má to diagnostickou cenu. Např. přítomnost erytrocytů ve válcích nejčastěji značí poškození glomerulů při GN; podobně je diagnosticky významná přítomnost bílých krvinek a epitelů tubulů. V každém případě poukazuje nález válců na to, že patologický stav je lokalizován v ledvině samotné a nikoliv ve vývodných močových cestách. Co se týká obsahu **bakterií** v moči, normálně je produkovaná moč sterilní a vymočená obsahuje jen nemnoho bakterií z močové roury; zvýšený obsah bakterií tedy indikuje infekci. Terapie zčásti závisí na bakteriologickém vyšetření stanovícím druh mikroorganismu.

Vyšetření **renální clearance** („vyčištění“, rozuměj plazmy) několika vybraných látek představuje zdroj relativně spolehlivé kvantitativní informace o činnosti ledvin. Poněvadž **kreatinin** se volně filtruje v glomerulu a v tubulech se nereabsorbuje, představuje jeho clearance (vypočítávaná z koncentrace kreatininu v plazmě a ve 24hod. vzorku moče, spolu s objemem moči) přímo velikost glomerulární filtrační rychlosti.

Renální biopsie znamená odběr malého vzorku ledvinné tkáně žijícímu pacientovi za účelem mikroskopického vyšetření a stanovení přesné diagnózy. Renální biopsie se provádí dutou jehlou v místním znecitlivění, po předchozím ověření přesné polohy ledviny pomocí rtg.

17 PATOFYZIOLOGIE

GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

M. Jurajda

Trávení a následná absorpce živin se odehrávají v trávicí trubici, která vede od úst ke konečníku. Tato kapitola pojednává o patofyziologii nemocí gastrointestinálního traktu (GIT) - jícnu, žaludku a střev - mimo nemoci ústní dutiny a zubů.

17.1 Anatomie a fyziologie

Základním úkolem při získávání živin je jejich přestup ze zevního prostředí do vnitřních kompartmentů. Živiny přítomné v GIT jsou vlastně stále v zevním prostředí, protože trávicí trubice je na obou koncích spojena se zevním prostředím. Tento pohled není obvyklý, ale je důležitý pro pochopení dějů v GIT (obr.17.1). To znamená, že trávení probíhá v zevním prostředí a teprve po absorpci má organismus přístup k živinám obsaženým v potravě. Absorpce zahrnuje přechod živin přes membrány buněk vystýlajících sliznice GIT a další transport krví a lymfou k dalšímu zpracování popřípadě uložení. Většina absorpčních dějů se odehrává v tenkém střevě, které má velkou vnitřní plochu díky své délce a uspořádání sliznice (obr. 17.2). Takto je absorpční povrch zvětšen asi na 300 m².

Trávení (rozklad součástí potravy na jednoduché molekuly schopné resorpce) je realizováno pomocí: a) mechanického rozmělnění žvýkáním v ústech a peristaltickými pohyby žaludku a střeva, b) trávicích enzymů, c) emulzifikačního účinku žlučových kyselin a koagulačního účinku žaludeční HCl (detaily viz skriptum Fyziologie).

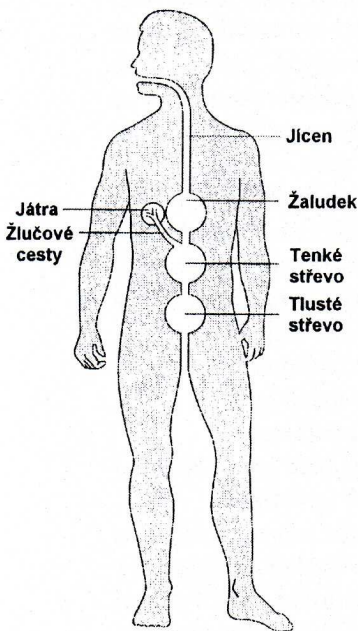
Trávicí trakt je postihován velkou řadou chorob, které však způsobují relativně malý počet ne příliš specifických symptomů. Nejběžnějšími jsou nevolnost (nausea), zvracení (vomitus), říhání, škytavka (singultus), průjem (diareja), zácpa (obstipace), plynatost (flatulence) a pálení žáhy (pyrosis).

Zvracení

Zvracení

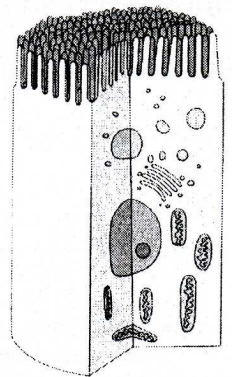
Vyloučení obsahu GIT zvracením nebo průjmem je běžným příznakem podráždění nebo poruchy funkce. Ačkoliv jsou tyto stavy obvykle krátkého trvání, těžké a dlouhé zvracení nebo průjem mohou mít závažné systémové následky.

Vyprázdnění žaludku vyžaduje vysokou koordinaci zúčastněných orgánů. Zvracení předchází nevolnost, charakterizovaná bledostí a sliněním. Následuje zástava peristaltiky žaludku a duodena, uzavírá se pylorický svěrač mezi žaludkem a duodenum, uzavírá se hrtanová záklopka a měkké patro se zvedá, aby uzavřelo zadní vstup do dutiny nosní. Mohutná kontrakce bránice, mezižeberních a břišních svalů zvýší nitrobřišní tlak, přidává se kontrakce žaludku, zvýšený tlak otevírá kardii a obsah žaludku je vypuzen jícnem a dutinou ústní z trávicího traktu. Celý proces je řízen z prodloužené míchy z centra zvracení, které dostává aferentaci z trávicího traktu i vyšších etáží CNS. Důležitou úlohu hraje chemorecepční spouštěcí zóna, která je bohatě cévně zá-



Obrázek 17.1. Schéma trávicí trubice znázorňující její vztah k zevnímu prostředí.

Obrázek 17.2 je detailní pohled na enteroцит (enteroцит) s kartáčovým lemem na luminální straně zvětšujícím fukční povrch.



Obrázek 17.2. Enteroцит s kartáčovým lemem na luminální straně zvětšujícím fukční povrch.

sobena a reaguje na cirkulující produkty rozpadu tkání, některá léčiva, meningitis, mozkovou ischemii, zvýšený nitrolební tlak a podněty z vnitřního ucha. Někdy může mít zvracení psychogenní původ (bulimie a anorexie).

Nebezpečné může být zvracení u jedinců se sníženým vědomím (pacienti probírající se z celkové anestezie, alkoholická ebrieta), kdy může dojít k průniku žaludečního obsahu do dýchacího traktu (aspirace) s následnou pneumonií nebo udušením.

Chronické zvracení může vést k mnoha komplikacím obzvláště u dětí. Ztráta tekutin vede k dehydrataci a elektrolytové dysbalanci. Chronické zvracení může přivodit také karenci některých vitamínů.

Mallory-Weisův syndrom je stav krvácení ze slizničních trhlin jícnu a žaludku v důsledku častého a usilovného zvracení obzvláště, u alkoholiků.

Průjem

Průjem je definován zvýšeným obsahem vody ve stolici (zvýšeným objemem stolice) a zvýšenou frekvencí defekace. Základní mechanismus průjmu spočívá ve zvětšení objemu lumina střeva, kdy distenze střevní stěny vede k defekačnímu reflexu. Tekutiny se mohou ve střevě hromadit třemi mechanismy: nadměrnou sekrecí, osmózou a porušenou absorpcí vody. Sekrece vody do lumina je běžnou odpovědí na podráždění. **Sekreční** průjem bývá vyvolán bakteriálními toxiny (cholera), enteropatogenními viry, antrachinonovými (dráždivými) projímadly, mastnými kyselinami. Po rozsáhlých resekcích tenkého střeva klesá schopnost reabsorbovat žlučové kyseliny, které dráždí tlusté střevo k sekreci. Také některé tumory trávicího traktu vedou k průjmu. Tumor může sám secernovat vodu a hlen nebo může produkovat mediátory zvyšující střevní sekreci. **Osmotický** průjem je způsoben osmoticky aktivními látkami ve střevním lumen, které se nevstřebávají a které proto osmoticky drží vodu v luminu. Zvýšení koncentrace osmoticky aktivních částic je následkem špatného trávení a absorpce nebo nadměrného příjmu nestravitelných a nevstřebatelných látek. **Malabsorpční** průjmy jsou primárně způsobeny nedostatečnou absorpcí některých složek potravy, které mohou působit jak osmoticky, tak sekreci vody a elektrolytů. Malabsorpce způsobuje zmenšení a/nebo poškození absorpčního povrchu, nedostatek trávicích enzymů a žlučových kyselin. V tlustém střevě je potom mnoho nevstřebaných látek rozkládáno působením bakterií na větší množství menších molekul, což zvětšuje osmotickou aktivitu obsahu střevního lumenu. Při některých onemocněních je přímo postižena resorpční schopnost střevní sliznice pro vodu.

Projímadla¹⁸ (laxativa) mohou způsobit průjem. Tyto léky se normálně podávají při obstipaci (zácpě), která může být způsobena poruchou střevní motility nebo porušeným rektoanálním reflexem. Jejich přílišné užívání obzvláště u citlivých jedinců může vyvolávat průjmy.

Následkem průjmů je ztráta vody a elektrolytů, obzvláště hydrogenuhličitanu, což vede k metabolické acidóze.

Dráždivý tračník je onemocnění známé také jako spastický tračník nebo mukózní kolitis. Je charakterizováno směsicí symptomů zahrnující abdominální dyskomfort, křeče, zácpu, průjem, únavu a epizody tachykardie. Průjem se projevuje vyšší frekvencí defekace a urgentním nucením, ačkoliv objem vyloučené stolice je malý. Ve stolici bývá zvýšená příměs hlenu. Průjem je v tomto případě vyvolán zvýšenou motilitou střeva, která zkracuje čas pro absorpci vody z lumina. Příčina je nejspíše neurogenní.

Jakémukoliv střídání průjmu a zácpy je ovšem třeba věnovat velkou pozornost, protože bývá také příznakem obturujících tumorů levé části kolon.

¹⁸ Rozlišujeme několik mechanismů účinku laxativ. Prvním je podání vody vázajících látek, které zabrání reabsorpci vody z lumina kolon a vedou tím ke zvětšení objemu kolon a k vyvolání defekačního reflexu. Mohou buď působit osmoticky, jako např. MgSO₄, nebo prostým zvětšením objemu, jako metylcelulóza, agaróza, pektiny apod. Druhá skupina (kontaktní laxativa) dráždí střevní sliznici ke zvýšené sekreci vody. Poslední skupinu tvoří látky změkčující stolici, např. glycerinové čípky. Někteří jedinci mohou mít příznaky střídání zácpy a průjmu způsobené nadužíváním laxativ. Po požití laxativ se kolon příliš vyprázdní a nějakou dobu trvá, než se znovu naplní. Po tuto dobu nemá pacient nucení na stolicí a propadá oběť ze zácpy. Užije laxativum, nadměrně se vyprázdní a celý cyklus se opakuje.

17.2 Poruchy pohyblivosti GIT

Achalazie jícnu

Porucha motility jícnu charakterizovaná sníženou peristaltickou aktivitou jícnu a zvýšeným tonem dolního jícnového svěrače s poruchou relaxace. Etiologie není přesně známa. Patofyziologie je podmíněna ztrátou neuronů v myenterickém plexu. Pacient má potíže při polykání tuhé i tekuté potravy a často trpí retencí potravy v jícnu s regurgitacemi a s nebezpečím aspirace.

Megacolon congenitum

Je způsobeno vrozeným defektem inervace tlustého střeva, kde chybí gangliové buňky. Nad segmentem střeva s porušenou motilitou se hromadí střevní obsah a střevo dilatuje. Je přítomna zácpa se vzdučnými břicha, u dětí se zpomaluje růst. Léčba spočívá v resekci postiženého úseku.

17.3 Zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu

Akutní zánět GIT je celkem častý jako reakce na lokální poranění nebo podráždění. Je provázen typickými příznaky, jako kongesce sliznice a exsudace spolu se zarudnutím a bolestí. Epiteliální regenerace probíhá obvykle bez problémů, komplikace bývají zapříčiněny fibrózou submukózy, která může vést až ke strikturám lumina gastrointestinálního traktu.

Ezofagitida

Většina zánětů GIT postihuje žaludek a střevo. Jícen je nejčastěji postižen refluxem kyselého žaludečního obsahu, který způsobuje tzv. refluxní ezofagitis. Sliznice jícnu není totiž odolná vůči žaludeční šťávě. Subjektivní příznaky refluxní ezofagitidy jsou popisovány jako pálení žáhy a bolesti za hrudní kostí vyzařující do krku. Reflux je umožňován snížením tonu dolního jícnového svěrače nebo vzestupem intraabdominálního tlaku. Tonus dolního jícnového svěrače snižují některé léky tlumící činnost CNS, některé potraviny, alkohol a kouření. Intraabdominální tlak mohou zvyšovat těhotenství a obezita.

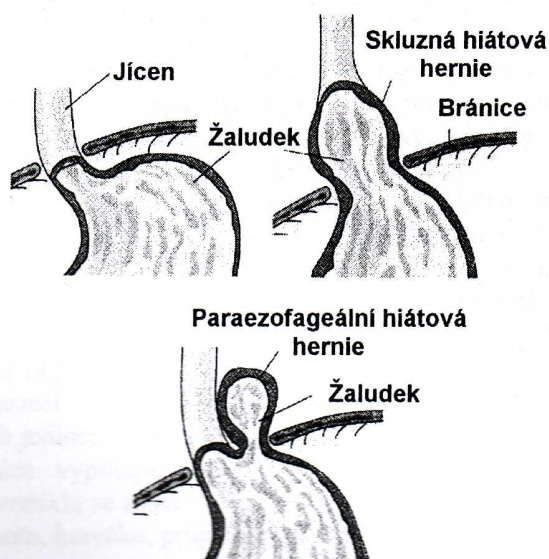
Reflux bývá také často spojen s hiátovou hernií, kdy se část žaludku dostává skrz bránicí jícnovým hiátem do hrudní dutiny. Rozlišujeme skluznou a paraesofageální hernii. Většina hiátových hernií je asymptomatických, s refluxem bývá nejčastěji spojena skluzná hernie (obr. 17.3).

Akutní ezofagitidu mohou způsobovat také infekce sliznice, které poškozují sliznici jícnu (herpes simplex, *Candida albicans*) a ionizační záření používané k terapii nádorů hrudníku. Náhodné nebo sebevražedné požití leptavých látek, jako jsou kyseliny a louhy způsobuje velice těžké poškození jícnu s nebezpečím vzniku striktur.

Záněty žaludku a střeva

V žaludku a střevě mohou různé dráždivé faktory vyvolat mírný zánět s krátkým trváním nazývaný gastritis, enteritis, gastroenteritis, enterokolitis nebo kolitis, podle úseku GIT, který je převážně postižen. Většinou se jedná o infekce a požití dráždivých chemikálií. Příznaky zahrnují zvracení a průjem. Postižení orgánů bývá minimální s rychlým hojením slizničních defektů.

Akutní erozivní gastritida bývá způsobena alkoholem a rychle odeznívá. U pacientů užívajících nesteroidní antiflogistika se setkáváme jak s akutní gastritidou, kdy je postižení sliznice jen povrchové a rychle se hojí, tak hlubšími defekty sahajícími pod úroveň muscularis mucosae, které již patří mezi ulcerace. Pacienti chronicky užívající nesteroidní antiflogistika mají zvýšené riziko chronického krvácení z těchto defektní žaludeční sliznice.



Obrázek 17.3. Skluzná hiátová hernie a paraesofageální hernie.

Appendicitis

Appendix vermiformis (červovitý výběžek) je výběžek caeca dlouhý 8-10 cm s průměrem až 2 cm s bohatou lymfoidní tkání v submukóze. Jeho funkce není přesně známa, pravděpodobně se uplatňuje ve vývoji imunitního systému. Akutní zánět appendixu, appendicitida, se nejčastěji objevuje ve věku mezi 10-30 lety. Mladší jedinci mívají appendix kratší a relativně širší, takže obstrukce lumina, která je pravděpodobnou příčinou zánětu, se nevyvine tak snadno. Obstrukci obvykle způsobuje ztuhlý kousek stolice (koprolit). Tato obstrukce vede k přemnožení bakterií, podráždění sliznice a vzniku zánětlivé odpovědi. Progredující otok může omezit krevní oběh a vést k ischémii a hypoxii appendixu. Výsledkem je nekróza appendixu s pomnožením anaerobních bakterií (gangréna) s eventuální následnou rupturou stěny appendixu. Appendicitida s rupturou stěny může vést až k difúzní peritonitidě ohrožující život pacienta. Řešení akutní appendicitidy je chirurgické a spočívá v odstranění zaníceného appendixu. Počínající appendicitida se projevuje tupou bolestí v okolí pupku, ztrátou chuti k jídlu a případně zvracením. V pokročilejším stádiu při podráždění peritonea se bolest přesouvá do pravého dolního břišního kvadrantu.

Peritonitis

Peritoneální dutina je šterbinovitý prostor mezi orgány uloženými v dutině břišní a stěnami dutiny břišní. Je vystlán jednovrstevným dlaždicovým epitelem a vyplněn malým množstvím tekutiny, která usnadňuje vzájemný pohyb a tření orgánů v dutině břišní při peristaltických i pasivních pohybech. Peritoneum je bohatě zásobeno krevními a lymfatickými cévami a senzitivními nervy.

Peritonitida je zánětlivé postižení peritonea, způsobené buď přímou perforací peritonea (orgánu nebo břišní stěny) nebo přestupem infekce z postiženého intraperitoneálně uloženého orgánu. Peritonitis může zůstat ohraničená na určitý okrsek, nebo postihuje celou peritoneální dutinu. Vedoucími příznaky jsou bolest, horečka, zvracení. Charakteristické je reflexivní křečovitě stažení břišních svalů („defence musculaire“). Tyto příznaky charakterizují stav nazývaný v chirurgii „**náhlá příhoda břišní**“, která může být způsobena appendicitidou, cholecystitidou, perforací žaludku nebo střeva a řadou dalších příčin. Peritonitis se rozvíjí na povrchu postiženého orgánu, kde se vytváří fibrinový exsudát, který ohraničuje postižené místo od okolního peritonea a brání tak šíření zánětu v dutině břišní. Výsledkem může být adheze břišních orgánů, které omezují jejich vzájemnou pohyblivost a mohou vést i k obstrukci jejich lumina. Někdy se vytváří mezi peritoneálními listy dutiny vyplněné hnisem, peritoneální abscesy. Důsledkem může být tvorba píštělí – patologických komunikací mezi dutými orgány nebo mezi dutým orgánem a zevním prostředím. Píštěle mohou vést ke ztrátám tekutin a iontů (zevní žlučnicková píštěl), sekrety z píštělí mohou poškozovat orgán, do kterého ústí (píštěl mezi tlustým střevem a močovým měchýřem způsobí zánět močového měchýře). Při perforaci orgánů dutiny břišní je obvykle postiženo celé peritoneum. Velká plocha peritonea umožňuje absorpci bakteriálních toxinů s následnou horečkou, sepsí a šokem. Úmrtnost na generalizovanou peritonitidu je vysoká, zvláště u starých nemocných.

Divertikulitis

Divertikly obecně jsou vychlípeniny dutých orgánů tvořící malé dutinky vystlané sliznicí a komunikující s hlavní dutinou daného orgánu. Pojmeme **divertikulóza** označujeme přítomnost četných divertiklů na tlustém střevě, kde se vyskytují převážně v oblasti esovité kličky. Většinou jsou asymptomatické, někdy vyvolávají břišní diskomfort, křeče a zácpu, velice zřídka krvácení.

Předpokládá se, že divertikly vznikají působením zvýšeného intraluminálního tlaku na místa se zeslabenou stěnou, kde prostupují skrz stěnu nutritivní arterie (obr.17.4) Velký intraluminální tlak je vyvoláván usilovnou peristaltikou, která se snaží posouvat stolicí o malém objemu. Dieta bohatá na nestravitelné látky (vláknina) vede k většímu objemu stolice, který snáze spouští defekační reflex a zkracuje tak průchod tráveniny střevem. Při rychlejším průchodu se vstřebává méně vody a výsledkem je stolice s větším obsahem vody a větším objemem, která se snáze vyprazdňuje. Pro tento výklad svědčí malá incidence divertikulózy v oblastech s dietou bohatou na vlákniny. Také vegetariáni mají nižší incidenci divertikulózy. U postižených jedinců můžeme vidět několik až několik set divertiklů.

V některých případech se stolice vyplňující divertikly zhutní na koprolity, dochází k pomnožení bakterií a poškození stěny divertiklu se zánětlivou reakcí – **divertikulitis**. Příznaky zahrnují bolesti v levém dolním břišním kvadrantu, horečku, průjem, zácpu nebo obojí.

Nebezpečnou komplikací je perforace stěny divertiklu následovaná peritonitidou a tvorbou píštělí ústících do okolních orgánů. Navíc fibróza vznikající po opakovaných zánětech může způsobit stenózu střeva a poruchy pasáže. Poslední dobou je používán častěji výraz **divertikulární choroba**, který zahrnuje divertikulózu i ataky divertikulitidy bez ohledu na aktuální klinický stav pacienta.

Idiopatické střevní záněty

Pod tento pojem zahrnujeme dvě onemocnění nejasné etiologie, která jsou charakterizována hlavně zánětlivými změnami sliznice a stěny střeva a rodinným výskytem. Jsou to Crohnova choroba a ulcerózní kolitida. Obě se projevují křečemi v břiše, průjemem (eventuálně s krví ve stolici) a horečkou. Vyskytují se nejčastěji u bělochů s nástupem mezi 20. - 40. rokem věku. V etiopatogenezi hra-

je pravděpodobně roli vrozená predispozice k infekci určitými bakteriemi. Pro **Crohnovu chorobu** je typické poškození střevní stěny v celé tloušťce, tvorba granulomů a difúzní zánětlivá infiltrace vedoucí k otoku sliznice a erozím, které dávají sliznici reliéf „kočičích hlav“. Fibróza a hypertrofie svalové vrstvy mohou vést ke stenózám. Dalším charakteristickým rysem Crohnovy choroby je, že postihuje relativně ostře ohraničené úseky střeva, takže se někdy označuje jako enteritis regionalis. Ke komplikacím patří tvorba píštělí a porucha vstřebávání vit. B₁₂ a železa vedoucí k anémii.

Ulcerózní kolitida je charakterizována zánětem omezeným více méně jen na sliznici tlustého střeva, kde se tvoří mikroabscesy. V porovnání s Crohnovou chorobou je nástup příznaků náhlejší a asi v 10 % případů jsou ztráty tekutiny střevem tak velké, že hrozí hypovolemický šok. V průběhu času nabývá zánět sliznice chronický charakter se zvýšenou buněčností. Komplikace jsou podobné jako u Crohnovy choroby, tendence k tvorbě píštělí a stenóz je o něco menší.

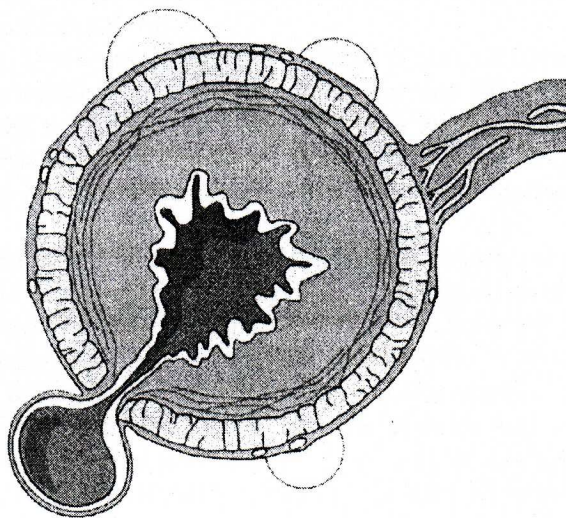
Obě choroby mají i systémové projevy mimo střevo, mezi které patří záněty oční duhovky a kloubů, poškození jater a zvýšené riziko tvorby nádorů tlustého střeva. Riziko vzniku nádorů je vyšší u dlouhotrvajících ulcerózních kolitid postihujících velké segmenty střeva. Léčba spočívá v tlumení symptomů a v podávání protizánětlivých léků. Těžší poškození a komplikace vyžadují chirurgické řešení, spočívající v resekci části nebo celého střeva. Resekce střeva je často následována rekurencí onemocnění v dříve nepostížených segmentech.

17.4 Ulcerace, vředová choroba gastroduodena

Jak bylo řečeno na začátku kapitoly, proces trávení rozkládající živiny do absorbovatelné formy probíhá ve vnějším prostředí, v luminu GIT. Výhodou je možnost použít silnou kyselinu a enzymy k rozkladu tráveniny. Oddělení těchto procesů od vnitřního prostředí odolnou sliznicí GIT chrání ostatní tkáň před samonatrávením. Sliznice v žaludku a střevě má komplex obranných mechanismů, které ji chrání před účinky trávicích enzymů. Hlavní ochranu zajišťuje hlen a hydrogenuhličitan secernovaný epitelii, který snižuje aciditu v bezprostředním okolí buněk. Dále jsou jednotlivé buňky spojeny strukturami nazývanými tight junctions, které brání difuzi vodíkových iontů do submukózy. Dalším ochranným faktorem je stálá obnova epitelii, kdy jsou poškozené buňky nahrazovány relativně rychle novými, odolnými.

Všechny tyto mechanismy udržují rovnováhu mezi agresivním obsahem lumina GIT a obranyschopností sliznice. Je-li však obranyschopnost sliznice snížena nebo roste-li agresivita obsahu GIT, je obranná bariéra překonána a dochází ke vzniku erozí až ulcerací.

Jelikož se v etiopatogenezi ulcerací vznikajících agresivním působením obsahu lumina GIT uplatňuje pepsin, mluvíme o peptických ulceracích. Peptické ulcerace se mohou objevit kdekoli v jícnu až v tenkém střevě, kde může být sliznice vystavena působení kyseliny a trávicích enzymů



Obrázek 17.4. Schématické znázornění vzniku střevního divertikulu.

ze žaludku. Nejčastější lokalizací je žaludek a duodenum. V etiopatogenezi peptických ulcerací se uplatňuje hypersekrece žaludečních žláz a snížená obranyschopnost sliznice, není však stále jednoznačně vysvětleno, který z faktorů hraje rozhodující roli.

Hypersekrece gastrických žláz. U některých pacientů můžeme pozorovat hyperplázii parietálních buněk produkujících kyselinu a hlavních buněk produkujících enzymy. Stejní pacienti navíc často vykazují zvýšenou sekreční odpověď na fyziologické stimuly. Také zvýšená motilita žaludku může zapříčinit zvýšenou expozici duodena agresivním žaludečním šťávám. Kouření cigaret je také asociováno se zvýšeným výskytem peptických ulcerací, i když zvýšení sekrece žaludečních šťáv nebylo prokázáno.

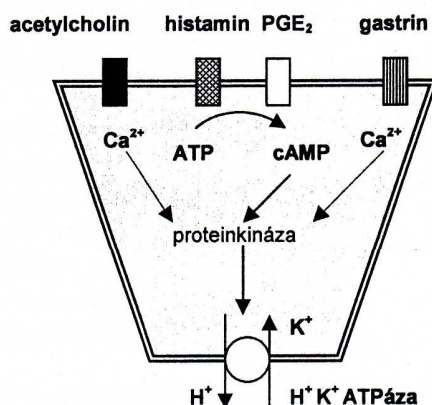
Snížená obranyschopnost sliznice. V posledních asi 20 letech je za jednu z příčin peptických ulcerací považována bakterie *Helicobacter pylori*, která vyvolává chronickou gastritidu typu B, na jejímž podkladě se tvoří peptické ulcerace. *H. pylori* je schopen přežít na žaludeční a duodenální sliznici, kterou poškozuje a snad i provokuje ke zvýšené sekreci žaludečních šťáv¹⁹. Avšak ne všichni jedinci, u nichž prokážeme přítomnost *H. pylori* v žaludku, trpí peptickými ulceracemi.

Druhým častým faktorem snižujícím obranyschopnost žaludeční sliznice jsou nesteroidní antiflogistika. Nesteroidní antiflogistika blokují syntézu prostaglandinů, tím působí analgeticky, antipyreticky a antiflogisticky. Prostaglandiny hrají také důležitou roli v žaludeční sliznici při produkci ochranné vrstvy hlenu s hydrogenuhličitanem a regulují lokální prokrvení žaludeční sliznice. Snížená produkce prostaglandinů tedy snižuje obranyschopnost žaludeční sliznice. Regulaci sekrece HCl parietálními buňkami, etiopatogenetické faktory peptických ulcerací a jejich terapeutické ovlivnění ukazuje obr. 17.5.

Ulcerace se nejčastěji vyskytují v rozvinutých zemích u mužů středního věku, ženy bývají postiženy dvakrát až třikrát méně. Peptické ulcerace se projevují tupou „hlodavou“ bolestí v nadbřišku s různou vazbou na příjem potravy. Při žaludečních vředech se objevuje bolest spíše po požití potravy, u duodenálních vředů se dostavuje bolest spíše na lačno a příjem potravy vede k úlevě. Požití potravy vede ke stimulaci produkce žaludečních šťáv, ale potrava má zároveň i pufrovací schopnost, tím se dá vysvětlit různá reakce na příjem stravy. Peptické ulcerace mají tendenci ke chronicitě a recidivám. Mohou se zhojit spontánně zjizvením submukózy a regenerací slizničního epitelu.

Mezi komplikace patří **krvácení**, které se objevuje až u 20 % postižených. Pověštinou jde o malé krevní ztráty, i když při erozi větší arterie může dojít k život ohrožujícímu krvácení, které nesmíme podceňovat. **Penetrace** do okolních orgánů, jako jsou játra a pankreas mohou vyvolat symptomatologii specifickou pro postižené orgány. Například penetrace do pankreatu může vést k akutní pankreatitidě. **Perforace** žaludeční stěny spojená s průnikem tráveniny do dutiny břišní způsobí peritonitidu. Jizvení žaludeční stěny v oblasti pyloru vede k obstrukci a ztíženému vyprazdňování žaludku.

Léčba zahrnuje úpravu diety a podávání léků snižujících produkci kyseliny v žaludečních žlázkách. Používají se blokátory H₂ receptorů nebo blokátory protonové pumpy. Eradikace *Helicobacter pylori* pomocí an-



Obrázek 17.5. Regulace sekrece HCl parietálními buňkami. Hypersekreci HCl vyvolává zvýšený tonus vagu prostřednictvím acetylcholinových receptorů, histamin a gastrin (nadprodukce gastrinu u Zollinger-Ellisonova syndromu – endokrinní nádor) a blokáda tvorby prostaglandinů, které za normálních okolností sekreci inhibují. Terapie ulcerací spočívá v blokáde histaminových receptorů (H₂ antagonisté), blokáde H⁺ K⁺ ATPázy (omeprazol) a eventuální vagotomii (přerušení vagové stimulace).

¹⁹ *H. pylori* svým toxicko-metabolickým působením vyvolává antrální gastritidu. K autodigesci žaludeční sliznice prostřednictvím HCl dochází snáze ve sliznici oslabené zánětem. V kyselém prostředí žaludku přežívá *H. pylori* tak, že z urey pomocí ureázy tvoří amoniak, alkalické okolí jej chrání před HCl. V rozvojových zemích se nachází u 90 % populace, v rozvinutých zemích stoupá s věkem, po 50. roce je detekovatelný takřka u 50 % populace. Toxický efekt na sliznici má amoniak, proteázy a lipázy. *H. pylori* má schopnost vázat se na antigen Lewis B u osob s kr. skupinou O. Přenáší se fekálně-orální a orálně-orální cestou.

tibiotik snižuje riziko recidiv. Je možné také používat léky zvyšující obranyschopnost žaludeční sliznice, jako třeba analoga prostaglandinů.

Některé případy rezistentní na farmakoterapii a téměř veškeré komplikace vyžadují chirurgické řešení. Sekreci je možné snižovat selektivní resekci větví nervus vagus nebo resekci části žaludku. Krvácivé komplikace jsou řešeny plombáží nebo resekci postižené části žaludku.

Stresové vředy

Tímto pojmem označujeme vředy žaludku a duodena vyskytující se u pacientů v souvislosti se stresovým stavem. Většinou jsou mnohočetné a drobnější než peptické ulcerace. Nejčastější příčinou jsou například šok, těžké úrazy, popáleniny, úrazy CNS. Závažné celkové onemocnění, jako například sepse nebo kardiovaskulární šok také vyvolávají stresové ulcerace.

Etiopatogenetickým mechanismem je hypersekrece žaludečních šťáv, obzvláště u poranění CNS, která vyvolávají sekreční stimulus pro žaludek. Dalším mechanismem je slizniční ischemie, která se rozvíjí na základě povšechné vazokonstrikční odpovědi nebo hypotenze související s kardiovaskulárním šokem. Snižená perfuze sliznice oslabuje její obranyschopnost a umožňuje vznik rozsáhlých povrchových erozí. Typicky bývají stresové vředy asymptomatické a představují malé nebezpečí pro pacienta v porovnání se základním vyvolávajícím onemocněním. Zřídka se může objevit krvácení nebo perforace.

17.5 Krvácení z GIT

Krevní ztráty do GIT se projevují jako přítomnost krve ve zvracích nebo stolici. Zvracení krve (**hematemeze**) je typicky spojeno s krvácením z jícnu a/nebo žaludku. Žaludeční krvácení způsobují vředy peptické či jiné etiologie, krvácení z jícnu bývá zapříčiněno jícnovými varixy a již zmíněným Mallory-Weisovým syndromem.

Jestliže je krev po nějakou dobu vystavena působení žaludečních šťáv, mění se v hnědavou hmotu a zvratky potom připomínají kávovou sedlinu. Krev z tenkého střeva nebo procházející tenkým střevem z vyšších etáží GIT je podobně změněna a dodává stolici černé zbarvení. Stolice s příměsí natrávené krve se nazývá **meléna**. Nejobvyklejší příčinou melény je krvácení ze žaludečních vředů.

Krvácení z tlustého střeva obvykle zbarvuje stolici červeně, jelikož krev není vystavena účinkům kyseliny ani trávicích enzymů. Krvácení z tlustého střeva může být příznakem nádorových onemocnění střeva (jak maligních tak benigních), divertikulitidy, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy a hemoroidů.

V případě krvácení do GIT je často těžké určit jeho zdroj. Prvním vodítkem může být vzhled zvratků nebo stolice, ale konečný závěr je možné udělat až po endoskopickém vyšetření. Například při rychlé pasáži může být krev z horních etáží GIT změněna natrávením jen slabě a připomíná tak krvácení z tlustého střeva.

Dlouhodobé malé krevní ztráty do GIT nebývají patrné na stolici, ale upozorní na sebe spíše mírnou anémií. Přítomnost malého množství krve ve stolici můžeme odhalit screeningovým vyšetřením na skryté (okultní) krvácení. Na druhou stranu rozsáhlá akutní krvácení mohou ohrožovat pacienta hemoragickým šokem a vyžadují náhrady ztráty tekutin a rychlý chirurgický zákrok.

Epizody slabého krvácení do GIT obvykle nevyžadují urgentní terapii. V případě rozsáhlých krevních ztrát je potřeba hradit tekutiny a bránit tak rozvoji hypovolemického šoku a zároveň se snažit odstranit zdroj krvácení.

17.6 Obstrukce pasáže

Omezení nebo úplná zástava pohybu tráveniny v GIT se nazývá ileus. Je-li příčina mechanická, mluvíme o mechanickém ileu, je-li postižena peristaltická pohyblivost střeva, mluvíme o paralytickém ileu.

Mechanický ileus

Mechanická obstrukce GIT může být způsobena zevnitř polknutým předmětem nebo tumorem, zevní kompresí, distorzi (překroucením) střeva nebo vrozenou malformací.

Vrozené zúžení až uzávěr jícnu je velmi vzácné, častější vrozenou poruchou průchodnosti GIT je stenóza pyloru. Stenóza pyloru (vrátníku) se projevuje „obloukovým zvracením“ už v prvních dnech života. Oba stavy vyžadují časné chirurgické řešení.

Maligní nebo benigní tumory mohou mechanicky uzavírat lumen GIT. Nejčastěji se s tímto uzávěrem setkáváme v tlustém střevu v oblasti esovité kličky a rekta. Polknuté předměty, které mohou způsobit obstrukci, mohou být velmi různorodé. Prakticky jakýkoliv předmět, který ještě projde ústy a není rozložen působením žaludeční šťávy, může způsobit obstrukci střeva. Někdy mohou způsobit obstrukci klubka těl parazitických červů, kteří se pomnožili ve střevním luminu.

S kompresí a distorzí GIT se nejčastěji setkáme na úrovni tenkého střeva. Obvyklou příčinou jsou uskřinuté kýly (obr. 17.6). Tyto stavy vedou jak k omezení průsvitu lumina, tak mohou omezit zásobení střeva krví. Ischemie střevní stěny vede k nekróze, gangréně a nakonec k perforaci střeva spojené s peritonitidou. Kýly se tvoří v místech anatomicky zeslabené břišní stěny nebo v oblastech peritoneálních záhybů v okolí dvanáctníku. Hojivé procesy po proběhlé peritonitidě nebo chirurgickém zákroku v dutině břišní mohou vést ke vzniku adhezí mezi jednotlivými břišními orgány a stěnou břišní. Střevní klička spojená adhezí se stěnou břišní se může uzavřít ohybem, nebo se střevní klička může zachytit mezi srůsty jiných orgánů a uskřinout se (vnitřní kýla).

Dalším mechanismem vedoucím k omezení střevní průchodnosti je jizevnaté svaštění stěny trávicí trubice. Může vzniknout při hojení vředu nebo po chirurgickém zákroku.

Volvulus (otočení) je stav, kdy se střevní kličky přetočí kolem vlastního mesenteria, což vede jak k obstrukci lumina, tak hlavně k poruše krevního zásobení postiženého úseku střeva se všemi následky. Relativně vzácnou příhodou je intususcepce (vsunutí), kdy se proximální část střeva vsune do lumina části distálnější - obvykle díky polypu, který je tažen peristaltikou a s sebou vtahuje i úsek střeva z něhož odstupuje. Jinou příčinou intususcepce je snad spasmus proximálního segmentu střeva, který se vsune peristaltikou do segmentu distálního. Bez ohledu na etiologii výsledkem je omezení střevní průchodnosti a ischemické poškození intususceptovaného segmentu.

Paralytický ileus

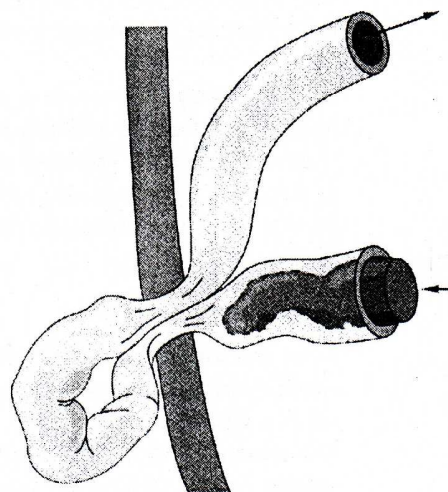
Paralytický ileus je funkční porucha spočívající ve ztrátě pohyblivosti střeva. Mezi paralytický ileus řadíme také vaskulární ileus. Paralytický ileus vzniká na podkladě reflexu, který zastaví střevní motilitu. Spouštěcím mechanismem jsou rozličné stimuly z oblasti břišní dutiny, jako bolest, peritonitida, apendicitida nebo akutní distenze břišního orgánu. Paralytický ileus často doprovází některá systémová onemocnění jako infekce, onemocnění ledvin a nemoci spojené s iontovými disbalancemi, obzvláště deficit draslíku.

Při vaskulárním ileu je porucha motility způsobena nedostatečným krevním zásobením. Trombóza, ateroskleróza nebo útlak mezenterických cév jsou nejčastějšími příčinami. Kromě poruchy motility je u těchto stavů nebezpečí infekce, nekrózy a gangrény střevní stěny.

Následky obstrukce

Neprůchodnost GIT je spojena se čtyřmi klinickými příznaky, které se mohou být různě vyjádřeny v závislosti na míře a lokalizaci obstrukce: zvracení, rozepjatost břicha, bolest, zácpa (zástava odchodu stolice i plynů). Zvracení je vyvoláno spíše obstrukcí horních částí GIT, např. stenóza duodena při hojení peptických vředů. Zvrací reflex je vyvolán hromaděním tráveniny nad obstrukcí a následnou distenzí GIT. Nemocný zvrací velké objemy nestrávené potravy s nebezpečím dehydratace a rozvratu elektrolytové rovnováhy.

Při obstrukci nižších partií GIT není zvracení schopno vyprázdnit trávicí trubici nad obstrukcí a dochází k distenzi střeva, které se snaží pojmout zvýšený objem. Výsledkem je rozepjatost a křečovitě bolesti břicha ze zesílené peristaltiky, která se snaží překonat překážku. Bolesti zesilují vždy, když zesiluje peristaltická aktivita. Distenze GIT je také spojena se sekrecí tekutiny a iontů



Obrázek 17.6. Schéma uskřinuté kýly s obstrukčním ileem.

do lumina a může vyvolat i kompresi mezenterických cév se všemi následky. Retence tekutin v GIT může vést k hypovolemickému šoku. V závěru dochází i u obstrukcí nižších partií GIT ke zvracení, kdy nemocný zvrací střevní obsah (tzv. miserere). U stázy obsahu v tlustém střevu hrozí přemnožení bakterií s nekrózou a perforací střeva, která vede k sterkorální peritonitidě.

17.7 Malabsorpce

Nedostatečná absorpce živin, malabsorpce, může být generalizovaná, postihující všechny složky potravy, nebo specifická, postihující určitou látku, např. vitamin B₁₂. Malabsorpční stavy mohou být mírné s krátkým trváním, nebo těžké a chronické. Patogeneze malabsorpce se dá rozdělit do tří základních kategorií - na poruchy trávení, poruchy absorpce a poruchy transportu ze sliznice.

Poruchy trávení

Procesy trávení rozkládají potravu na vstřebatelné složky a je zjevné, že nedostatečný rozklad potravy povede k malabsorpce. Nejčastější příčinou je nedostatečnost zevní sekrece pankreatu a nedostatek žluče u nemocí pankreatu a jater. Obstrukce pankreatických a žlučových vývodů má obdobné následky. Nedostatek žluče se vyskytuje také po rozsáhlých resekcích ilea s nedostatkem resorpční plochy, kdy je porušen enterohepatální oběh žlučových kyselin, nebo při přerůstání bakterií do tenkého střeva, kdy bakterie metabolizují žlučové kyseliny na méně vstřebatelné formy. Nevstřebažené žlučové kyseliny a další produkty bakteriálního metabolismu vedou k zvýšení osmotické aktivity obsahu střeva a k přesunu vody do lumina následovaném průjemem.

Poruchy trávení mohou být také způsobeny resekčními výkony na žaludku a tenkém střevě, kdy ztráta funkce resekovaného úseku vede k nedostatečnému trávení a následné malabsorpce.

Deficit laktázy je přítomna asi u dvou třetin světové populace. Vyvíjí se u lidí poté, co přestanou být kojeni. U většiny Evropanů zůstává aktivita laktázy vysoká po celý život a deficit se objevuje obvykle sekundárně po poškození střevního epitelu například infekcí. Deficit laktázy se projevuje trávicími obtížemi a průjmy po požití disacharidu laktózy, která je přítomna především v mléku. Laktóza se dostává do tlustého střeva, kde je působením střevní flóry rozkládána. Produkty rozkladu zvyšují osmotickou aktivitu obsahu střeva a vyvolávají tak průjem. Fermentované mléčné výrobky mají menší obsah laktózy a proto jejich požívání nevede k zažívacím obtížím. Je nutno ještě odlišit alergii na mléko, kdy je patofyziologický mechanismus vzniku potíží odlišný.

Poruchy absorpce

Hlavní adaptací tenkého střeva na požadavky absorpce je jeho velká slizniční plocha a přítomnost enzymových a transportních systémů na apikální straně střevních epitelů. Postižení střevní sliznice snižují absorpční kapacitu střeva a vyvolávají malabsorpční stavy. Ztráta povrchu následuje po resekcích zákrocích pro tumor nebo rozsáhlé trauma. Některá onemocnění snižují absorpční plochu tím, že ničí nebo infiltrují sliznici. Relativně mírná a přechodná malabsorpce provází jakýkoliv typ enteritidy.

Mezi stavy, které jsou charakterizovány obzvláště vyjádřenou malabsorpce, patří celiakie, Crohnova choroba a další. **Celiakie** je onemocnění s vrozenou intolerancí glutenu, bílkoviny přítomné v obilovinách. Etiopatogeneze není přesně známa, pravděpodobně se v ní uplatňují imunitní mechanismy. Charakteristické je vyhlazení klků na sliznici se zmenšením resorpční plochy. Tropická sprue je onemocnění pravděpodobně infekčního původu vyskytující se v tropických oblastech. Nález na střevní sliznici je podobný jako u celiakie.

Poruchy transportu

Po rozkladu a absorpci složek potravy je nutný transport jednotlivých živin lymfatickou nebo krevní cestou. Poruchy transportu mají stejné příznaky jako poruchy absorpce. Onemocnění postihující lymfatické cévy vedou k poruchám transportu lipidů, příkladem jsou Whippleova choroba a lymfangiektázie. U **Whippleovy choroby** utlačuje slizniční infiltrát drobné lymfatické cévy a omezuje tok lymfy, u **lymfangiektázie** nacházíme idiopatické zúžení a uzávěry lymfatických kapilár. U tzv. **abetalipoproteinemie** genetický defekt způsobuje nedostatečnou syntézu lipoproteidů B s následnou poruchou tvorby chylomikronů (hromaděním tuků v enterocytech) a LDL.

Následky malabsorpčních stavů odrážejí nutriční deficity, které tyto stavy způsobují. U generalizovaných malabsorpcí je v popředí **nedostatečný energetický přísun** se slabostí, ztrátou hmotnosti, únavností a případně nechutenstvím. Částečné malabsorpce způsobují specifické systémové poruchy, např. koagulační poruchy u nedostatku vitamínu K, anémie u deficitu B₁₂ a poruchy kostní mineralizace u nedostatku vápníku.

Steatorhea je stav, kdy se při malabsorpci objevuje velké množství tuků ve stolici. Odchod tuků stolicí je způsoben jejich nedostatečným trávením nebo nedostatečnou absorpcí. V těchto případech nedostatek energeticky bohatých složek potravy zvyšuje chuť k jídlu, což vede ke zvýšenému přísunu tuků do střeva, které se dostávají až do tračníku nestrávené a neresorbované. V případech, kdy je malabsorpce způsobena poruchami střeva, je spíše přítomna anorexie s velkými objemy páchnoucí stolice.

Průjem je u malabsorpcí častý, ať už v důsledku přímé poruchy resorpce vody nebo přítomnosti velkého množství osmoticky aktivních látek v lumenu střeva. Osmoticky aktivní látky ve střevě mohou pocházet z nevstřebaných složek stravy nebo to mohou být produkty bakteriálního růstu ve střevech. Poškozenou střevní sliznicí je do lumina secernováno také velké množství albuminu, nemůže-li být ale stráven a vstřebán, přispívá k osmotické aktivitě střevního obsahu a zhoršuje průjemový stav.

17.8 Nádory GIT

V GIT se nejčastěji setkáváme s karcinomy a co do lokalizace jsou nejčastější karcinomy tlustého střeva. Karcinomy žaludku a jícnu jsou méně časté a primární karcinomy tenkého střeva jsou vzácné. Typickými příznaky jsou bolest, obstrukce a krvácení v místech, kde tumor poruší sliznici. Metastázy bývají hematogenní nebo lymfogenní a nejčastěji postihují játra.

Časté jsou také adenomy v žaludku a tlustém střevě. Rostou přisedle nebo vytvářejí stopku. Stopkaté polypózní adenomy často krváčí. Některé adenomy se mohou maligně zvrhnout a dát vznik adenokarcinomu. Předpokládá se, že většina karcinomů tlustého střeva vzniká na podkladě adenomu. V současnosti je možno polypy odstraňovat kolonoskopicky bez nutnosti laparotomie. Vzácné genetické defekty způsobující polypózu střeva jsou spojeny s vysokým rizikem maligního zvratu.

18 PATOFYZIOLOGIE JATER A PANKREATU

M. Jurajda

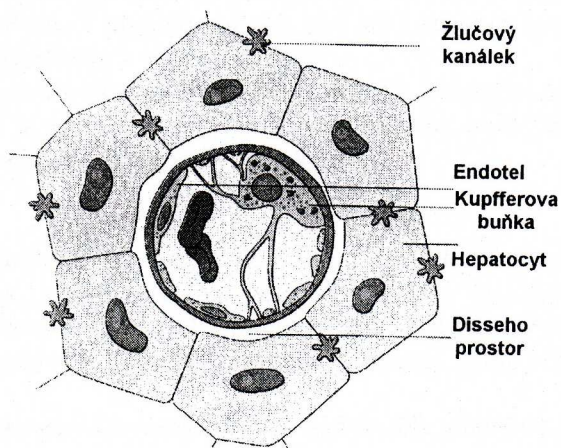
Játra a pankreas jsou žlázné orgány funkčně i vývojově těsně spjaté s trávicí trubicí. Onemocnění jater a pankreatu se kromě specifických příznaků projevují poruchami trávení, absorpce a transportu živin.

18.1 Anatomie a fyziologie jater a žlučových cest

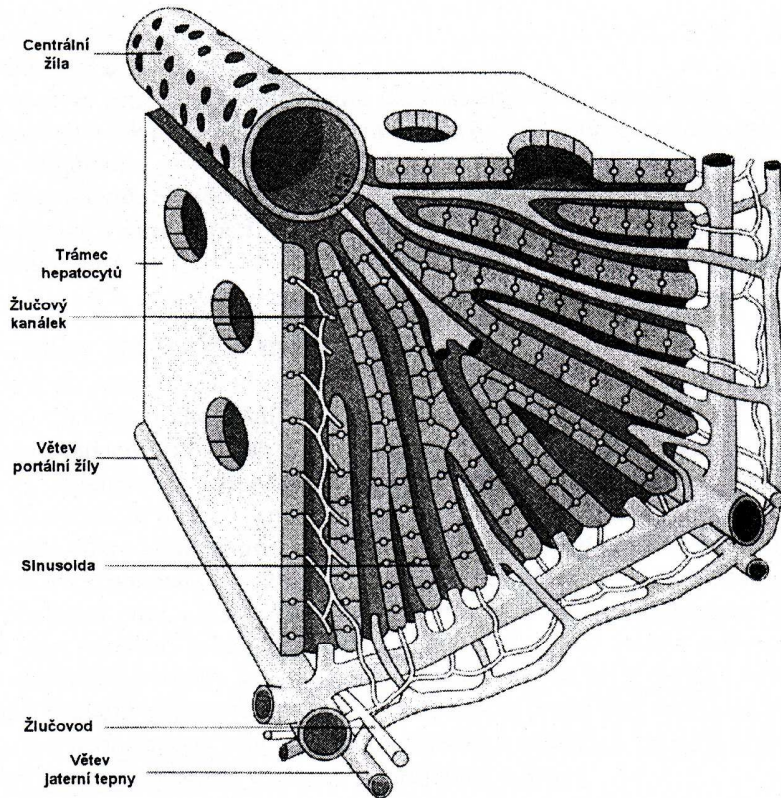
Játra leží v pravém horním břišním kvadrantu, jsou největším tělesným orgánem s hmotností kolem 1,5 kg a dělí se na dva hlavní laloky. Hepatocyty mají obrovskou metabolizační kapacitu využívanou při přeměně rozličných látek, které získávají z krve. Tomu také odpovídá krevní průtok játry dosahující 1,5 l za minutu. Krev se dostává do jater dvěma řečišti, arteriálním a venózním. Arteria hepatica (jaterní tepna) odstupující z břišní aorty přivádí do jater asi jednu třetinu krevního zásobení, zbytek přichází cestou vena portae. Vena portae (vrátníková žíla) přináší přímo do jater krev se vstřebanými živinami ze střev a žaludku předtím, než se tyto látky dostanou do systémové cirkulace. Hepatocyty tak mají přímý přísun vstřebaných živin, které mohou rychle a efektivně metabolizovat. Po průchodu játry se smíšená krev z arteria hepatica a vena portae dostává do dolní duté žíly.

Na mikroskopické úrovni mají játra strukturu lalůček. Lalůčky jsou tvořeny trámci hepatocytů lemujícími sinusoidy (obr.18.1), které se sbíhají v centrální véně (obr. 18.2). Sinusoidami protéká smíšená krev z arteria hepatica a vena portae. Stěna sinusoidů je v porovnání s ostatními kapilárami propustnější a usnadňuje výměnu látek mezi krví a hepatocyty. Žluč je z jater odváděna soustavou kanálků, která začíná drobnými kanálky mezi dvěma k sobě přiléhajícími hepatocyty a odvádí žluč přes žlučovody (a žlučník) do dvanáctníku. Žlučovod vyúsťuje v duodenu společně s vývodem pankreatu v oblasti Vaterovy papily. Vývod uzavírá Oddiho svěrač. Je-li uzavřen, hromadí se žluč ve žlučníku. Když se do duodena dostane trávenina s obsahem tuků, uvolní se Oddiho svěrač a žlučník se kontrahuje a postupně se vyprázdňuje. Žlučník má také schopnost koncentrovat žluč resorpcí vody a elektrolytů a zvyšovat tak ve žluči koncentraci žlučových kyselin.

Játra denně vyprodukují 800 až 1000 ml žluče, hlavní složkou jsou žlučové kyseliny, které jsou syntetizovány v játrech z cholesterolu. Žlučové kyseliny emulgují tuky a tím umožňují jejich trávení a následné vstřebání. Při vstřebávání mastných kyselin se vstřebávají také žlučové kyseliny a znovu se v játrech dostávají do žluče; touto **enterohepatální cirkulací** projde až 90 % secernovaných žlučových kyselin. Takto recirkulují žlučové kyseliny pětkrát až desetkrát denně, takže játra nahrazují syntézou jen jejich malé ztráty. Žluč je také důležitá pro vylučování bilirubinu. **Bilirubin** je produkt degradace hemoglobinu a ve větších koncentracích může být toxický. Většina erytrocytů zaniká ve slezině, kde je hemoglobin rozštěpen na globin a biliverdin, který je následně přeměněn na bilirubin. Navázaný na albumin je bilirubin transportován do jater. Tam je vychytáván hepatocyty a **konjugován** s kyselinou glukuronovou. Tento konjugovaný bilirubin je méně toxický a je rozpustný ve vodě (nemusí být transportován ve vazbě na albumin). Hepatocyty secernují konjugovaný bilirubin do žluče, kterou se dostává do trávicího traktu. V tlustém střevě je bilirubin činností střevních bakterií dále přeměněn a vyloučen.



Obrázek 18.1. Schéma jaterní sinusoidy.



Obrázek 18.2. Schéma lalůčku centrální vény, základní stavební jednotky jaterního parenchymu.

Metabolická funkce jater

Játra hrají hlavní roli v metabolismu cukrů, bílkovin a tuků. Hepatocyty jsou vybaveny celou plejádou enzymů sloužících k tomuto úkolu. Játra vychytávají tuky ve formě lipoproteinů a mastné kyseliny z krve. Zhruba polovinu jich vrací opět ve formě lipoproteinů do krve a zbytek zužitkují v rozličných metabolických cestách, například pro syntézu cholesterolu. Cholesterol souží jako prekurzor steroidních hormonů a žlučových kyselin. Je také součástí buněčných membrán. Cholesterol se dostává také do žluče, kde je udržován v roztoku lecitiny. Játra jsou také schopna tuky syntetizovat z cukrů a proteinů při jejich nadměrném příjmu a takto nasyntetizované tuky ukládat jako energetickou rezervu.

V metabolismu sacharidů hrají játra životně důležitou roli, protože monosacharid glukóza je univerzální substrát energetického metabolismu. Glukóza z potravy je v játrech uskladněna v podobě glykogenu, tvořeného při glykogenezi. Při potřebě dodávat glukózu zpět do krve je glykogen rozkládán procesem glykogenolýzy opět na glukózu. V případě potřeby jsou játra schopna syntetizovat glukózu z laktátu, některých aminokyselin a glycerolu v glukoneogeneze.

Při metabolismu bílkovin se v játrech deaminují aminokyseliny a vznikající amoniak je detoxikován přeměnou na močovinu, která je vylučována ledvinami. Synteticky zajišťují játra většinu plazmatických proteinů, včetně složek koagulační a fibrinolytické kaskády.

Biotransformace - detoxikace

V hladkém endoplazmatickém retikulu hepatocytů jsou enzymy podílející se na přeměně některých hormonů a cizorodých látek tak, aby mohly být vyloučeny z krve. Deaktivace hormonů v játrech umožňuje řízení jejich koncentrace, protože je-li potřeba nového hormonu v cirkulaci, musí být nově secernován. V játrech jsou degradovány steroidní hormony, hormony štítné žlázy a pankreatu.

Cizorodé látky jsou v játrech upraveny ke snadšímu vyloučení z těla, obdobně jako bilirubin. Konjugací je zvýšena jejich rozpustnost ve vodě a tím umožněno jejich vyloučení ledvinami. Význam jaterní krevní cirkulace pro detoxikaci látek vstřebávaných z GIT spočívá v tom, že krev ze střeva prochází játry ještě před tím, než se dostává do systémové cirkulace. Tímto mechanismem je chráněna systémová cirkulace před nápoem cizorodých látek vstřebávaných v GIT. Jaterní detoxikační enzymy nejsou v hepatocytech přítomny stále ve vysokém množství. Jejich syntéza je obvykle indukována přísunem cizorodé látky a je nespecifická. Enzymy indukované jako odpověď na přísun jedné látky mohou detoxikovat jiné podobné látky. Úklidovou funkci mají také specializované fagocytující buňky v jaterních sinusoidách, nazývané Kupfferovy buňky. Vychytávají z krve a degradují komplexy antigen-protilátka, střevní bakterie a buněčný detritus, který se dostal do portální krve.

Skladování vitaminů a živin

Hepatocyty přispívají metabolismu také skladováním esenciálních živin, které nemohou být v těle syntetizovány a tak musí být dodávány v potravě. Jsou-li dostupné ve větším množství než je aktuální potřeba organismu, jsou uskladněny v hepatocytech. V dobách, kdy je přísun potravou nízký, uvolňují se z hepatocytů. Skladovaná množství obvykle pokrývají spotřebu na týdny až měsíce. Mezi vitaminy skladované v játrech patří vitamin A, B₂, B₆, B₁₂, D a K. Dále jsou v játrech zásoby železa, mědi, glykogenu a tuků.

18.2 Poruchy jaterního metabolismu

Jelikož do jater proudí krev přímo ze žaludku a střev, jsou vystavena podstatné zátěži představené léky, toxickými chemikáliemi, střevními bakteriemi a jejich produkty. Játra mají enormní rezervní funkční kapacitu, pouhých 10 % hepatocytů stačí zvládnout každodenní zátěž. Hepatocyty mají také velké regenerační schopnosti umožňující nahradit velké ztráty hepatocytů při rozličných chorobných procesech. V praxi to znamená, že mnohé jaterní choroby mohou vyvolávat klinické příznaky až ve velmi pokročilém stádiu. Většina chronických onemocnění jater postupně destruujičích jaterní parenchym vede nakonec ke stejným příznakům bez ohledu na jejich etiologii.

S poruchami jater a žlučových cest je velmi často spojena **žloutenka** (viz níže). Při poškození hepatocytů jsou porušeny také jejich metabolické funkce, což vede k celkovým příznakům. Například celkové chronické poruchy jaterního metabolismu vedou ke **slabosti** a váhovému úbytku. Poruchy jen určitých funkcí hepatocytů vedou k specifitějším projevům, například poruchy syntézy bílkovin vedou spolu s nedostatkem vitamínu K k **nedostatku srážecích faktorů**. Hypoalbuminemie způsobená sníženou **syntézou albuminu v játrech** se projevuje edémy.

Jaterní onemocnění vedoucí k poruše syntézy lipoproteinů způsobují **poruchy lipidového metabolismu**. Tuky nemohou cirkulovat mezi játry a tukovou tkání. Následné hromadění tuků v hepatocytech je reverzibilní, ale může vést k jejich poškození.

Mezi další projevy porušené funkce jater patří **zpomalení biodegradace látek** ze zevního prostředí, jako jsou **léky a různé chemikálie**. Jejich účinky mohou být zvýšené, protože jsou pomaleji vylučovány z krve. U léků je třeba upravit dávkování.

Také **metabolická inaktivace hormonů** je zpomalena. U mužů například vede snížené odbourávání malých množství **estrogenů** produkovaných kůrou nadledvin ke zvětšení prsů (gynekomastii) a změně pubického ochlupení.

Postižení ledvin jako následek poškození jater nazýváme **hepatorenální syndrom**. Hepatorenální syndrom se obvykle objevuje v pokročilých stádiích jaterního selhání a má špatnou prognózu. Patogeneze není přesně známa, ale pravděpodobně se v ní uplatňují cirkulující **vazokonstrikční látky**, které jsou normálně odbourávány v játrech a které ovlivňují průtok krve ledvinami.

Těžké jaterní poškození vede ke stavu, kterému říkáme **jaterní selhání**. Jedním z následků těžké poruchy jaterních funkcí je **jaterní encefalopatie** (poškození mozku), charakterizovaná řadou neurologických abnormalit. V patogenezi pravděpodobně hraje roli amoniak nedostatečně přeměňovaný na močovinu a různé aminy neodbourané v játrech, které fungují jako falešné neurotransmitery. Mírné formy hepatální encefalopatie se projevují jako netečnost a ztrnulost, závažnější až jako koma. V těžších případech **jaterní encefalopatie** vzniká tzv. flapping tremor, třepotavý třes rukou při natažení paží. Prognóza je obvykle horší při encefalopatii doprovázející akutní jaterní léze na rozdíl od chronických stavů.

18.2.1 Žloutenka (ikterus)

Jako žloutenka se v laické veřejnosti někdy označuje **zánět jater (hepatitida)**, ale to je jen jedna z mnoha příčin, které mohou k tomuto stavu vést. Žloutenka je klinický příznak vznikající při **zvýšené koncentraci bilirubinu** překračující zpravidla několikanásobek normálních hodnot. Při žloutence jsou žlutohnědě zbarveny kůže, sliznice a oční skléry. Žloutenka vzniká při nerovnováze mezi tvorbou a vylučováním bilirubinu. Příčiny žloutenky mohou být obecně trojího typu, mohou se i kombinovat.

Hemolytická žloutenka

Je způsobená nadměrným rozpadem erytrocytů, při němž se uvolňuje hemoglobin. Často bývá zapříčiněna imunitními mechanismy, například při transfuzi inkompatibilní krve nebo při Rh inkompatibilitě mezi matkou a plodem. Ať už je etiologie hemolýzy jakákoliv, vždy vede k nadměrným nárokům na konjugaci a exkreci bilirubinu. Zpočátku se pouze zvyšuje množství vylučovaného bilirubinu a jelikož se větší množství bilirubinu mění ve střevě na urobiliny, má pacient tmavou moč. Po dosažení rezervní kapacity jater pro konjugaci a exkreci bilirubinu se zvyšují koncentrace bilirubinu v krvi a tkáních. Jelikož je překročena kapacita jater pro konjugaci bilirubinu, cirkuluje v krvi nekonjugovaný bilirubin. Zvýšené hladiny nekonjugovaného bilirubinu jsou toxické pro novorozence, kterým způsobují poškození bazálních ganglií v mozku (jádrový ikterus).

Hepatocelulární žloutenka

Druhým mechanismem vzniku žloutenky je poškození hepatocytů, které snižuje konjugační a exkreční schopnost jaterního parenchymu. Tento typ žloutenky je nejčastější u virových hepatitid. Někdy je postiženo vychytávání bilirubinu z krve, ale častěji je postižena konjugace a sekrece. Příčinou mohou být i vrozené enzymové defekty.

Obstrukční žloutenka

Obstrukce v žlučovém systému zabraňující odchodu žluče do duodena je třetím mechanismem vzniku žloutenky. V krvi se zpočátku zvyšuje koncentrace konjugovaného bilirubinu následovaná vzestupem koncentrace bilirubinu nekonjugovaného. Zvýšené hladiny žlučových kyselin v krvi vedou k intenzivnímu svědění. Úplná obstrukce žlučových cest vede k nepřítomnosti urobilinogenu a urobilinu ve stolici, která má šedavé zbarvení. Urobiliny mají sníženou koncentraci také v moči.

Obstrukce žlučových cest může být v játrech (intrahepatální) nebo za nimi (extrahepatální). Intrahepatální obstrukce se objevuje u procesů poškozujících játra, jako je virová hepatitida nebo léky a jedy. Následný otok jater např. u tukové dystrofie nebo infiltrace buňkami zánětu vede k útlaku žlučových kanálků s omezením až zástavou toku žluči. Při extrahepatální obstrukci je mechanická blokáda odtoku žluči způsobena nádory žlučových cest nebo pankreatu, zánětem žlučových cest nebo přítomností konkrementů ve žlučovodech.

18.3 Zánět jater (hepatitis)

Virové infekce nebo toxické látky vyvolávají poškození jater, na které organismus reaguje zánětlivou odpovědí, která může být akutní nebo chronická.

Akutní hepatitida je obvykle virového původu, i když některé chemikálie vyvolávají na játrech podobné změny. Charakteristické je difúzní poškození s ložisky nekróz a regenerujícího jaterního parenchymu. Játra jsou oteklá a mohou být zbarvena žlučí, kterou nemohou poškozené buňky dostatečně secernovat do kanalikulů a která se v otokem utlačených kanalikulách může retinovat.

Nemocní se cítí slabí a unavení, trpí nauzeou, nechutenstvím k jídlu, horečkou a žloutenkou. Typicky trvají symptomy 4 až 6 týdnů. Po následné rekonvalescenci se jaterní funkce upravují ad integrum. V malém procentu případů může být poškození hepatocytů tak rozsáhlé, že dochází k úmrtí pacienta během několika dní.

Většina **virových** hepatitid je způsobena typy virů, které specificky napadají jaterní parenchym. Existují také hepatitidy při celkových virových infekcích způsobených například EB virem, herpes virem, adenovirem, enterovirem nebo cytomegalovirem. Virus **hepatitidy A** (HAV) způsobuje akutní, obvykle mírnou infekci, která odeznívá při minimální terapeutické intervenci. Inkubační doba trvá kolem 3-6 týdnů, kdy probíhá infekce bez klinických příznaků. Poté co se virus začne pomnožovat v játrech, dostává se do střeva a odchází stolicí. Infekce se přenáší fekálně kontaminovanými potravinami, vodou i přímým stykem při nedostatečné hygieně. Hepatitida A se často objevuje v epidemiích postihujících kolektivy dětí ve školách nebo posádky lodí.

Virus **hepatitidy B** (HBV) způsobuje závažnější onemocnění než HAV. Jelikož se přenáší krevní cestou, byla hepatitida B nazývána také sérová hepatitida. Inkubační doba je dlouhá 6 až 24 týdnů. Virus hepatitidy B, známý také jako Daneho částice, se skládá z několika podjednotek. Infikované buňky produkují v nadbytku bílkovinu virového obalu, která může být detekována v krvi imunologickými technikami. Označuje se HB_sAg nebo také australský antigen, protože byl poprvé izolován

od australských domorodců. Detekce HB_sAg slouží k detekci infekce a ke screeningu dárců krve. Nález HB_sAg je považován za průkaz infekce, i když samotný protein infekční není. Tato opatření snížila rizika přenosu HBV při transfuzích krve a krevních derivátů. Velkému riziku jsou ovšem stále vystaveni zdravotníci, kteří přicházejí do kontaktu s krví pacientů a narkomani, kteří používají kontaminované jehly. Jelikož je virus hepatitidy B přítomen také ve slinách a spermatu, řadí se hepatitida B mezi sexuálně přenosné nemoci.

Jako non-A non-B hepatitidy označujeme všechny ostatní virové hepatitidy jejichž infekční agens bylo neznámé. Postupně byly popsány viry hepatitidy C, D, E. Hepatitida C se svým klinickým charakterem podobá hepatitidě B, hepatitida E vyskytující se v rozvojových zemích se podobá hepatitidě A. Virus hepatitidy D je zajímavý tím, že se jedná o inkompletní virus vyžadující současnou infekci virem hepatitidy B.

Část nemocných není schopna z neznámých důvodů eliminovat virus hepatitidy B a zůstává trvalými **nosiči** tohoto viru. U mnohých probíhá chronické nosičství bez klinických příznaků a tito lidé představují riziko dalšího šíření infekce. U hepatitidy A se s nosičstvím nesetkáváme, u hepatitidy C a E je popsáno.

Většina akutních hepatitid se vyhojí bez komplikací. Asi 10 % případů trvá déle než 6 měsíců a přechází do **chronické** fáze, která může trvat až několik let. Akutní fáze bývá jak virová tak poléková, ale velké procento chronických hepatitid je idiopatické. Z virových hepatitid přechází do chronicity nejčastěji hepatitida typu B. U chronických hepatitid rozlišujeme dvě formy. První forma, **chronická perzistující hepatitida**, je charakteristická až desítky let trvajícím jaterním poškozením s minimálními klinickými příznaky. Výrazné defekty jaterních funkcí se nevyskytují a ani terapie nebývá nutná.

Chronická aktivní hepatitida je závažný stav, který se často vyvíjí po akutní hepatitidě B nebo C. V některých případech se jedná o superinfekci hepatitidou D u pacienta s chronickou perzistující hepatitidou způsobenou HBV. Příznaky mohou být velmi rozmanité a zahrnují nárazy bolestí břicha, nechutenství, žloutenku, zvětšení sleziny nebo encefalopatii. Pětileté přežití pacientů s chronickou aktivní hepatitidou je kolem 50 %. Regenerace jaterního parenchymu nestačí nahrazovat ztráty jako u chronické perzistující hepatitidy a rozvíjí se jaterní cirhóza.

Mnoho **hepatotoxických** chemikálií a léků může vyvolat akutní nebo chronické poškození jater. Poléková hepatitida je ve svých projevech podobná virové až na nepřítomnost infekčního agens. Polékové hepatitidy se obvykle upraví po vysazení vyvolávajících léků.

18.4 Jaterní cirhóza

Chronické poškození jaterního parenchymu způsobené infekcí, toxickými látkami nebo extrahepatální obstrukcí žlučových cest vede nakonec ke vzniku jaterní cirhózy. Na rozdíl od regenerace jaterního parenchymu, kdy zůstává zachována normální architektura jaterního parenchymu, nalézáme u cirhózy fibrózu a hyperregeneraci jaterního parenchymu vedoucí ke vzniku nodulů (uzlů). Z morfologického hlediska rozlišujeme cirhózu mikronodulární a makronodulární, i když charakter cirhózy nemá vliv na terapii a prognózu. Cirhóza je nespecifické konečné stádium mnoha procesů poškozujících jaterní parenchym. Většinou je provázena žloutenkou, poruchami koagulace, nedostatkem plazmatických proteinů. Mohou být také přítomny příznaky porušení jaterního krevního řečiště.

Přibližně polovina cirhóz je způsobena nadměrnou konzumací **alkoholu**. Cirhóza se vyvine u 15 % alkoholiků po deseti letech vysoké konzumace alkoholu. Vysoký příjem alkoholu vede ke zvýšené tvorbě tuků v játrech a k tukové dystrofii jater. Játra také trpí nedostatkem proteinů a vitaminů. V dietě chronických pijáků, kteří velkou část svých energetických potřeb hradí pouze příjmem alkoholu, bývá nedostatek potravin bohatých na proteiny a vitaminy. Postupně se vyvíjí cirhóza se sníženou metabolickou kapacitou jaterního parenchymu. Pak může nárazová dávka alkoholu vyvolat akutní alkoholickou hepatitidu, která může zapříčinit jaterní selhání a smrt.

Cirhóza se může vyvinout také následkem virového poškození jater nebo chronických intoxikací. Nejčastější infekční příčinou cirhózy je chronická aktivní hepatitida B.

Biliární cirhózy zahrnují dvě kategorie, primární biliární cirhózu s neznámou etiologií, která se projevuje autoimunitní destrukcí intrahepatálních žlučovodů, a sekundární biliární cirhózu zapříčiněnou extrahepatální obstrukcí žlučových cest. Hromadění žluče vede k zánětlivé reakci následované nekrózou a fibrózou.

18.4.1 Portální hypertenze.

Vena portae vede krev z orgánů trávicí trubice, pankreatu a sleziny do jater. Příčinou vzestupu krevního tlaku ve vena portae je porucha průtoku krve játry způsobená nejčastěji poškozením jaterního parenchymu při jaterní cirhóze. Při vzniku portální hypertenze se uplatňují dva faktory: komprese kapilár a zvýšená náplň jaterních arterií.

Cirhóza snižuje jaterní funkční kapacitu nejen destrukcí parenchymu, ale také díky tomu, že při portální hypertenzi **krev** z trávicího traktu **obchází jaterní cirkulaci** a dostává se do dolní duté žíly alternativními cestami. Zbývající funkční hepatocyty jsou tak méně zásobovány krví, což vede ke snížení dodávky kyslíku a živin a dalšímu snižování funkční kapacity jater. Zhoršují se stavy porušené koagulace a hypoalbuminemie. Amoniak, který je za normálních okolností v játrech inkorporován do močoviny, zůstává v krvi a zvyšuje nebezpečí vzniku jaterní encefalopatie. Snížení krevního průtoku játry vede také k nižšímu přísunu látek, které mají být v játrech detoxikovány a zvyšuje se tak jejich koncentrace v krvi.

Portokavální anastomózy jsou cévní spojky mezi portálním řečištěm a horní nebo dolní dutou žílou. Za normálních okolností jimi proudí velmi malé objemy krve, ale při vzestupu tlaku v portálním řečišti se rozšiřují a průtok jimi se zvětšuje. Klinicky nejvýznamnější jsou portokavální anastomózy v jícnu, jejichž rozšíření vede ke vzniku **jícnových varixů**. Jícnové varixy potom mohou být zdrojem těžkého krvácení. Toto krvácení bývá komplikováno hypokoagulačními stavy, protože játra nesyntetizují dostatek koagulačních faktorů.

Dalším příznakem portální hypertenze je **ascites** (hromadění tekutiny v peritoneální dutině) a splenomegalie, zapříčiněné zvýšeným hydrostatickým tlakem v portálním řečišti. K tvorbě ascitu přispívá i nižší hladina plazmatických proteinů. Přesun tekutiny do „třetího prostoru“ vede k retenci Na a vody (renin - angiotensin - aldosteronový systém), aby organizmus udržel náplň krevního řečiště. Komplikacemi ascitu jsou útlak břišních orgánů, ztížené dýchání a relativně vzácná spontánní bakteriální peritonitida.

Splenomegalie je následkem kongesce a vysokého krevního tlaku ve slezině. Slezina může dosáhnout hmotnosti až 1 kg. Splenomegalie je často doprovázena tak zvaným **hypersplenizmem**, kdy jsou krevní elementy vychytávány a zadržovány ve slezině. Tento stav vede k trombocytopenii, zhoršující hypokoagulační stav a k anémii.

18.5 Žlučové konkrementy (cholelitiáza)

Pojmem cholelitiáza označujeme přítomnost konkrementů ve žlučníku nebo žlučových cestách. Vznikají ze složek žluči, které za určitých podmínek precipitují z roztoku do pevné fáze. Zpočátku se tvoří jen malé krystalky, které se postupem času mohou zvětšit až na několik cm. Konkrementů je většinou více. Jsou složeny z cholesterolu, vápenatých solí bilirubinu nebo uhlčitanu vápenatého. Cholesterolové konkrementy tvoří až 80 % všech případů cholelitiázy.

Patogeneze cholelitiázy není přesně známa. Roli hrají pravděpodobně změny složení žluče, například zvýšené hladiny cholesterolu nebo snížené množství žlučových kyselin ve žluči u pacientů po resekcích tenkého střeva. Dalším mechanismem je přítomnost krystalizačních jader na sliznici žlučníku. Poškozená sliznice umožňuje vznik malých krystalizačních jader, která usnadňují další krystalizaci a vznik makroskopicky patrných konkrementů.

Konkrementy mohou dráždit sliznici a ucpávat žlučovod. Omezení odtoku žluče vede k **biliární kolice** a, pokud se obstrukce neuvolní, objevuje se žloutenka. K obvyklým komplikacím cholelitiázy patří zánět žlučníku, **cholecystitis**, který vyžaduje chirurgické odstranění.

18.6 Nádory jater

Primární nádory jater jsou poměrně vzácné a zahrnujeme mezi ně hepatocelulární karcinom a cholangiokarcinom. Ke vzniku hepatocelulárního karcinomu vedou chronické virové hepatitidy a chronické intoxikace některými látkami používanými v chemickém průmyslu. Cholangiokarcinom se vyvíjí z epitelu žlučových cest. Až 70 % primárních nádorů jater vzniká v cirhotických játrech.

Velkou část jaterních nádorů představují sekundární nádory. Jaterní kapilární síť funguje jako filtr, ve kterém se zachytávají drobné emboly z nádorových buněk, ze kterých se vyvíjejí **metastázy**. Mezi nejobvyklejší patří metastázy nádorů tlustého střeva, prsu a plic.

18.7 Diagnóza jaterního selhávání

Při laboratorním vyšetření krve a moče jsou ukazatelem poškození jaterního parenchymu abnormálně snížené nebo zvýšené hladiny jaterních metabolitů. Sérový bilirubin stanovený jako konjugovaný a nekonjugovaný nás informuje o ikteru a jeho pravděpodobné příčině. Sérové hladiny proteinů odrážejí funkční stav jater. Hypoalbuminemie a hypokoagulační stavy vypovídají o snížené syntetické kapacitě jater. Při poškození hepatocytů se do séra uvolňují enzymy, které vypovídají o typu a rozsahu poškození jater. Při nekróze jaterního parenchymu se zvedají sérové hladiny enzymů (AST a ALT). Při obstrukci žlučových cest vzrůstá hladina alkalické fosfatázy.

Játra jsou přístupná všem typům zobrazovacích metod. Ultrazvukové vyšetření nás informuje o přítomnosti konkrémentů v biliárním systému a také o charakteru jaterního parenchymu. CT umožňuje přesně lokalizovat ložiskové jaterní procesy, jako například nádorové metastázy. Punkční biopsie prováděná tenkou jehlou necíleně nebo cíleně pod kontrolou ultrazvuku umožňuje získat drobný váleček jaterní tkáně pro histologické vyšetření. Nebezpečnou komplikací jaterní biopsie je krvácení z napíchnuté jaterní cévy, obzvláště u pacientů s poruchou koagulace.

18.8 Pankreas

18.8.1 Anatomie a fyziologie

Pankreas je žláza s převážně zevní sekrecí a s endokrinní složkou. Leží retroperitoneálně na úrovni duodena. Zevně sekretorická část produkuje trávicí enzymy a hydrogenuhličitan sodný v 1,5 až 3 litrech pankreatické šťávy. Endokrinní část pankreatu, tvořená buňkami Langerhansových ostrůvků, produkuje hlavně inzulín a glukagon, důležité hormony regulující hladinu glukózy v krvi. Mezi nejzávažnější onemocnění pankreatu patří záněty. Problematika poruch endokrinního pankreatu je probrána v kapitole Poruchy metabolismu.

18.8.2 Zánět pankreatu (pankreatitida)

Pankreatitida má akutní a chronickou formu. **Akutní** pankreatitida je život ohrožující onemocnění charakterizované destrukcí a „samonatrávením“ žlázy parenchymu vlastními enzymy. Je doprovázena systémovou odezvou zahrnující šok, renální selhání a edém plic. Akutní pankreatitida často vyžaduje chirurgický zákrok, při kterém se odstraní nekrotické hmoty pankreatu. Po vyhojení vznikají někdy na pankreatu cysty vyplněné pankreatickými sekrecemi s krví a tkáňovým detritem. Etiologie akutní pankreatitidy není přesně známa. Je častá u alkoholiků a při konkrémentech ve žlučových cestách, které mohou zablokovat společné vyústění žlučových a pankreatických cest. Důležitým momentem je aktivace pankreatických enzymů v pankreatických vývodech. Při obstrukci společného vyústění žlučových cest a pankreatického vývodu ve Vaterově papile se může dostat žluč do pankreatických vývodů a aktivovat enzymy. Při nadměrném přívodu alkoholu může alkohol podráždit sliznici duodena a způsobit otok Vaterovy papily. Alkohol navíc stimuluje pankreas ke zvýšené sekreci. Ve vzácnějších případech vyvolává akutní pankreatitidu trauma nebo virová infekce pankreatu. Uvolněné enzymy „natravují“ nejen vlastní pankreas, ale i přilehlé tkáně. Lipázy rozkládají triacylglyceroly v tukové tkáni na glycerol a mastné kyseliny. Mastné kyseliny na sebe váží vápník za vzniku vápenatých mýdel. Toto vyvázání vápníku v tak zvaných Baltzerových nekrózách vede k hypokalcémii. Při atace akutní pankreatitidy může vést tvorba exsudátu a krvácení k hypovolemickému šoku a renální ischemii s renálním selháním. Plicní edém se vyvíjí pravděpodobně po poškození plicních kapilár pankreatickými enzymy. Akutní pankreatitidu doprovází také poruchy trávení a absorpce v důsledku nedostatečné sekrece.

Chronická pankreatitida se pravděpodobně vyvíjí na podkladě opakovaných mírných atak akutní pankreatitidy. Postupně ubývající parenchym je nahrazován jizevnatým vazivem. Postupně tak klesá jak exokrinní, tak endokrinní sekrece pankreatu s rozvojem malabsorpce a diabetu. Chronickou pankreatitidou jsou nejvíce ohroženi alkoholici a pacienti s cholelitiázou.

19 PATOFYZIOLOGIE VNITŘNÍ SEKRECE

A. Vašků

Hormony jsou chemičtí poslové, kteří jsou transportováni v tělesných tekutinách. Produkovány jsou obvykle v buňkách žláz, které se označují jako žlázy s vnitřní sekrecí. Ovlivňují funkce buněk, tkání, orgánů i celého organismu. Jejich účinky jsou místní a celkové.

19.1 Mechanismus účinku hormonů

Účinky hormonů, které se projevují na výkonu buňky, mohou být **monotropní** (ohraničené na jedno místo) nebo **pleiotropní** (projevující se v organismu na více místech). Buňka schopná uskutěnit přiměřenou odpověď na daný hormon se označuje jako buňka **responzivní**, buňka, která je vybavena receptorem pro daný hormon, je buňka **receptivní**. Responzivní a receptivní buňky se označují jako buňky **cílové** pro daný hormon.

Akutní účinky hormonů jsou účinky, jichž se dosahuje **posttranslační úpravou** již nasyntetizovaných proteinů v cílové buňce pro daný hormon. Posttranslační změna je taková, ke které dochází až po dokončení syntézy bílkoviny (čili na hotové molekule), např. fosforylace, karboxylace, metylace, glykosylace apod. Akutní účinky se obvykle odehrávají v cytoplasmě cílové buňky.

Pozdní účinky hormonů se označují také jako genomové a zahrnují obvykle ovlivnění syntézy růstových faktorů, řídících růst a dělení buňky. Tyto účinky se rozvíjejí po delší čas, protože se jedná o syntézu bílkovin *de novo*, zahájenou od přepisu (transkripce) DNA daného genu pod vlivem hormonu.

Většina hormonů působí prostřednictvím **receptorů** pro daný hormon specifických. Počet receptorů pro daný hormon je regulován, buď tak, že při zvýšené hladině hormonu se jejich počet zvyšuje, pak se jedná o tzv. **up-regulaci**, nebo jejich počet při zvýšené hladině hormonu (zejména dlouhodobě trvající) naopak klesá, což je případ tzv. **down-regulace**. Up-regulace se odehrává na genomové úrovni zvýšením transkripce genu pro příslušný receptor, kdežto down-regulace se realizuje na úrovni membrány (internalizací stávajících receptorů).

Pleiotropismus v účinku hormonů znamená, že a) jeden hormon má více účinků v různých tkáních nebo, že b) více hormonů se účastní na ovlivnění jedné funkce.

Do krve se hormony uvolňují buď přímo nebo nepřímo přes intersticiální tekutinu při sekreci **endokrinní**. Při sekreci **parakrinní** hormony ovlivňují především okolní buňky a nemusejí nutně přecházet do krve. Tato sekrece je typická zejména pro růstové faktory a modulátory v nervovém systému. Také sekrece **autokrinní**, ovlivňující funkce vlastní sekreční buňky, je častá v nervovém systému.

Hormony jsou látky různé chemické povahy, třídy hormonů podle struktury uvádí tab. 19.1. Typy interakce mezi hormonem a receptorem uvádí tab. 19.2. Hormony bílkovinné povahy (lipofobní) mají většinou receptor v membráně cílové buňky a informace o vazbě hormonu na receptor se do buňky dostává prostřednictvím procesu zvaného **signální transdukce** přes tzv. **druhé posly** (např. cAMP). Látky steroidní povahy (lipofilní) se snadno dostanou přes buněčnou membránu, jejíž základní stavební složkou jsou

Tabulka 19.1. Třídy hormonů podle struktury. ^{2 pasce!} ^{přes BM, jad. Mo.}

AMINY A AMINOKYSELINY	PEPTIDY A PROTEINY	STEROIDY
adrenalin, noradrenalin, dopamin, tyreoidní hormony	ACTH, TSH, FSH, LH, STH, prolaktin, ADH, oxytocin, angiotensin, kalcitonin, PTH, erythropoetin, gastrin, sekretin, glukagon, inzulin	aldosteron, glukokortikoidy, estrogeny, progesteron, testosteron

Zkratky: ACTH = adrenokortikotropní hormon, FSH = folitropin, STH = somatotropní hormon, LH = lutropin, PTH = parathormon, TSH = tyreotropin, ADH = adiuretin

Tabulka 19.2. Interakce mezi hormonem a receptorem.

FIXOVANÉ INTERAKCE NA PLAZMATICKÉ MEMBRÁNĚ	MOBILNÍ INTERAKCE INTRACELULÁRNÍ
glukagon, inzulin, noradrenalin, PTH, TSH, ACTH, FSH, LH, ADH, sekretin	estrogeny, testosteron, progesteron, tyreoidní hormony, glukokortikoidy

ny mají buď malou afinitu a specifitu pro hormon (např. albumin, orozomukoid), nebo jsou naopak vysokoafinitní s vyšší specifitou (např. transkortin). Ke snížení množství vazebných proteinů dochází při akutních a chronických dysproteinemích. Naproti tomu při jaterní cirhóze dochází k jejich zmnožení. Jak snížení, tak zvýšení nabídky vazebných proteinů může významně modifikovat funkci hormonů. Funkční klasifikaci hormonů uvádí tab. 19.3.

Tabulka 19.3. Funkční klasifikace hormonů.

FUNKCE	HORMON	MÍSTO PRODUKCE
kontrola vodního a elektrolytového hospodářství	aldosteron adiuretin kalcitonin parathormon	kůra nadledvin zadní lalok hypofýzy C-buňky štítné žlázy příštitná tělíska
kontrola funkce zažívacího traktu	cholecystokinin gastrin sekretin	GIT
regulace energie, metabolismu a růstu	inzulin glukagon růstový hormon tyreoidní hormony	β -buňky pankreatu α -buňky pankreatu přední lalok hypofýzy štítná žláza
neurotransmitery	dopamin adrenalin noradrenalin	CNS dřeň nadledvin dřeň nadledvin a CNS
reprodukční funkce	choriové gonadotropiny estrogeny, progesteron oxytocin prolaktin testosteron	placenta vaječníky zadní lalok hypofýzy přední lalok hypofýzy varlata
stres a kontrola zánětu	glukokortikoidy	kůra nadledvin
regulace hladin jiných hormonů	ACTH, FSH, LH, TSH	přední lalok hypofýzy

fosfolipidy, a vstupují do interakce až s cytoplazmatickým, případně jaderným receptorem (nepotřebují druhého posla, ale samy zprostředkují efekt).

V krvi se hormony pohybují obvykle ve vazbě na tzv. vazebné globuliny. Tyto bílkovi-

19.2 Regulace hladin hormonů na úrovni celého organismu

Produkce hormonů se během 24 hodin v širokém rozsahu mění. Hladiny některých hormonů jako ACTH nebo STH kolísají v závislosti na střídání stavu bdělosti a spánku. Jiné, jako např. ženské pohlavní hormony, se produkují složitým cyklickým způsobem. Hladiny hormonů, jako je inzulin nebo ADH, jsou regulovány prostřednictvím negativní zpětné vazby, která vyhodnocuje a udržuje hladiny organických nebo anorganických látek v těle. Hladiny mnohých hormonů jsou regulovány **zpětno-vazebným systémem** hypotalamus-hypofýza-cílová buňka. Existují dva typy jednoduché zpětné vazby- negativní a pozitivní.

Negativní zpětná vazba je v organismu obvyklejší a znamená takovou regulaci, prostřednictvím které se vysoké hladiny hormonu snižují a nízké hladiny zvyšují, aby jejich hladina zůstávala v podstatě stálá. Pokud senzory zjistí sníženou hladinu daného hormonu, vydají signál, který zajistí její zvýšení, a naopak. Prostřednictvím tohoto typu zpětné vazby se hladiny hormonů udržují na optimální úrovni.

Pozitivní zpětná vazba vede k opačnému efektu: vyšší hladiny jsou dále zvyšovány a nižší jsou dále snižovány. Oba typy zpětných vazeb se často kombinují v komplexních endokrinních regulacích (např. menstruační cyklus, porod).

19.2.1 Regulace hypotalamicko - hypofyzární

Hypotalamus a hypofýza působí jako spojovací prvek mezi centrálním nervovým systémem a mnoha tělesnými funkcemi, které jsou ovlivňovány žlázami s vnitřní sekrecí a které dohromady vytvářejí tzv. endokrinní systém. Tyto dvě struktury jsou propojeny krevním průtokem přes hypofyzární portální systém, který začíná v hypotalamu a ústí do předního laloku hypofýzy, a nervovými axony, které spojují některé struktury hypotalamu se zadním lalokem hypofýzy. Toto na první pohled složité uspořádání navazuje na embryonální vývoj, během kterého se přední lalok hypofýzy (**adenohypofýza**) vytvářel ze základů pro žláznatou tkáň, kdežto zadní lalok (**neurohypofýza**) se vyvíjel z tkáně nervové.

Syntéza a uvolnění hormonů adenohypofýzy jsou regulovány působením uvolňovacích („releasing“) a inhibujících hormonů hypotalamu, který působí jako koordinační centrum funkcí endokrinních, behaviorálních (postihujících chování jedince) a funkcí autonomního nervového systému (sympatiku a parasympatiku). Tak se prostřednictvím hypotalamu informace o bolesti, emocích, tělesné teplotě a o jiných podnětech z nervového systému dostávají krevní cestou do adenohypofýzy. Hormony zadního laloku hypofýzy se naproti tomu syntetizují již v hypotalamu, a to v tělech hypotalamických neuronů, podél jejichž axonů cestují do neurohypofýzy.

19.2.2 Hypotalamicko – hypofyzárně - nadledvinová osa

Kortizol, hlavní glukokortikoidní hormon, je syntetizován převážně v zona fasciculata kůry nadledvin. Jeho sekrece je stimulována kortikotropinem (adrenokortikotropním hormonem, **ACTH**) z adenohypofýzy, který je regulován hypotalamickým kortikoliberinem (corticotropin releasing factor, **CRF**). Většina kortizolu (více než 90 %) je v krevním oběhu přítomna ve formě vázané na transkortin (corticosteroid-binding globulin, CBG), ale také na albumin a TEBG (testosterone estradiol binding globulin). Tato vazba zabraňuje předčasnému odbourávání kortizolu. Pouze méně než 10 % cirkulujícího kortizolu se vyskytuje ve volné, fyziologicky aktivní formě. Sekrece kortizolu sleduje denní rytmus s vysokými ranními koncentracemi. Kortizol je „obranný“ hormon chránící organismus před náhlými změnami fyziologické rovnováhy, a to tím, že ovlivňuje metabolismus cukrů, bílkovin, tuků i rovnováhu elektrolytů. Stanovení kortizolu v krvi je základním prostředkem pro sledování funkce celé osy.

19.2.3 Hypotalamicko – hypofyzárně - tyreoidální osa

Tyreotropin (thyroid stimulating hormone - **TSH**) je secernován tyreotropními buňkami adenohypofýzy. Hlavní funkcí TSH je regulace syntézy a uvolňování hormonů štítné žlázy. Produkce a vyplavování TSH jsou stimulovány tripeptidem TRH (tyreoliberin) produkovaným v hypotalamu. Základní negativní zpětnovazbná regulace produkce TSH se uskutečňuje prostřednictvím koncového aktivního produktu – T3. Tyroxin (**T4**) produkovaný štítnou žlázou je v periferních tkáních dejodován na trijodtyronin (T3), který pak přímo inhibuje sekreci TSH. Pokud je osa „hypotalamus-hypofýza-štítná žláza“ funkční, snížená hladina tyreoidálních hormonů vyvolá zvýšenou sekreci TSH s následnou úpravou hladin. Jestliže jsou hladiny tyreoidálních hormonů zvýšeny, produkce TSH je potlačena. Hypofunkce a hyperfunkce štítné žlázy souvisí s poruchami na různých úrovních výše zmíněné osy. Tyto poruchy se pak laboratorně projevují a diagnostikují změnami hladin TSH a tyreoidálních hormonů.

Tyreoglobulin je glykoprotein, který se tvoří ve folikulárních buňkách štítné žlázy, váže na sede iodidy přijaté žlázou z krve a slouží jako jejich zásobní látka. Z něj se ve žláze uvolňuje hydrolytickým štěpením iod pro syntézu T4, který pak přechází do krve. **Tyroxin (T4)** je prohormon uvolňovaný ze štítné žlázy. V tyroxinu je obsaženo až 90 % veškerého jódu vázaného na proteiny. V krvi se pak přibližně 99,9 % tyroxinu váže na vazebné proteiny (zejm. na TBG (thyroxin binding globulin) dále pak na prealbumin a albumin). **Trijodtyronin (T3)** je vlastní biologicky účinný hormon, vzniklý převážně dejodací T4 v periferních tkáních (jen cca 15 % celkového cirkulujícího T3 je dejodováno již ve žláze a secernováno). Základním diagnostickým vyšetřením funkce štítné žlázy je stanovení TSH a

volného T4. Při klinicky a laboratorně prokázané hypo- či hypertyreóze je podle hladin TSH možno rozhodnout, zda se jedná o poruchu periferní (štítná žláza) nebo centrální (sdenohypofýza).

19.2.4 Hypotalamicko – hypofyzárně - gonadální osa

Foliotropin (FSH) je glykoprotein, který je secernován specializovanými buňkami předního laloku hypofýzy. Sekrece FSH a LH je stimulována hypotalamickým uvolňujícím hormonem (gonadotropin releasing hormon - GnRH). Účinek FSH se u mužů a žen liší.

U žen se FSH a LH vzájemně doplňují při kontrole funkce pohlavních orgánů, indukují ovulaci a přispívají k rozvoji žlutého tělíska. Hladiny FSH cyklicky kolísají. Vzestup sekrece pohlavních steroidů zrajícím folikulem během první části cyklu je zodpovědný za „sekreční vrchol“ a následně za ovulaci. U mužů FSH spolu s LH a testosteronem stimulují spermatogenezi.

Lutropin (LH) je glykoprotein, vylučovaný specializovanými buňkami adenohypofýzy. Také účinek LH je u mužů a u žen odlišný. U žen se hladiny LH cyklicky mění. V průběhu první části cyklu silně vzrůstá sekrece steroidních hormonů díky zrání folikulu, který je zodpovědný za sekreční vrchol a následnou ovulaci. Pulsující sekrece LH podporuje rozvoj žlutého tělíska a to následně vylučuje vzrůstající množství progesteronu a estradiolu. Jestliže nedojde k oplodnění, vysoké hladiny steroidních hormonů blokují sekreci LH a FSH (negativní zpětná vazba). U mužů LH společně s FSH a testosteronem stimulují spermatogenezi.

Prolaktin hraje roli v řízení řady biologických funkcí, avšak jeho hlavní funkcí je podpora vývoje mléčné žlázy a stimulace laktace. Prolaktin je secernován hlavně speciálními acidofilními buňkami adenohypofýzy. Za fyziologických okolností jsou hladiny prolaktinu udržovány na nízké úrovni sekrecí hypotalamického inhibičního faktoru (prolactin inhibitory factor). Prolaktin je obsažen v plazmě, plodové vodě, mléčném séru, v hlenu děložního krčku a mozkomíšním moku. Rychlost sekrece se mění v průběhu dne (denní rytmus), sekrece vzrůstá při ovulaci, v průběhu těhotenství, v průběhu kojení a v některých dalších situacích, např. při stresu. Stanovení hladin prolaktinu má značný význam v diagnostice a sledování různých klinických stavů. Nejčastěji je využíváno v diagnostice poruch reprodukce u žen. Zvýšená hladina prolaktinu (**hyperprolaktinemie**) je její poměrně častou příčinou.

Estradiol je hlavním estrogenním steroidem. U žen je estradiol syntetizován a secernován v Graafových folikulech vaječníků. Stimuluje rozvoj první části ovariálního cyklu, kdy způsobuje nárůst obsahu proteinů v děložní svalovině a hyperplazii děložní sliznice. Progresivní zvýšení koncentrace estradiolu vede dále k silné sekreci LH, který spouští ovulaci. Během těhotenství dochází k postupnému zvyšování koncentrace estradiolu. Nízké koncentrace estradiolu bývají při nedostatečné funkci vaječníků a poruchách menstruačního cyklu. U mužů je estradiol syntetizován ve varlatech. Jeho obvyklá koncentrace je nízká. Ve vyšších koncentracích estrogen způsobuje **gynekomastii** s typicky ženskými sekundárními pohlavními znaky. Stanovení estradiolu u dětí je užitečné pro zkoumání problémů při dospívání. Jeho obvyklá hladina v séru je nízká.

Během první fáze ovariálního cyklu vaječnický secernují malé množství **progesteronu**. Intenzita sekrece se mírně zvyšuje při vrcholu sekrece gonadotropinů a velmi významně se zvyšuje po ovulaci. Společné působení progesteronu a estradiolu způsobuje přechod endometria z proliferativní do sekreční fáze, která umožňuje zachycení oplodněného vajíčka. Hladina progesteronu dosáhne svého maxima 5.-7. den po ovulaci. Jestliže nedojde k oplodnění, hladina progesteronu poklesne. Pokud se oplodněné vajíčko uchytlí, žluté tělísko secernuje značné množství progesteronu až do 12. týdne těhotenství. Poté se hlavním místem produkce hormonu stává placenta. Progesteron je v menší míře produkován kůrou nadledvin, varlaty a je meziproduktem při syntéze androgenů. V krvi se nachází volný progesteron a progesteron vázaný na proteiny (albumin, testosteron-estradiol-vázající globulin a transkortin). Biologický poločas hormonu je několik minut. Stanovení progesteronu je v mnoha situacích důležitým diagnostickým nástrojem. U žen umožňuje stanovení progesteronu průkaz abnormální ovulace.

Testosteron je steroidní hormon syntetizovaný hlavně Leydigovými buňkami ve varlatech u mužů. U žen pochází testosteron z kůry nadledvin a vaječníků. Testosteron jako hlavní androgen se v krvi vyskytuje jako volný nebo vázaný na proteiny. Tento mužský hormon je odpovědný za vznik primárních a sekundárních pohlavních znaků. Stanovení testosteronu se rutinně provádí v následujících případech:

- u žen v případě **hirsutizmu** (zvýšené ochlupení) či podezření **na virilizaci** (zvýrazněné „mužských“ sekundárních pohlavních znaků u žen). Další příčiny zvýšené koncentrace testosteronu představují **polycystická ovaria** (Stein - Leventhalův syndrom), nádory vaječnicků a nadledvin,
 - u mužů stanovení dovoluje hodnotit **hypogonadismus**. U adolescentů slouží ke sledování stavů jako je opožděná puberta nebo eunuchoidismus, které mohou být zapříčiněny nedostatkem androgenů.

Lidský choriogonadotropin (hCG) se tvoří v trofoblastických buňkách placenty v průběhu těhotenství a stimuluje růst žlutého tělíska. Imunochemické stanovení koncentrace hCG v krvi nebo moči se uplatňuje především v diagnostice těhotenství a sledování jeho průběhu. Již několik dní po oplodnění dochází ke zvýšení koncentrace hCG v krvi matky natolik, že toto zvýšení lze stanovit. HCG je nezbytný pro udržení žlutého tělíska v prvních 4 až 6 týdnech těhotenství a tedy i pro úspěšný průběh těhotenství. Abnormálně nízké hodnoty koncentrace hCG signalizují zvýšenou pravděpodobnost spontánního potratu a doprovázejí 99 % mimoděložních těhotenství (v případech podezření na mimoděložní těhotenství se doporučuje provést vedle stanovení koncentrace hCG i vyšetření ultrazvukem). Naopak zvýšené hodnoty koncentrace hCG signalizují vícečetná těhotenství a umožňují (společně se stanovením α -fetoproteinu (AFP) a nekonjugovaného estriolu (uE3)) prenatální diagnózu trisomie 21. chromozomu (Downův syndrom). Zvýšená hladina hCG v krvi je rovněž významným ukazatelem vzniku placentárních a testikulárních nádorů.

19.2.5 Žlázy nezávislé na ose hypotalamus – hypofýza

Ne všechny žlázy s vnitřní sekrecí podléhají hierarchické kontrole a dlouhým zpětným vazbám prostřednictvím hypotalamu a hypofýzy. V těchto žlázách se uplatňují především **krátké zpětné vazby** a regulujícím prvkem je přímo hladina látky či parametr, která je hormonem ovlivňována.

Endokrinní část pankreasu produkuje inzulín (β -buňky), glukagon (α -buňky), somatostatin (d-buňky) a některé další hormony. Základním regulačním parametrem je glykemie. Poruchy glycidového metabolismu viz kapitola Poruchy metabolismu.

Příštítná tělíska produkují parathormon, který spolu s vitaminem D a kalcitoninem (produkovanými parafolikulárními buňkami štítné žlázy) regulují plazmatickou hladinu Ca (viz fyziologie).

Dřeň nadledvin je tkáň původu nervového, produkuje adrenalin, noradrenalin a dopamin, je řízena autonomním nervovým systémem, účinky jsou cirkulační, u adrenalinu i metabolické.

Renin-angiotensinový systém je hlavní humorální systém regulující cirkulující volem (ten je také regulačním prvkem), viz kapitola Patofyziologie srdce. **Produkce mineralokortikoidů** v kůře nadledvin (zejm. aldosteron) podléhá regulačnímu vlivu renin-angiotensinového systému, efekt ACTH na produkci mineralokortikoidů je malý.

19.3 Obecné rysy poruch endokrinní funkce

Poruchy endokrinní funkce jsou v zásadě dvojí - hypofunkce a hyperfunkce. Endokrinní **hypofunkce** může vzniknout z mnoha důvodů. Může se jednat o vrozený defekt s poruchou vývoje žlázy nebo s poruchou tvorby nějakého enzymu, potřebného pro syntézu daného hormonu. Žláza může být poškozena nebo zničena v důsledku poruchy krevního oběhu ve žláze, infekcí, zánětem, autoimunitním procesem nebo nádorovým růstem. K poklesu funkce žlázy dochází také ve vyšším věku nebo **působením léků**. Některé hypofunkční stavy jsou vyvolány změnou funkce receptorů: buď receptory chybí, nebo jsou defektní, nebo klesá odezva buněk na vazbu hormonu s jeho receptory. Za určitých okolností žlázy produkují neúčinné hormony nebo jsou aktivní hormony zničeny cirkulujícími protilátkami ještě předtím, než mohou uskutečnit svou funkci.

Hyperfunkce je obvykle způsobena nadbytečnou produkcí hormonu v důsledku **nadměrné stimulace**, hyperplazie nebo nádoru této žlázy. Je nutno uvažovat i o **ektopické produkci hormonů** v tumoru (např. některé nádory plic mohou produkovat ACTH nebo ADH, viz paraneoplastický syndrom). Tyto hormony se přitom v normální plicní tkáni neprodukují.

19.4 Endokrinní nemoci

Endokrinní nemoci je možno rozdělit na primární a sekundární. Primární defekty vznikají ve žláze samotné. Sekundární defekty jsou spjaty s normálním stavem produkující žlázy, ale její funkce je ovlivněna změnami hladinami stimulačních hormonů nebo uvolňovacích faktorů z hypotalamicko -

hypofyzárního systému. Klinické příznaky ovšem vyvolává až hypo- nebo hyperfunkce periferní žlázy. Přehled endokrinních syndromů ukazuje tab. 19.4. V dalším textu se podrobněji zmíníme jen o nejčastějších endokrinopatiích (poruchy štítné žlázy a kůry nadledvin), problematika diabetu mellitu je probrána v příslušné kapitole.

Tabulka 19.4. Přehled endokrinopatií a jejich etiologie.

ŽLÁZA	HYPOFUNKCE	HYPERFUNKCE
hypofýza	hypopituitarismus: - akutní (následek úrazu, krvácení, ischemický (Sheehanův syndrom)) - pozvolný (např. rostoucí tumor)	adenom hypofýzy (projev závisí na produkováném hormonu resp. hormonech)
štítná žláza	hypotyreóza (viz níže)	hypertyreóza (viz níže)
kůra nadledvin	hypokortikalismus (Addisonův syndrom): - autoimunitní poškození - TBC - krvácení	hyperkortikalismus (Cushingův syndrom): - primární (adenom, hyperplazie) - sekundární (nadprodukce ACTH) hyperaldosteronismus: - primární (zpravidla adenom, Connův syndrom) - sekundární (hypertenze, srdeční selhání, renovaskulární onemocnění)
příštitná tělíska	hypoparathyroidismus vzácně (obvykle komplikace operace štítné žlázy nebo autoimunitní onemocnění)	hyperparathyroidismus: - primární (nádor, hyperplazie) - sekundární (selhání ledvin)
pankreas	diabetes mellitus	nádory inzulinom, glukagonom
dřeň nadledvin	vzácně, nemusí být klinicky manifestní (diabetes, pooperační, syfilis a některé vrozené syndromy)	feochromocytom (nádor) – projevy z nadprodukce katecholaminů (hypertenze, tachykardie, zvýšená kontraktilita atd.)

19.4.1 Nemoci štítné žlázy

Výskyt onemocnění štítné žlázy je vyšší u žen. Prokazatelný je rodinný výskyt těchto onemocnění, což svědčí pro genetickou (multigenní) složku, která se při jejich manifestaci uplatňuje. **Struma** je každé zvětšení štítné žlázy nezávisle na etiologii (autoimunitní procesy, virové infekce, malignity) i funkčním stavu štítné žlázy. Z funkčního hlediska rozlišujeme strumy eufunkční, hypofunkční i hyperfunkční.

Hypotyreóza

Bez hormonů štítné žlázy není možný normální vývoj (jak prenatální tak postnatální). K hypotyreóze může vést několik onemocnění. **Endemická struma** je struma z nedostatku jódu, které se vyskytuje v určitých oblastech, pokud není zajištěn dostatečný přívod jódu potravou (mořské ryby nebo u kontinentálních států jodidovaná sůl). Tímto onemocněním je ohrožena až jedna miliarda obyvatel naší planety. Největším problémem je porucha nitroděložního vývoje CNS dětí matek s deficitem jódu. Děti se narodí se závažnou poruchou CNS (**kretenismus**). Celkový tělesný i duševní vývoj těchto dětí je výrazně narušen.

K rozvinutému obrazu hypotyreózy v dospělém věku patří prosáknutí podkoží (**myxedém**). Pacienti jsou zimomřiví, únavní, spaví, jejich fyzická i psychická aktivita je snížena. Po určení diagnózy a zahájení léčby se stav pronikavě zlepšuje.

Hashimotova tyreoiditis je příkladem autoimunitního poškození štítné žlázy, kdy v důsledku vzniku protilátek dochází k postupnému zániku parenchymu štítné žlázy a rozvíjí se struma.

Hypertyreóza

Pacienti s hypertyreózou jsou zvýšeně únavní, jejich svalová výkonnost klesá, hubnou navzdory zvýšenému kalorickému příjmu, mají osteoporózu, poruchy srdeční funkce (sinusová tachykardie zejména po probuzení). Kůže je jemná, teplá, vlhká, vlasy jsou jemné a řídké. Nepříjemnou

komplikací je prosáknutí vaziva v očnici, které může vést k vystoupení očních bulbů (**exoftalmus**) a vážnému poškození očí. Pacienti mají tendenci k agresivnějšímu chování, úzkosti, ke konfliktům v rodině i na pracovišti a je na nich patrný psychomotorický neklid.

Nejčastější příčinou je **Gravesova - Basedowova choroba**, onemocnění způsobené tvorbou specifických protilátek proti receptorům pro TSH. Tyto protilátky stimulují přes receptory buňky štítné žlázy k výrazně zvýšené funkci.

19.4.2 Nemoci kůry nadledvin

Nadledvinky jsou malé žlázy s vnitřní sekrecí o hmotnosti asi 5 g, které jsou umístěny na vrcholech ledvin. Dřeň žlázy produkuje adrenalin a noradrenalin a je součástí sympatického nervového systému. Kůra nadledvin zodpovídá za sekreci tří typů hormonů: mineralokortikoidů (zejm. aldosteron), glukokortikoidů (zejm. kortisol) a nadledvinových pohlavních hormonů (dehydroepiandrosteron).

Nedostatečnost kůry nadledvin (hypokortikalismus)

Vyskytuje se ve dvou formách: primární a sekundární. Primární nedostatečnost (insuficience) kůry nadledvin se označuje jako **Addisonova nemoc**. Jedná se o relativně řídké onemocnění, při kterém jsou zničeny všechny vrstev kůry nadledvin a rozvíjí se tedy porucha sekrece mineralokortikoidů, glukokortikoidů i nadledvinových pohlavních hormonů. Sekrece ACTH jsou vysoké v důsledku zapojení negativní zpětnovazební regulace. Zvýšení hladin ACTH má za následek hyperpigmentaci kůže těchto pacientů (prekurzor proopiomelanokortin).

Příčinou onemocnění je obvykle autoimunní proces, tuberkulóza kůry nadledvin, metastáza karcinomu, cytomegalovirová infekce nebo hemochromatóza.

Klinický obraz je dán zmíněnými hormonálními deficity. Deficit mineralokortikoidů způsobuje zvýšené ztráty sodíku, chloridů a vody a na druhé straně sníženou exkreci draslíku. Dochází k poklesu objemu extracelulární tekutiny, poklesu krevního tlaku, snížení srdečního výdeje a hyperkalemii. Pokud je rozvrat hluboký, hrozí až rozvoj hypovolemického šoku. Deficit glukokortikoidů vede ke špatné toleranci stresových situací. Objevují se příznaky jako hypoglykemie, letargie, slabost, hořečka, nechutenství, nevolnost, zvracení a pokles tělesné váhy. Terapeuticky je nutná trvalá substituce nadledvinových hormonů.

Nedostatečnost kůry nadledvin se někdy může manifestovat náhle jako **akutní adrenální krize**. Je to situace, která přímo ohrožuje život pacienta. Vyjádřeny jsou zejména rychlé změny způsobené deficitem mineralokortikoidů a glukokortikoidů. Příčinou je obvykle masivní krvácení do kůry nadledvin způsobené meningokokovou septikémií, poraněním nadledvin, antikoagulační terapií, trombózou adrenálních vén nebo metastázou do nadledvin. Do akutní adrenální krize mohou samozřejmě dospět také pacienti s Addisonovou nemocí ve stresové situaci. Je nutná akutní terapeutická intervence.

Hyperkortikalismus (nadbytek glukokortikoidů)

Tyto stavy se souborně označují jako **Cushingův syndrom**. Existují čtyři jeho formy: a) **hypofyzární (Cushingova nemoc)** s nadměrnou produkcí kortizolu v důsledku zvýšené produkce ACTH tumorem hypofýzy, b) **adrenální**, způsobený benigním nebo maligním tumorem nadledvin, c) **ektopický**, způsobený nehypofyzárním tumorem, který produkuje ACTH (nejčastěji nádory plic) a d) **iatrogenní**, který se rozvíjí v důsledku dlouhodobého celkového podávání glukokortikoidů u mnohých závažných onemocnění.

Projevy tohoto syndromu, resp. nemoci vyplývají z metabolických účinků kortizolu, které jsou v případě vysokých hladin v krvi vystupňovány. V důsledku narušení metabolismu lipidů dochází k charakteristickému ukládání tuku na trupu, zatímco končetiny zůstávají štíhlé (centripetální typ obezity). Také rysy obličeje a krku se mění, vyvíjí se „měsíčkovitý obličej“ a „býčí šíje“. Je přítomna svaňová slabost, stříe v důsledku napínání katabolicky oslabené kůže a podkoží, destrukce kostních proteinů vede k osteoporóze, bolestem zad a rozvoji kompresivních fraktur obratlů a žeber.

U 75 % pacientů se rozvíjí porucha metabolismu glukózy (**sekundární diabetes mellitus**). Protože glukokortikoidy mají částečně i vlastnosti mineralokortikoidů, dochází ke zvýšenému zadržování sodíku a vody v organizmu s následnou zvýšenou exkrecí draslíku a sekundární hypertenzí. V důsledku imunosupresivního efektu glukokortikoidů je pacient zvýšeně náchylný k infekcím. Může dojít ke vzniku „stresového žaludečního vředu“, protože zvýšené hladiny glukokortikoidů narušují při-

rozenou mucinovou ochranu žaludeční sliznice. U žen může vznikat hirsutismus, akné a nepravidelnosti v menstruačním cyklu.

19.5 Hormonální regulace růstu, poruchy růstu

Pro normální růst a zrání těla je důležitá funkce několika hormonů, zejména růstového hormonu (adenohypofýza), inzulinu (slinivka břišní), tyreoidních hormonů (štítná žláza) a androgenů. Inzulín je pro růstové procesy mimořádně důležitý. Např. děti s diabetem 1. typu, zvláště při jeho špatné kompenzaci, obvykle rostou pomaleji, i když jejich hladiny růstového hormonu jsou dostatečné. Pokud jsou nízké hladiny tyreoidních hormonů, opoždí se růst kostí a uzavření epifyzárních chrupavek. Androgeny jako testosteron podporují anabolické růstové efekty prostřednictvím svých účinků na syntézu bílkovin. Glukokortikoidy při vysokých hladinách inhibují růst, především prostřednictvím jejich anta-gonistického efektu na sekreci růstového hormonu.

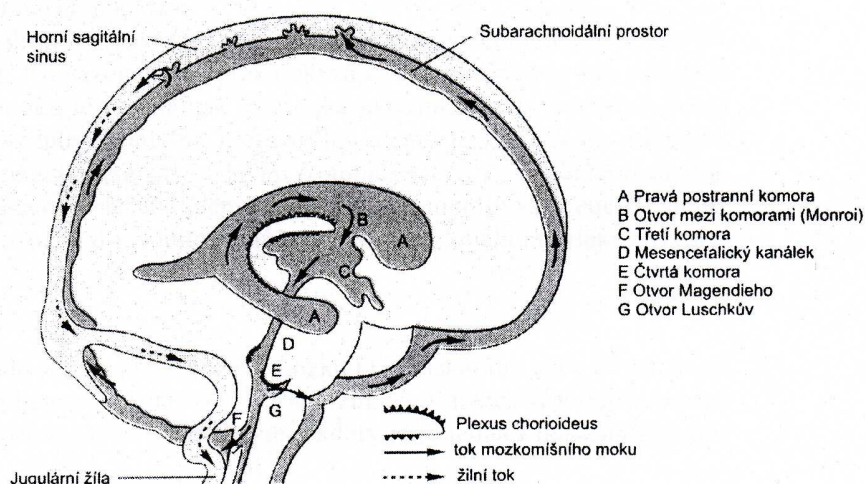
Růstový hormon (somatotropin) se syntetizuje a secernuje ze speciálních buněk v adenohypofýze. Na produkci růstového hormonu odpovídají růstem buňky kostní, buňky chrupavek, buňky svalové, kožní i buňky pojivové tkáně, buňky viscerálních orgánů a endokrinních žláz. Růstový hormon velmi často působí prostřednictvím další peptidové rodiny tzv. „insulin like“ růstových faktorů (IGF), které jsou produkovány především v játrech.

20 PATOFYZIOLOGIE NERVOVÉ SOUSTAVY

J. Vácha

20.1 Poruchy mozkomíšního moku a cévní zásoben

Mozek „plave“ v tenké vrstvě mozkomíšního moku. Většina mozkomíšního moku se vytváří ve specializované cévní tkáni, zvané plexus chorioideus, vystylající mozkové komory. Mozek obsahuje dvě velké párové postranní komory a přímo ve svém středu tzv. třetí komoru, komunikující s postranními komorami otvorem zvaným foramen Monroi (obr. 20.1). Produkovaný mozkomíšní mok přechází z postranních komor do této třetí komory a odtud úzkým kanálkem Sylviovým do tzv. čtvrté komory. Z ní prochází do tenkého subarachnoidálního prostoru, který obklopuje celý mozek a míchu. Cirkulace mozkomíšního moku pokračuje okolo mozkových a míšních struktur k vrcholu lebeční klenby, kde specializované struktury, zvané arachnoidální klky (granulace) předávají mozkomíšní mok do mozkových sinusů (splavů) a jimi do venózní krve. Mozkomíšní mok se vymění 3-5x za den.



Obrázek 20.1. Produkce, cirkulace a reabsorpce mozkomíšního moku.

20.1.1 Hydrocefalus

Hydrocefalus („voda v hlavě“) znamená zvětšený objem mozkomíšního moku a rozšíření mozkových komor. Nejčastější formou je obstrukční hydrocefalus, způsobený uzávěrem uvnitř komor nebo v subarachnoidálním prostoru. Tento stav může být vrozený, ale může být také důsledkem hemoragie, meningitidy (zánětu mozkových plen), cévních anomálií a nitrolebních nádorů. K hydrocefalu vede rovněž nadměrná sekrece mozkomíšního moku, např. při nádorech plexus chorioideus. Jinou příčinou hydrocefalu bývá porušená absorpce mozkomíšního moku arachnoidálními klky, k čemuž může dojít při chronické infekci středního ucha nebo mastoiditidě (zánětu bradavkovitého výběžku spánkové kosti) či trombóze mozkové žíly. Tzv. normotenzní hydrocefalus je syndrom spojený s masivní mozkovou lézí nebo je následkem různých stavů, jako je subarachnoidální krvácení, úrazy hlavy nebo meningitida. Při lumbální punkci zde zjišťujeme normální tlak mozkomíšního moku; příčina tohoto syndromu není jasná. Hydrocefalus se může také objevit při vysoké koncentraci bílkoviny v mozkomíšním moku, která ruší jeho absorpci.

Neléčený hydrocefalus u malých dětí způsobuje zbrzdění motorického a intelektuálního vývoje a může způsobit v důsledku infekce smrt. U dospělých jsou projevy hydrocefalu proměnlivé, poněvadž zvětšení komor nezpůsobuje uniformní poškození okolní bílé a šedé hmoty.

Diagnóza hydrocefalu se opírá o proměření lebky a jejího rtg obrazu, computerovou (počítačovou) tomografií (CT) a zobrazení pomocí nukleární magnetické rezonance (NMR). Lumbální

punkce umožňuje vyšetření mozkomíšního moku a změření jeho tlaku. Léčba hydrocefalu je chirurgická a směřuje k odvedení tekutiny z komor, čímž se sníží nitrolební tlak.

20.1.2 Mozkový edém

Mozkový edém je zvětšení objemu mozku, způsobené zvýšeným obsahem vody a sodíku. Příčinou může být mozkový nádor, úraz mozku, mozková cévní příhoda, infekce, hypoxie, komplikace dialýzy a diabetické ketoacidózy a obstrukční hydrocefalus. Na základě patogeneze rozlišujeme tři formy mozkového edému: (a) vazogenní (v důsledku zvýšené permeability endotelových buněk mozkových kapilár), (b) buněčný (způsobený otokem neuronů, gliálních a endotelových buněk) a (c) intersticiální (v důsledku obstrukce toku mozkomíšního moku, např. při obstrukčním hydrocefalu).

Z etiologického hlediska může být otok buněk způsoben buď hyponatrémií (poklesem Na v krvi) nebo nahromaděním nadměrného množství solutů v mozkových buňkách. U syndromu nepřiměřeně vysoké sekrece ADH doprovázeného diluční hyponatrémií dochází k náhlému poklesu osmolality extracelulární tekutiny. K poklesu osmolality může dojít také při akutně vzniklém nedostatku sodíku. Hyponatremie pak způsobí, že voda vstoupí do mozkových buněk. Buněčný edém může být dále způsoben příliš rychlou dialýzou krve a hypoxií mozku, u níž je buněčný otok způsoben osmoticky zvýšením koncentrace solutů v mozkových buňkách.

Projevy mozkového edému zahrnují myoklonus (nepravidelné svalové kontrakce), křeče, poruchy vědomí, stupor a koma. NMR a CT u vazogenního otoku ukazují zvýšení obsahu vody a objemu mozku. U vazogenního i celulárního otoku je zpomalena elektrická aktivita mozku, zaznamenávaná pomocí elektroencefalogramu (EEG); u intersticiálního mozkového edému je EEG často normální. Kromě léčení původní příčiny se léčebně intravenózně podávají izotonické roztoky k udržení osmolality plazmy. Glukokortikoidy jsou užitečné při léčení edému vazogenního, nikoliv však edému spojeného s hypoxií. Podání hypertonických roztoků mannitolu může ulevit intrakraniálnímu tlaku vytvořením osmotického gradientu.

20.1.3 Cévní mozkové příhody

Termín cévní mozková příhoda označuje poškození mozku (1) prasknutím cévy a hemoragií (vylití krve) do mozku (intracerebrální hemoragie) nebo (2) uzávěrem cévy mozek zásobující (ischemická mozková příhoda). Spolu s nemocemi srdce a zhoubnými nádory je to jedna z nejčastějších příčin smrti.

Ischemické příhody

Krevní céva může být uzavřena embolem nebo trombem. **Embolus** je krevním oběhem transportovaná „zátká“, která může být složena z fragmentů obsahujících destičky a fibrin, vzduchu, tkáňových buněk, z krystalů cholesterolu a tuku či chuchvalců bakterií. **Trombus** je krevní sraženina. Ve většině případů je cerebrovaskulární nemoc spojena s aterosklerózou a hypertenzí. Ateroskleróza způsobuje různé abnormality v mozkových tepnách. Fragmentace aterosklerotických plátů dává vznik embolům, které se mohou usadit ve větvích mozkových tepen. Aterosklerotické pláty způsobují stenózu nebo úplný uzávěr karotid. Aterosklerotický proces může také způsobit, že se karotidy protahují a ohýbají, což rovněž narušuje krevní tok. Ateroskleróza koronárních tepen vede k infarktu myokardu s možností vytváření malých krevních sraženin a mozkových embolů. Srdeční arytmie, jako např. fibrilace predsíní, predisponují k vytváření sraženin a následné mozkové embolizaci. Ostatní příčiny embolizace zahrnují chlopenní nemoci srdce, endokarditis a katetrizaci srdce. Vzduchová embolie může být komplikací chirurgického zákroku v oblasti hlavy a krku a tuková embolie důsledkem fraktury dlouhých kostí.

Lehčí formy příhod se označují jako tranzitorní ischemická ataka (**TIA**) případně protražovaný reverzibilní ischemický neurologický deficit (**PRIND**). TIA je způsobena krátkodobým přerušením mozkového krevního toku, který vede k dočasné mozkové dysfunkci. Ataka obvykle trvá několik minut až 24 hodin. Příznaky zahrnují motorické a sensorické defekty, poruchy paměti, usuzování, volních pohybů a řeči. Trvá-li ústup příznaků do tří týdnů, jedná se o PRIND.

Termín progredující mozková cévní příhoda se vztahuje k epizodě, kdy se příznaky rozvíjejí během hodin nebo dní. Mohou být způsobeny narůstajícím trombem, který popřípadě vyžaduje angiochirurgický zákrok. Jde-li o dlouhodobou, popř. trvalou dysfunkci, nazývá se ischemická příhoda „dokončenou“. Jedna třetina pacientů, kteří prodělali TIA, dospěje v budoucnu k dokončené příhodě. Je-

jím podkladem je obvykle trvalý uzávěr cévy a z něj vyplývající nekróza mozkových buněk neboli mozkový infarkt. Důsledky přerušenoého mozkového krevního toku jsou určeny místem okluze, lokalizací postižené oblasti mozku a rozvojem kolaterálních nebo alternativních cest krevního oběhu.

Arteriografie umožňuje znázornit místo okluze nebo cévní malformace. Uzávěr arterie obvykle vyvolává buněčný edém jako odpověď na akutní hypoxii. Tento stav se vyvíjí během minut až hodin a během několika dní je následován vazogenním edémem (tzv. ischemický mozkový edém); jeho průkaz pomocí CT má tedy zpoždění. Jsou-li známky nemoci karotid, volí se rekonstrukční chirurgický zákrok. Léčebně se u TIA podávají antikoagulantia (heparin, kumarin) a léky snižující adhezivitu destiček (salicyláty a dipyridamol). Účelem těchto léků je prevence trombembolizmu. Poněvadž se kolem mozkového infarktu vytváří zóna, kde jsou buňky jen mírně hypoxické, je na tuto oblast především zaměřena léčebná aktivita, poněvadž je naděje na obnovu těchto buněk. S léčbou je nutné začít co nejdříve, což se v praxi ještě většinou neděje.

Kromě dosud popisovaných fokálních (ložiskových, ohraničených) mozkových příhod jsou běžné i celkové ischemické příhody, popř. s trvalými následky. Např. hypertenze postihuje malé arterie, které pronikají do mozku a způsobuje malé mozkové infarkty, zvané lakuny (< 10 mm v průměru). Termín **status lacunaris** znamená přítomnost mnohočetných lakun. Místem těchto infarktů jsou obvykle bazální ganglia, most a thalamus, postižena však může být také bílá hmota mozkových hemisfér nebo mozeček. Lakuny se objevují téměř vždy ve spojení s dlouhotrvající hypertenzí a projevují se obvykle mírným neurologickým deficitem, jako jsou pocity ztráty povrchového čítí, pocity tíhy, horka a svalové slabosti. Po každé epizodě následuje rychlá úprava, ale opakované ataky mohou vést k trvalým neurologickým abnormalitám, včetně demence.

Hlavní složkou péče o pacienty s ischemickou cerebrovaskulární nemocí je prevence. Zahnuje léčbu hypertenze a zvýšených koncentrací cholesterolu a zákaz kouření cigaret. Léčba mozkového embolizmu může zahrnovat inhalaci oxidu uhličitého s jeho vazodilatačními účinky. Je-li jistota, že nedošlo ke krvácení, mohou se podávat antikoagulantia. Křeče, provázející embolické infarkty mozku, se mohou zvládat difenylhydantoinem. Pacienti, kteří utrpěli kompletní příhodu, mají různý stupeň neurologického deficitu a vyžadují rehabilitaci.

20.1.4 Intracerebrální hemoragie

Mozková příhoda může být způsobena spontánní intrakraniální hemoragií (vylitím krve do lebky). Termín intracerebrální hemoragie se používá, jestliže krvácení postihuje tkáň mozku; jestliže se krvácení děje do subarachnoidálního prostoru mezi mozkové pleny, mluvíme o subarachnoidálním krvácení (viz níže). Hlavní příčinou intrakraniální hemoragie je hypertenze, dalšími příčinami jsou nádory, leukémie, antikoagulantia a diseminovaná intravaskulární koagulopatie. Intrakraniální hemoragie odpovídá za 10-20 procent všech náhlých úmrtí.

Zvýšeně náchylné k prasknutí jsou mozkové cévy postižené aneuryzmatem (ohraničenou výdutí). Není jasné, do jaké míry jsou aneryzmata vrozená a jak dalece se na jejich vzniku účastní ateroskleróza. Zvýšené riziko prasknutí aneryzmatu je spojeno s požíváním alkoholu, kouřením cigaret a užíváním orálních antikoncepčních prostředků po dosažení 35 let. Léčba aneuryzmat je chirurgická.

V diagnostice mozkových cévních příhod obecně se používá řady pomocných vyšetření, z nichž nejdůležitější jsou CT, NMR a mozková arteriografie.

20.1.5 Subarachnoidální krvácení

Tato příhoda probíhá velmi dramaticky a začíná zcela nečekaně u zdánlivě zdravých jedinců v plné síle; u mnoha postižených pak končí smrtí nebo zanechává trvalé následky. Většina pacientů se subarachnoidálním krvácením udává na začátku výraznou bolest hlavy, která může být provázena bolestí v šíji; k záchvatům nedochází. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit další příčiny náhlého vzniku bolesti hlavy, jako je meningitida, chřipka, migréna, užití alkoholu nebo drog. Pacienti s podezřením na subarachnoidální krvácení jsou vyšetřeni CT a vyšetřením mozkomíšního moku. Mozkomíšní mok vykazuje zvýšený tlak a přítomnost krve. Nejčastější příčinou subarachnoidálního krvácení je prasknutí tepenného aneuryzmatu nebo arteriovenózní malformace (důsledek místní chyby embryonální morfogeneze tepen i žil). Subarachnoidální krvácení může dát vznik poruše zvané **diabetes insipidus** (snížená sekrece ADH, trvalé vylučování velkých kvant řídké moče, způsobující dehydrataci a extrémní žízeň) nebo naopak k syndromu nepřiměřeně vysoké sekrece ADH, u něhož dochází k zadržování vody a diluční hyponatrémii, vedoucí k záchvatům křečí a komatu. Ucpání toku

mozkomíšního moku komorami a subarachnoidálním prostorem může vést ke vzniku hydrocefalu; některé pacienty ohrožuje mozkový edém. Snížené dýchání vede k hyperkapnii (nadbytek oxidu uhličitého v krvi) a respirační acidóze. Okamžitě provedená analýza krevních plynů umožňuje indikovat kyslíkovou terapii a mechanickou podporu dýchání. Mezi komplikace subarachnoidálního krvácení patří srdeční arytmie, hypertenze, stresem vyvolaná vředová choroba a krvácení z gastrointestinálního traktu. Příčinou smrti může být hydrocefalus, otok mozku, zvýšený intrakraniální tlak a záchvaty křečí.

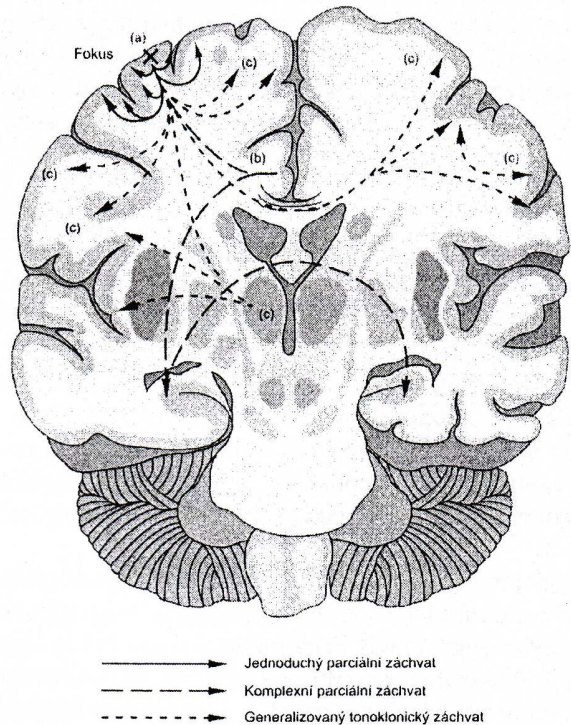
20.2 Poruchy mozkových funkcí

V této kapitole popíšeme záchvatovité stavy, tumory, poranění a degenerativní procesy mozku. Poruchy mozku mohou být výsledkem lokalizované léze, nebo mohou zahrnovat mozkou tkáň difuzně. Termín ložiskový defekt se vztahuje k projevům lokalizované léze. Symptomy prozrazující lézi specifické oblasti mozku jsou **hemiplegie** (jednostrannou obrnu těla), **afázie** (poruchu schopnosti užívat slov) a **hemianopie** (slepotu na polovinu zorného pole). Difuzní či generalizované poruchy mohou naopak vyvolávat kvalitativní poruchy vědomí, demenci nebo záchvaty. **Delirium** způsobuje pokles úrovně vědomí, obvykle v důsledku systémové nemoci nebo intoxikace chemickými látkami. Degenerativní nebo strukturní nemoci mozku způsobují **demenci**, která vyúsťuje do postupného intelektuálního chátrání, charakterizovaného poruchami paměti, orientace, schopnosti se učit a zrakového vnímání.

20.2.1 Epilepsie

Termín epilepsie (řecky „záchvat“) představuje soubor symptomů vyvolaných náhlou, dočasnou hyperaktivitou mozkových buněk. Základní příčinou epilepsie je nadměrná vzrušivost neuronů mozkové kůry. Příčiny mohou být metabolické (acidobazická nerovnováha, hypoglykemie, hypoxie, intoxikace, odejmutí léků), léze kůry v důsledku tumoru, infarktu, zhmoždění či meningitis, vrozené defekty, nejčastějším typem záchvatů jsou však „idiopatické“, tj. bez zřetelné léze.

Epileptické záchvaty jsou buď parciální nebo generalizované (obr. 20.2). Jednoduchý **parciální záchvat** nevyvolává poruchu vědomí a je charakterizován patologickou pohybovou aktivitou (hlavy, obličeje, končetin), poruchami vegetativních funkcí (žízení, pomčení), somatosenzorickými poruchami (čichu, chuti, sluchu, zraku, hmatu) a psychickými poruchami (strach, deprese, poruchy zrakového a sluchového vnímání). Komplexní parciální záchvaty (dříve „psychomotorické“) jsou charakterizované poruchou vědomí, kdy nemocný neodpovídá a může provádět jednoduché úkony, jako je žvýkání, polykání, popocházení (tzv. automatizmy). Záchvat obvykle trvá několik minut a je následován ztrátou paměti na celý průběh. Komplexní nebo generalizovaný záchvat může být uvozen **aurou** – pacient poznává začátek záchvatu v důsledku objevení se zvláštních pocitů vegetativních i sensorických, často bizarní povahy; je to vlastně parciální část záchvatu.



Obrázek 20.2. Cesty jimiž se může jednoduchý parciální záchvat rozšířit a stát se komplexním popř. sekundárně generalizovaným tonoklonickým záchvatem. (a) Epileptogenní ložisko vtahuje do patologické aktivity přilehlou korovou tkáň a vyvolává tak jednoduchý parciální záchvat. (b) Fokální záchvat se šíří do oblasti pravostranného hippocampu a odtud do hippocampu levého, výsledkem je komplexní parciální záchvat. (c) Rozsáhlé šíření vede k sekundárně generalizovanému tonoklonickému záchvatu.

Generalizované záchvaty jsou vyvolávány mozkovou dysfunkcí v obou mozkových hemisférách. Dělí se na záchvaty typu absence („petit mal“) a záchvaty tonickoklonické („grand mal“). Absence se vyskytuje téměř výhradně u dětí. Aura chybí, přerušení vědomí trvá několik vteřin, během nichž se pacient náhle zastaví a hledí do prázdna, popř. opakovaně mrká; probrání se je rychlé s úplnou nebo částečnou amnezií (neschopností si vybavit, co se odehrálo). Projevy tonickoklonického záchvatu jsou značně dramatické. Je-li přítomna aura, svědčí to o tom, že se záchvat generalizuje druhotně z ohraničené oblasti kůry, tzv. fokusu. V záchvatu pacient zcela ztrácí vědomí, upadne, tělo v počáteční fázi ztuhne. Po méně než minutě je tonická fáze vystřídána klonickou fází charakterizovanou mimovolnými svalovými záškuby končetin, pomočením, pěnou u úst. Tato fáze trvá několik minut, po probrání se je pacient zmatený a má amnezii na záchvat.

Diagnózu epilepsie umožňuje většinou jednoznačně elektroencefalografie (EEG) na základě typických průběhů křivek, především hrotů a vln, které mohou zaujímat i interval bez záchvatu. Léčba protizáchvatovými medikamenty je úspěšná u více než poloviny pacientů. U většiny aspoň redukuje častou záchvatovitost. Status epilepticus, charakterizovaný opakovanými generalizovanými záchvaty bez návratu vědomí, ohrožuje život a vyžaduje bezprostřední lékařský zásah.

20.2.2 Nitrolební nádory

Mozkové nádory jsou většinou výsledkem metastazování z jiných míst těla, mohou však být i primárně mozkové. Poněvadž tumory mohou vznikat jenom ve tkáních schopných mitózy, v dospělosti se téměř se nevyskytují nádory vycházející ze samotných neuronů. Mitoticky aktivní buňky – a tudíž schopné tumorigeneze – jsou astrocyty, oligodendrocyty, buňky ependymu a Schwannovy buňky. Příznaky mozkových nádorů jsou důsledkem buď zvýšeného intrakraniálního tlaku nebo ložiskového poškození, vzniklého prorůstáním nádoru do mozkové tkáně. Cévy spojené s růstem nádoru umožňují prosakování plazmy a tak i vznik mozkového edému, který přispívá k dalšímu zvětšení intrakraniálního volumu. Obvyklé příznaky mozkových nádorů jsou: bolest hlavy, nauzea a zvracení. Může dojít ke změnám osobnosti, nálady, mentálních schopností a možnosti se koncentrovat. Ložiskové projevy zahrnují motorické, senzorycké nebo generalizované záchvaty; ložisková symptomatologie napomáhá v určení lokalizace tumoru. Metastatické tumory rostou rychleji a vyvolávají akutnější symptomatologii.

20.2.3 Poškození mozku v časném období vývoje

Lehká mozková dysfunkce (LMD) je charakterizována poruchami učení a chování, jako je tendence k snadnému odvedení pozornosti, impulzivita, hyperaktivita a krátkodobost pozornosti. Děti mají problémy s řečí (špatná artikulace, užívání nevhodných slov) a koordinací („neohrabanost“). Nejčastější kognitivní dysfunkcí je **dyslexie** (chybné vnímání psaných slov). Odhaduje se, že 5-10 % dětí školního věku jsou do jisté míry postiženy LMD, a to častěji chlapci. Etiologie LMD je nejistá, jsou však jisté analogie s poškozením mozku úrazem nebo zánětem. Zvýšené riziko je u předčasně narozených dětí a u těch, které trpěly během porodu anoxií. Dalšími možnými příčinami je chronická otrava matky olovem a požívání alkoholu v průběhu těhotenství. Účast mohou mít i genetické faktory. Léčba spočívá ve vhodné a soustavné stimulaci psychiky a motoriky, kterou lze deficit zmírnit popř. odstranit.

Dětská mozková obrna (DMO) zahrnuje různé neprogredující motorické poruchy spojené s dysfunkcí motorických oblastí mozku. Příčinou je poškození prenatální (nemoci matky), při porodu (hypoxie nebo intrakraniální krvácení) nebo úraz či infekce v raných fázích života. Nejčastějším faktorem spojeným s mozkovou obrnou je porodní váha nižší než 2500 g. Příznaky mozkové obrny jsou spasticita (zvýšený svalový tonus), paréza (oslabení svalové síly, jednostranná nebo postihující všechny 4 končetiny), abnormální mimovolní pohyby, poruchy výslovnosti a polykání, ataxie (nekoordinované pohyby těla). Mozková obrna může, ale zdaleka nemusí být, provázena zpožděním mentálního vývoje, epilepsií, LMD. Dětskou mozkovou obrnu nelze vyléčit, včasná léčba však obvykle přináší zlepšení. Léčení je individualizované a má za účel zlepšit funkci, omezit záchvaty a poskytnout citovou oporu. Někdy je potřebná terapie zaměřená na budoucí povolání a řeč. Příležitostně lze některé funkce zlepšit chirurgicky.

20.2.4 Degenerativní poruchy mozku

Alzheimerova nemoc je degenerativní onemocnění mozku, které způsobuje demenci, tj. poruchu intelektuálních funkcí. Nástup nemoci je obvykle mezi 65. – 70. rokem (dříve tzv. senilní demence). Nemoc provází difuzní atrofie mozkové kůry se ztrátou neuronů a vytvářením tzv. senilních plaků, tvořených patologickou bílkovou zvanou amyloid. V některých případech má nemoc genetický původ; je uvažováno o chromozomálních změnách²⁰.

Nejčastější biochemickou změnou je snížení cholinacetyltransferázy, enzymu, který syntetizuje neurotransmitter acetylcholin. Projevy Alzheimerovy nemoci zahrnují ztrátu paměti, zpomalení myšlenkových procesů, potíže s rozuměním slovům, poruchy řeči, depresi, agitovanost (vzrušení a neklid). Později se přidává všeobecná slabost, šouravý krok, poruchy funkce střev a močového měchýře. Rychlost mentálního a fyzického úpadku je proměnlivá; obvykle nemoc netrvá více než 4-10 let a končí smrtí. Léčba je pouze podpůrná, žádný medikament zatím není schopen postup nemoci zbrzdit.

Creutzfeldt-Jakobova nemoc je rychle progredující demence, která je bez výjimky fatální (smrtná). Je to nemoc středního věku, se začátkem průměrně v 52 letech. Incidence je zhruba 1 případ/milion obyvatel/rok, distribuce je celosvětová. Histologicky je nemoc charakterizována atrofií mozku a míchy bez známek zánětu. Nejvíce je postižena mozková kůra a bazální ganglia. V mozku byl prokázán změněný prionový protein (**prion** = proteinová infekční částice; nově objevené infekční agens lišící se od virů) podobný původci nemoci „scrapie“ koz a ovcí; v rodinách s familiárním výskytem se nachází mutace genu prionového proteinu. Způsob přenosu je nejistý; dokud se připravoval růstový hormon z lidských hypofýz, bylo zaznamenáno několik případů vzniku této nemoci u příjemců hormonu 4-21 let po terapii. K příznakům choroby patří postupné změny osobnosti, čerstvé paměti a intelektuálních schopností. Jsou náznaky neobvyklého chování, únavy a závratí. Z neurologických příznaků je nápadný myoklonus, tj. záchvatovitě stahy svalů, které mohou být vyvolány sluchovými a jinými stimuly. Postupně se rozvíjí vegetativní stav (nemocný nemůže vykonávat účelné volní akty a odpovídá pouze reflexně na bolestivé podněty) a smrt následuje obvykle do několika měsíců. Léčba není známá. Existuje varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci přenesená na člověka z krav nemocných **BSE** (bovinní spongiformní encefalopatií).

Demence u AIDS je častá komplikace této nemoci. Jejími dalšími neurologickými komplikacemi jsou oportunistické infekce (infekce organizmy, které mohou způsobit nemoc u hostitele, jehož rezistence byla oslabena) a nádory. Asi 90 procent pacientů s AIDS nakonec trpí neurologickými poruchami. Udává se nestabilní chůze, slabost stehenních svalů, ztráta koordinace, změny rukopisu, apatie, agitace, zmatenost, třes a myoklonus, vegetativní a psychické poruchy. Typická je bolestivá dysestésie, tj. abnormální pocity při doteku. Léčba demence u AIDS je pouze symptomatická.

Asi ve čtvrtině případů je demence způsobena opakovanými mozkovými příhodami. Zhoršení mentálních funkcí je pozorováno, je-li zničeno 50-100 g nebo více mozkové tkáně. Stav je obvykle spojen s diabetickou nebo hypertenzní nemocí cév.

20.3 Senzorické poruchy

20.3.1 Bolest hlavy

Ačkoliv mozek sám jako tkáň je vůči bolesti necitlivý, existují jak intrakraniální, tak extrakraniální struktury, které bolest vnímají. Mezi příčiny bolesti hlavy patří: kontrakce svalů vlasaté části hlavy a šíje, zánět sinusů (obličejových dutin), zvýšený nitrooční tlak, zánět očních struktur a zánět nebo dilatace cév. Dilatace intrakraniálních cév bývá odpovědí na těžkou hypertenzi, hypoxii, horečku a hypertyreoidismus. Bolest způsobuje také meningitida a subarachnoidální krvácení. Nádory mozku, hydrocefalus a absces vyvolávají bolest, narušují-li vnímavé struktury. Zdaleka nejčastějším typem bolesti hlavy je však bolest ze svalového napětí a migréna.

Migréna

Migréna představuje skupinu poruch neznámé etiologie charakterizovanou opakovanými záchvaty bolestí cévního typu. Patofyziologickou příčinou bolesti se zdá být dilatace větve nebo větví karotické tepny, která stimuluje nervová zakončení v tepnách. Jistou úlohu zde hraje uvolňování che-

²⁰ Starší jedinci s Downovým syndromem (trizomie 21. chromozomu) prodělávají k mentální retardaci napodobující Alzheimerovu nemoc. U Alzheimerovy nemoci však žádná pravidelná chromozomální abnormalita nalezena nebyla.

mických látek, které snižují práh pro bolest; uvažuje se o serotoninu, histaminu, bradykininech a prostaglandinech. Bolest obvykle pulzuje a je lokalizována jen na jedné straně hlavy. Migréna postihuje asi 15 % populace s převahou žen. Klasická migréna je předcházena typickými neurologickými projevy – počítky záblesků světla, paresteziemi (brnění) rukou a úst. Tyto projevy jsou po 30 minutách vystřídány jednostrannou pulzující bolestí hlavy, často doprovázenou nevolností a zvracením. Nemocní těžko snášejí hluk a světlo. Záchvat může trvat hodiny až dny. Bezprostředně před záchvatem migrény pozorujeme snížený průtok krve mozkem, spojený s neurologickými příznaky předcházejícími záchvat. Během záchvatu dochází k mozkové vazodilataci a zvýšení perfuze (průtoku). Vyvolávajícími faktory migrény bývají stres, prodloužený spánek, menstruace, jasné světlo, alkohol, některé potraviny (čokoláda, ořechy, sýr) a u predisponovaných osob užívání hormonálních antikonceptiv. V léčbě migréniků je důležité vyloučení vyvolávajících faktorů, z medikamentů preparáty ergotaminu a β -blokátory.

Tenzní bolest hlavy

Tenzní bolest hlavy, tj. ze svalové kontrakce, je nejčastějším typem bolesti hlavy a její příčina je nejasná. V některých případech jde o spasmus (zvýšené napětí svalů a zkrácení, které se nedá uvolnit vůlí) svalstva šíje nebo vlasaté části hlavy. Na vzniku bolesti se účastní stres a další neznámé faktory. Tenzní bolest obvykle zasahuje obě strany hlavy, je tupá a prolongovaná. Může být mírná a příležitostná nebo extrémně těžká a objevovat se každodenně. Může se střídát s migrénou. Léčba je analgetická popř. antidepressivní.

Klastrová bolest (Hortonův syndrom)

Clusterová bolest, která je méně častá než migréna, přichází v několika epizodách za den, a to týdny až měsíce. Poté následují období úlevy a pak opakování celého cyklu. Nemoc se vyskytuje převážně u mužů a začíná ve věku 30-50 let. Bolest je mučivá (nebezpečí sebevraždy!), nikoliv pulzujícího charakteru a často budí pacienta ze spánku; epizody obvykle trvají méně než hodinu. Jedno oko je často zarudlé a slzí, víčko bývá pokleslé, může být i sekrece z nosu. Příčina clusterové nemoci je neznámá; může jít o edém, zánět nebo spasmus vnitřní krkavice. Je možná profylaxe specifickými léky i více méně účinná symptomatická léčba záchvatů.

20.3.2 Další senzoričké poruchy

Důležitým typem senzoričkových poruch je **neuralgie**, tj. těžká periodická bolest v průběhu nervu. Nejběžnějším typem je neuralgie trojklanného nervu (trigeminu). N. trigeminus má tři větve: oční, maxilární a mandibulární. Je to smíšený nerv obsahující motorická vlákna pro žvýkácí svaly, jinak je to ale hlavní senzoričkový nerv obličeje. Neuralgie trigeminu je charakterizovaná pálivou bolestí na jedné straně obličeje; zachvacuje jednu nebo více trigeminových větví. Etiologie je neznámá, i když někdy se zjišťuje stlačení nervu cévou nebo nádorem. Nemoc je vzácná před věkem 35 let a poněkud častější u žen. Bolest je náhlá, pálivá, opakovaná a může trvat 1-15 minut i více. Může se vyskytovat v mnoha záchvatech za den nebo jako příležitostná epizoda. Oko na postižené straně slzí; motorické a senzoričké funkce nervu zůstávají normální. Bolest lze někdy zastavit tlakem na určitá místa v obličeji, tváře, rty či nos. Záchvat může být vyvolán pohybem obličejových svalů nebo žvýkáním. Pacient někdy odmítá i jídlo, aby se vyhnul další epizodě. Charakteristické jsou období remise (úlevy), ale málokdy trvalé povahy. K léčbě se užívají opiáty a antikonvulziva (prostředky proti záchvatům, křečím), také chirurgické zákroky na trigeminu.

Bellova obrna lícního nervu se týká 7. hlavového nervu (nervus facialis). N. facialis je hlavním motorickým nervem obličejové a vlasaté části hlavy a inervuje také obličejové žlázy; obsahuje i chuťová vlákna. Příčinou Bellovy obrny je nejpravděpodobněji otok zaníceného nervu, který je sevřen v úzkém kostním kanálku. Obrna se často vyskytuje po prochlazení, např. po vystavení průvanu za jízdy. Úplná obrna nervu vede k zániku volných pohybů v obličeji a ochrnutí svalstva v dolní polovině obličeje. Pokus o úsměv má za následek deformaci svalů, kdy jsou svaly dolní poloviny obličeje taženy k opačné straně. Pokus uzavřít oko na postižené straně vede k tomu, že oční bulbus se otáčí nahoru a lehce dovnitř, aniž by se oko zavřelo. Poruchy slzení, slinění a chuti závisejí na přesné lokalizaci léze. Bellova obrna se může reparovat zčásti nebo úplně, může však také zůstat definitivní. Nedojde-li ke spontánní úpravě, mohou pomoci chirurgické zásahy.

Meniérův syndrom je charakterizován akutními záchvaty závratí (vertigo), tj. pocitem, že se předměty v okolí otáčejí. Závrať je provázena pískáním v uších (tinnitem) a dočasným snížením sluchu. Záchvaty trvají minuty až hodiny a bývají doprovázeny nevolností, zvracením a vydatným pocením. Nemoc má chronický charakter a záchvatů obvykle s časem přibývá; symptomy však mohou po letech také spontánně vymizet. Příčina Meniérova syndromu je neznámá. U většiny pacientů nemoc vzniká mezi 50.-70. rokem, muži jsou postiženi 2-3x častěji než ženy. Akutní epizody obvykle nevyžadují léčbu.

20.4 Motorické poruchy

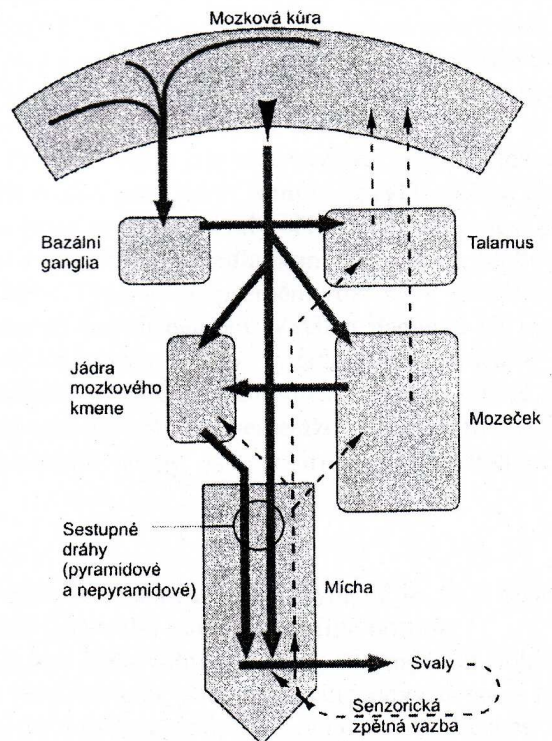
Poruchy, při kterých základní potíží je slabost a úbytek svalů, se dělí do dvou skupin: nemoci postihující motorické neurony a patologické změny ve svalu samém.

20.4.1 Poruchy motorických nervů

Motorický systém člověka (obr. 20.3) se skládá především z motorických neuronů mozkové kůry, uložených jednak v tzv. pyramidových, jednak v „extrapyramidových“ oblastech. **Pyramidová dráha** sestupuje bez přerušení do míchy, kde se napojuje na motorické neurony předních míšních rohů (a analogicky na motorická jádra hlavových nervů v mozkovém kmeni). Pyramidová dráha končí v míše však představuje jen malý zlomek hybných drah jdoucích do míchy, je určena hlavně pro jemné pohyby ruky a prstů. Ostatní motorika, tj. mj. pohyby svalových skupin udržujících vzpřímenou postavu a rovnováhu, je zabezpečována drahami vycházejícími z „extrapyramidových“ oblastí kůry; tyto dráhy však nejdou k míše přímo, nýbrž jsou přepojovány na úrovni mozkového kmene. Z důvodů, které ihned uvedeme, by bylo lépe tyto **dráhy** označovat jako **nepyramidové dráhy**, nikoliv extrapyramidové, jak se z historických důvodů děje (viz obr.) **Bazální ganglia** (striatum, pallidum, substantia nigra atd.), což jsou ostrůvky šedé hmoty nahromaděných těl nervových buněk v hloubce mozkových hemisfér, přímé spoje do míchy nemají. Jako celek jsou kruhovitě propojena (také prostřednictvím talamu) s mozkovou kůrou; ačkoliv nemají přímý vliv na míšní motorické neurony, účastní se na motivaci, plánování a provádění pohybů. Bazální ganglia a dráhy spojující je s mozkovým kmenem se tak oklikou účastní např. chůze a udržování vzpřímené postavy.

V klinice je tradičně používán termín „extrapyramidové nemoci“, a to právě pro nemoci, jejichž patofyziologie se váže na bazální ganglia. Je to pozůstatek překonaného názoru, že bazální ganglia jsou vmezeřenou přestupní stanicí motorických impulzů mezi mozkovou kůrou a míchou. Pro jeho nejasnost a zavádějící význam by bylo lepší termín „extrapyramidový“ vůbec neužívat, nicméně v neurologii se tak děje. Přínejmenším by se však nemělo mluvit o extrapyramidových drahách, poněvadž tento termín nebyl nikdy přesně definován.

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je nemoc, u které zánik motorických neuronů vede ke svalové slabosti a posléze k úplné paralýze, která nakonec končí smrtí během dvou až šesti let. Lze rozlišit familiární (dědičnou) a sporadickou formu; obě formy se liší jistými rozdíly v postižení míšních drah. Patologické procesy při ALS postihují především pyramidovou dráhu a motorická jádra hlavových i míšních motoneuronů včetně jejich axonů. Změny jsou nejvýraznější v oblasti krční míchy a dolních hlavových nervů. Dochází k zániku neuronů a k současnému přibývání astrocytů. Pacienti zů-



Obrázek 20.3. Přehled integrované motorické funkce člověka. Všechny tyto složky jsou činné ve všech volních pohybech.

stávají v průběhu nemoci plně při vědomí a vědomí si všech trýznivých příznaků. Prvními projevy ALS je slabost, týkající se zpočátku svalů úst, hrdla, paží a steh. Mohou být postiženy všechny kosterní svaly, ušetřeny vždycky zůstávají svaly hladké, sval srdeční a svaly oka. Ochabují svaly obličeje, dochází s dysartrií (poruše výslovnosti) a dysfagií (poruše polykání). Objevují se fascikulace – současné stahy skupin svalových vláken a svalové křeče. Nedochozí k výpadkům smyslového vnímání a chybí bolest, i když může být dysurie (obtížné, bolestivé močení), jsou-li břišní svaly ochablé. Svaly postupně atrofují. Časem dojde k zasažení svalů dýchacích, je porušen reflex kaše a pacienti obvykle umírá na plicní infekci. Nemoc je neléčitelná a pro její trýznivost byla historicky prvním podnětem k úvahám o přípustnosti eutanázie.

20.4.2 Svalové dystrofie

Termín svalová dystrofie značí skupinu dědičných svalových poruch, u kterých dominuje degenerace svalů a symptomy způsobené zhoršující se slabostí. **Duchennova svalová dystrofie** je téměř vždy jen u hochů a dědí se jako vázaná na chromozom X. Dvěma hlavními poruchami jsou svalová slabost a trvalé zkrácení svalů, zvané kontraktury. Symptomy se projevují obvykle před 3. rokem života a zahrnují poruchy chůze, chůze po prstcích a potíže při vstávání ze židle. Časem dochází ke změně držení těla a vytváří se lordóza, tj. vykřivení páteře konvexitou dopředu. Břicho vyčnívá, zatímco horní část trupu a hlava se naklání dozadu. Dochází k zániku svalstva a jeho infiltraci tukovou a vazivovou tkání. Většina pacientů je do věku 12 let plně invalidní. Medikamentózní terapie neexistuje.

Myotonická svalová dystrofie je charakterizována tím, že svaly po silné kontrakci nerelaxují. Jde o dědičnou poruchu, která postihuje všechny svaly, ale symptomy se obvykle týkají jen rukou. Kromě toho může dojít k invalidizující slabosti a zániku svalů. Nejprve bývají postiženy svaly obličeje a krku, což vede k potížím při zvedání a otáčení hlavy, poruchám polykání a řeči. Jsou přítomny srdeční arytmie, katarakta (zakalení oční čočky) a břišní křeče. Nemoc pomalu progreduje; nemocní mohou, ale nemusejí být invalidizováni. V některých případech je nemoc připoutá na lůžko nebo invalidní vozík.

20.4.3 Poruchy neuromuskulárního přenosu

Ke svalové kontrakci dochází jako odpověď na přenos nervového impulsu. Oblast těsného kontaktu mezi axonem nervu a svalovým vláknem se nazývá motorická ploténka. Nervová zakončení uvolňují neurotransmiter acetylcholin, který se pak váže na receptory umístěné na membráně svalového vlákna. Výsledkem je přenos nervového impulsu na sval a svalová kontrakce. **Myasthenia gravis** je charakterizovaná slabostí, která se mění v průběhu i jediného dne. Nemoc je podmíněna vytvářením autoprotilátek proti acetylcholinovým receptorům a jejich následným zničením. Nemoc se tak řadí k autoimunitním nemocem neznámé etiologie. Příčinou může být přetrvávající virová infekce. Téměř vždy je abnormální brzlík (thymus), sídlo buněk tvořící protilátky. Nemoc obvykle začíná mezi 20. – 40. rokem a je častější u žen. Většinou jsou jako první postiženy svaly oční, což se projeví poklesem víčka a dvojitým viděním. Objevuje se i slabost svalů obličeje, hrdla, končetin a krku. Slabost dýchacích svalů může způsobovat nesnáze při dýchání. Typická je proměnlivost míry ochablosti; ta se zhoršuje námahou, emočním vypětím a přítomností jiných nemocí. Většina pacientů na myasthenia gravis neumírá, i když krize postihující respirační svaly někdy vyžaduje mechanickou podporu ventilace. Léčebně se podávají anticholinesterázové prostředky. Cholinesteráza normálně destrukuje acetylcholin po jeho uvolnění z nervových zakončení; anticholinesterázové léky tuto reakci ruší a prodlužují účinek acetylcholinu. Dalšími součástmi léčby jsou chirurgické odstranění thymu, glukokortikoidy a imunosupresivní látky.

20.4.4 „Extrapyramidové“ nemoci

Extrapyramidové nemoci postihují mozková bazální ganglia. Typické je, že u nich dochází k abnormálním, nechtěným pohybům, ke změnám svalového tonu a instabilitě postoje.

Parkinsonova nemoc je charakterizována mimovolním třesem, zpomalením pohybů a nestabilitou vzpřímeného držení těla. Ve většině případů není příčina Parkinsonovy nemoci známá. U malé skupiny pacientů je vysoký výskyt nemoci mezi příbuznými, ačkoliv nejde o dědičnost. Ve vzácných případech se rozvíjejí parkinsonské syndromy po otravě oxidem uhelnatým, encefalitidě (zánětu mozku) nebo po podání léků, jako je α -methyl dopa nebo rezerpin. V bazálních gangliích pacientů

s Parkinsonovou nemocí se nachází výrazný nedostatek neurotransmiteru dopaminu. V systému bazálních ganglií také dochází ke ztrátě neuronů, k degenerativním změnám v mozkové kůře a depigmentaci v substantia nigra (to je okrsek šedé hmoty v mozkovém kmeni pojmenovaný podle svého obsahu tmavého pigmentu melaninu). První symptomy Parkinsonovy nemoci jsou obvykle třes (tremor) a ztuhnutí výrazu obličeje s omezením mrkání očí. Třes může nakonec vést k invaliditě. Postup nemoci je obvykle pomalý. Zpočátku si pacient stěžuje na bolesti v končetinách, šíjí a zádech. Pozoruje se změna rukopisu. Časem nemocný začne zažívat pocit odporu vůči pohybu. Je těžké zahájit chůzi a obcházet překážky. Při chůzi se ztrácejí souhyby horních končetin, chůze je typicky šouravá, po malých krůčcích. Se zvyšujícím se svalovým tonusem dochází k ohnutí šíje, zad, kolen a kotníků. Ztráta posturálních reflexů (udržujících vzpřímenou postavu) vede k častým pádům. V důsledku ztráty automatického polykání nemocný slintá; dalšími vegetativními problémy se stává opožděné vyprazdňování měchýře a zácpa. Hlas slábne a po delším mluvení přechází v šeptání. Může dojít ke snížení intelektu. Parkinsonova nemoc zkracuje život. Poněvadž dopamin neprechází přes krevně-mozkovou bariéru, používá se k léčbě jeho prekursoru levodopa spolu s dalšími léky. Léčba dlouhodobě usnadňuje pacientům život.

Huntingtonova nemoc je dědičná nemoc, spojená se ztrátou neuronů v bazálních gangliích a v mozkové kůře. Současně nacházíme pokles dvou neurotransmiterů bazálních ganglií, totiž γ -aminomáselné kyseliny a acetylcholinu. Nemoc má podobu mimovolních, nepravidelných, křečovitých pohybů svalů končetin a obličeje, připomínajících tanec (chorea). Nemoc je dominantně dědičná, dítě postiženého rodiče má 50% pravděpodobnost onemocnění (viz kapitola Základy genetiky). Symptomy se objevují obvykle ve věku 35-40 let a zahrnují mimovolní pohyby (neohrabanost, grimasování, škulavé pohyby, přehnané pohyby končetin při chůzi, poruchy polykání a řeči), intelektuální úpadek (apatie, ztráta paměti, ztráta rozumových schopností), emoční poruchy (dráždivost, deprese, vztažovost, násilné chování). Huntingtonova nemoc je neléčitelná a během asi 14 let vede ke smrti; obvykle je nutná hospitalizace v psychiatrické léčebně.

20.4.5 Demyelinizační nemoci

Myelin je lipidová vrstva, pokrývající povrch axonu, vytvářena Schwannovými buňkami v periferním nervovém systému a oligodendrocyty v centrálním nervovém systému (oligodendrocyty jsou podpurné neurogliální buňky, které vysílají výběžky obalující axony).

Roztroušená skleróza (sclerosis multiplex, SM) je demyelinizační nemoc centrálního nervového systému. Dochází k dezintegraci myelinu axonů a degeneraci oligodendrocytů. Později dochází k množení dalšího typu neurogliálních buněk, astrocytů, s tvorbou jizev. Jméno nemoci ukazuje, že axonální léze a jizvy jsou mnohočetné. Při pitvě jsou vidět žlutavé oblasti v bílé hmotě mozkových hemisfér, tzv. plaky. Podobné léze se nacházejí v mozkovém kmeni, mozečku a míše. SM je převážně nemocí mladých lidí se začátkem většinou mezi 20. – 40. rokem; je poněkud častější u žen. SM se téměř nevykytuje na rovníku a její incidence přibývá s šířkou, jak na sever, tak na jih. Příčina SM je neznámá. Jsou náznaky, že zahajující událostí nemoci je virová infekce s dlouhou inkubační dobou. Účastní se pravděpodobně imunitní odpověď s příslušnou genetickou predispozicí a také faktory prostředí, jako je emoční stres a dietní změny. Většina nemocných s SM prožívá opakovaná období akutních symptomů, následovaná obdobími remise (úlevy). Nemoc většinou trvá desítky let, v řídkých případech je však smrtelná během několika měsíců. Obvyklými příznaky jsou svalová slabost, poruchy zraku, inkontinence (neudržení) moče, mentální poruchy. Poruchy zraku zahrnují rozmazané vidění a diplopii (dvojité vidění). Nejtypičtějším příznakem nemoci je slabost svalstva končetin, popř. svalstva obličejového. Hmatová necitlivost a pocity pálení se objevují na obličeji, trupu i končetinách. Dochází k ataxii chůze (ataxie v obecném smyslu je porucha pohybové koordinace při volných pohybech) – noha se vysoko zvedá a dopadá náhle a těžce. Dalšími příznaky jsou dysartrie, koktání, dysfagie (obtěžné polykání), nystagmus (trhavé pohyby očí), spasticita (zvýšený svalový tonus s přehnanými svalovými reflexy), až spastická paraplegie (spastická obrna dolních končetin). SM bývá provázena euforií (nepřiměřeně veselou náladou), střídavě s depresemi a poruchami paměti. Průběh SM je nepředvídatelný, léčení jen symptomatické. Péče o močovou inkontinenci je podstatná k zabránění infekce, péče o kůži je zaměřena k prevenci proleženin, je důležitá u paraplegie. Rehabilitační cvičení pomáhají udržet pohyblivost.

Syndrom Guillain-Barré je demyelinizující neuropatie, zahrnující periferní nervy těla i hlavy. Příčina je neznámá, velmi často předchází virová infekce, jindy chirurgický zákrok nebo očkování.

21 PATOFYZIOLOGIE ŠOKOVÝCH STAVŮ

K. Kaňková

21.1 Definice a etiopatogeneze šoku

Termínem „šok“ (někdy také **hypoperfuzní syndrom**) označujeme stav generalizované tkáňové hypoxie a ischemie v důsledku porušené dodávky kyslíku a živin tkáním. Současně je také porušeno odstraňování metabolických produktů. Šok vzniká snížením srdečního výdeje, při kterém dojde ke kritickému poklesu perfuze tkání s následnou ischemií a poruchou mikrocirkulace, je to klinicky velmi závažný a život ohrožující stav. Postižený je ohrožen smrtí v důsledku ireverzibilního ischemického poškození orgánů. Celá řada onemocnění mohou vyústit v šok. Z tohoto pohledu by následující kapitola měla být spíše na začátku skript. Vzhledem k variabilní etiologii šoku je ale logičtější uvést patofyziologii tohoto syndromu nakonec, po probrání speciální patofyziologie jednotlivých orgánových soustav.

Pro udržení normálního srdečního výdeje je nutný přiměřený žilní návrat (předtížení neboli **preload**), zachovalá systolická a diastolická funkce srdce („čerpací“ funkce srdce) a přiměřený odpor periferního řečiště (dotížení neboli **afterload**). Při poruše kteréhokoliv z těchto tří parametrů může dojít k poklesu srdečního výdeje a rozvoji šoku. Šok se od srdečního selhání (kde rovněž dochází k poklesu srdečního výdeje) liší tím, že a) často není zachován předpoklad normálního plnění (viz definice srdečního selhání v příslušné kapitole), b) pokles srdečního výdeje je velmi výrazný a c) rozvine se rychle a neuplatní se tudíž většina kompenzačních mechanismů. Šok je tedy komplexní porucha hemodynamiky. Podle toho, který parametr je primárně narušen, rozdělujeme šokové syndromy na (1) **hypovolemické** (pokles cirkulujícího volumu), (2) **distribuční** (pokles periferního odporu) a (3) **kardiogenní** (selhání srdce jako „pumpy“). Přehled nejčastějších nemocí a stavů, které mohou vyústit v šok ukazuje tab. 21.1.

Tabulka 21.1. Etiologie šokového syndromu.

HYPOVOLEMICKÝ ŠOK	DISTRIBUČNÍ ŠOK	KARDIOGENNÍ ŠOK
krvácení (vnější i vnitřní) <ul style="list-style-type: none"> - úraz - hemothorax - hemoperitoneum (ruptura aneuryzmatu, jícnové varixy, peptický vřed aj.) ztráta intersticiální tekutiny <ul style="list-style-type: none"> - dehydratace, popáleniny - v GIT (průjmy, zvracení) - vylučovací syst. (diabetes insipidus, osmotická diuréza, diuretická terapie) - sekvestrace (ascites) 	anafylaxe sepse neurogenní <ul style="list-style-type: none"> - míšní poranění - útlum CNS Addisonův syndrom (krize)	rozsáhlý infarkt myokardu embolie plicnice síňový trombus srdeční tamponáda arytmie <ul style="list-style-type: none"> - fibrilace komor - komorová tachykardie ruptura papilárního svalu s chlopenní regurgitací myokarditida

21.1.1 Průběh a klinické známky šoku

V iničiální fázi šoku – s výjimkou distribučního - dojde ke snížení srdečního výdeje, klinicky je diagnostikovatelný snížený krevní tlak (**hypotenze**). Aktivizují se kompenzační mechanismy, protože pokles výdeje je stresující faktor. Vlivem stimulace sympatiku dojde k **tachykardii** a **centralizaci oběhu** (mozek, vazokonstrikce v kůži a viscerálních orgánech). Pacient má bledou, studenou kůži, oligurii až anurii, má pocit úzkosti nebo poruchu vědomí. Pokud se podaří udržet perfuzi tkání, nazývá-

me tuto fázi „**kompenzovaným**“ šokem. Pokud kompenzace nestačí, přejde šok do **dekompenzované fáze**, dochází k ischemizaci tkání, uvolňují se toxické metabolity (zejm. ze střeva), rozvíjí se metabolická acidóza, aktivuje se kaskáda tkáňových mediátorů, které naruší kompenzatorní vazokonstrikci, dojde k vazodilataci a tím dalšímu prohloubení hypoxie a ischemie. V některých případech může dojít k aktivaci krevního srážení s tvorbou mnohočetných mikrotrombů (syndrom diseminované intravaskulární koagulace), které potencují poškození mikrocirkulace. Při laboratorním vyšetření najdeme známky metabolické acidózy (laktátové), pokles parciálního tlaku kyslíku. Při poruše mikrocirkulace je šok zpravidla již ireverzibilní. Příčinou smrti je **multiorganové selhání** (multiple organ failure). Pojmy jako „**šoková ledvina**“, „**šoková plíce**“ atd. značí poškození orgánů v důsledku poruchy mikrocirkulace.

21.2 Hypovolemický šok

Pokud dojde k rychlé ztrátě cirkulujícího volumu kolem 20-30 %, rozvine se hypovolemický šok. Ztráta tekutin průjmy nebo zvracením může být potenciálně nebezpečná zvláště u dětí. K úniku tekutiny do „třetího prostoru“ může dojít při rychlém poklesu onkotického tlaku nebo typicky u akutní pankreatitidy v důsledku zvýšení permeability kapilár.

21.3 Distribuční šok

Sepse je systémová odpověď organismu na infekci, která je charakterizovaná přítomností patogenních organismů nebo jejich toxinů v krvi či tkáních, horečky, tachykardie, zrychlené dechové frekvence a leukocytózy. Sepsa může vzniknout buď při masivní infekci patogenním kmenem bakterií, velmi často jsou to ale kmeny pro zdravého člověka nepatogenní (**oportunní patogen**), které u oslabených pacientů (imunoprese, diabetici, nádorová onemocnění aj.) vedou k sepsi. Bakteriální toxiny mohou poškodit mikrocirkulaci a tím vést k rozvoji **septického šoku**. **Anafylaktický šok** je těžkým projevem reakce přecitlivělosti I. typu (viz příslušná kapitola). **Neurogenní šok** vzniká v důsledku poruchy autonomního nervového systému podílejícího se na udržení periferní cévní rezistence.

21.4 Kardiogenní šok

Nječastější příčinou kardiogenního šoku je rozsáhlý infarkt myokardu (ztráta kontraktálního myokardu nad 40 % vede ke kardiogennímu šoku). Tento typ má velmi špatnou prognózu.

Principy léčby šoku

Jak bylo řečeno výše, šok je život ohrožující stav, vyžaduje rychlou a intenzivní terapii na specializovaném lůžkovém oddělení (ARO popř. JIP příslušného oddělení). Prvořadou součástí terapie je doplnění ztrát tekutin (infuzní roztoky, plná krev, plazma a její náhražky). Zajistí se energetický příjem (roztoky glukózy a parenterální výživa), podpora ventilace (dýchání směsí se zvýšenou koncentrací kyslíku či umělá plicní ventilace), podpora cirkulace katecholaminy. Léčba šoku vyžaduje kontinuální monitorování a úpravu metabolických a hemokoagulačních parametrů. Podle konkrétní příčiny se dále podávají antibiotika ve velkých dávkách, glukokortikoidy, antihistaminika a další léky.

Rejstřík

A

abetalipoproteinemie, 131
absces, 35, 153
acidóza, 90, 95, 111, 112
Addisonův syndrom, 145, 146, 159
adult respiratory distress syndrom, 98
afázie, 151
afterload, 159
achalazie jícnu, 125
AIDS, 45, 46, 116, 153
akromegalie, 70
aktivní transport, 101
akutní adrenální krize, 146
akutní tubulární nekróza, 120
alela, 10, 11, 15, 53, 67
alergie, 46
alkaloidy, 29
alkalóza, 108, 111, 112
alveolární ventilace, 95, 96
Alzheimerova nemoc, 153
amyotrofická laterální skleróza, 155
anafylaktický šok, 47, 160
anafylaxe, 46, 159
anémie, 72, 73, 81, 132
aneuryzma, 150
angina pectoris, 80
antigen, 30, 37, 42, 43, 44, 46, 48, 114, 116, 134, 136
antionkogen, 52, 53
antistreptolysin O, 82
antitrombin III, 77
anurie, 120, 122
apendicitida, 126, 130
apolipoproteiny, 60
apoptóza, 19, 20, 53, 71
arytmie, 24, 25, 79, 81, 86, 98, 108, 119, 149, 151, 156, 159
ascites, 106, 138, 159
astma bronchiale, 96
astma cardiale, 85
ataxie, 152, 157
atelaktáza, 23
aterosklerotický plak, 89
ateroskleróza, 9, 59, 80, 89, 119, 150
atopie, 16, 46, 96
atrioventrikulární blokáda, 81
aura, 152
autoimunita, 49
autoimunitní reakce, 49, 58
azotemie, 116

B

barotrauma, 23
bazální ganglia, 155
Bellova obrna lícního nervu, 154
benigní nádory, 54
bércový vřed, 91
běžný variabilní imunodeficit, 45
biliární kolika, 138
bilirubin, 133
biotransformace, 29
BMI, 64, 66, 67
bolest hlavy, 153

bolest na hrudi, 80
borelióza, 82
bradykardie, 79, 81
bronchopneumonie, 24, 97
bronchospasmus, 96
BSE, 153
bulimie, 66
buněčná proliferace, 18, 52
buněčné stárnutí, 19
buněčný cyklus, 18, 50, 51, 52, 53
buňka receptivní, 140
buňka responzivní, 140

C

céliakie, 131
celková tělesná voda, 99
centralizace oběhu, 159
cévní mozková příhoda, 149
cirhóza, 107, 137
civilizační choroby, 16
clusterová bolest, 154
Connův syndrom, 145
cor pulmonale, 83
Creutzfeldt-Jakobova nemoc, 153
Crohnova choroba, 127, 131
crush syndrom, 23, 25
Cushingův syndrom, 66, 145, 146
cyanóza, 87, 92
cyklin, 52, 53
cystická fibróza, 96
cytochrom P450, 29
cytostatika, 74

D

deficit laktázy, 59, 131
degranulace, 36
dehydratace, 59, 104, 105, 106, 107, 130, 159
delirium, 151
demence, 153
demyelinizační, 157
deplece volumu, 106
deterministické účinky, 27
dětská mozková obrna, 152
di Georgeův syndrom, 45
diabetes insipidus, 105, 150, 159
diplopie, 157
disekce aorty, 88
divertikulární choroba, 127
dnavá ledvina, 63, 118
dnavý záchvat, 63
dotížení, 83, 88, 159
down-regulace, 140
Downův syndrom, 16, 153
dráždivý tračník, 124
druhý posel, 140
ductus arteriosus patens, 86
dusičnany, 29
dusíková bilance, 62, 64
dušnost, 81
dysfagie, 157, 158
dyslexie, 152
dyslipoproteinemie, 61

E

edém, 36, 82, 84, 85, 98, 106, 149, 152
EKG, 79, 81, 108
ektopická ložiska, 79
embolie plicnice, 88, 159
embolizace, 81, 83, 92, 149
embolus, 149
encefalopatie, 46, 120, 135, 138
endokarditida, 82
endoteliální dysfunkce, 63, 89
end-stage renal disease, 120
enterohepatální cirkulace, 133
epilepsie, 151, 152
esenciální hypertenze, 9, 16, 93
etiologie nemoci, 7
exoftalmus, 146
exsudace, 35
extrapyramidové nemoci, 155

F

fagocytóza, 36, 43
Fallotova tetralogie, 87
farmácká plíce, 48
fascikulace, 156
fenylketonurie, 16, 63
feochromocytom, 25, 145
fibrilace, 25, 81, 149, 159
fibrilace komor, 79, 88
flebotrombóza, 92
flegmóna, 35

G

gangréna, 35, 126
gastritida, 125
genetická predispozice, 58
genetický polymorfismus, 8, 15
genom, 11, 12, 17
genová exprese, 13
gigantismus, 70
glomerulonefritida, 113, 120
glukagonom, 145
Goodpasteurův syndrom, 47, 115
granulom, 40
Graves-Basedowa choroba, 49, 146
gynekomastie, 135, 143

H

Hahimotova thyreoiditis, 145
hapteny, 48
Helicobacter pylori, 128
hemateméza, 129
hematokrit, 25, 72
hematurie, 116, 122
hemianopie, 151
hemiplegie, 151
hemodialýza, 120
hemofilie, 16, 45, 77
hemolýza, 73
hemoroidy, 129
hemostáza, 39, 75, 76
hepatitida, 136, 137
hepatomegalie, 85

hepatorenální syndrom, 119, 135
hereditární angioedém, 45
hereditární hemochromatóza, 65
hřizutismus, 144
HIV, 46
Hodgkinův lymfom, 74
hojení, 21, 22
homeostáza, 18, 42
hormon-senzitivní lipáza, 61
horská nemoc, 28
Huntingtonova nemoc, 16, 157
hydrocefalus, 148
hyperaldosteronizmus, 107, 145
hyperglykemie, 58
hyperhomocystinemie, 63, 65
hyperchloremie, 109
hypercholesterolemie, 62
hyperinflace plic, 96
hyperkalcemie, 54, 109
hyperkalemie, 108
hyperkapnie, 95, 96, 98
hyperkortikalizmus, 145, 146
hyperlipoproteinemie, 61, 90
hypernatremie, 108
hyperparathyreoidizmus, 145
hyperprolaktinemie, 143
hypersplenismus, 138
hypertenzní krize, 94
hypertermie, 24
hypertriglyceridemie, 62
hypertrofie, 84, 117, 127
hypertyreóza, 25, 145
hyperurikemie, 63, 68
hypoalbuminemie, 115, 138
hypogonadizmus, 144
hypochloremie, 108
hypokalcemie, 109
hypokalemie, 108
hypokoagulační stav, 76, 138
hypokortikalizmus, 145, 146
hyponatremie, 107, 149
hypoparathyreoidizmus, 145
hypoperfuzní syndrom, 159
hypopituitarizmus, 145
hypotenze, 47, 81, 119, 129
hypotermie, 24
hypotyreóza, 61, 65, 145
hypoventilace, 23, 95, 97
hypovitaminózy, 64
hypovolemický šok, 107, 127, 159
hypoxie, 71, 72, 74, 97, 149, 151, 152, 159

Ch

Chédiakův-Higashiho syndrom, 46
chemotaxe, 36, 37
cholecystitis, 138
cholelitiáza, 138
chorea, 82, 157
chronická bronchitida, 96
chronická obstrukční bronchopulmonální choroba, 96
chronická žilní nedostatečnost, 91

I

iatrogenní, 46, 64, 110
IDDM, 58

ileus, 108, 129, 130
imobilizace, 23
imunitní dozor, 54
imunodeficit, 44
imunokomplexy, 48
imunologická pamět, 43
imunosuprese, 75
imunosupresivní, 58, 121, 156
infantilismus, 70
infarkt myokardu, 10, 59, 62, 79, 80, 81, 82, 159
infekční agens, 30, 36, 137
interindividuální variabilita, 7, 8
intermitentní klaudikace, 90
intersticiální nefritida, 117
intoxikace, 9, 10, 78, 104, 105, 106, 107, 138, 151
intoxikace vodou, 105, 106
intrakraniální hemoragii, 150
intususcepce, 130
inzulinom, 145
inzulinová rezistence, 58
ionizující záření, 26

J

jícnové varixy, 138, 159

K

kachexie, 64
kancerogeneze, 50
kardiogenní šok, 81, 159
kardiomyopatie, 82
karence, 64
katarakta, 156
kesonová nemoc, 28
kináza, 19, 51, 52, 53
kinetóza, 24
klinická smrt, 71
klonální expanze, 50
koagulum, 76
koarktace aorty, 83, 88
koma, 59, 107, 119, 135, 149
komorová dysfunkce, 82, 84
koncentrační gradient, 101
kongesce, 84, 85, 125, 138
kontraktilita myokardu, 24, 84
kreténismus, 65, 70, 145
křivice, 70
kwashiorkor, 46, 64

L

LD₅₀, 28, 29
ledvinná kolika, 118
lehká mozková dysfunkce, 152
Leidenská mutace, 78
leptinová rezistence, 67
leukémie, 46, 74, 81
lipoproteinová lipáza, 60, 61, 62
lipoproteiny, 60
lupus erythematodes, 78, 98, 114
lymfangiektázie, 131
lymfomy, 46, 74

M

makroangiopatie, 59
malabsorbce, 64
malárie, 73
maligní myelom, 74
maligní nádory, 54
maligní transformace, 50
Mallory-Weissův syndrom, 124
malnutrice, 46, 64
marasmus, 64
megacolon congenitum, 125
meléna, 129
Meniérův syndrom, 155
meningitida, 148
mentální anorexie, 66
metabolická acidóza, 160
metabolický syndrom, 67, 68
metastazování, 54, 122, 152
metastázy, 138, 139
methemoglobin, 29
migréna, 150, 153, 154
mikroangiopatie, 59
mikronutrienty, 55, 63
mimoděložní těhotenství, 144
mitrální regurgitace, 82
mitrální stenóza, 82
molekulární mimikry, 49
monogenní, 14, 15
morbidita, 59
mortalita, 59
mozkomíšní mok, 148, 150
mozková smrt, 71
mozkový edém, 149
mozkový infarkt, 150
mrtvý prostor, 95, 96
MTHFR, 63
multifaktoriální, 9, 16, 17, 49, 50, 66
multigenní, 14
multiorganové selhání, 160
mutace, 13, 26
mutagen, 50
myasthenia gravis, 156
myocarditis, 82
myoklonus, 149, 153
myxedém, 145

N

nádorová kachexie, 54
nádorové supresorové geny, 52, 53
nadváha, 66
náhlá příhoda břišní, 126
náhlá smrt, 80, 88
nárazníkové systémy, 111
nefritický syndrom, 115, 116
nefrolitiáza, 118
nefroskleróza, 115, 118, 119, 120
nefrotický syndrom, 115
negativní zpětná vazba, 141
nechutenství, 66
nekróza, 20, 22, 24, 35, 71, 119, 120, 126, 150
nemoc z ozáření, 27
nepyrámidové dráhy, 155
neuralgie, 154
neurogenní šok, 160
NIDDM, 58

nozologická jednotka, 8
nystagmus, 157

O

obezita, 66
obrna, 152, 154, 157
Oddiho svěrač, 133
oligurie, 116, 120, 122
omrzliny, 23, 24
onkogen, 52, 53
onkogenní viry, 50
oportunní patogen, 29, 160
opsonizace, 37, 39
osmolalita, 59, 102, 104, 110, 149
osmotická diuréza, 59
osmóza, 102, 103, 121

P

pacemaker, 79
pankreatitida, 106, 139
paraneoplastický syndrom, 54, 144
paraplegie, 157
Pardeeho vlna, 81
Parkinsonova nemoc, 156
patogeneze, 7, 114, 135, 149
peptické ulcerace, 127, 128
perikarditida, 83, 120
peritoneální dialýza, 121
peritonitida, 126
petechie, 76, 77
Philadelphský chromozom, 74
pištěl, 64, 159
plicní embolie, 82, 92, 98
plicní emfyzém, 96
plicní fibróza, 98
plicní hypertenze, 83, 87, 88, 98
pneumotorax, 23, 82
podocyty, 113
podvýživa, 64
polycystická ledvina, 120
polycystická ovaria, 144
polycytemie, 73
polyglobulie, 73
polymerázová řetězová reakce, 17
polyurie, 122
popáleniny, 21, 25
porfýrie, 63
porphyria cutanea tarda, 63
portální hypertenze, 138
portokavální anastomózy, 138
porušená glukózová tolerance, 59
pozitivní zpětná vazba, 142
preload, 159
prion, 153
programovaná buněčná smrt, 19, 20
promotor, 12
protein C, 77, 78
protein p53, 53
protein Rb, 18
protein S, 77
proteinurie, 115, 122
protoonkogen, 52, 53
protrahovaný reverzibilní ischemický neurologický deficit, 149
průjem, 124, 132

přecitlivělost, 46, 48
předtížení, 159
přetížení srdce, 82, 83
převodní soustava srdce, 79
purpura, 77
pyelonefritis, 117
pyramidová dráha, 155
pyrogen, 30, 38
pyurie, 117

R

receptory bolesti, 32
reentry, 79
referenční interval, 9, 10
refluxní esofagitis, 125
regenerace, 21, 120, 137
rejekce, 121
remise, 74, 154, 157
renální clearance, 122
reparace, 13, 21, 40, 41, 53, 113
reparace DNA, 13, 26, 53, 54
respirační vzplanutí, 36
roztroušená skleróza, 157
růstové faktory, 18, 19, 39, 53, 89, 140

S

sekundární hypertenze, 93
selhání ledvin, 46, 107, 108, 109, 112, 118, 120, 145
senilní demence, 153
seps, 31, 46, 78, 90, 129, 159, 160
septický šok, 160
sérová nemoc, 48
sideropenie, 65, 73
signální transdukce, 140
spasticita, 152, 157
splenomegalie, 138
srdeční blokáda, 79
srdeční tamponáda, 83, 159
srdeční výdej, 83, 84, 85
status lacunaris, 150
steatorhea, 132
Stein - Leventhalův syndrom, 144
sterilita, 27
stochastické účinky, 27
struma, 65, 145
střádavý genotyp, 67
svalové dystrofie, 15, 156
syndrom bílého pláště, 93
syndrom diseminované intravaskulární koagulace, 78, 160
syndrom Guillain-Barrého, 157
syndrom nádorového rozpadu, 63
syndrom nepřiměřeně vysoké sekrece ADH, 105, 149, 150
syndrom vlhké plíce, 98
systémový lupus erythematoses, 48

Š

šok, 47, 129, 139, 159, 160, viz kardiogenní, viz distribuční, viz hypovolemický
šoková ledvina, 119, 160
šoková plíce, 160
šokový stav, 78

T

tachykardie, 25, 79, 81, 124, 145, 159, 160
tetanie, 45, 109
těžké kovy, 29, 50
těžký kombinovaný imunodeficit, 45
TNF, 30, 31, 37, 38, 67
toxikologie, 28
toxiny, 29
transplantace, 27, 58, 71, 74, 120, 121
tranzitorní ischemická ataka, 149
traumatický šok, 23
trombocytopenie, 77
trombofilie, 78
tromboflebitida, 91
trombus, 39, 78, 81
trpaslictví, 70
třes, 24, 135, 153, 157

U

ulcerózní kolitida, 127
umělá plicí ventilace, 160
umírání, 71
úpal, 24
up-regulace, 140
uremie, 119, 120
urolitiáza, 118
úžeh, 25

V

vertigo, 155
Virchovova triáda, 75
virilizace, 144
volvulus, 130
von Willebrandova choroba, 77
vrátková“ teorie bolesti, 34

W

Whippleova choroba, 131
Wilmsův tumor, 122
Wilsonova choroba, 65

X

xenobiotika, 28, 29

Z

zkrat, 87, 98
ztráta heterozygosity, 53
zvracení, 25, 66, 81, 106, 107, 108, 112, 123, 124, 125,
126, 130, 152, 159

Ž

živina, 31, 55, 64, 73, 90, 123, 131, 133, 135, 138, 159
žloutenka, 73, 135, 136

Ústřední knihovna lékařské fakulty
Masarykovy univerzity
662 43 BRNO, Joštova 10