

Patofyziologie chronického zánětu, etiopatogeneze, důsledky, systémový zánět, SIRS, MODS

Imunitní systém

- **Imunitní systém** = buňky, tkáně a molekuly, které zprostředkovávají odolnost vůči infekcím
- Imunologie** = studium struktury a funkce imunitního systému
- Imunita** = odolnost hostitele vůči patogenům a jejich toxickým účinkům
- Imunitní odpověď** = kolektivní a koordinovaná reakce na zavedení cizích látek do jedince zprostředkovaná buňkami a molekulami imunitního systému

Úloha imunitního systému

- Obrana proti mikrobům

Obrana proti nádoru

Homeostáza: destrukce abnormálních nebo mrtvých buněk (např. mrtvé červené nebo bílé krvinky, komplex antigen-protilátka)

Složky imunitního systému

– Mandle a adenoidy
Brzlík
Lymfatické uzliny
Slezina
Peyerovy pláty
slepé střevo
Lymfatické cévy
Kostní dřeň

Lymfocyty
T-lymfocyty
B-lymfocyty, plazmatické buňky
NK lymfocyty
Monocyty, makrofágy
Granulocyty
neutrofily
eosinofily
bazofily

Protilátky
Komplement
Cytokiny
Interleukiny
Interferony

Typy imunitní odpovědi

- **Vrozená (neadaptivní) imunita**

první linie imunitní odpovědi

spoléhá na mechanismy, které existují před infekcí

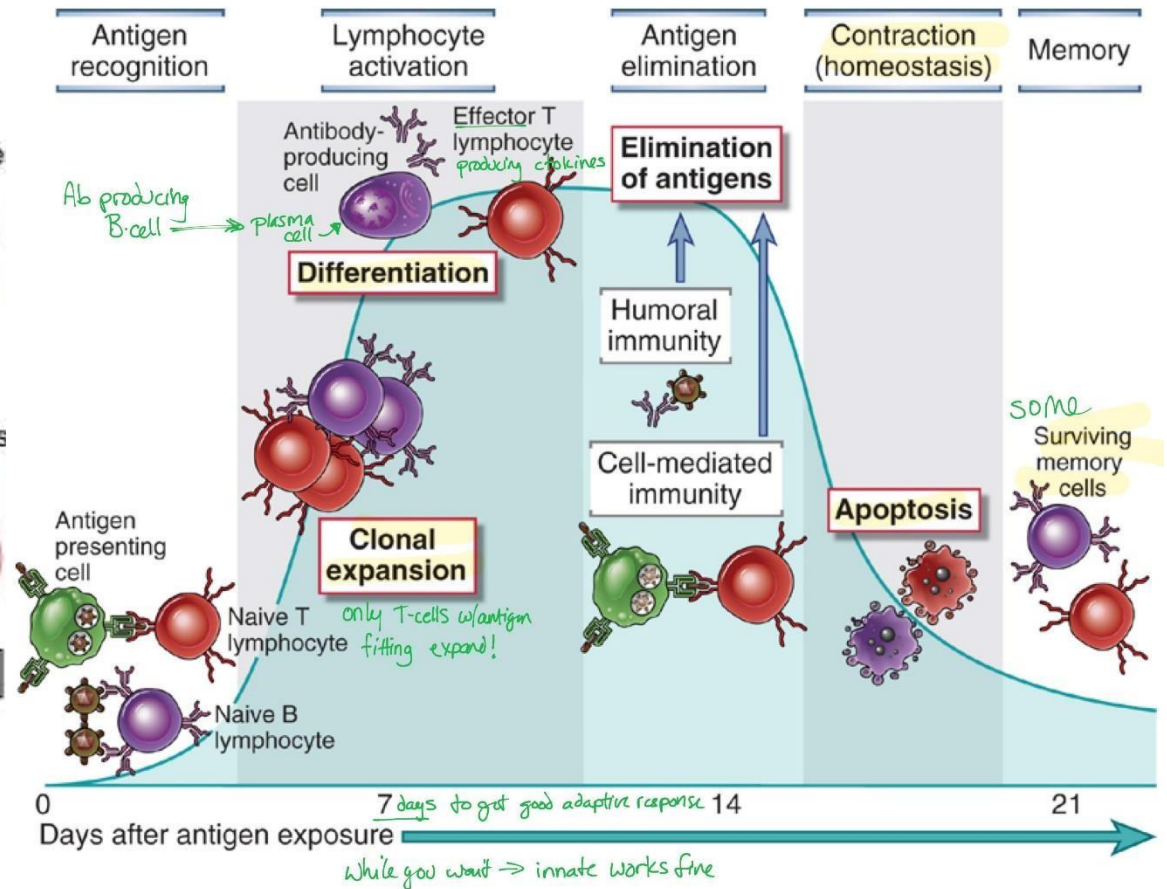
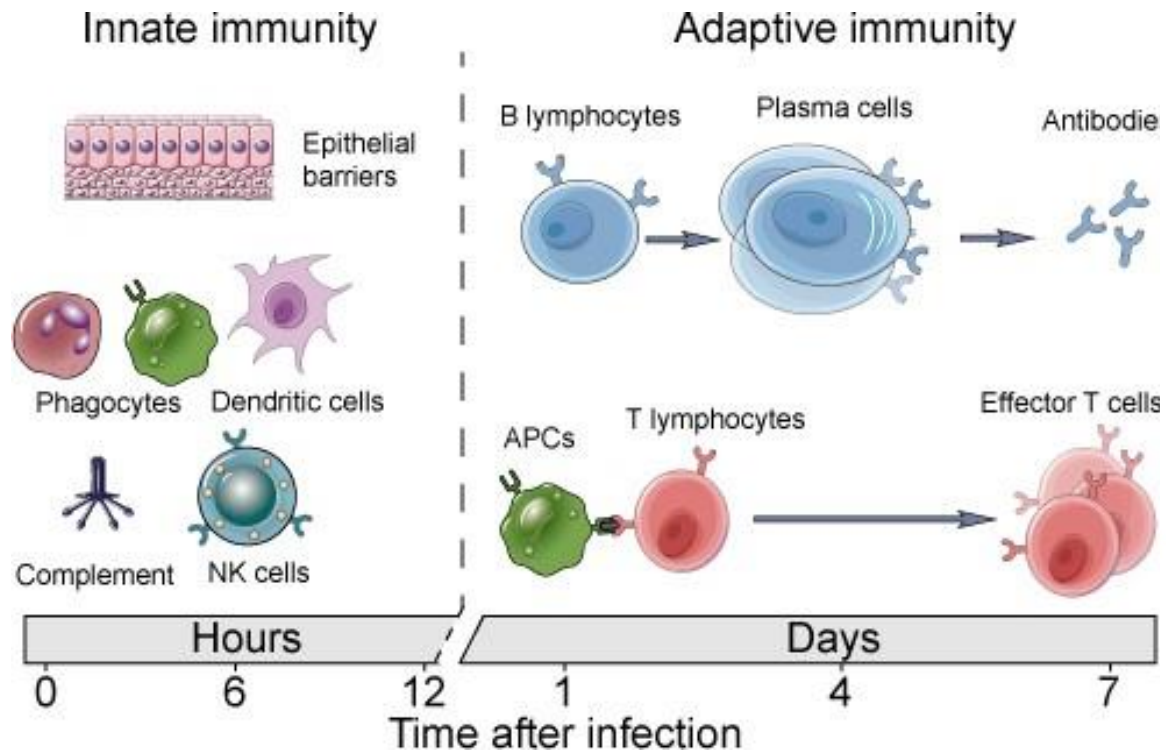
- **Získaná (adaptivní) imunita**

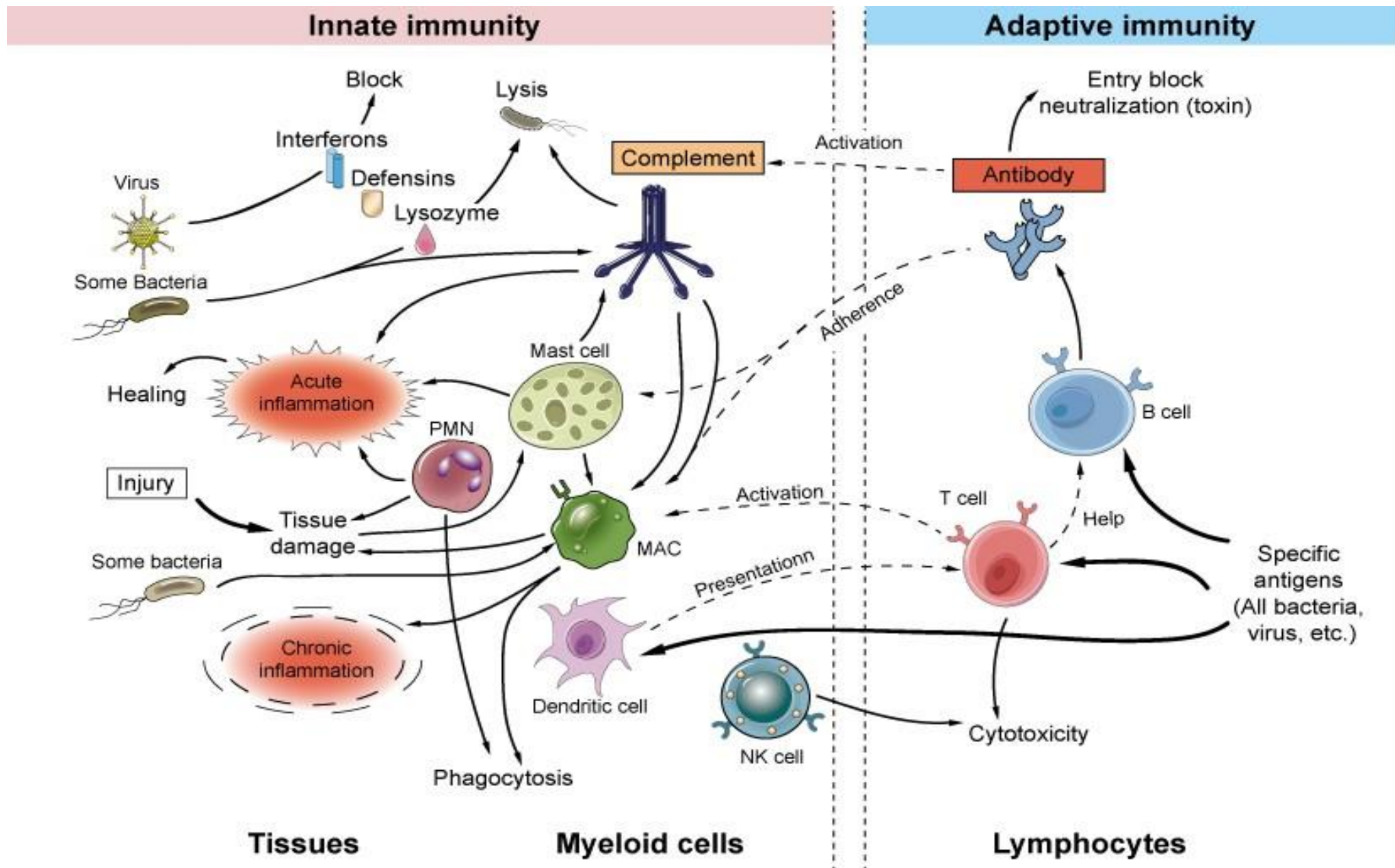
Druhá linie odpovědi (pokud selže vrozená imunita)

spoléhá na mechanismy zahrnující buněčnou paměť

klíčové T- a B- lymfocyty

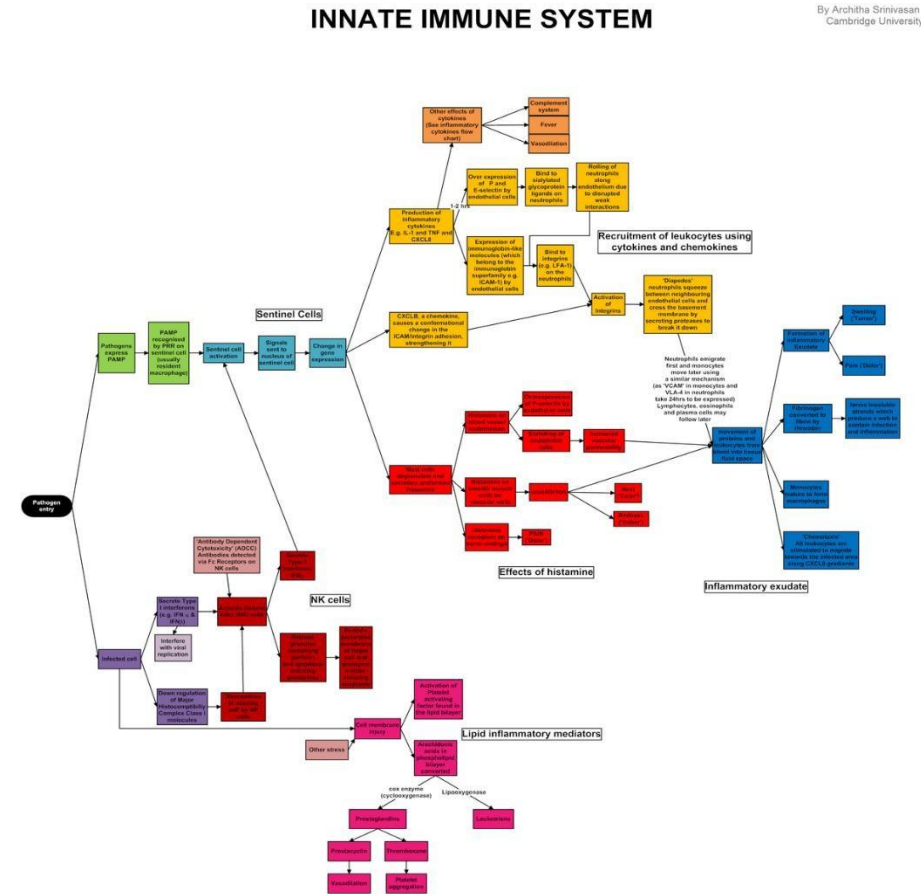
Časový průběh





Vrozená imunita

- Na základě genetické výbavy
- Spoléhá na již existující součásti systému
- Rychlá reakce: během několika minut po infekci
- Není konkrétní
- Stejně molekuly / buňky reagují na řadu patogenů
- Nemá paměť
- Stejná odpověď po opakované expozici
- Nevede k klonální expanzi



Vrozená imunita - mechanismy

- Mechanické bariéry / vylučování na povrchu kůže, kyselé pH v žaludku, řasinky
- Humorální mechanismy
- Lysozymy, bazické proteiny, komplement, interferony
- Mechanismy buněčné obrany
- přirození zabíječi (NK buňky) neutrofily, makrofágy, žírné buňky, bazofily, eosinofily

Adaptivní imunita

- Založená na rezistenci získané během života
- Spoléhá na genetické pozadí jedince i buněčný růst
- Reakce je pomalejší, v řádu dní
- Je konkrétní
- Každá buňka reaguje na jeden epitop na antigenu
- Má anamnestickou paměť
- Opakovaná expozice vede k rychlejší a silnější reakci
- Vede k klonální expanzi

Adaptivní imunita - mechanismy

– Buněčně zprostředkovaná imunitní odpověď

(CMIR)

T-lymfocyty

Eliminace intracelulárních mikrobů, které přežívají

uvnitř fagocytů nebo jiných infikovaných buněk

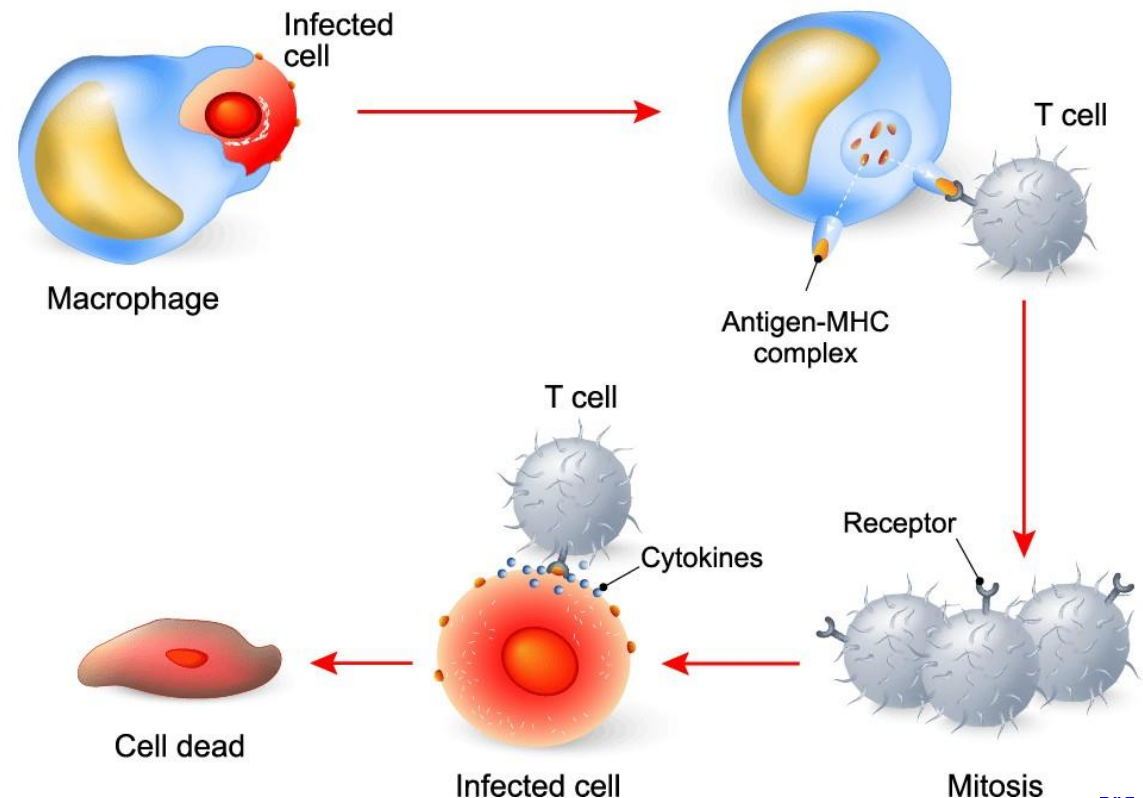
Humorální imunitní odpověď (HIR)

B-lymfocyty

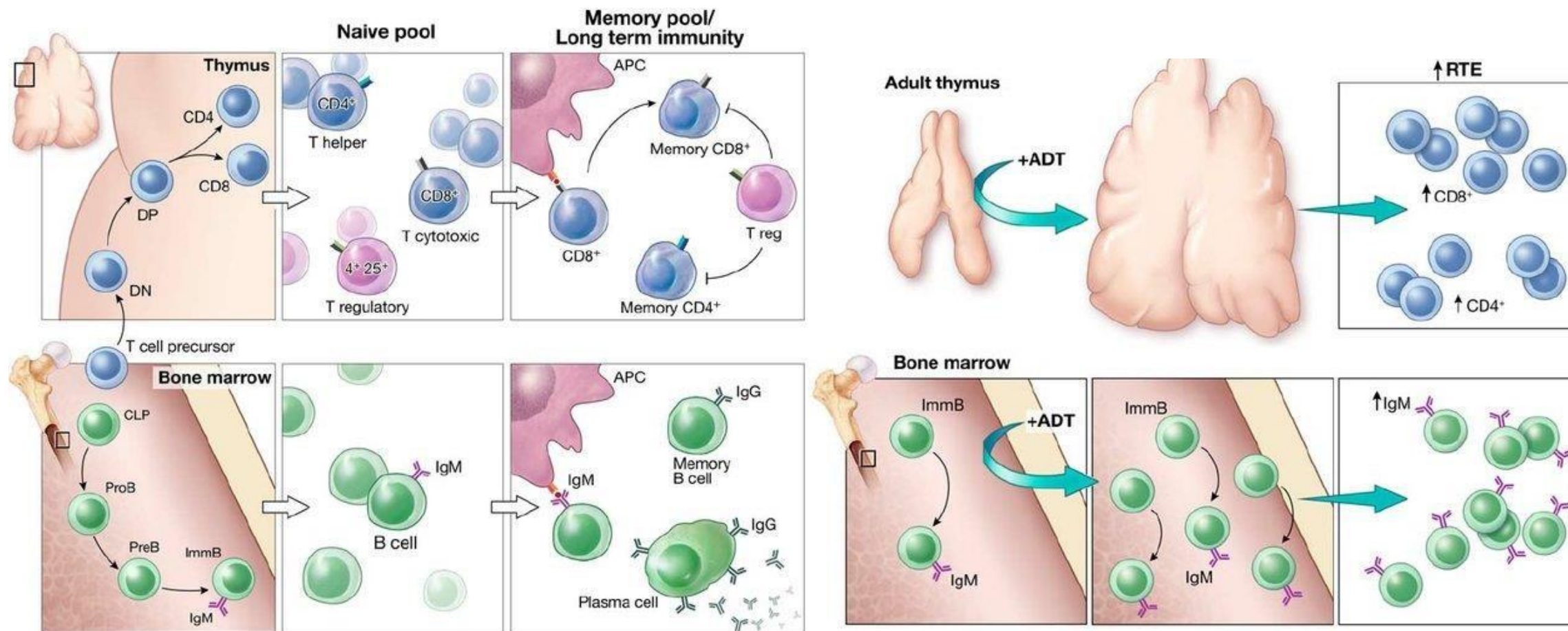
zprostředkovaná protilátkami

Eliminace intracelulárních mikrobů či jejich toxinů

IMMUNE RESPONSE



Adaptivní imunita - mechanismy



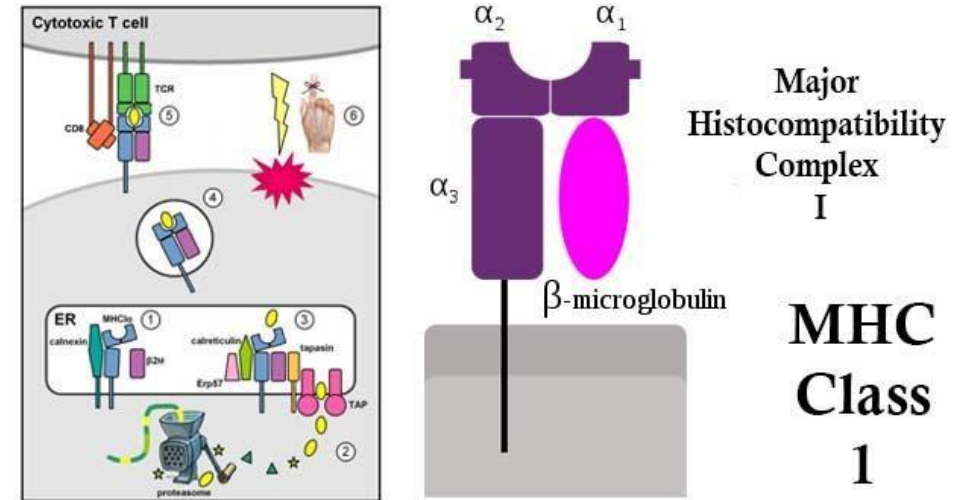
MHC

- **Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)** je součástí genomu všech obratlovců, které kódují molekuly důležité pro imunitní rozpoznávání. U lidí je MHC shluk genů umístěných na chromozomu 6, které kódují proteiny MHC nazývané také **lidský leukocytární antigen (HLA)**.

MHC proteiny jsou sadou proteinů na povrchu buněk a v rámci adaptivní části imunitního systému jsou nutné pro prezentaci antigenu, což zase určuje jeho histokompatibilitu.

Hlavní funkcí molekul MHC je vázat se na peptidové antigeny a zobrazit je na buněčném povrchu k rozpoznání příslušnými T-buňkami.

Z mnoha genů v lidském MHC jsou považovány za důležité ty, které kódují MHC proteiny třídy I, třídy II a třídy III.



Mechanismus působení MHC I

Glykoproteiny MHC třídy I představují antigeny endogenního původu pro TCR CD8+ T-buněk.

Endogenní peptidy pocházejí z degradace intracelulárních proteinů, včetně virových nebo nádorových antigenů v infikovaných nebo transformovaných buňkách, prostřednictvím **proteazomu**. Produkty degradace se translokují z cytoplazmy do endoplazmatického retikula (ER), kde jsou nanесeny na molekuly MHC třídy I prostřednictvím komplexu obsahujícího peptid, který zahrnuje ER transportér spojený se zpracováním antigenu (TAP1 / 2), tapasin, oxidoreduktázu ERp57 a chaperonový protein **kalretikulin**.

Buněčné komponenty podílející se na prezentaci endogenních antigenů, od proteazomových podjednotek po peptid-zaváděcí komplex, se souhrnně označují jako (APM). CD8 + T lymfocyty exprimují kromě receptorů T-buněk (TCR) receptory CD8. Když se cytotoxický T buněčný receptor CD8 připojí k molekule MHC třídy I a TCR zapadá do epitopu v molekule MHC třídy I, CD8 + T lymfocyty spouští u buňky apoptózu. To pomáhá zprostředkovat buněčnou imunitu, což je primární prostředek k boji s některými intracelulárními patogeny, jako jsou viry a některé bakterie.

Funkce MHC I

Zpracování a prezentace antigenu

Jaderná buňka normálně obsahuje peptidy, většinou vlastní peptidy odvozené z obratu bílkovin a vadných ribozomálních produktů. Také během virové infekce, infekce intracelulárních mikroorganismů nebo rakovinové transformace jsou takové proteiny degradované uvnitř buňky proteazomy také nanесeny na molekuly MHC třídy I a zobrazeny na buněčném povrchu.

Odmítnutí transplantace

Během transplantace orgánu nebo kmenových buněk samotné molekuly MHC působí jako antigeny a mohou u příjemce vyvolat imunitní odpověď způsobující odmítnutí transplantátu. Vzhledem k tomu, že variace MHC v lidské populaci je vysoká a žádní dva jedinci kromě identických dvojčat neexprimují stejné molekuly MHC, mohou zprostředkovat odmítnutí transplantátu.

Mechanismus působení MHC II

Molekuly MHC třídy II prezentují antigen exogenního původu CD4+T-buňkám.

Fagocyty, jako jsou makrofágy a nezralé dendritické buňky, přijímají patogeny fagocytózou do fagozomů, které fúzí s lysozomy a kyselé enzymy štěpí vycíhaný protein na mnoho různých peptidů.

Během syntézy molekul MHC třídy II jsou molekuly transportovány z endoplazmatického retikula (ER) přes Golgiho do endozomálních kompartmentů. Produkované řetězce α a β jsou spojeny se speciálním polypeptidem známým jako invariantní řetězec (Ii). Ii zabraňuje endogenním peptidům ve vazbě na molekuly MHC třídy II.

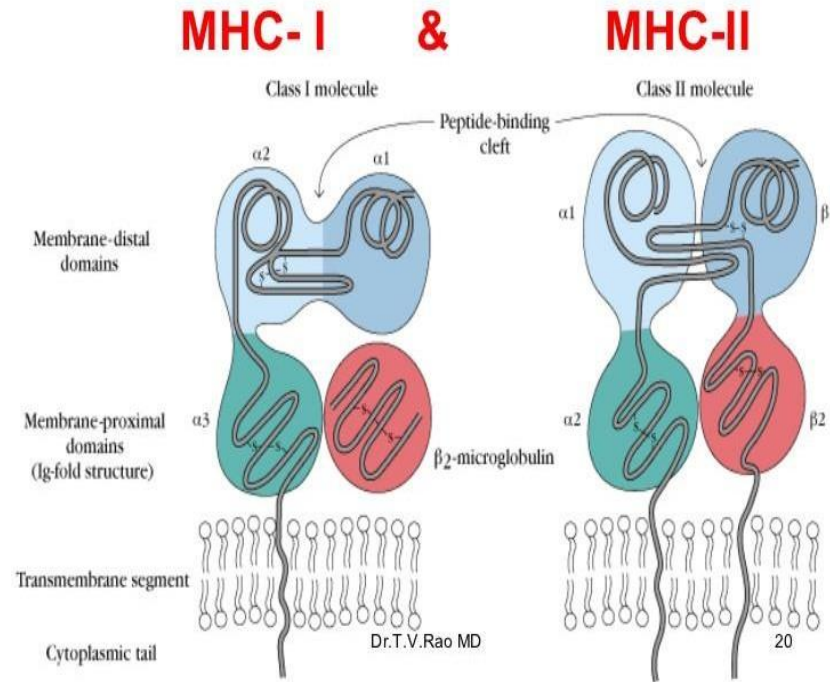
Po odstranění Ii v kyselých endozomálních kompartmentech jsou peptidy schopné se na MHC vázat.

Molekuly MHC třídy II s peptidem jsou poté transportovány na povrch membrány pro prezentaci antigenu.

Komplex peptid: MHC třídy II je pak rozpoznán příbuzným receptorem T buněk (TCR) pomocných T buněk.

Funkce MHC II

- Proteiny MHC třídy I jsou kódovány geny HLA-A, HLA-B a HLA-C kódujícími molekuly HLA-A, HLA-B a HLA-C. Molekuly třídy I se nacházejí prakticky na všech jaderných buňkách v těle, včetně krevních destiček. Klíčové výjimky jsou pozorovány u buněk v sítnici a mozku a bezjaderných červených krvinek. Jsou rozpoznávány ko-receptory CD8 prostřednictvím podjednotky MHC třídy I $\beta 2$. Tyto molekuly MHC třídy I vzorkují peptidy generované v buňce a signalizují fyziologický stav buňky efektorovým buňkám imunitního systému, zejména CD8 + T lymfocytům.



Funkce MHC II

Zapojení TCR – peptid: MHC třídy II je zásadní pro

indukci a regulaci adaptivní imunity výběrem zralého repertoáru CD4 + T buněk v brzlíku a aktivací těchto lymfocytů na periférii.

Bezpečné připojení k molekule MHC prezentovaným peptidem zajišťuje stabilní vazbu peptidu, což zvyšuje rozpoznávání antigenu T buňkami, recruitment T buněk a správnou imunitní reakci.

Vzhledem k tomu, že odebírají a prezentují antigeny z exogenních zdrojů, jsou molekuly MHC třídy II kriticky významné pro zahájení imunitní odpovědi specifické pro antigen.

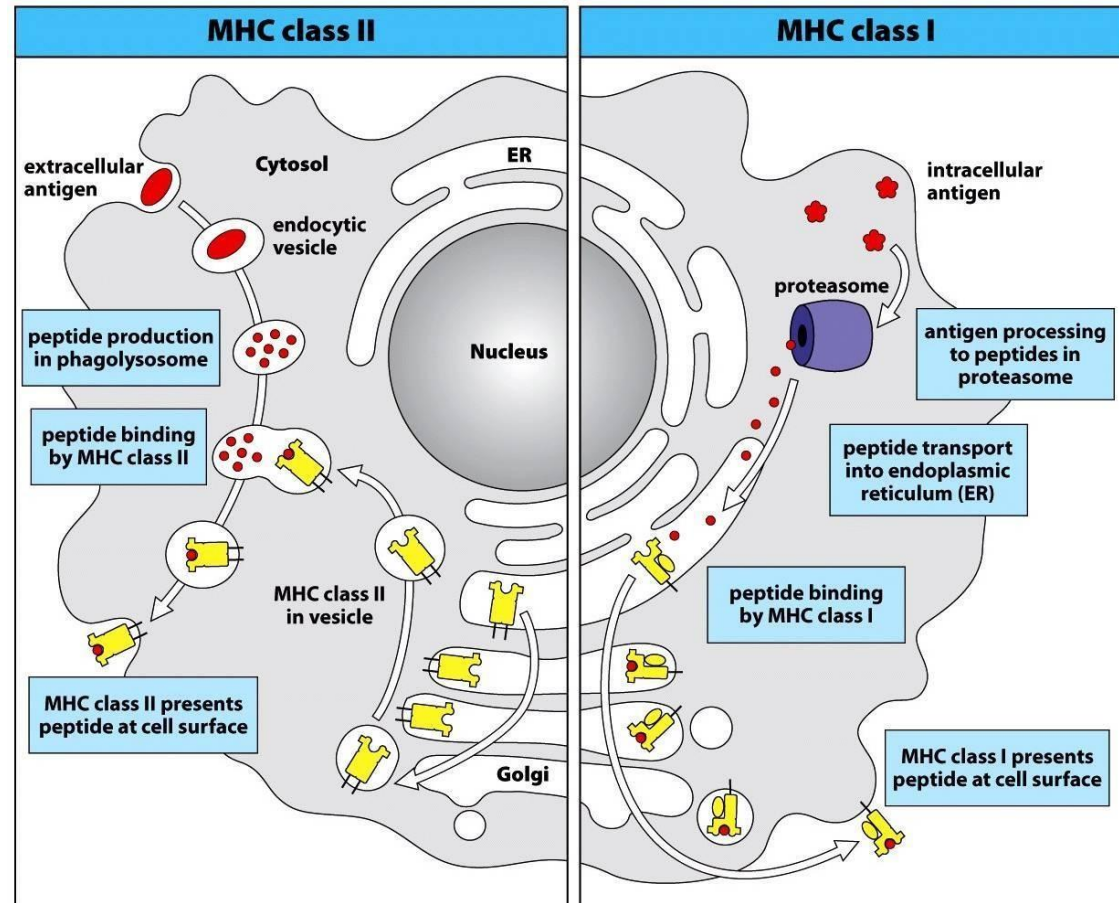
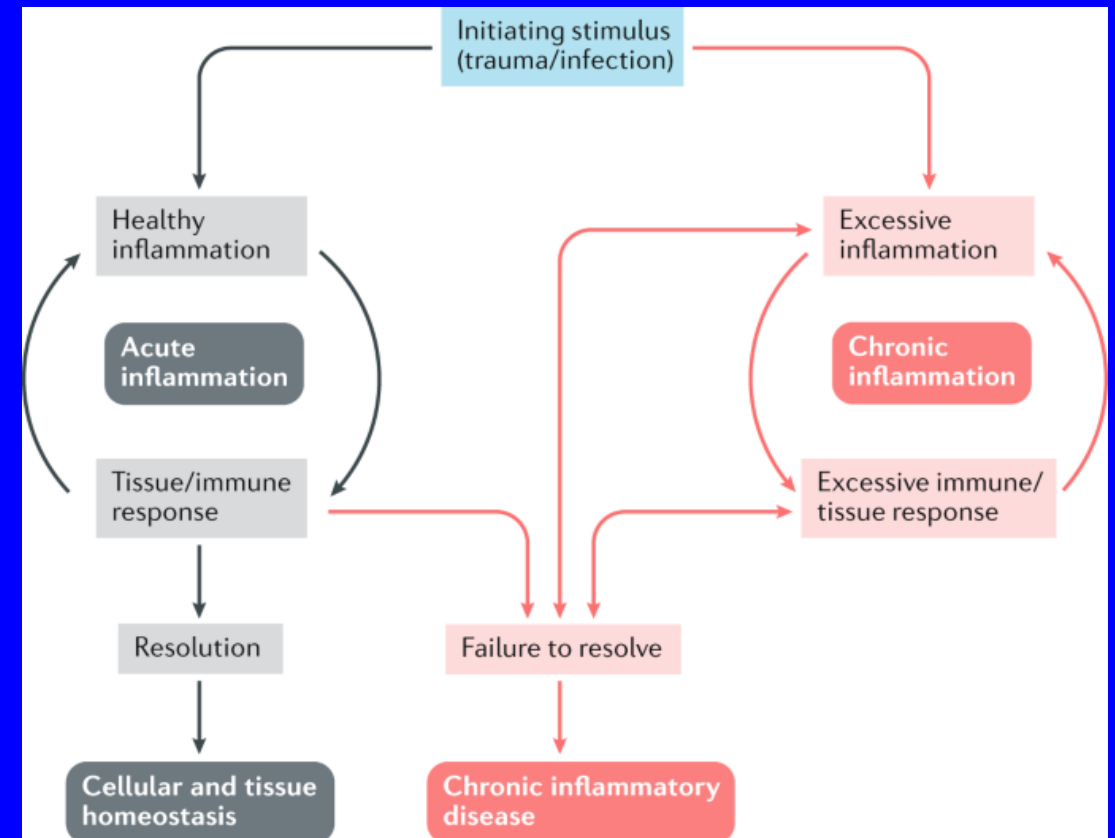


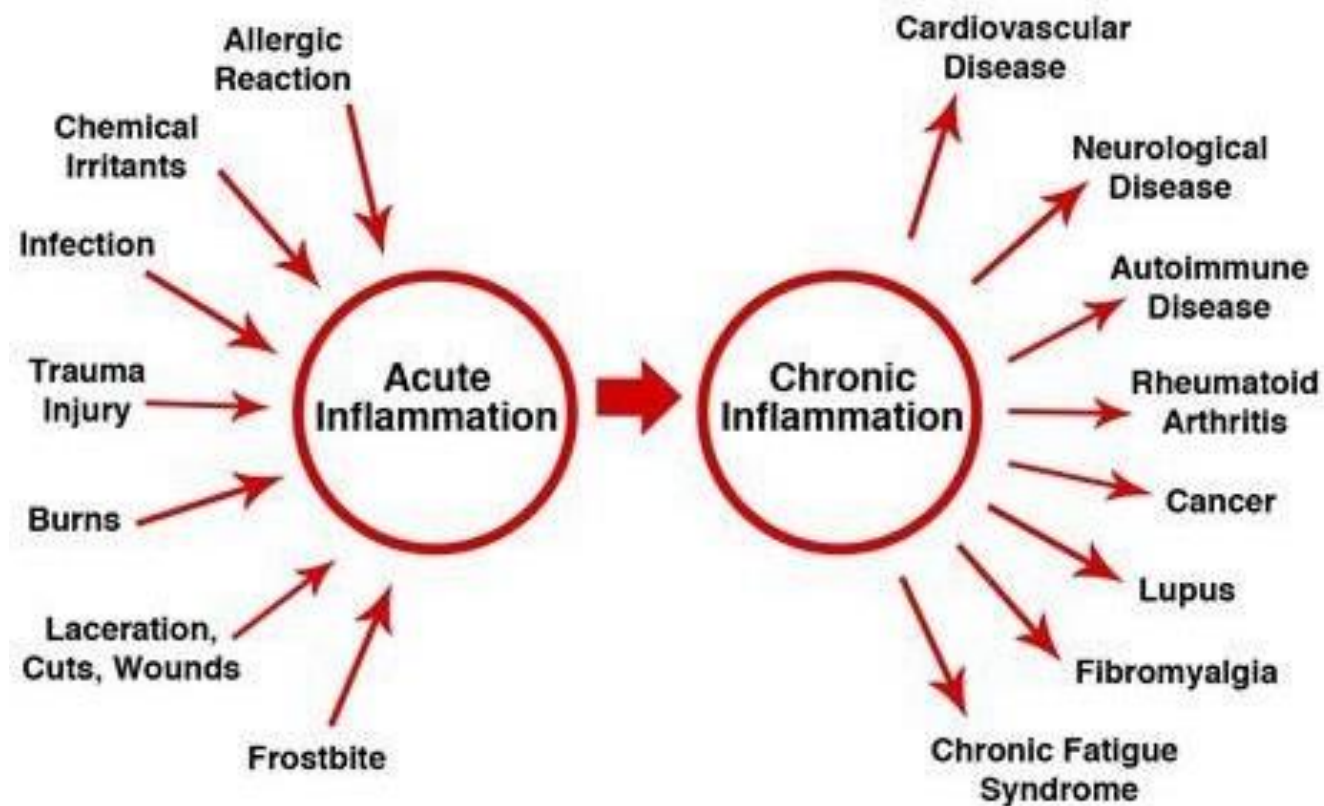
Figure 5.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Chronic inflammation



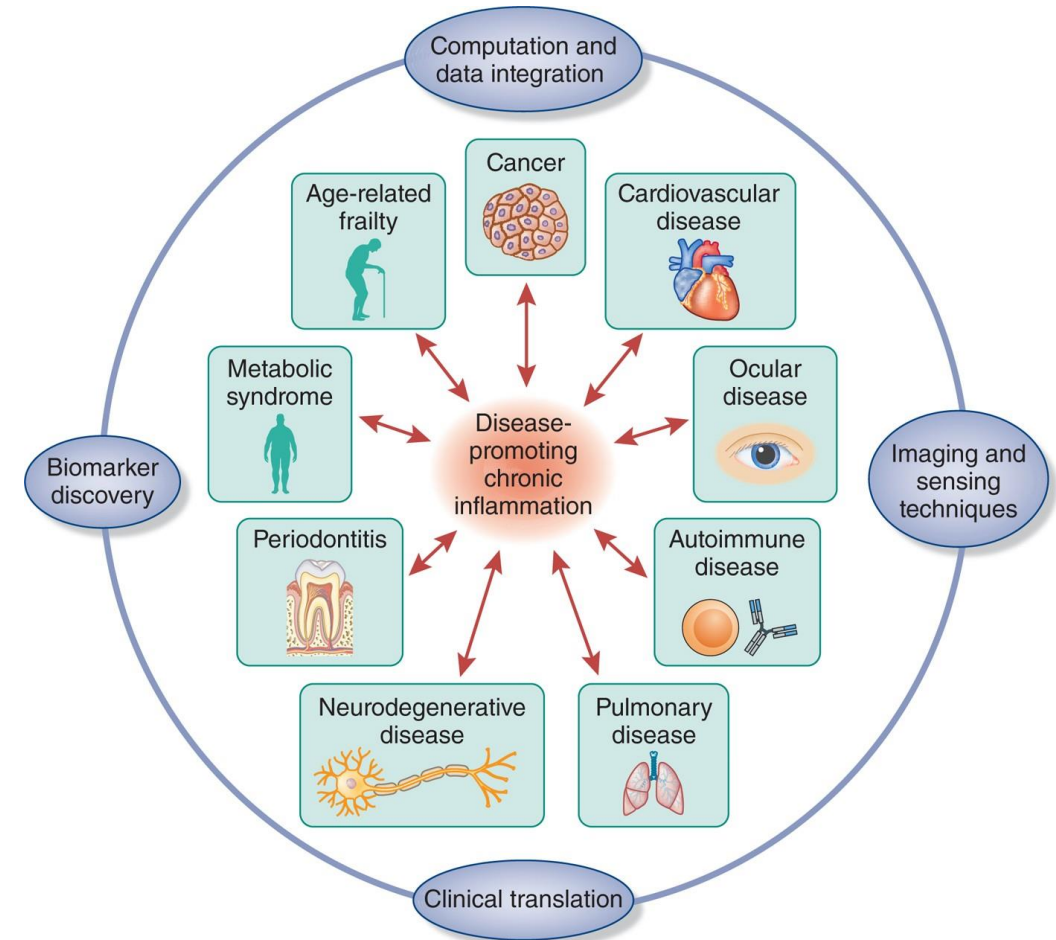
Zánět

Acute Vs. Chronic Inflammation



Chronický zánět

- Chronic inflammation (CI) arises from multiple factors, including inflammatory mediators from immune and non-immune cells.
- These factors become more prevalent with aging and contribute to CI-related diseases.
- CI-related diseases, in turn, further activate immune cells, creating a **bidirectional cycle** of inflammation and pathology.
- Different organ-specific diseases likely share common inflammatory mechanisms and etiologies.
- A **multidisciplinary approach** is essential to study inflammation before, during, and after disease onset.
- Future priorities: discovery of biomarkers, computational data integration, advanced imaging/sensing, and clinical translation for early detection and prevention.



Potential contributors and therapeutic targets:

- Accumulation of senescent cells
- Unresolved infection
- Dysbiosis
- Activated microglia and macrophages
- Cytokine and chemokine dysregulation
- Imbalance between pro-inflammation mediators and pro-resolution mediators
- Gene mutations
- Epigenetic modifications
- Lifestyle risk factors

Chronický zánět

– Podle průběhu rozlišujeme:

- zánět akutní (asi 2 týdny)
- zánět subakutní (3 - 6 týdnů)
- chronický (déle než 6 týdnů)

– Podle charakteru zánětlivých projevů rozdělujeme:

- záněty nespecifické - široká skupina zánětů, jejichž klinické projevy jsou podobné, ale příčina je různá. Například celkové infekce, které probíhají jako **bakteriemie** (v krvi kolují bakterie), **sepsis** **septikémie** (v krvi kolují mikroorganismy a jejich toxiny, **pyemie** (v krvi kolují shluky mikroorganismů a jejich toxiny, dochází k vytváření zánětlivých trombů, případně abscesy), **virémie** (v krvi kolují viry
- specifické záněty - jsou záněty u nichž je možné jednoznačně určit z klinických a morfologických projevů, které jsou odlišné od zánětů nespecifických - tuberkulóza, syfilis.

Podle převažujících změn v histologickém nálezu rozlišujeme:

- zánět **alterativní** (převažují poruchy buněčného metabolismu a zánět přechází do obrazu nekrózy)
- zánět **exudativní** (tvoří se tekutina - výpotek, může dojít k infiltraci)
- zánět **proliferativní** (převládají hojivé procesy, tkáň se hojí méněcennou tkání - vazivem)

Charakteristické rysy chronického zánětu

Během chronického zánětu vzniká masivní infiltrace tkáně hlavně buňkami imunitního systému, které sem přestoupí z krevního řečiště. Přestup buněk je řízen hlavně chemotakticky v reakci na prozánětlivé substance (cytokiny aj.). Imunitní buněčné elementy jsou zastoupeny lymfocyty, eozinofily, makrofágy, plazmatickými buňkami a dendritickými buňkami.

Dále se v místě zánětu vyskytuje značné množství fibroblastů, které neustále produkují vazivo a proto jsou místa chronického zánětu většinou opouzdřena tuhou vazivovou tkání, a v neposlední řadě jsou zde i endotelové buňky.

Záněty exsudativní povrchové

- Záněty mají čtyři složky:
 - alterativní
 - exudativní
 - proliferační
 - Imunitní
- **Exsudativní povrchový zánět** má nejvíc vyjádřenou exudaci a vyskytuje se na seróze, sliznici.
- Exudace = tvorba zánětlivého výpotku, exudátu. Rozšíření kapilár, zvýšení propustnosti pro bílkoviny (albuminy, globuliny, fibrinogen), erytrocyty a buňky zánětlivého infiltrátu (neutrofily, makrofágy, lymfocyty, plazmocyty, endotelové buňky kapilár, fibroblasty).

Serózní povrchový zánět

- Serózní exudát – čirá, slámově žlutá, řídká tekutina.
- Příklady: exém, herpes, katarální bronchopneumonie.
- Hojení: úbytek exudace, případně reepitelizace.

Hnisavý povrchový zánět

- Hnisavý exudát – vazká, hustá tekutina, bíložlutá, žlutozelená, modrá (infekce pseudomonádou), červená (příměs krve). Níčí tkáň – [kolikvační nekróza](#)!
- Příklady: akutní katarálně hnisavá bronchopneumonie, pustuly, panaricia (stafylokokové infekce kůže), hnisavá angína, hnisavá apendicitida, hnisavá pleuritida (empyém), hnisavá sinusitida, hnisavá [peritonitida](#).

23 Záp a p e z n á c e Hojení: úbytek exudace, případně reepitelizace.

Fibrinózní povrchový zánět

- Fibrinózní exudát – bíložlutý, vločky nebo tuhá hmota. Lepivý
- Pablánový zánět – pablána – tuhá, ostře ohraničená, bíložlutá, různě pevně lne. Tvoří ji fibrin a nekrotická sliznice. Podle hloubky [nekrózy](#) (poměru fibrin/nekróza) dělíme zánět:
 - Krupózní – málo nekrózy, hodně fibrinu, pablána lze lehce sloupnout, spodina nekrvácí, hojí se reepitelizací. Příkladem je mononukleózová angína.
 - Difterický – stejně fibrinu jako nekrózy, pablána lne pevně. Příkladem je záškrť, bacilární dyzenterie.
 - Příškvarový – hodně nekrózy, málo fibrinu, hojí se granulační tkání a jizvou. Příkladem jsou popáleniny, poleptání.
- Fibrinózní zánět na seróze – makro „nálety fibrinu“ – tuhé, lepkavé, bíložluté.
 - Příklad: seróza apendixu, žlučníku, ovária u apendicitidy, cholecystitidy a ooforitidy (nebo salpingitidy), seróza žaludku nad chronickým peptickým vředem, [peritoneum](#) a seróza střev po operaci, difuzní fibrinózní peritonitida.
 - Hojení: organizace granulační tkání, jizva, srůsty (mechanický ileus).

Záněty exsudativní intersticiální

- Má složku:
 - **alterativní**
 - **exudativní**
 - **proliferační**
 - **Imunitní**
- Exudace je tvorba zánětlivého výpotku, exudátu. Rozšíření kapilár, zvýšení propustnosti pro bílkoviny (albuminy, globuliny, fibrinogen), erytrocyty a buňky zánětlivého infiltrátu (neutrofily, makrofágy, lymfocyty, plazmocyty, endotelové buňky kapilár, fibroblasty). Podle převažující složky je exsudát: serózní, fibrinózní, hnisavý, serofibrinózní, hemoragický...

Serózní intersticiální zánět

Hnisavý intersticiální zánět

- **Absces**
- Absces je dutina vyplněná hnisem, ohraničená forma.
 - akutní
 - chronický – ohraničený pyogenní (hnisotvornou) membránou
- Hojení: provalí se píštělí, dutina buď zkolabuje a zajizví se, nebo nezkolabuje (např. v kosti), pyogenní membrána bude stále produkovat hnis a píštěl se stane chronickou (hrozí sekundární amyloidóza).

Hnisavý intersticiální zánět

— Flegmóna

Flegmóna je akutní neohraničená forma zánětu, která se šíří v kůži, podkoží a dalších měkkých tkáních. Tkáň je rozbředlá a vytékají z ní kapénky hnisu. Projevuje se plošným, teplým, červeným až červenofialovým šířícím se edémem kůže a podkoží, který není tak ostře ohraničený jako u erysipelu a je mnohem bolestivější. Často vzniká jako komplikace drobných ranek a odřenin u dětí. Patří také mezi pooperační komplikace hojení ran.

Průběh: tendence k hojení mizivé, spíš se šíří.

Další typy intersticiálního zánětu

Fibrinózní intersticiální zánět

- Ložiska jsou mikroskopická, nejsou vidět.
- Příklady: revmatická horečka, polyarteriitis nodosa, lupus.
- Hojení: drobné jizvy.

Gangrenózní intersticiální zánět

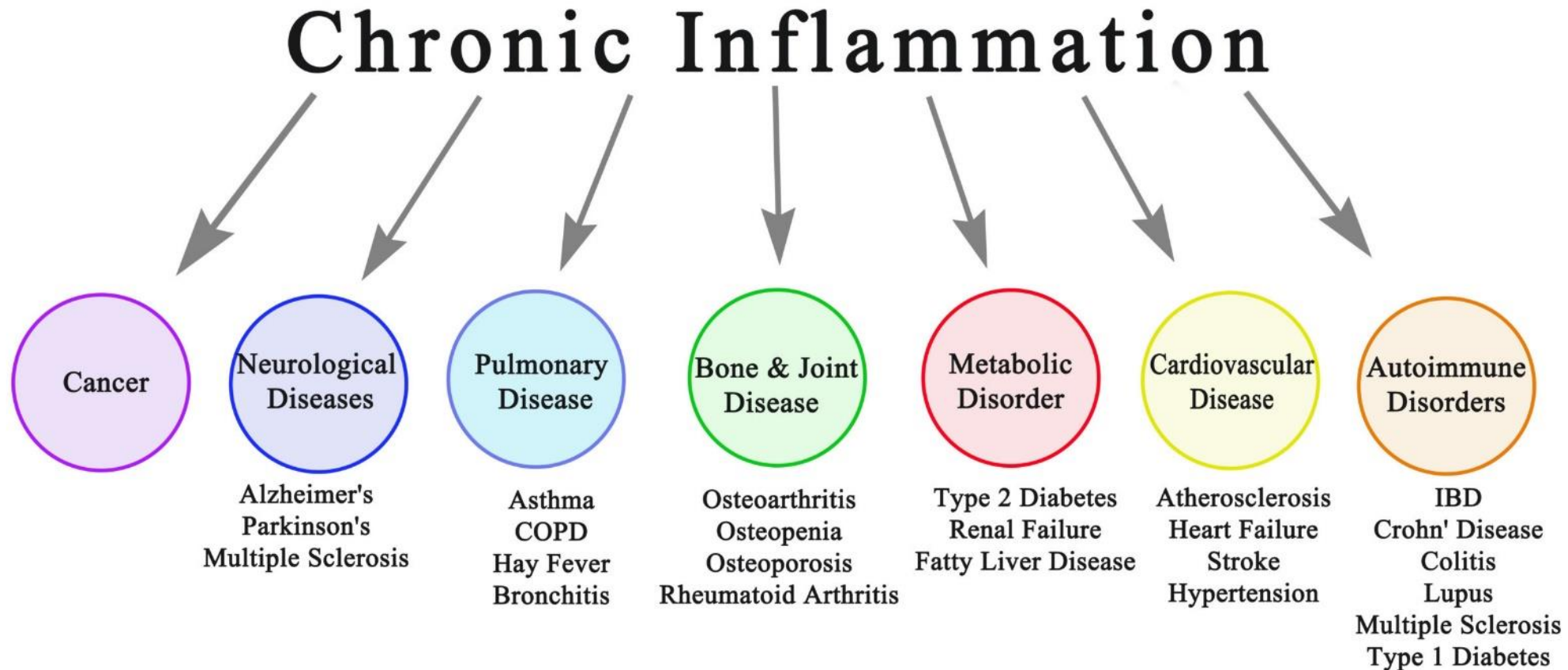
- Hnilobná, šedozelená, páchnoucí a rozpadající se tkáň.
- Příklady: apendicitida, nádory, aspirační pneumonie (vdechnutý odštípnutý zub, kus nádoru).
- Průběh: appendix praskne a pacient zemře na sterkorální peritonitidu, na gangrénu plic.

Tkáně a buňky zapojené do zánětlivé reakce :

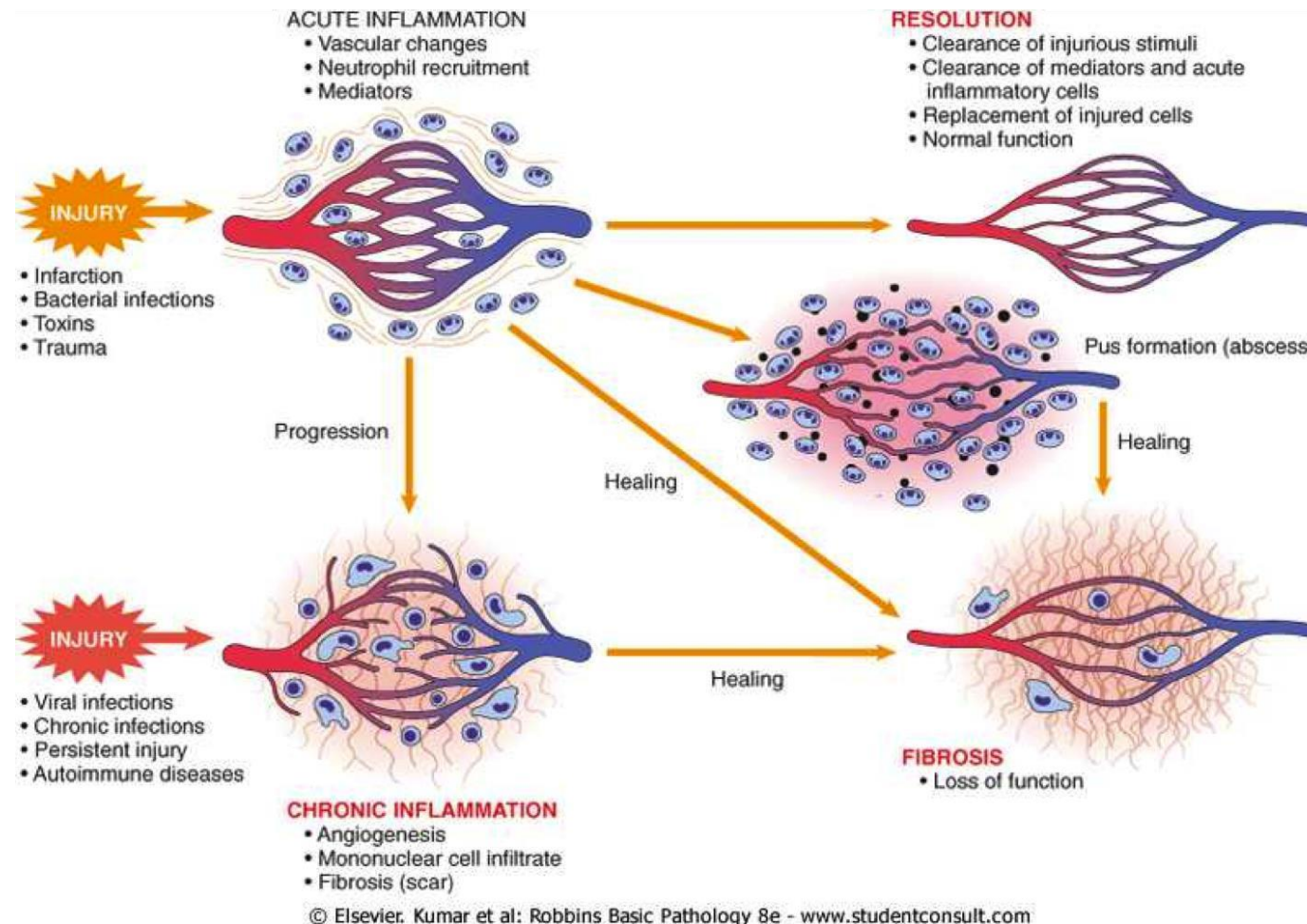
Tekutina a bílkoviny plazmy, cirkulující buňky, cévy a pojivová tkáň

- Cirkulující buňky: neutrofily, monocyty, eozinofily, lymfocyty, bazofily a krevní destičky.
- Buňky pojivové tkáně jsou žírné buňky, fibroblasty pojivové tkáně, rezidentní makrofágy a lymfocyty.
- Extracelulární matrix se skládá ze strukturních fibrózních proteinů (kolagen, elastin), adhezivních glykoproteinů (fibronektin, laminin, nefibrilární kolagen, tenascin a další) a proteoglykanů

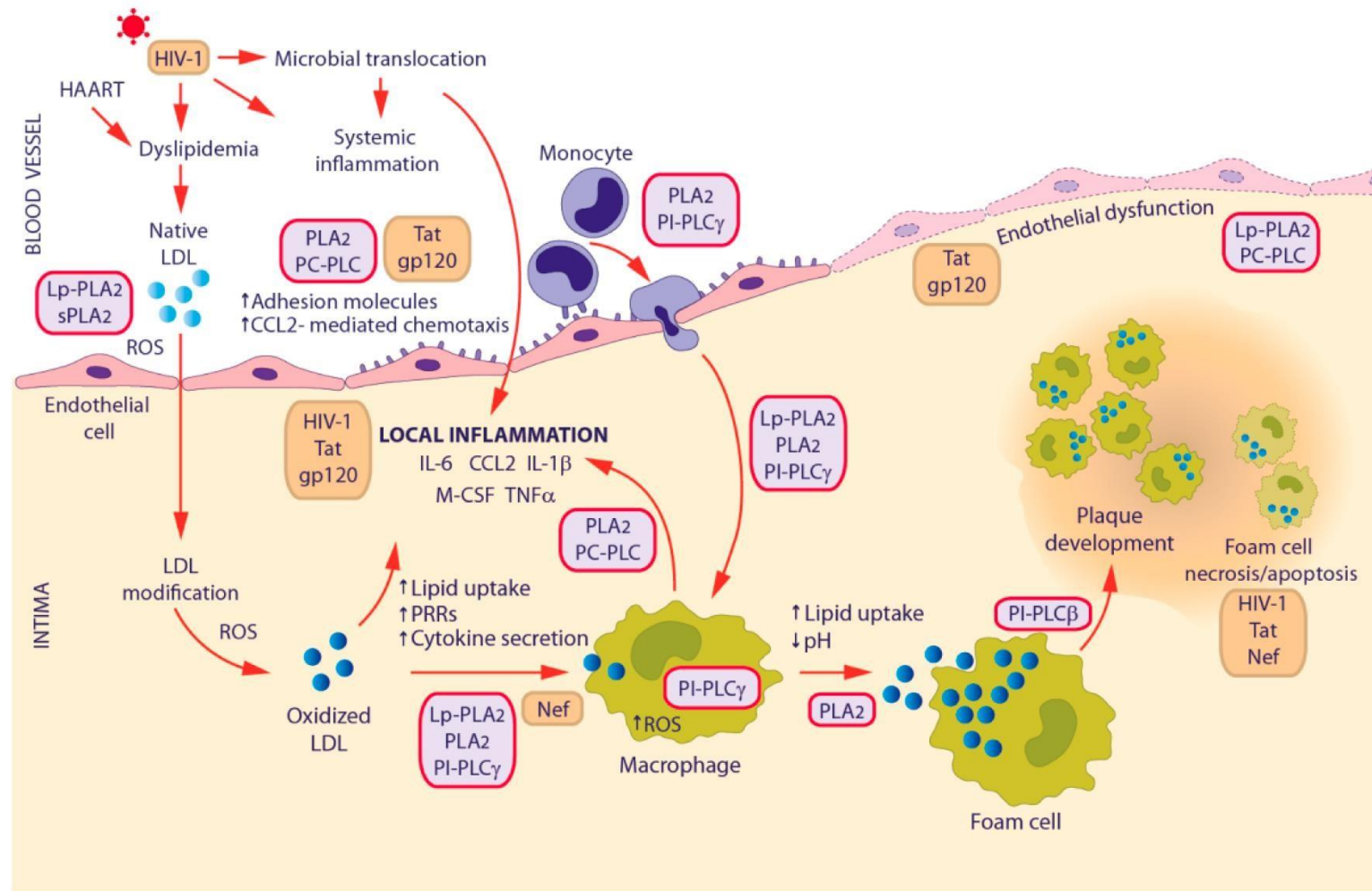
Může zánět způsobit tělu značné škody?



Morfologický vývoj chronického zánětu

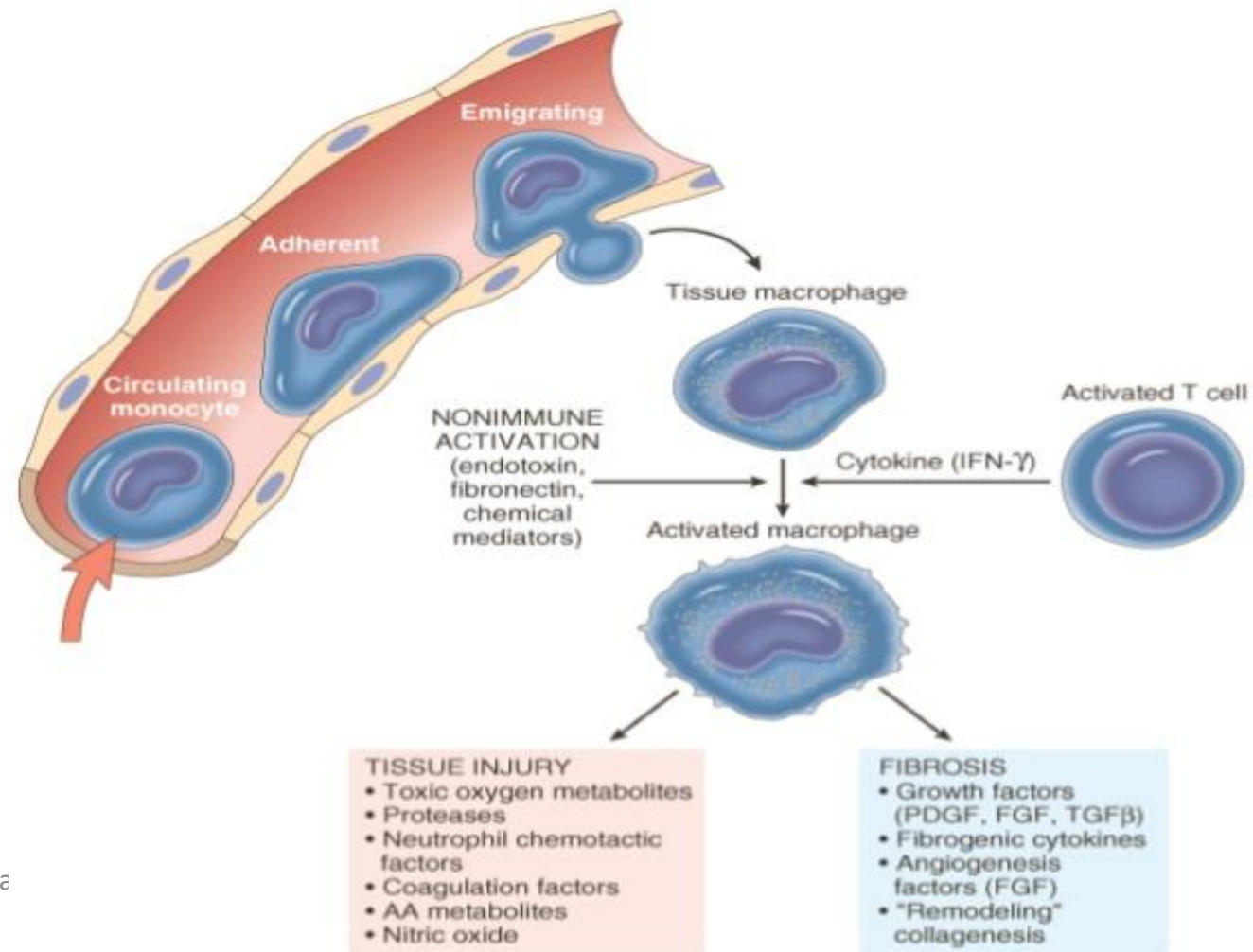


Role makrofágů v chronickém zánětu I



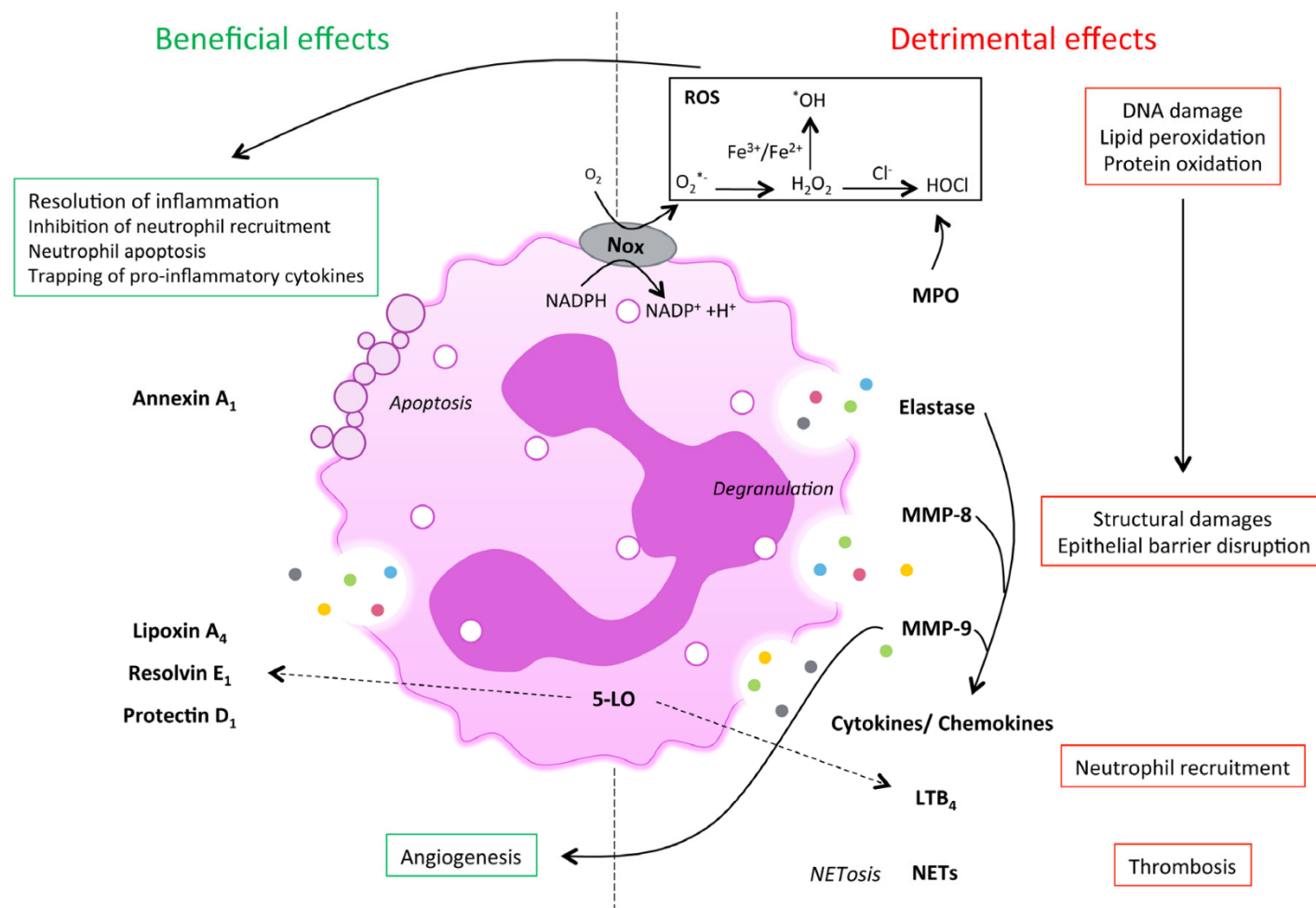
Úloha makrofágů v chronickém zánětu a remodelaci ECM

Makrofágy hrají klíčovou roli v sekreci komponent ECM a při remodelaci ECM. Jsou hlavními zdroji matrix metaloproteináz (MMP) a tkáňových inhibitorů metaloproteináz (TIMP) a jsou primárními buňkami zapojenými do fagocytózy buněčných zbytků a infekčních agens.



Úloha neutrofilů v chronickém zánětu a remodelaci ECM

Nedávno bylo zjištěno, že aktivované neutrofile tvoří neutrofilní extracelulární pasti (NETs), které se podílejí na imunitních odpovědích na patogeny. NETs se skládají z chromatinu a granulárních proteinů, včetně jaderné DNA, histonů, MMP-9, myeloperoxidázy (MPO), neutrofilní elastázy (NE) a katepsinu G.



Autoimunita – proč je chronická od počátku

Základní princip

- Autoimunitní onemocnění = **porucha imunologické tolerance**
- Imunitní systém **napadá vlastní tkáň, genetická predispozice**
- **Vlastní antigen nelze odstranit** → zánět se trvale udržuje

Mechanismy chroničnosti

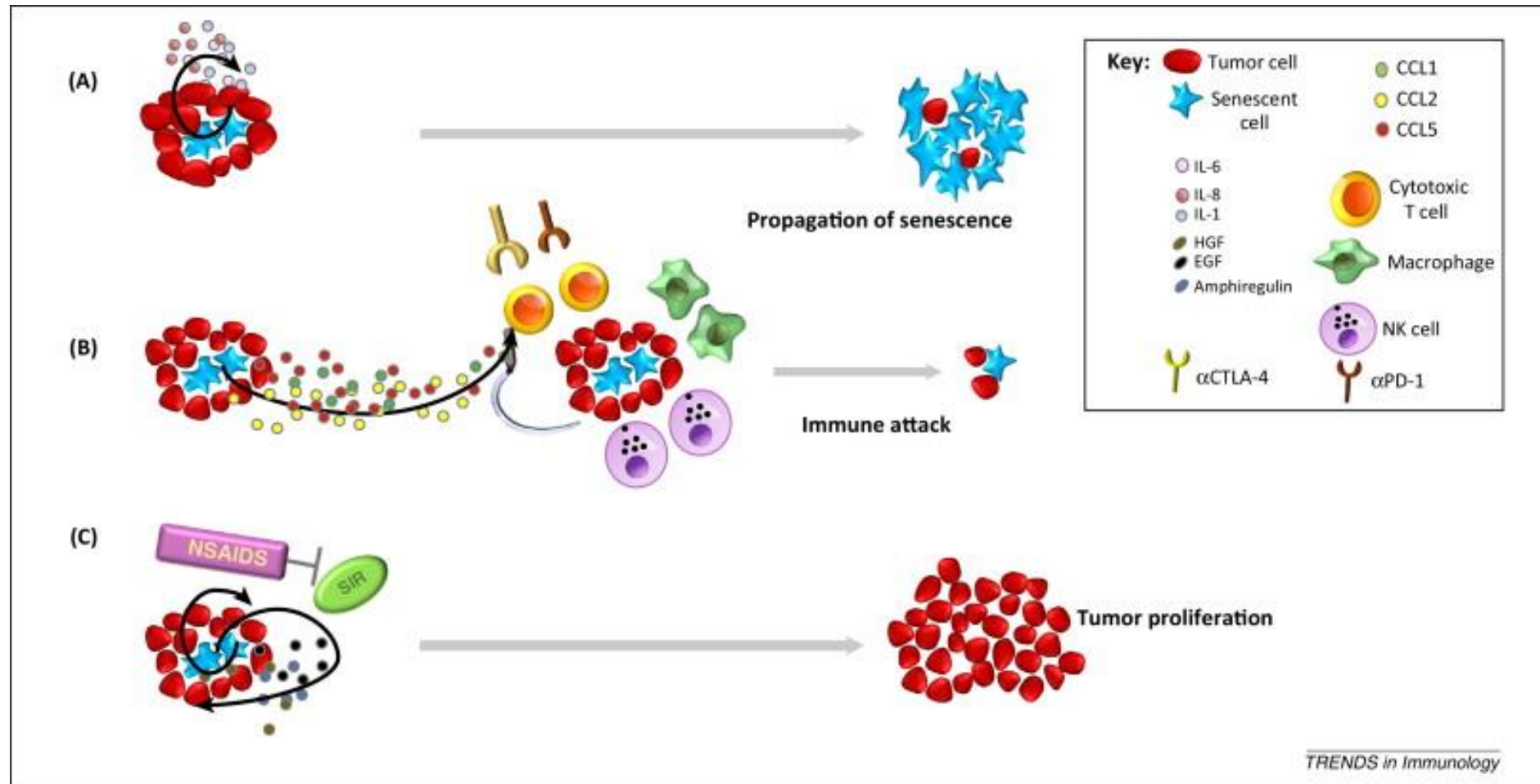
- **Trvalý zdroj antigenu** – tělo samo je „cílem“
- **Porucha tolerance** – centrální (thymus, KD) i periferní (Treg selhání), nelze spontánně obnovit
- **Autoreaktivní paměťové buňky** – dlouhodobá aktivace i po klidu
- **Cytokiny (IL-1, IL-6, TNF- α)** – udržují zánětlivé prostředí i bez nového antigenního podnětu

Důsledky a průběh autoimunitního zánětu

Patofyziologický cyklus

- Poškození tkáně
 - Uvolnění nových autoantigenů/aktivace buněk
 - Další aktivace imunity
- **Bludný kruh** – trvalý zánět + reparace → fibróza, atrofie, ztráta funkce orgánu

Důsledky závislé na věku

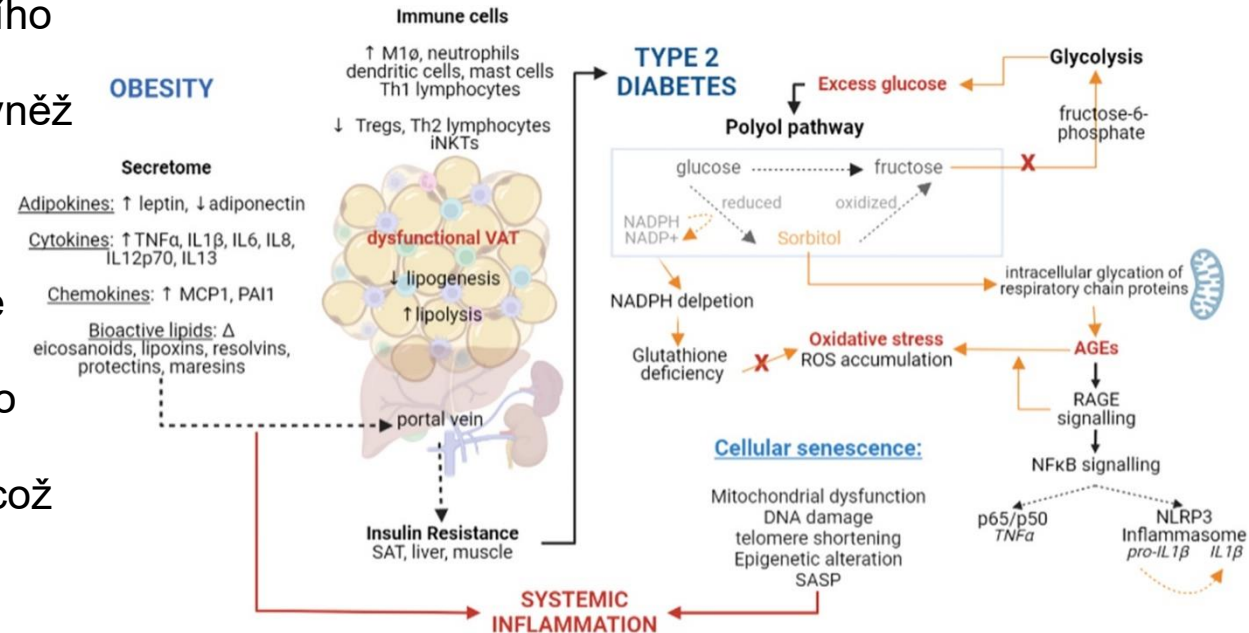


Low-grade zánět

- Subklinická porucha vyhodnocená jako rizikový faktor pro řadu chronických onemocnění, včetně nádorových onemocnění, kardiovaskulárních onemocnění (CVD) a neurodegenerativních chorob.
- Spojitost mezi low-grade zánětem a mortalitou byla vyšší u vysoce rizikových subjektů, jako jsou pacienti s diabetem 2. typu nebo s anamnézou kardiovaskulárních onemocnění.

Dysfunkce VAT a DM2-asociované patologické změny

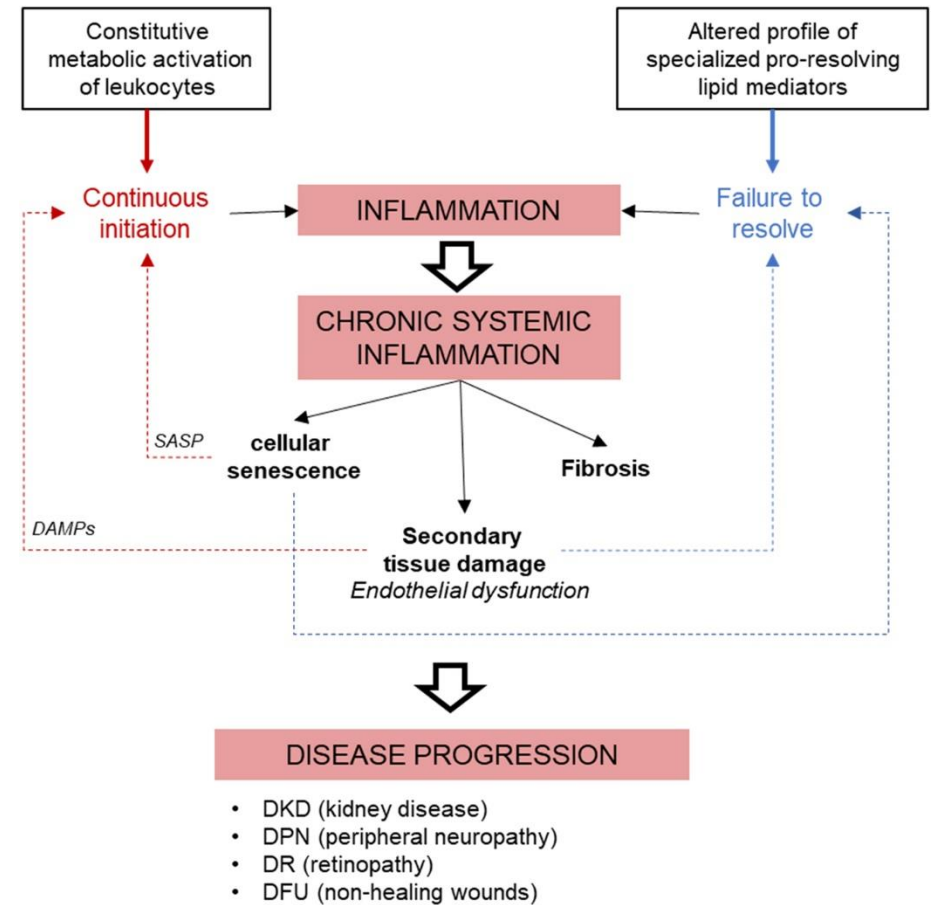
- Dysregulovaná expanze a hypertrofie viscerálního tukové tkáně (VAT) během obezity vedou k tkáňové hypoxii, změně sekrečního profilu adipokinů, cytokinů/chemokinů a bioaktivních lipidů. Rovněž mění distribuci a množství imunitních buněk v tkáni.
- Hyperglykémie – nerovnováha při diabetu a přetížení polyolové dráhy – způsobuje vyčerpání NADPH a hromadění sorbitolu. To následně vede k rozsáhlé glykaci proteinů dýchacího řetězce, což způsobuje poškození buněk vyvoláním oxidačního a endoplazmatického retikula stresu prostřednictvím zvýšené produkce cytosolických reaktivních forem kyslíku (ROS).



Journal of Endocrinology 257, 1, 2023

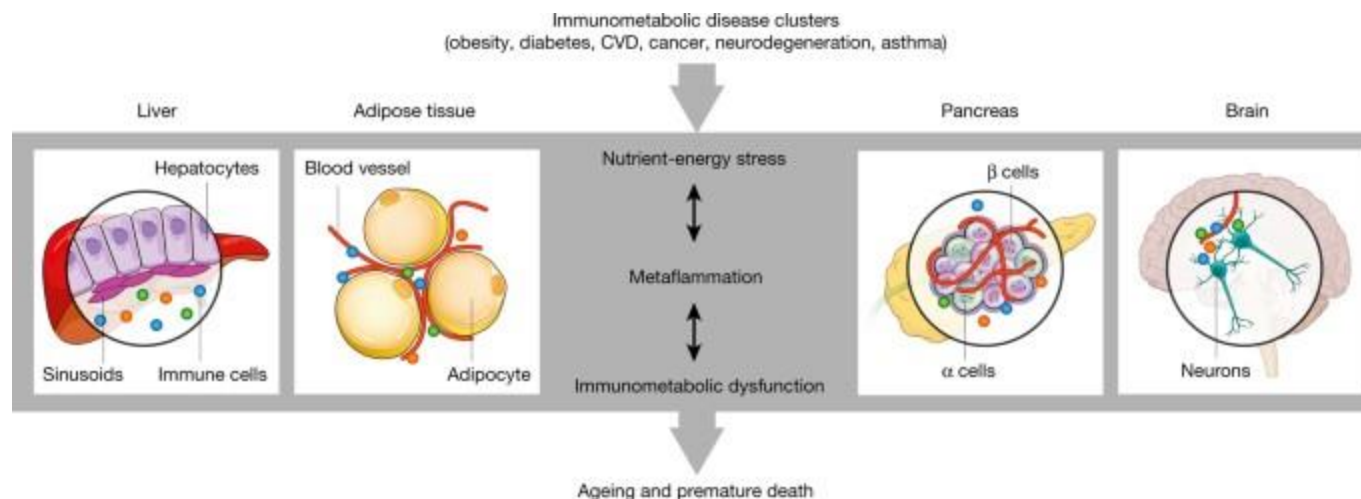
Factory přispívající k chronickému zánětu u DM2

- Dysfunkční tuková tkáň, abnormální metabolická aktivace leukocytů, DAMPs uvolňované z poškozené tkáně a endotelu, a nadměrná produkce cytokinů senescentními buňkami v rámci fenotypu sekrece spojeného se senescencí (SASP).
- Selhání rezoluce zánětu je spojena se změněným profilem „specialized pro-resolving lipid mediators“ (SPM), spolu s DAMPs pocházejícími z sekundárního poškození tkáně a nereagováním senescentních imunitních buněk na regulační signály.



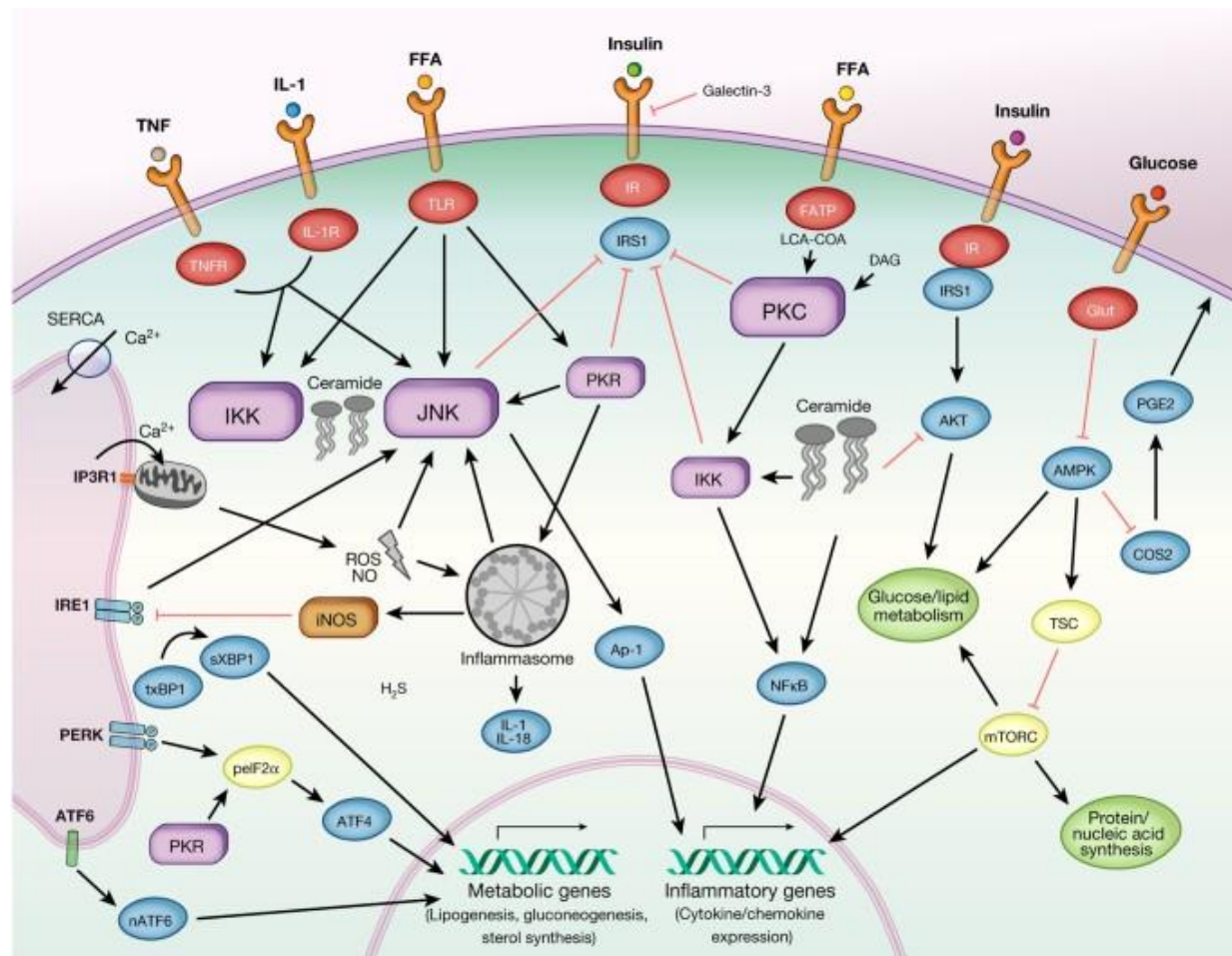
Metainflammation

- **Metabolický zánět** (*metainflammation*) odkazuje na chronický low-grade systémový zánět poháněný metabolickými poruchami.
- Evoluční výhodou silného obranného systému je zřejmá ochrana před patogeny, přičemž silná imunitní odpověď závisí na energetických zdrojích.
- Kromě tukové tkáně dochází u obezity k infiltraci imunitních buněk i v mnoha dalších tkáních, jako je hypotalamus, játra, svaly, pankreatické ostrůvky a střeva.



Integrace metabolické a zánětlivé signalizace

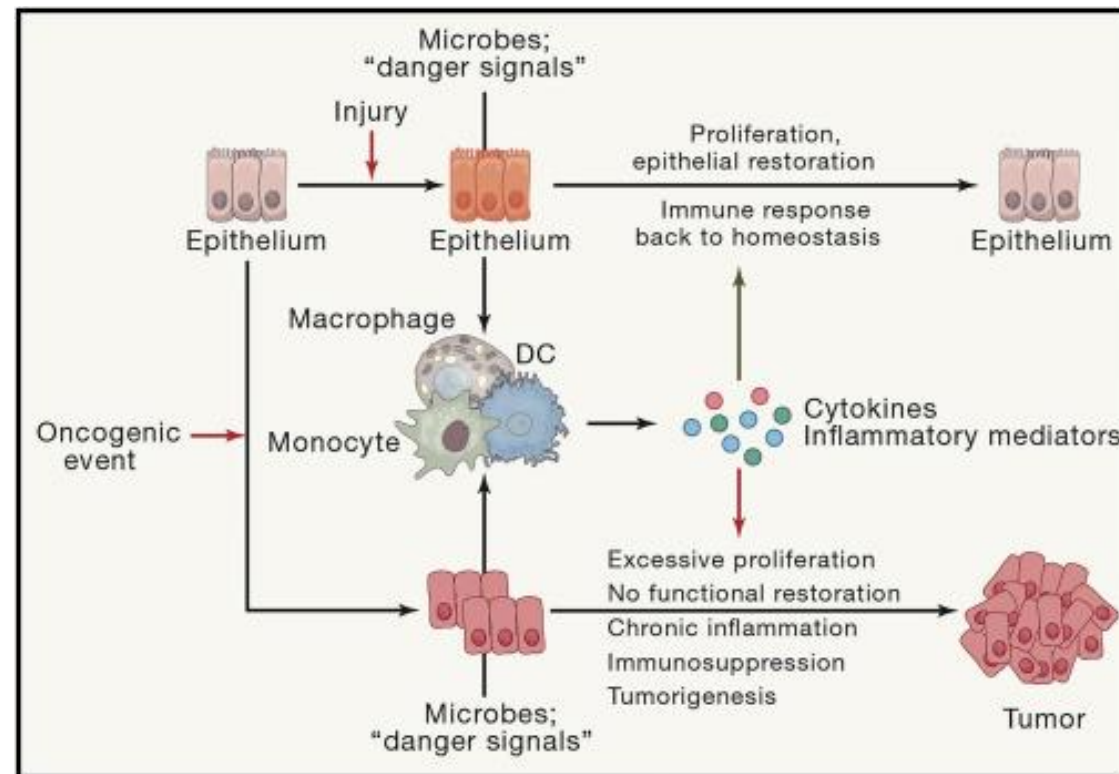
- PKC (protein kinase C), JNK (c-Jun N-terminal kinase) a IKK (IkappaB kinase) mohou signalizovat:
- množství imunitních odpovědí (včetně vrozených a adaptivních odpovědí, rezoluce zánětu)
 - metabolických odpovědí (působení inzulinu, glukagonu nebo FGF21, metabolismus mastných kyselin a cholesterolu, regulace chuti k jídlu atd.).



Nature volume 542, pages177–185 (2017)

Tumor-iniciující zánět

- Minimálně 15–20 % všech nádorů je předcházeno infekcí, chronickým zánětem nebo autoimunitou v dané lokalitě.
- Low-grade zánět vyvolaný obezitou, hyperglykemií a nadměrným hromaděním lipidů má obecně systémovou povahu a může podporovat nebo zvyšovat riziko nádorového bujení, včetně nádorů jater, slinivky břišní, tlustého střeva, prsu a dalších malignit.

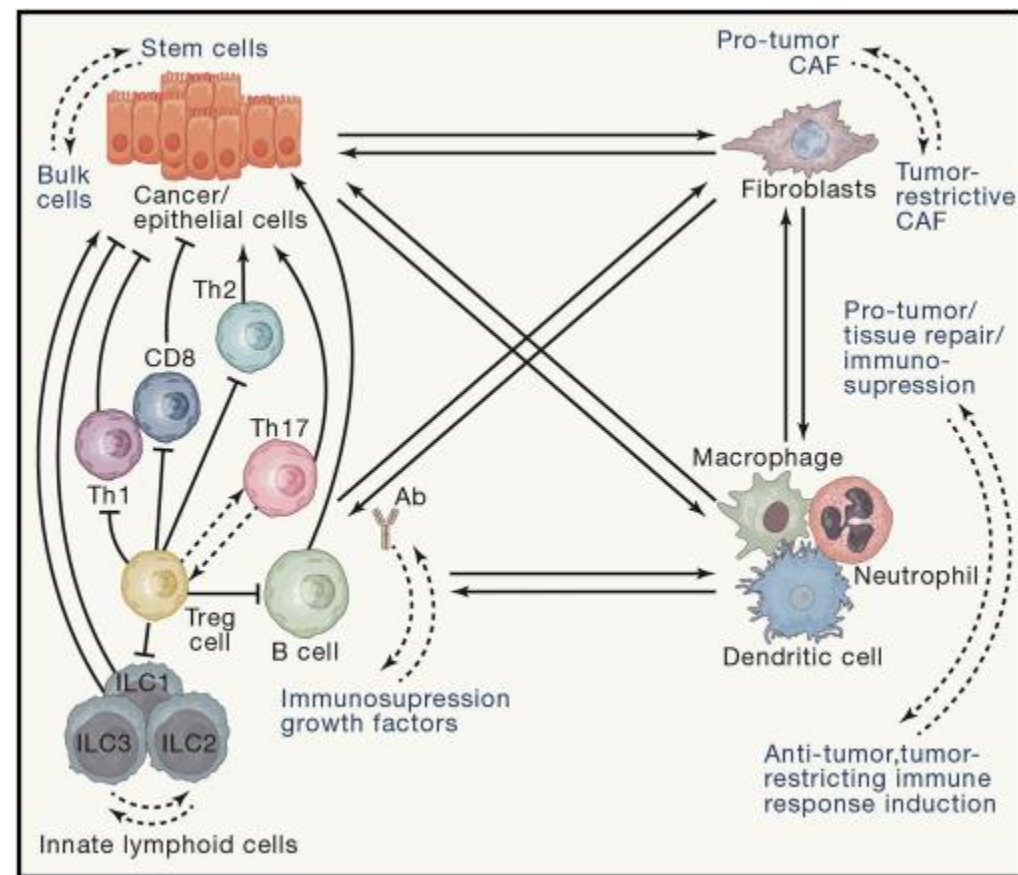


Immunity, Volume 51, Issue 1, 16 July 2019

Makrofágy a neutrofily jsou silnými producenty reaktivních forem kyslíku (ROS) a dusíku (RNI), které vyvolávají mutace. Proto může indukce chronického zánětu vést k zvýšené mutagenезi, což zvyšuje pravděpodobnost nahromadění mutací v normální tkáni.

Tumor-asociovaný zánět

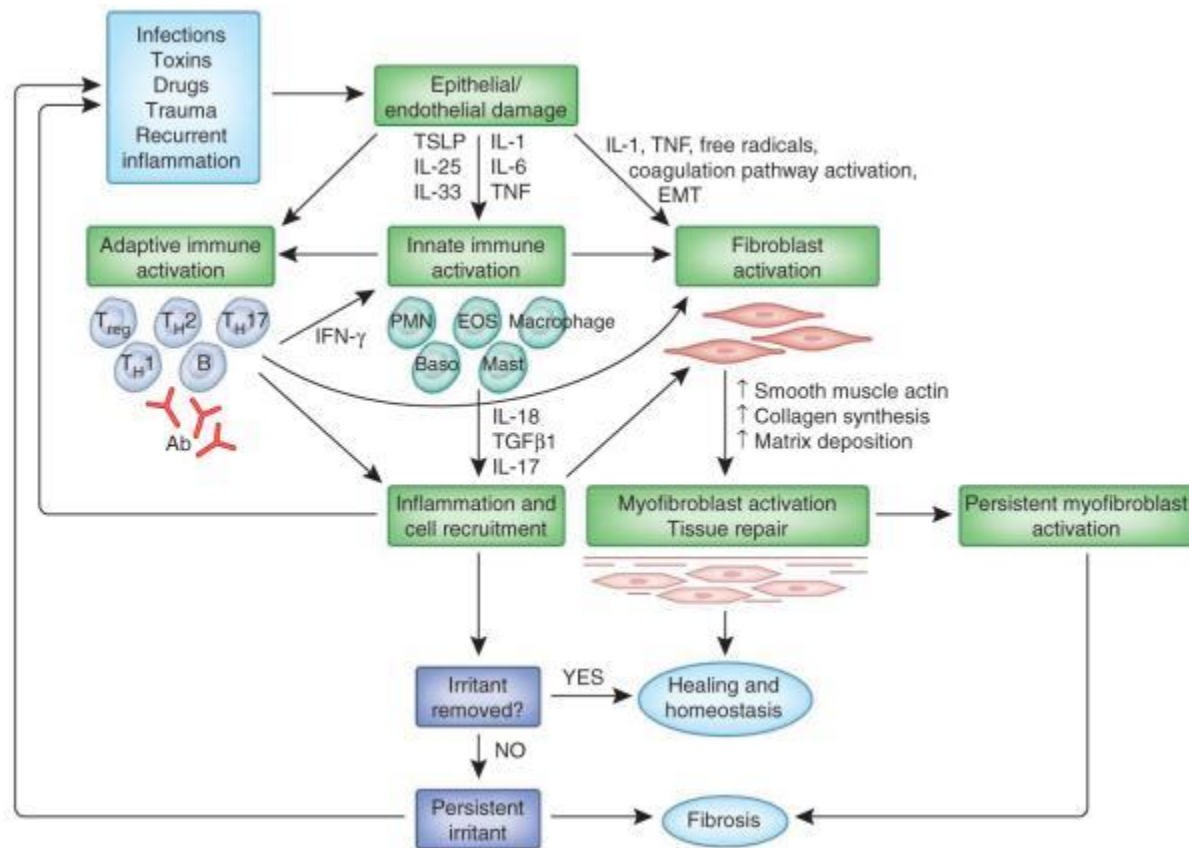
- Nádory dříve definované jako „ne-zánětlivé“ **najímají** imunitní buňky a zvyšují expresi zánětlivých mediatorů, aby podpořily růst nádoru a přetvořily nádorové mikroprostředí (TME) ve svůj prospěch, což vedlo k termínu „zánět asociovaný s nádorem“.
- Složité vzájemné interakce mezi všemi buňkami (nádorovými, stromálními a imunitními) v TME formují polarizaci aktivovaných imunitních buněk (pro myeloidní buňky a lymfocyty) stejně jako fibroblasty spojené s nádorem a stavy diferenciaci epitelálních buněk.



Immunity, Volume 51, Issue 1, 16 July 2019

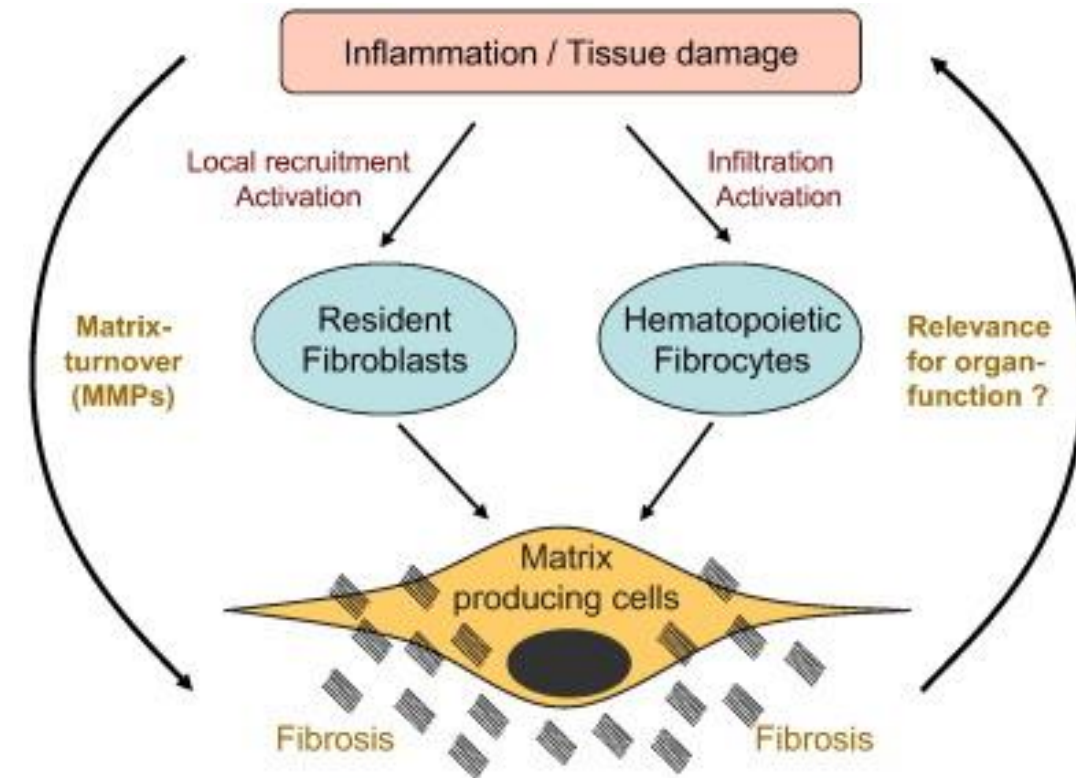
Fibróza

- Nedostatečné zvládnutí nebo eliminace spouštěcích faktorů může zhoršit zánětlivou odpověď a vést k chronickému procesu hojení ran, při němž dochází k pokračujícímu poškození tkání, jejich opravě a regeneraci, což nakonec vyústí ve fibrózu.
- Důležitá je změna funkce tkáně/orgánu



Fibróza

- Fibróza je charakterizována nadměrným ukládáním extracelulární matrix, které je důsledkem dysregulované odpovědi na hojení a opravu tkáně.
- Fibróza je konečným výsledkem chronických zánětlivých reakcí vyvolaných různými podněty, včetně přetrvávajících infekcí, autoimunitních reakcí, alergických reakcí, chemických faktorů, ozařování a poranění tkání.



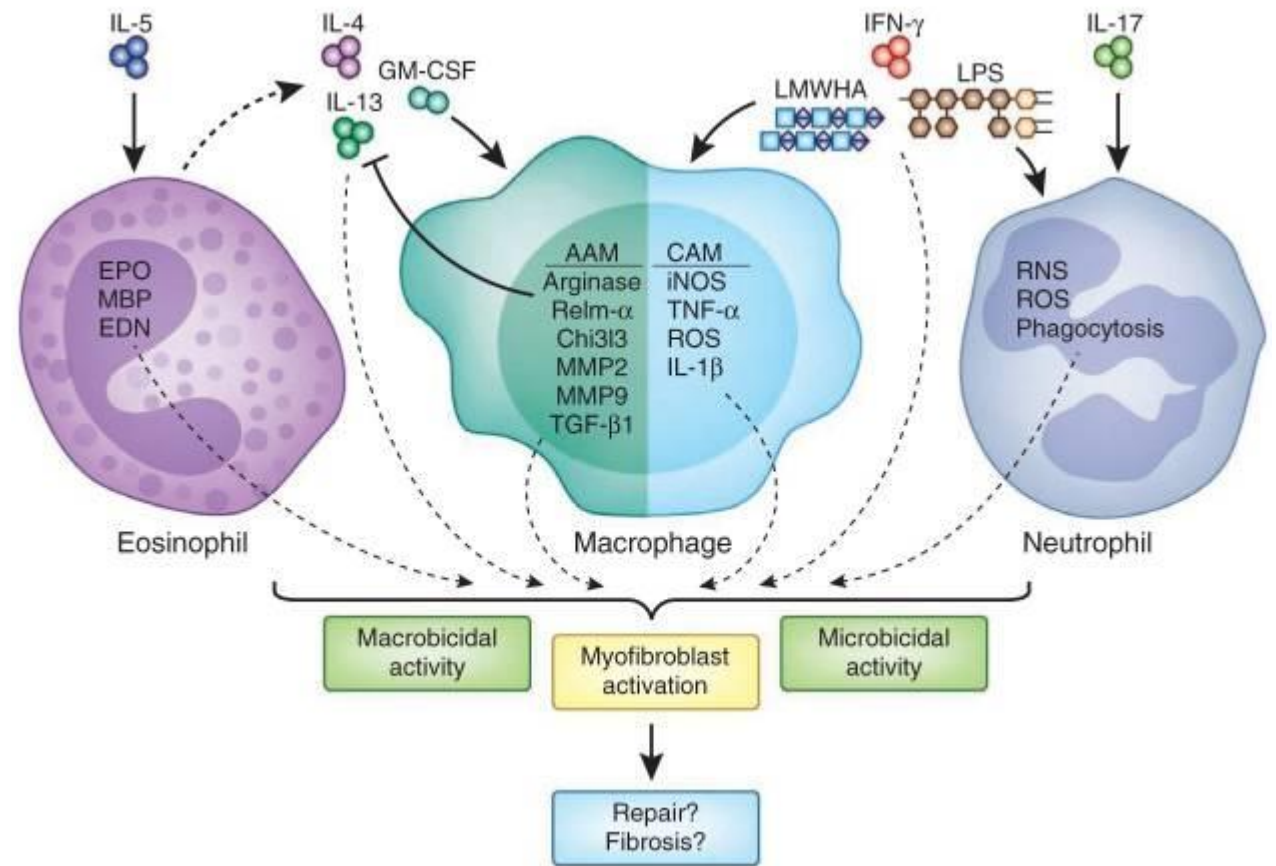
Matthias Mack, Matrix Biology, Volumes 68–69, 2018,

Hlavní tkáně postižené fibrózou a možné faktory, které k nim přispívají

- Játرا – Virová hepatitida, schistosomóza a alkoholismus jsou hlavními příčinami cirhózy po celém světě.
- Plíce – intersticiální plicní onemocnění (IPS) zahrnují rozmanitý soubor poruch, u nichž jsou plicní zánět a fibróza konečnými společnými patologickými projevy. Existuje více než 150 různých příčin IPS, včetně sarkoidózy, silikózy, lékových reakcí a infekcí, stejně jako kolagenových cévních onemocnění, jako je revmatoidní artritida a systémová skleróza (sklerodermie). Idiopatická plicní fibróza, nejčastější typ IPS, nemá žádnou známou příčinu
- Onemocnění ledvin – Diabetes poškozuje a zjizvuje ledviny, což může vést k postupné ztrátě funkce. Neléčená hypertenze může přispět k srdečním a cévním onemocněním
- Srdce a cévní onemocnění – Po infarktu může zjizvená tkáň zhoršit schopnost srdce pumpovat krev. Hypertenze, ateroskleróza a restenóza také přispívají
- Oko – Makulární degenerace, retinální a vitreální retinopatie může vést ke slepotě
- Kůže – včetně keloidů a hypertrofických jizev. Systémová skleróza a sklerodermie, popáleniny a genetické faktory mohou také přispět
- Slinivka břišní – špatně pochopené, ale možné autoimunitní/dědičné příčiny
- Střevo – Crohnova choroba / zánětlivé onemocnění střev. Patogenní organismy
- Mozek – Alzheimerova choroba, AIDS
- Kostní dřeň – rakovina a stárnutí
- Multiorgánová fibróza – (a) V důsledku chirurgických komplikací; mezi vnitřními orgány se může tvořit jizevnatá tkáň, která způsobuje kontrakturu, bolest a v některých případech i neplodnost; b) fibróza vyvolaná chemoterapeutickými léky; c) fibróza vyvolaná zářením v důsledku onkologické terapie/náhodné expozice; d) mechanická zranění

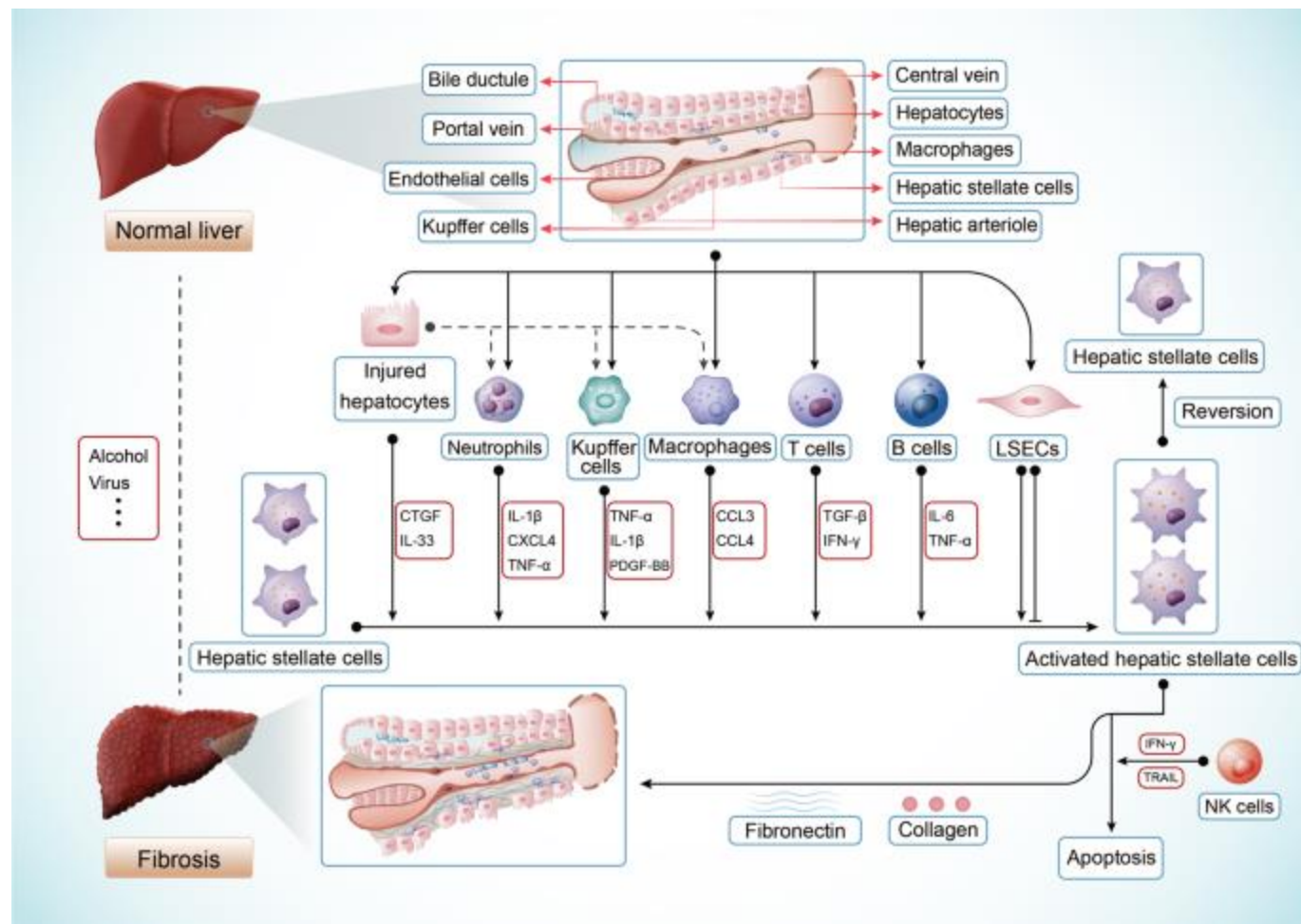
Buňky vrozené imunity při fibróze

- Dysregulované vrozené a adaptivní imunitní reakce jsou hlavními přispěvateli k fibróze.
- K fibróze však mohou přispívat i buněčné vnitřní modifikace ve fibroblastech a jiných strukturních buňkách



Jaterní fibróza

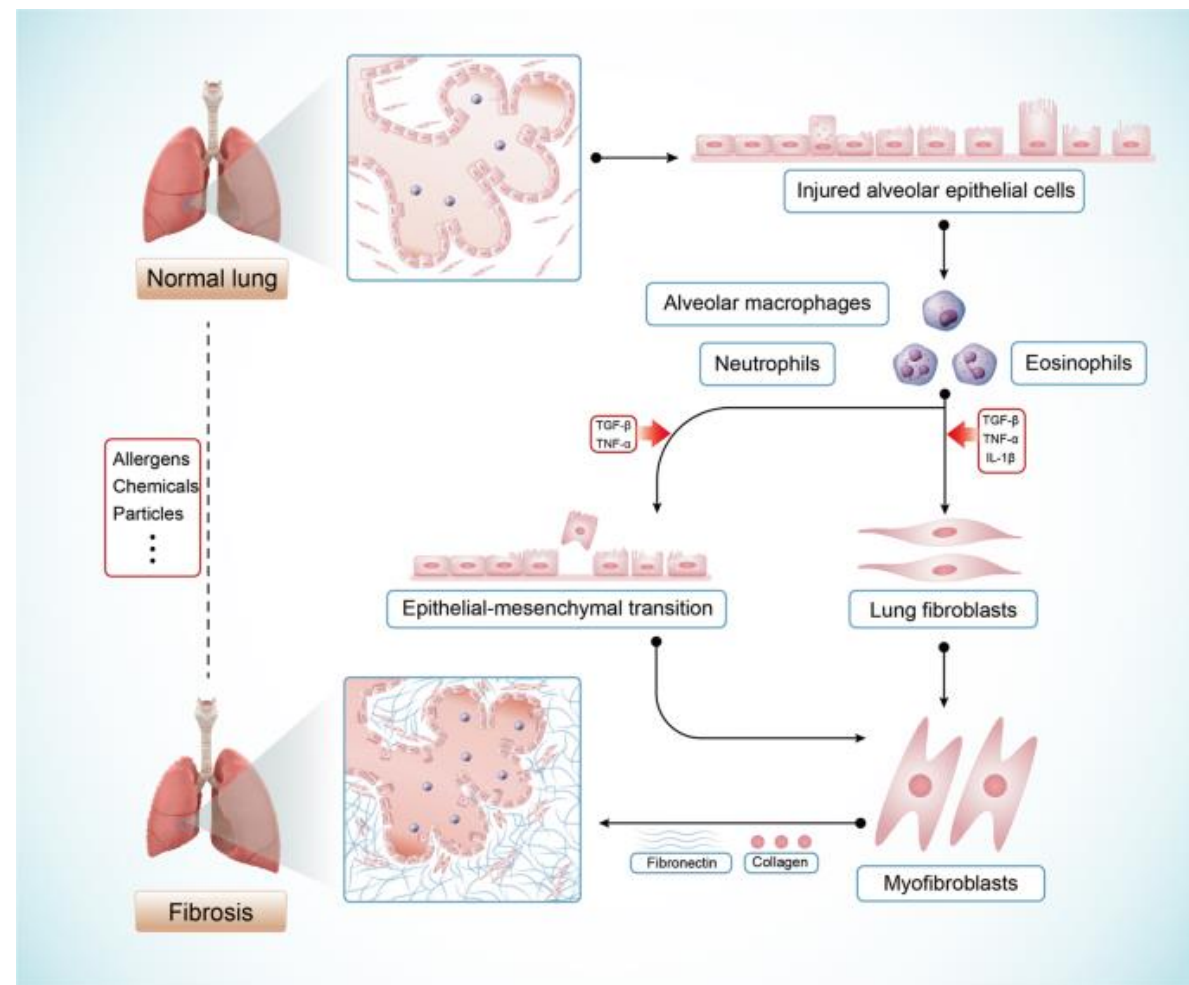
Mediátory a DAMPs uvolňované poškozenými hepatocyty, aktivují Kupfferovy buňky, makrofágy, NK buňky a T a B lymfocyty a modulují aktivaci HSC (hvězdovitých buněk) prostřednictvím různých cytokinů. Dlouhodobá aktivace HSC podporuje akumulaci ECM (extracelulární matrix) a remodelaci struktury tkáně, což vede k postupné jaterní fibróze.



Signal Transduction and Targeted Therapy volume 7, Article number: 206 (2022)

Plicní fibróza

Poškozené alveolární epiteliální buňky aktivují makrofágy, neutrofily a eosinofily, což vede k sekreci cytokinů, jako jsou TGF- β , IL-1 β a TNF- α . Tyto cytokiny zprostředkovávají diferenciaci fibroblastů na myofibroblasty a epitel-mesenchymální tranzici, což má za následek ukládání ECM (extracelulární matrix) v místě poranění.

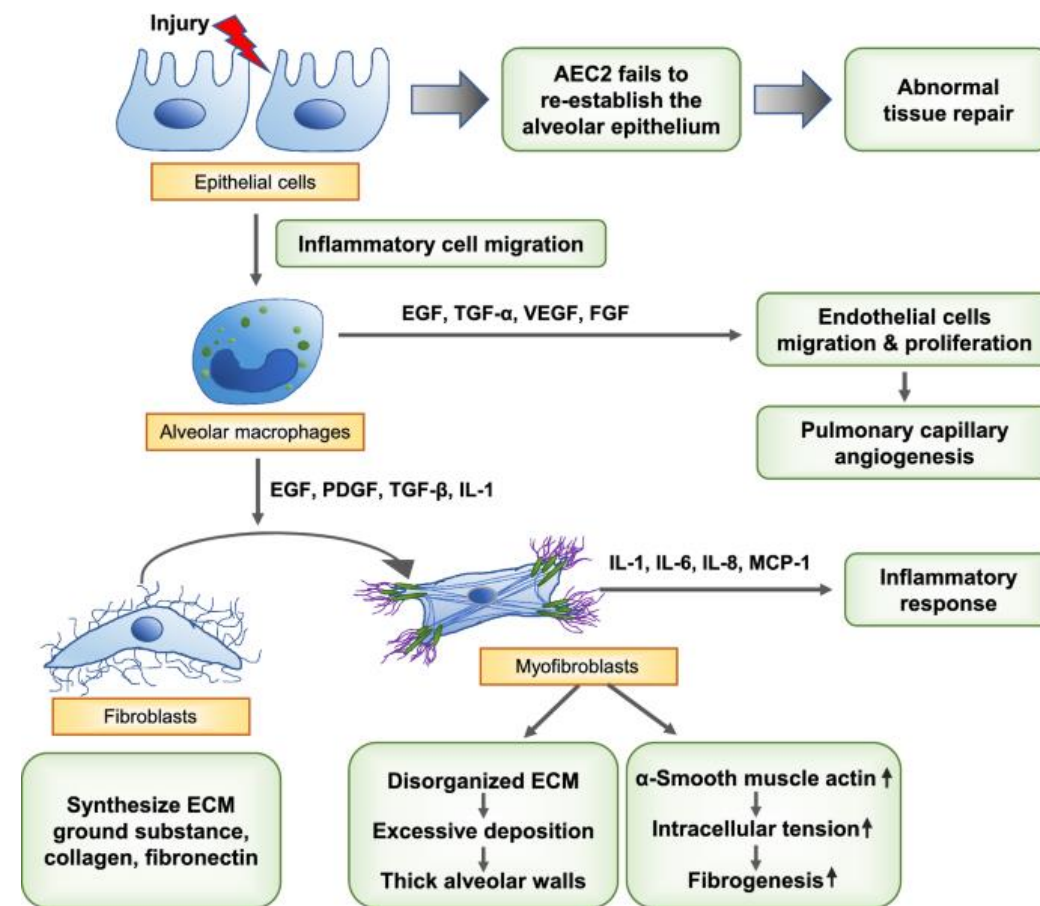


Signal Transduction and Targeted Therapy volume 7, Article number: 206 (2022)

Plicní fibróza

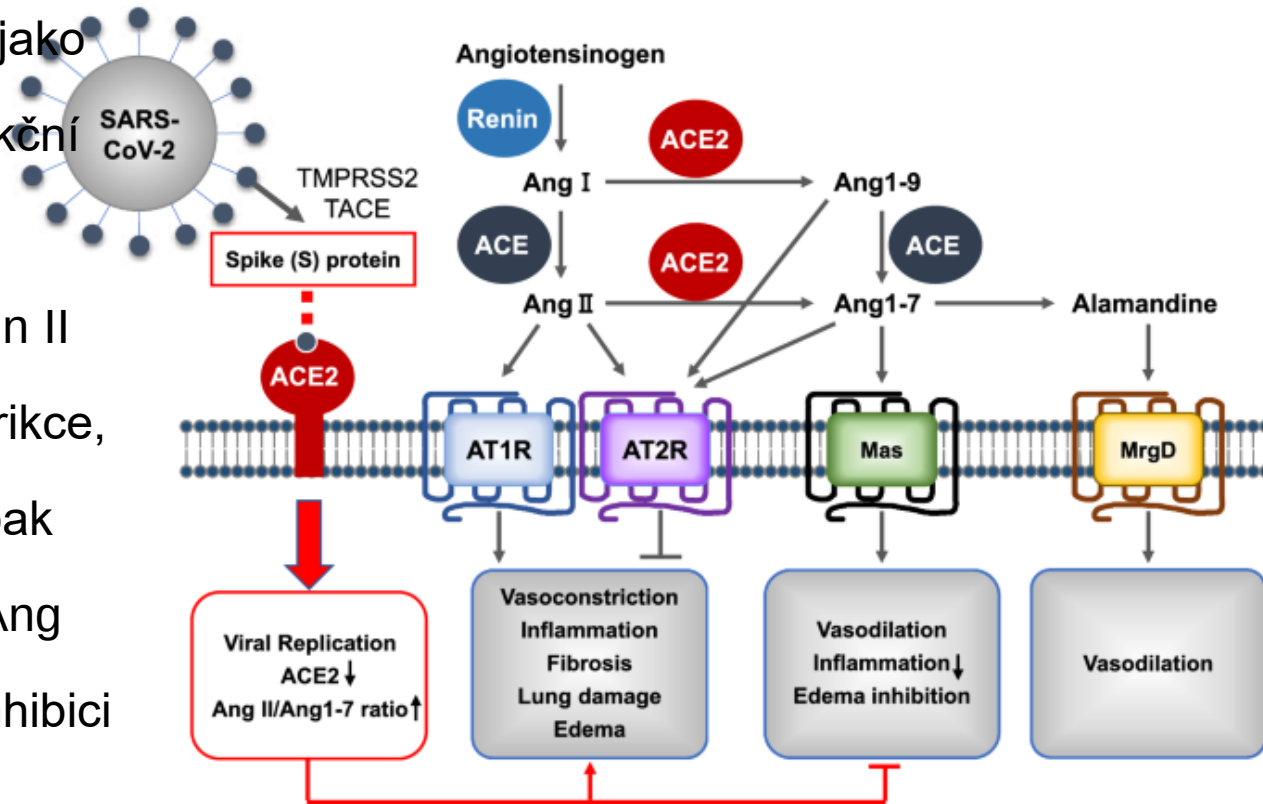
Pneumocyty druhého řádu - mají několik klíčových funkcí:

- **Produkce surfaktantu**
- **Regenerace plicní tkáně** v místě alveolárního poškození množí regenerující pneumocyty II. typu (mohou nahradit pneumocyty I. typu) a fibroblasty, které indukují zmnožení ECM.
- **Imunitní funkce** - uvolňují cytokiny a chemokiny, které regulují zánět a imunitní odpověď.



Covid-19 a plicní fibroza - ratio Ang II:Ang 1–7

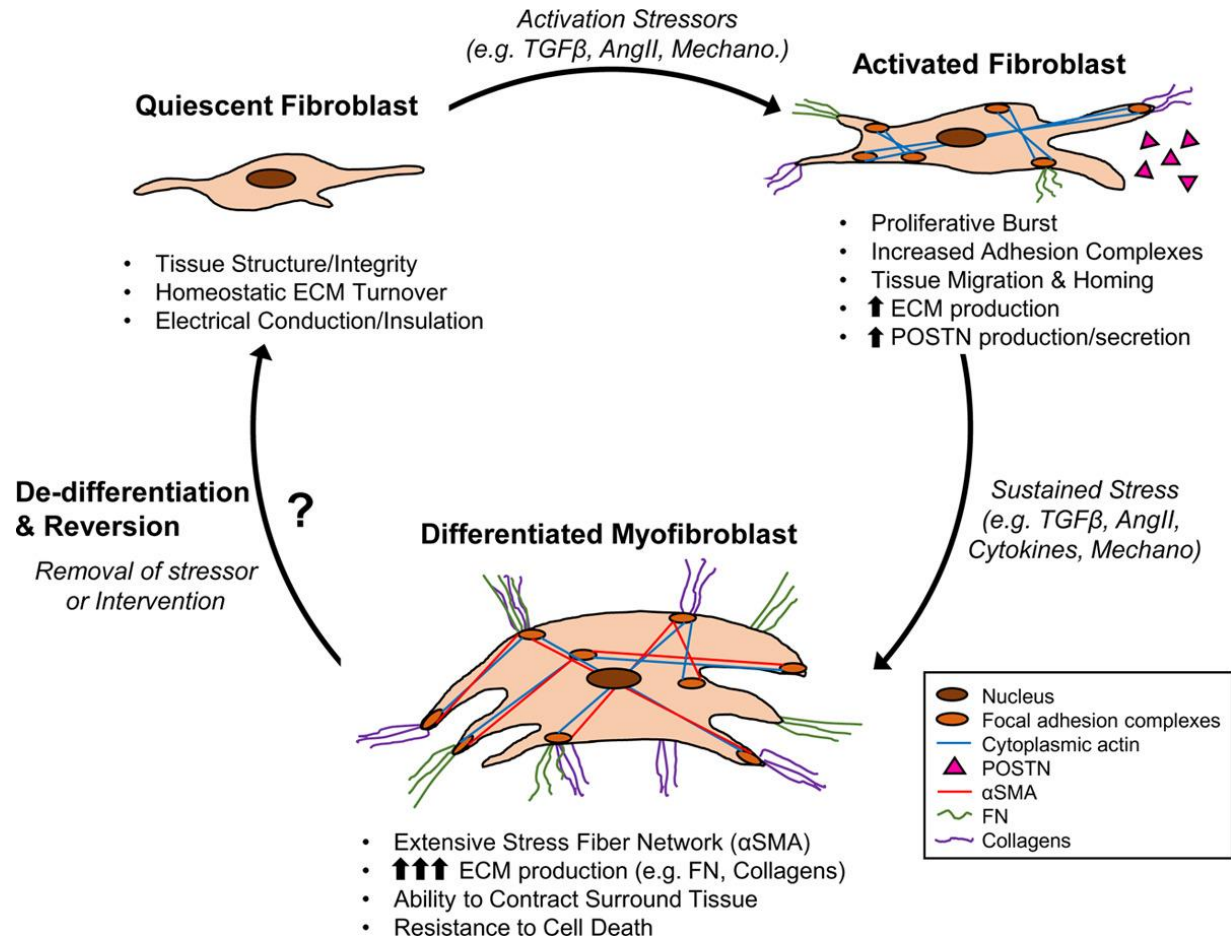
- RAAS pomáhá regulovat zánět a plicní onemocnění, jako je idiopatická plicní fibróza, astma a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN).
- Prostřednictvím receptoru AT1R vykonává angiotenzin II (Ang II) biologické funkce, jako je podpora vazokonstrikce, zánětu, fibrózy, poškození plic a vzniku edému. Naopak prostřednictvím receptorů Mas podporují metabolity Ang 1–9 nebo Ang 1–7 vazodilataci, snižování zánětu a inhibici vzniku edému.
- Hlavním zdrojem ACE2 (angiotenzin konvertujícího enzymu 2) jsou pneumocyty typu II, které hrají klíčovou roli v plicní fyziologii



Arch. Pharm. Res. 44, 499–513 (2021)

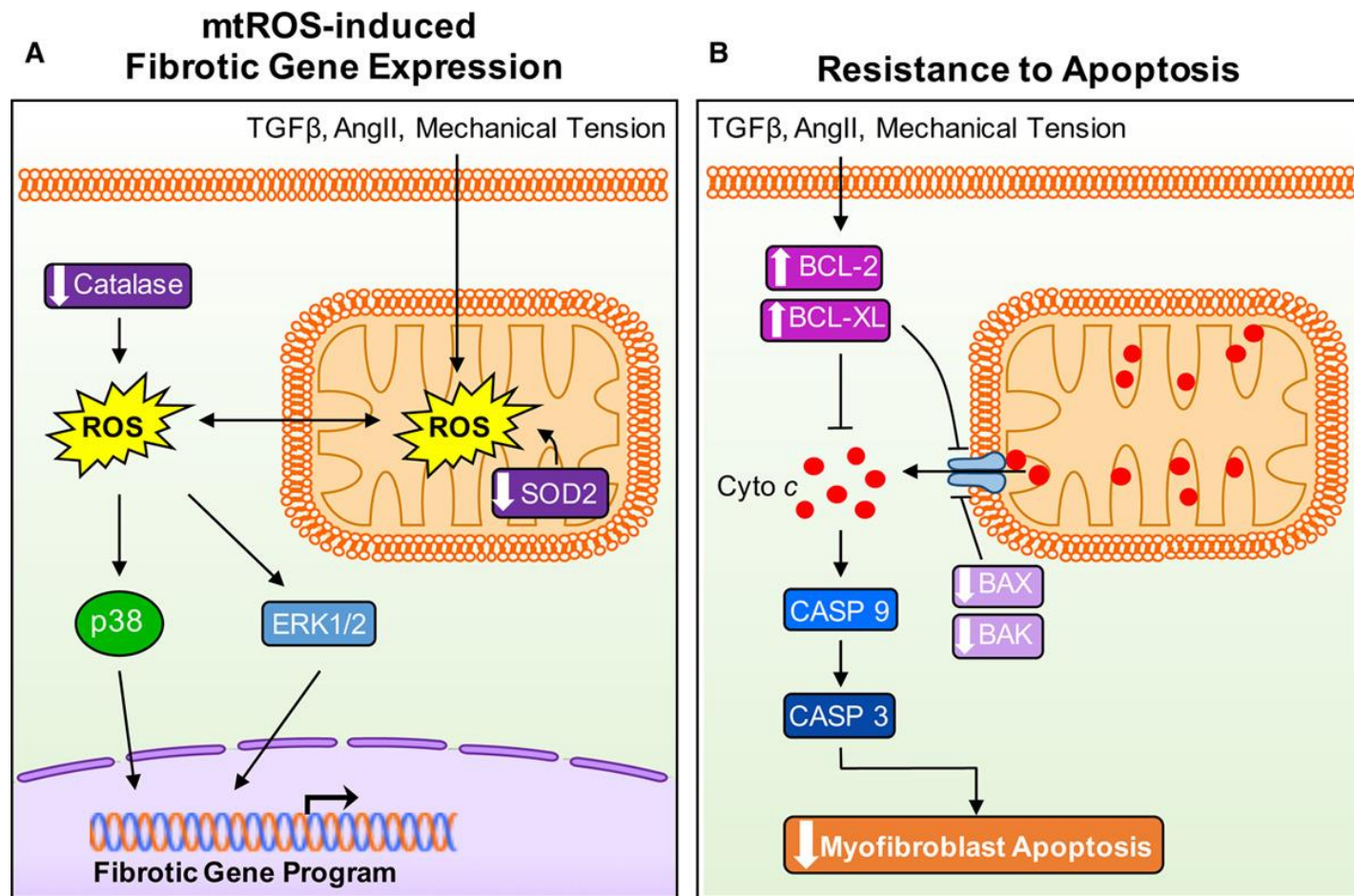
Srdeční myofibroblasty

- Fibroblasty byly identifikovány a charakterizovány ve zdravém, infarktem a tlakovým přetížením postiženém myokardu
- Při zvýšeném mechanickém napětí a působení profibrotických mediátorů (např. TGF β , AngII) dochází k aktivaci rezidentních srdečních fibroblastů. Tyto buňky se infiltrují a expandují v místě poškození a začínají remodelovat extracelulární matrix (ECM).
- Nedávné důkazy naznačují, že myofibroblasty jsou schopny dediferenciace po odstranění stresových podnětů



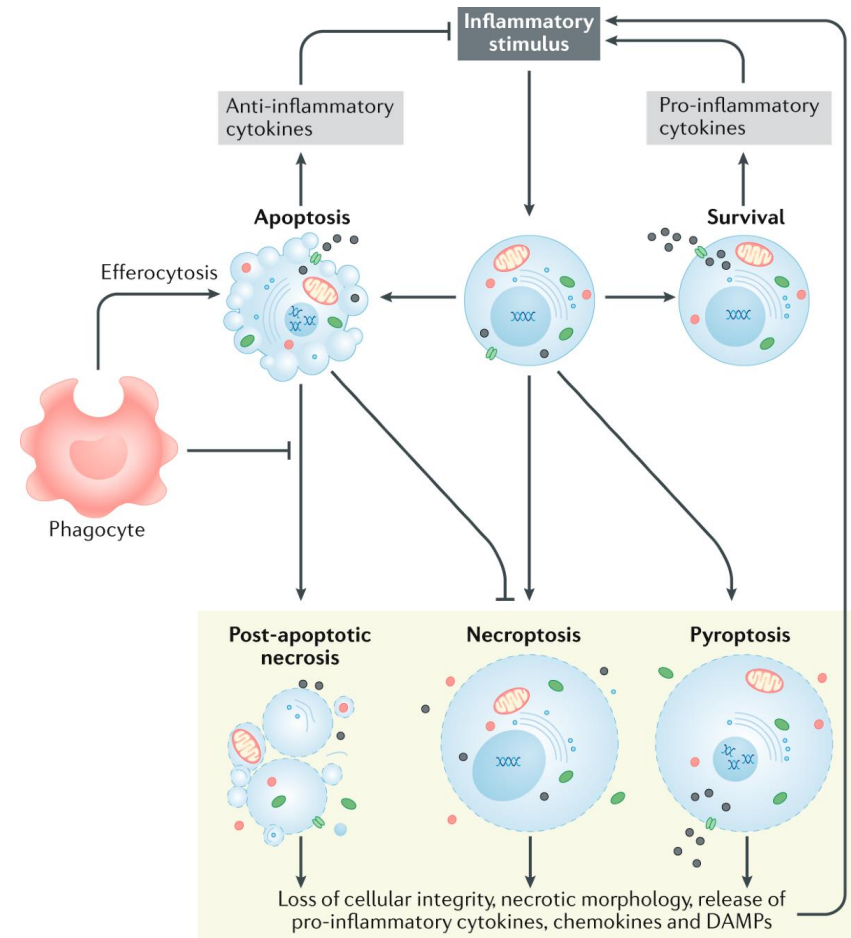
Mitochondriální mechanismy diferenciace a perzistence myofibroblastů

- Myofibroblasty jsou odolné vůči buněčné smrti, což vede k jejich přetrvávání v poškozeném srdci a následně k maladaptivní remodelaci tkáně.
- Uvolňování mitochondriálního cytochromu c (Cyto c) je zabráněno díky zvýšené expresi antiapoptotických faktorů



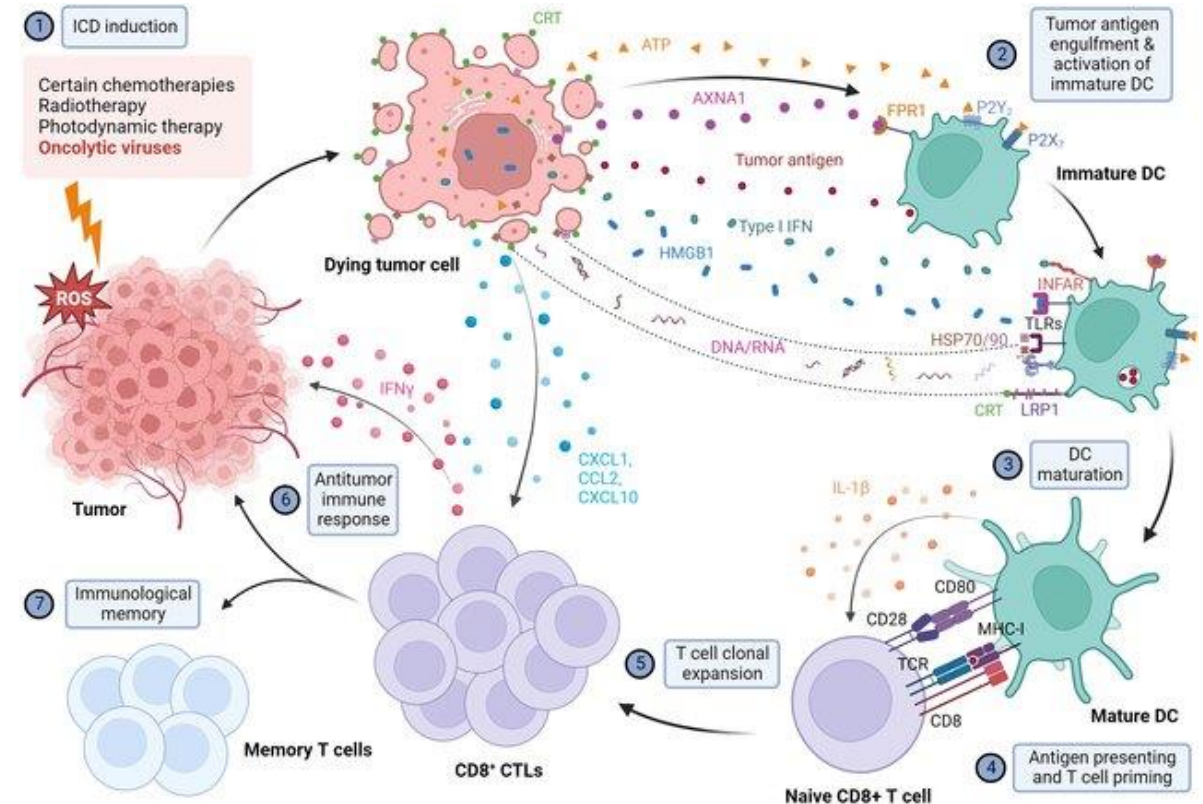
Buněčná smrt a chronický zánět

- Buněčná smrt může být jak důsledkem, tak příčinou zánětu, což může být u chronických onemocnění obtížné rozlišit.
- Nadměrná nebo špatně regulovaná buněčná smrt je stále častěji uznávána jako přispívající faktor k chronickému zánětu.



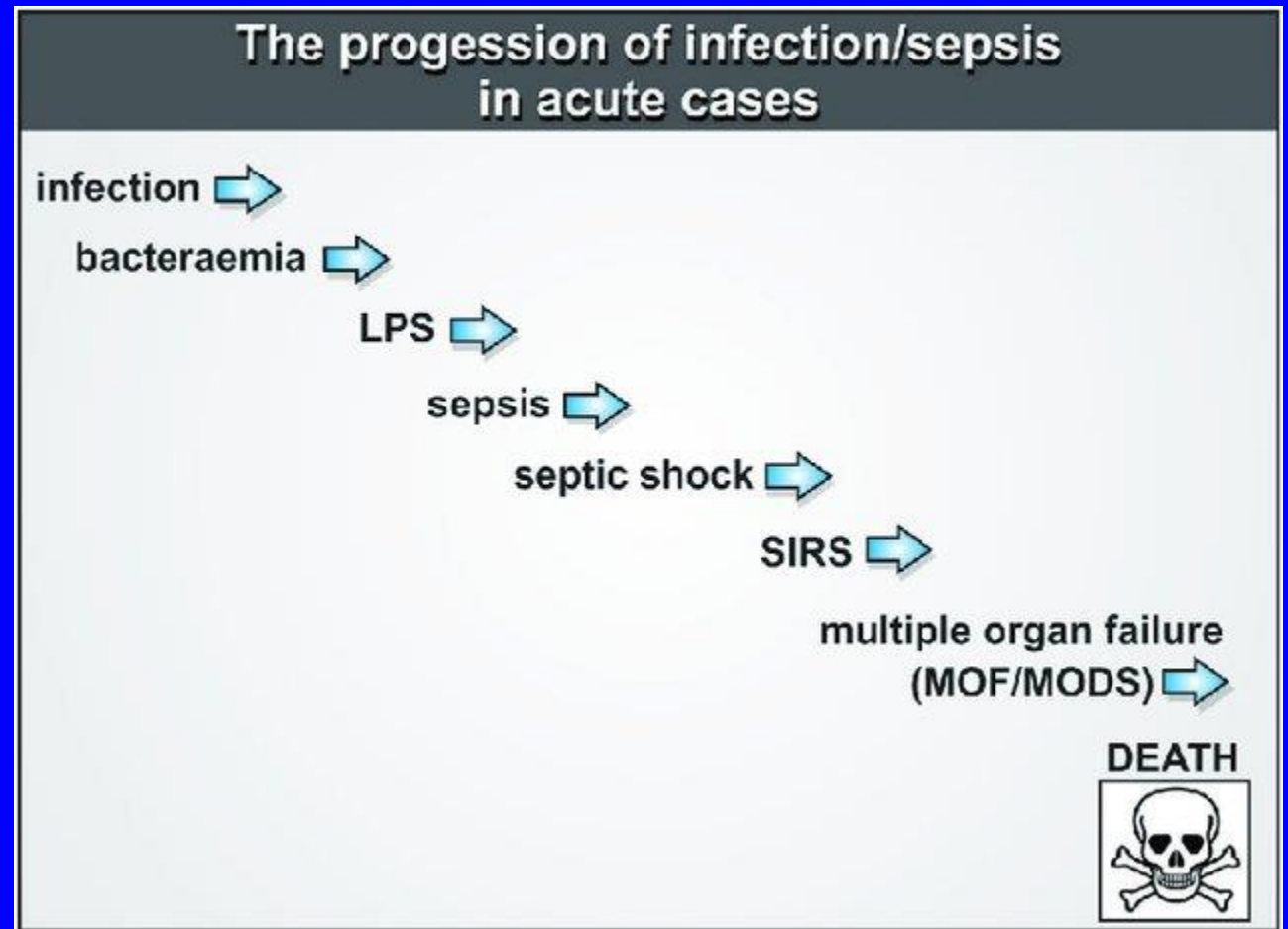
Immunogenic cell death

When exposed to different immunogenic cell death (ICD) inducers, including OV, cancer cells are under extreme ER stress and undergo ICD. Dying cancer cells express various damage-associated molecular patterns (DAMPs), including the release of high mobility group box 1 (HMGB1) from the nucleus, translocation and cell surface exposure of calreticulin (ecto-CRT) and heat shock proteins HSP70/90, and extracellular secretion of ATP, Annexin A1 (AXNA1), cytokines, chemokines, and nucleic acids. Exposure to DAMPs serves as a "find me" signal which recruits immature DC to TME and induces the maturation of DC. Ecto-CRT provides a pro-phagocytic signal that promotes the phagocytosis of antigens by DC. In addition, HMGB1 and HSP70/90 assist in promoting the processing of phagocytic cargo by binding to toll-like receptors (TLRs), thereby escalating antigen engulfment, processing, and presentation to T cells to mediate tumor-specific immune response and protective immunological memory.



2023Frontiers in Immunology 13:1038226

- SIRS
- Sepsis



SIRS – syndrom systémové zánětlivé odpovědi

- **nespecifická, generalizovaná zánětlivá odpověď organismu, vyvolaná infekčními nebo neinfekčními podněty**
- Intenzivní zánětlivá odpověď na primární lokální, mnohočetné a jinak komplexní poškození
- Při SIRS se následný zánět neomezuje na oblast, kde zánět vznikl, ale šíří se do celého těla
- I běžný zánět se šíří do celého těla – rozdíl oproti SIRS spočívá v tom, že u SIRS přestávají fungovat mechanismy kontroly zánětu

SIRS

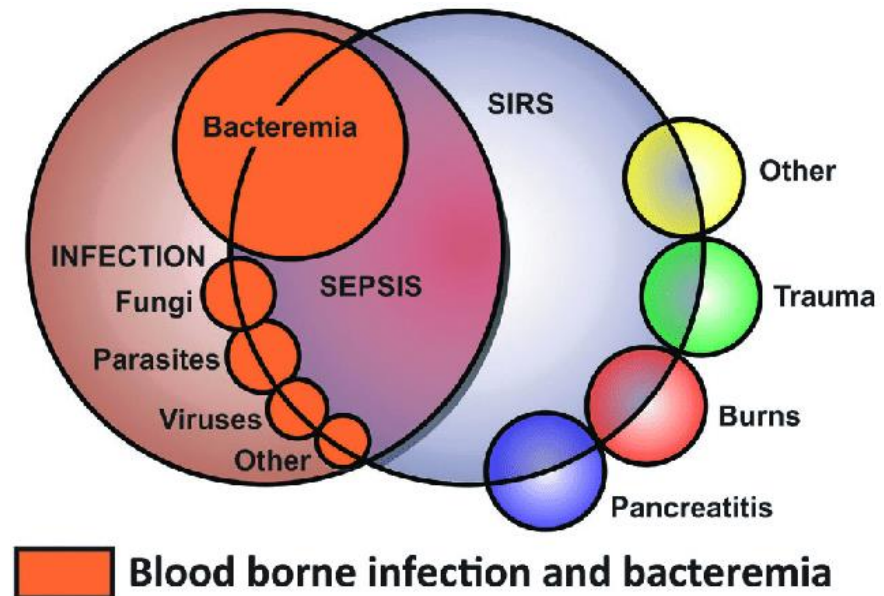
- Generalizovaný deregulovaný destruktivní proces
- Často spojen s devastací vzdálených orgánů
- U hypersenzitivních osob se SIRS může projevit i při působení velmi malého množství antigenu

Klasifikace:

- 1) septický SIRS – spojený s infekcí
- 2) neseptický SIRS – po těžkém traumatu, hypoxémie, popáleniny, otravy, inkompatibilní transfuze

Examples of Inciting Factors of SIRS

STERILE INFLAMMATORY DISEASES <i>Nonseptic SIRS</i>	INFECTIOUS INSULTS <i>Septic SIRS</i>
• Burns • Chemical aspiration • Heatstroke • Immune-mediated disease • Ischemic organ necrosis (eg, splenic torsion) • Neoplasia • Pancreatitis • Trauma	• Anaerobic bacteria • Fungi • Products of gram-negative bacteria • Products of gram-positive bacteria • Protozoa • Viruses



Septický SIRS

- Diseminovaná mikrobiální infekce
- 50 % - grampozitivní bakterie, 30 % - gramnegativní bakterie, 5 % - polymikrobiální infekty, 5 % kvasinky a plísně a 1 % anaeroby
- 1/3 postižených umírá

Primární SIRS

Sekundární SIRS

Distinctions Between SIRS & Sepsis

SIRS	Clinical manifestation of systemic inflammation, which results from either: • Infectious insult (septic SIRS) • Noninfectious insult (nonseptic SIRS)
SEPSIS	Clinical manifestation of SIRS, secondary to an underlying pathogenic organism
SEVERE SEPSIS	Sepsis—with associated SIRS—with 1 or more of the following: • Arterial hypotension • Organ dysfunction • Hypoperfusion; abnormalities suggestive of hypoperfusion may include hyperlactatemia and oliguria
SEPTIC SHOCK	Despite adequate intravascular fluid resuscitation, sepsis-associated: • Acute circulatory failure • Persistent arterial hypotension
MODS	Physiologic derangements of at least 2 major organ systems associated with SIRS (see Table 4)

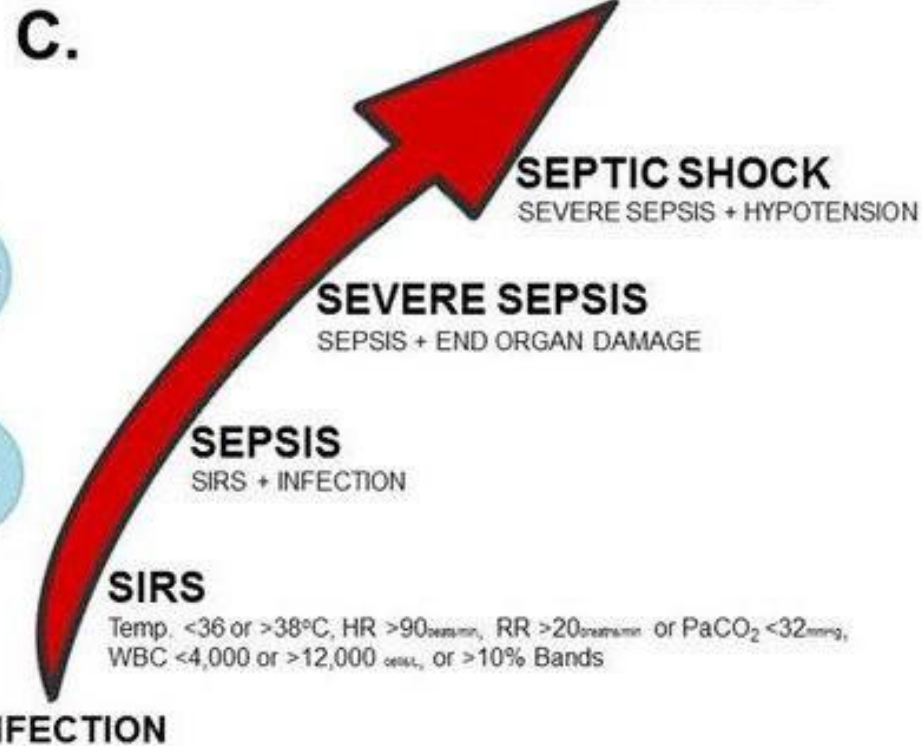
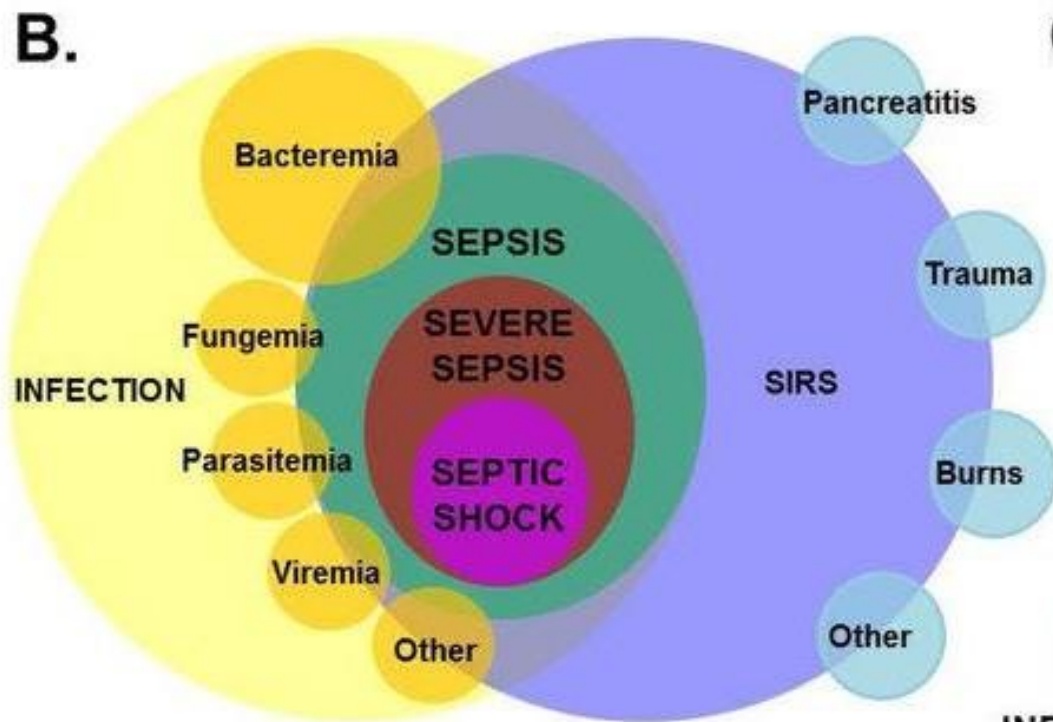
MODS = multiple organ dysfunction syndrome

A.

$$\text{INFECTION} + \text{SIRS} = \text{SEPSIS}$$

INFECTION is illustrated with icons of a virus, a bacterium, and a parasite.

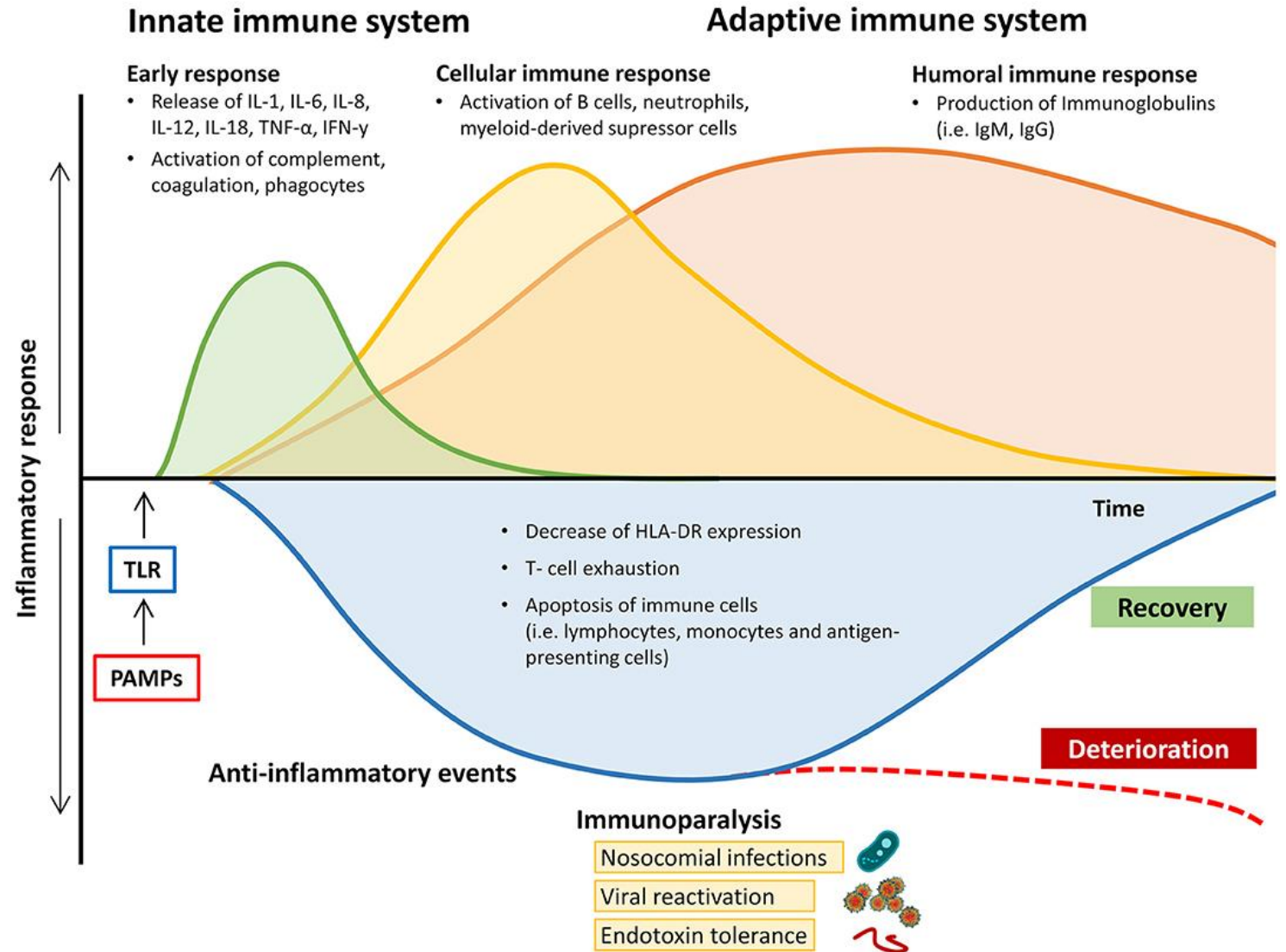
SIRS is defined as: Systemic Inflammatory Response Syndrome

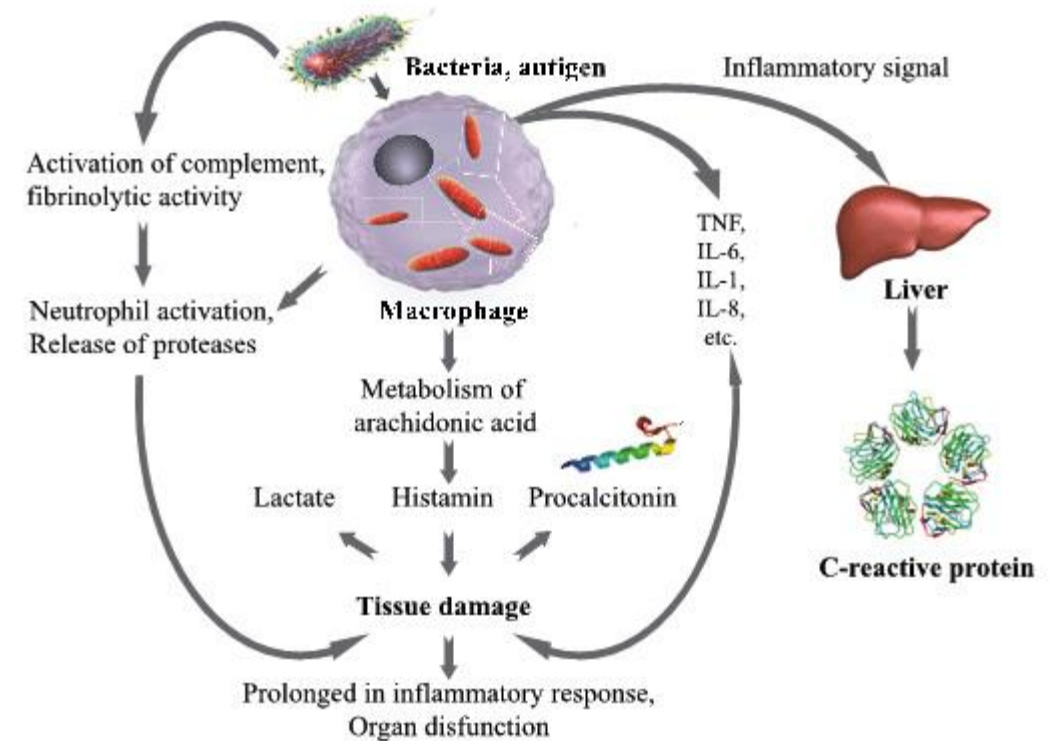
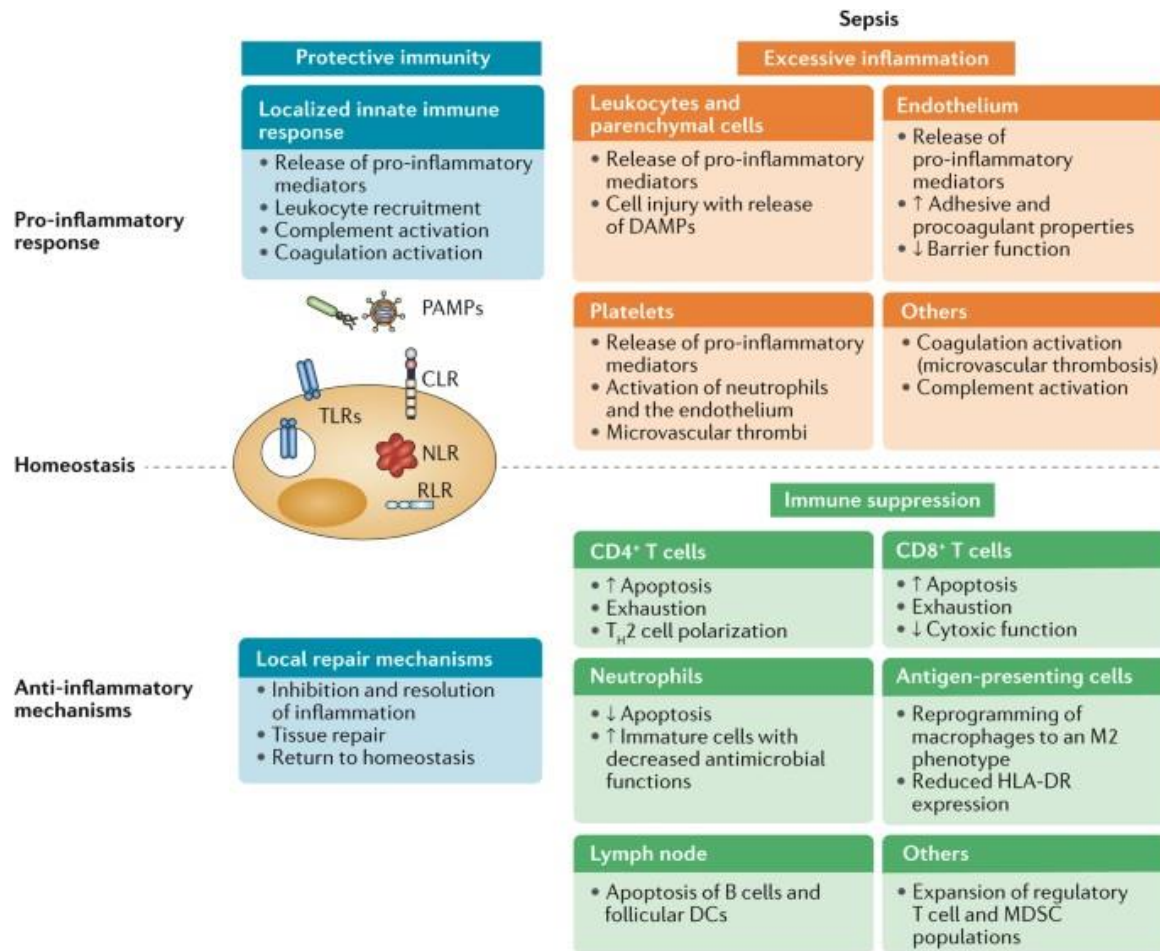


Sepse

Na rozdíl od nekomplikované a lokalizované infekce je sepsa mnohostranným narušením jemně vyladěné imunologické rovnováhy zánětu a protizánětlivých faktorů.

Upregulace pro- a protizánětlivých drah vede k celosystémovému uvolňování cytokinů, mediátorů a molekul souvisejících s patogeny, což vede k aktivaci koagulačních a komplementových kaskád.





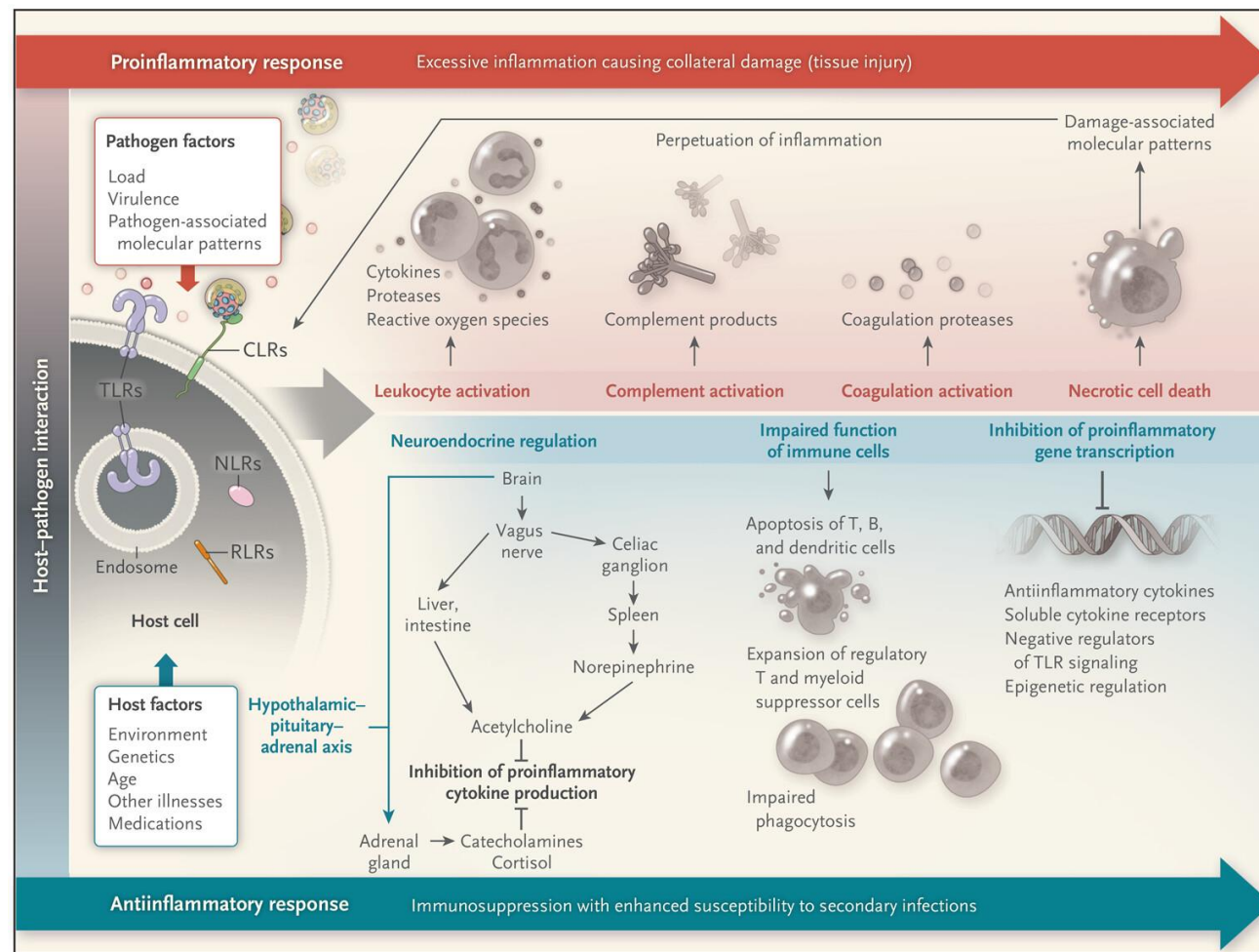
Odpověď po interakci s patogeny

Charakterizováno jak

- prozánětlivými odpověďmi (nahore na panelu, v červené), tak
- imunosupresivními protizánětlivými odpověďmi (dole na panelu, v modré).

Směr, rozsah a trvání těchto reakcí jsou určovány jak faktory hostitele (např. genetické charakteristiky, věk, související onemocnění a léky), tak faktory patogenu (např. mikrobiální zátěž a virulence).

Důsledkem přehnané zánětlivé reakce je poškození tkání a nekróza buněk, což vede k uvolnění DAMPs, které podporují zánět tím, že působí na stejné receptory PRR, které jsou aktivovány patogeny.

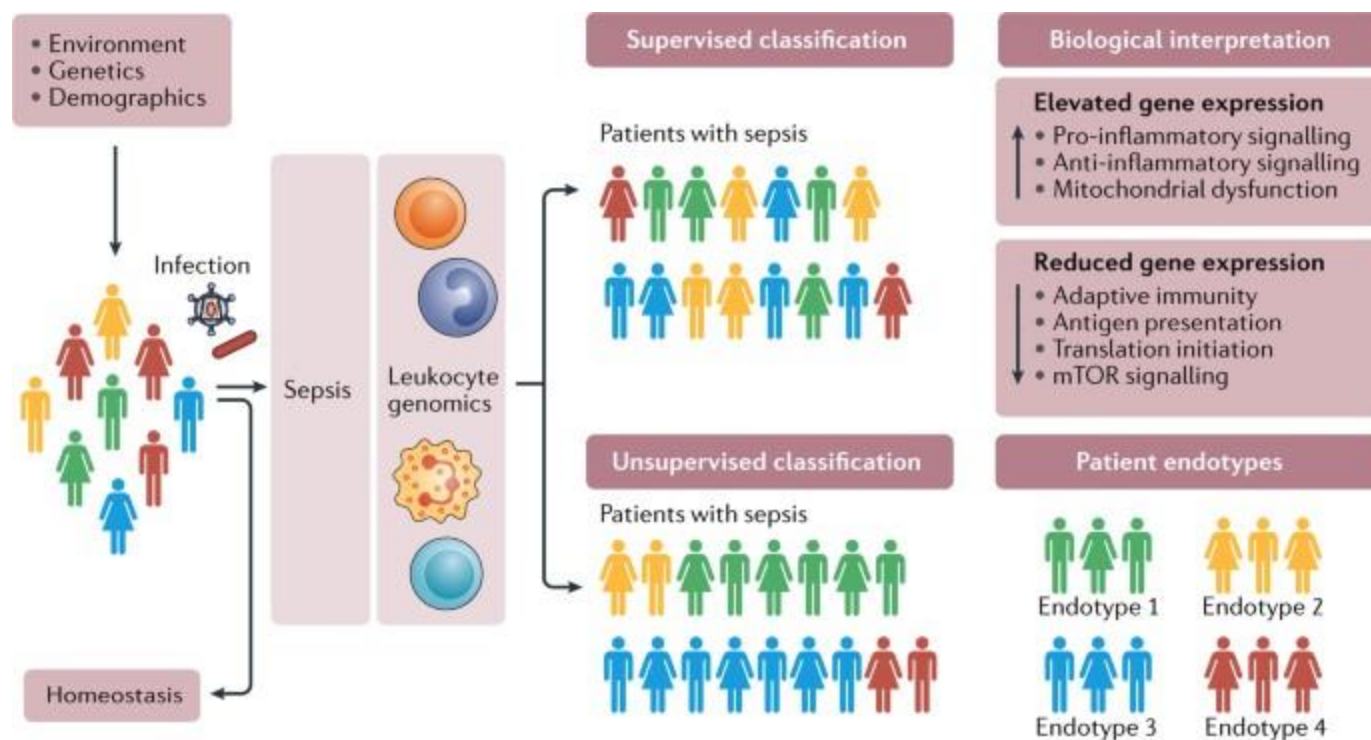


Genomický podklad

Transkriptomy leukocytů – exprese 70–80 % měřených RNA transkriptů v těchto buňkách je výrazně změněná ve srovnání se zdravými buňkami.

Byly identifikovány změny genové exprese, které zahrnují **zvýšenou** exprese genů zapojených do prozánětlivých, protizánětlivých a mitochondriálních drah, a **sníženou** expresi genů, které mají funkce v adaptivní imunitě, prezentaci antigenů, iniciaci translace a signalizaci mTOR.

Velká část heterogenity v odpovědi hostitele zůstává nevysvětlena!

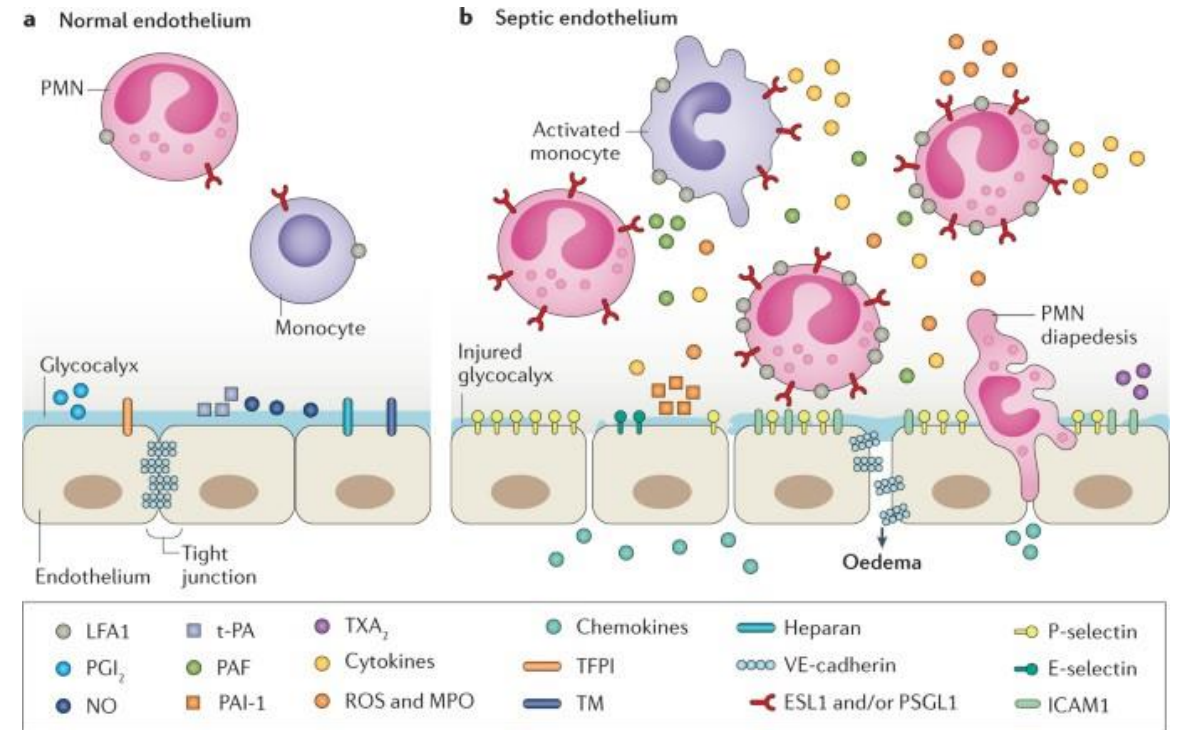


Nature Reviews | Immunology

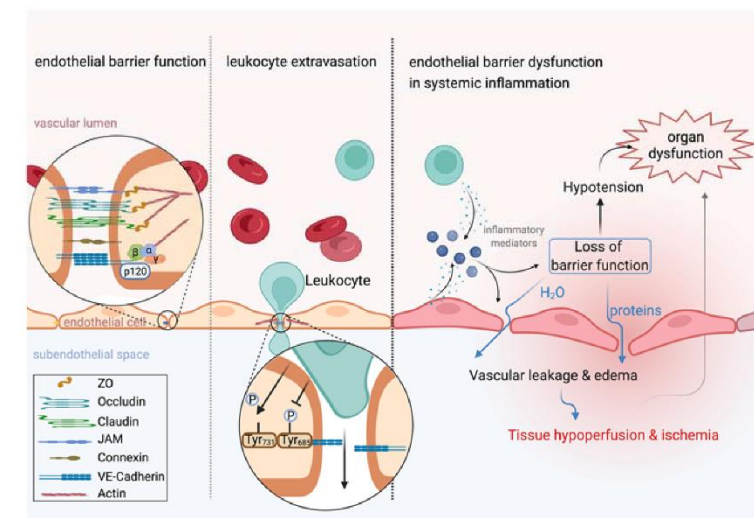
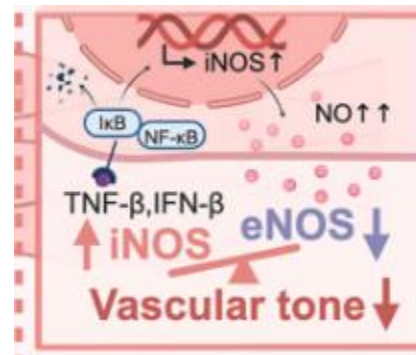
Endoteliální bariéra

Porucha endotelové bariéry je základní patofyziologický proces, který nastává brzy při sepsi a zejména septickém šoku.

Regulace genu iNOS je zvýšená a nadměrná produkce NO vede ke snížení vaskulárního tonu, ...



Nature Reviews | Disease Primers



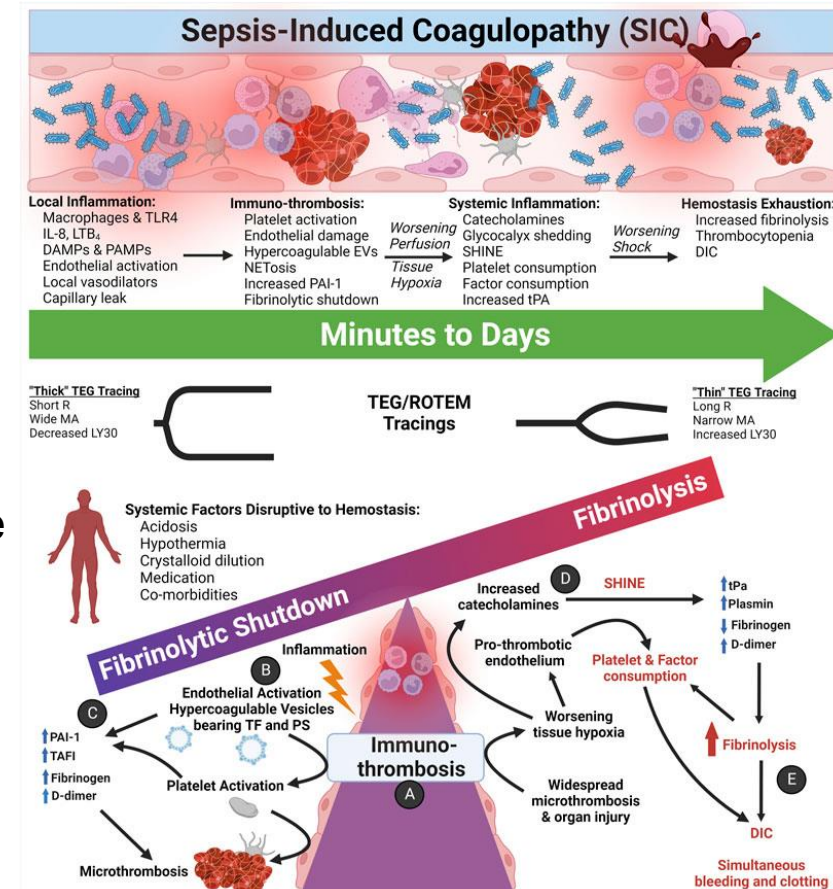
MUNI
MED

Sepsí indukovaná koagulopatie

- Sepsa je spojena s koagulopatií, která je významnou komplikací a přispívá k rozvoji orgánové dysfunkce.
- Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (ISTH) - "získaný syndrom charakterizovaný intravaskulární aktivací koagulace se ztrátou lokalizace vyplývající z různých příčin. Může pocházet z mikrovaskulatury a způsobit její poškození, které, pokud je dostatečně závažné, může způsobit orgánovou dysfunkci.,,
- systémová aktivace koagulace s potlačenou fibrinolýzou, která vede k orgánové dysfunkci v kombinaci se systémovým zánětem

Poškození endotelu může být rozhodující pro průběh onemocnění

- buňky ztrácí antikoagulační funkci a podporují koagulaci sníženou expresí trombomodulinu a heparan sulfátu na buněčném povrchu a
- zvyšují expresí tkáňového faktoru (TF)
- pro-inflammatory serine protease thrombin activates the G-protein coupled protease-activated receptor-1 of endothelial cells, enhancing endothelial responses such as hyperpermeability, adhesion molecule expression, and cytokine production

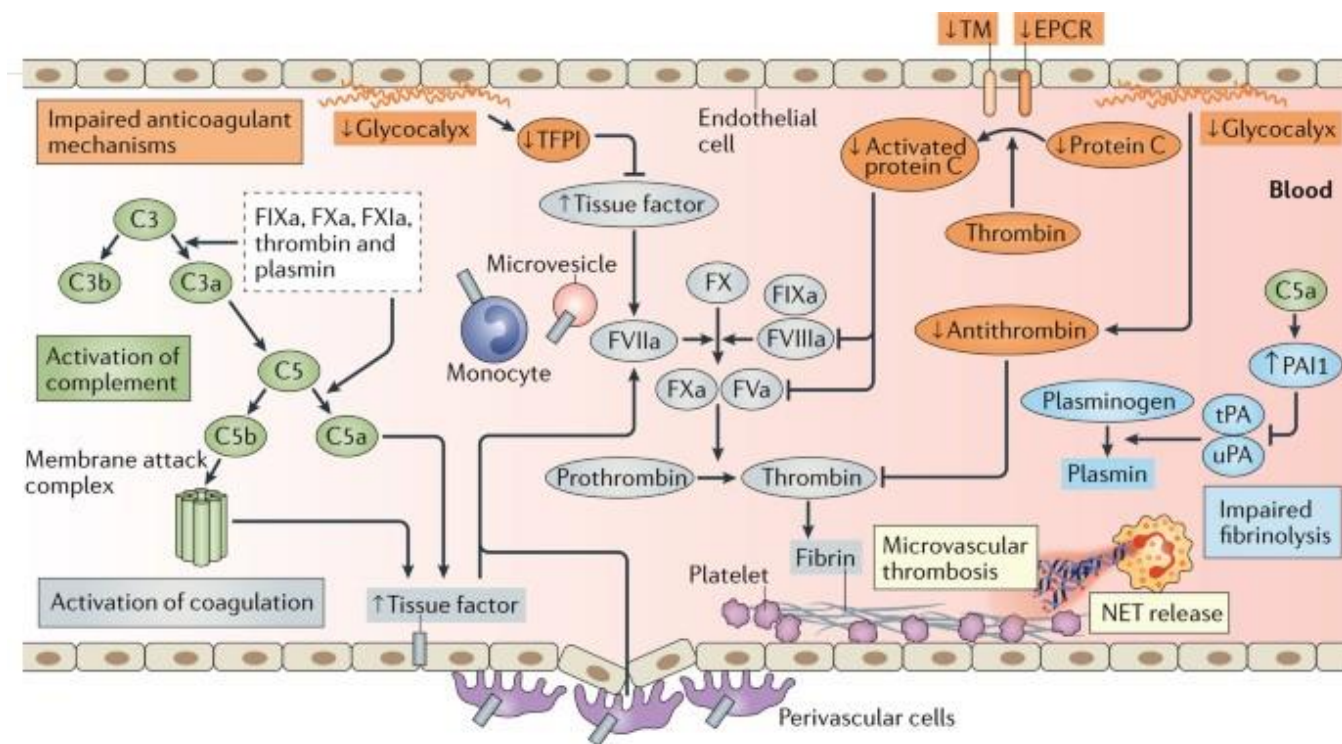


Front. Physiol., 27 February 2023

Sepse a prokoagulační stav

Sepse vede k celkovému prokoagulačnímu stavu v mikrocirkulaci alespoň třemi mechanismy:

1. Tvorba trombinu zprostředkovaná tkáňovým faktorem (šedá),
2. Dysfunkce endogenních antikoagulačních mechanismů (oranžová),
3. narušené odstraňování fibrinu kvůli potlačení fibrinolytického systému (modrá) zvýšenými hladinami inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 (PAI1), který inhibuje aktivitu tkáňového aktivátoru plasminogenu (tPA) a urokinázového aktivátoru plasminogenu (uPA).
4. Koagulace a fibrinolýza úzce spolupracuje s komplementovým systémem (zelená).
5. Fibroblasty, pericyty a epiteliální buňky exprimují tkáňový faktor při zánětu vyvolaném poškozením cév.
6. Dále je tento proces usnadněn neutrofilními extracelulárními trapy (NETs) uvolněnými ze smrti neutrofilů.



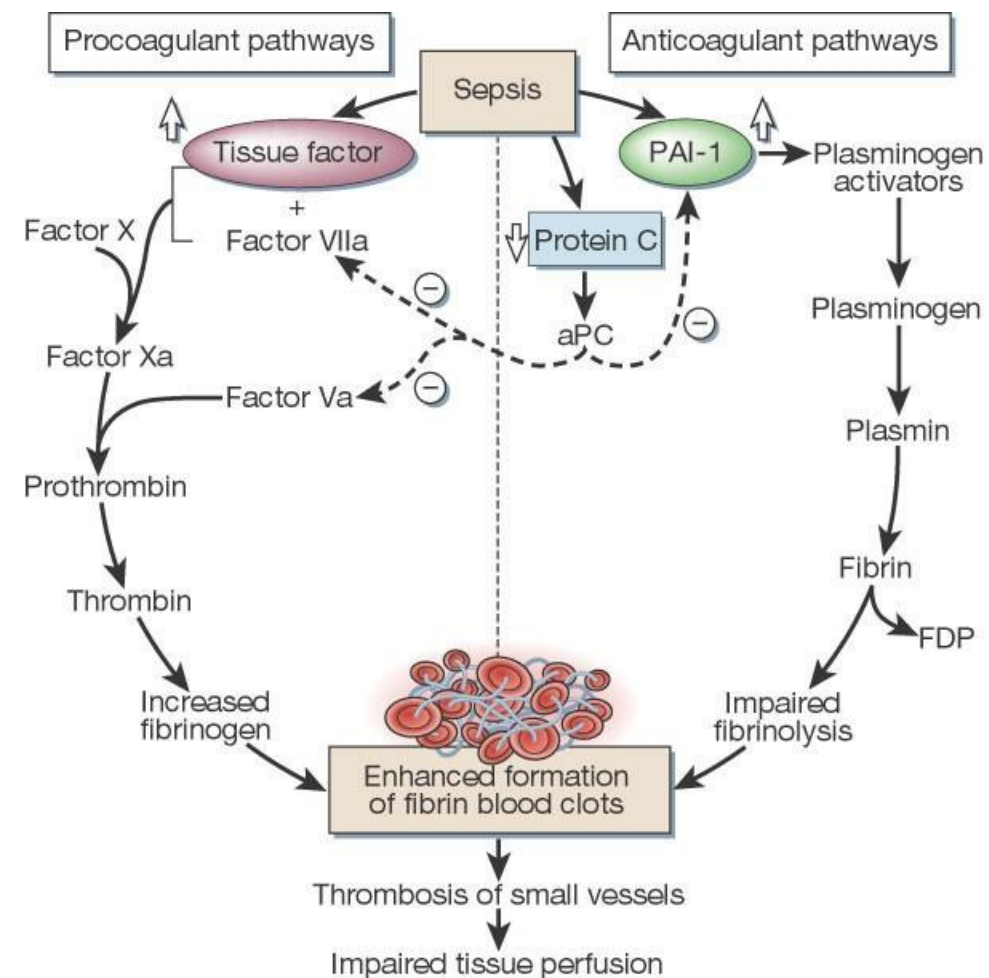
Nature Reviews | Immunology

Nature Reviews Immunology volume 17, pages407–420 (2017)

Anticoagulační dráhy a sepse

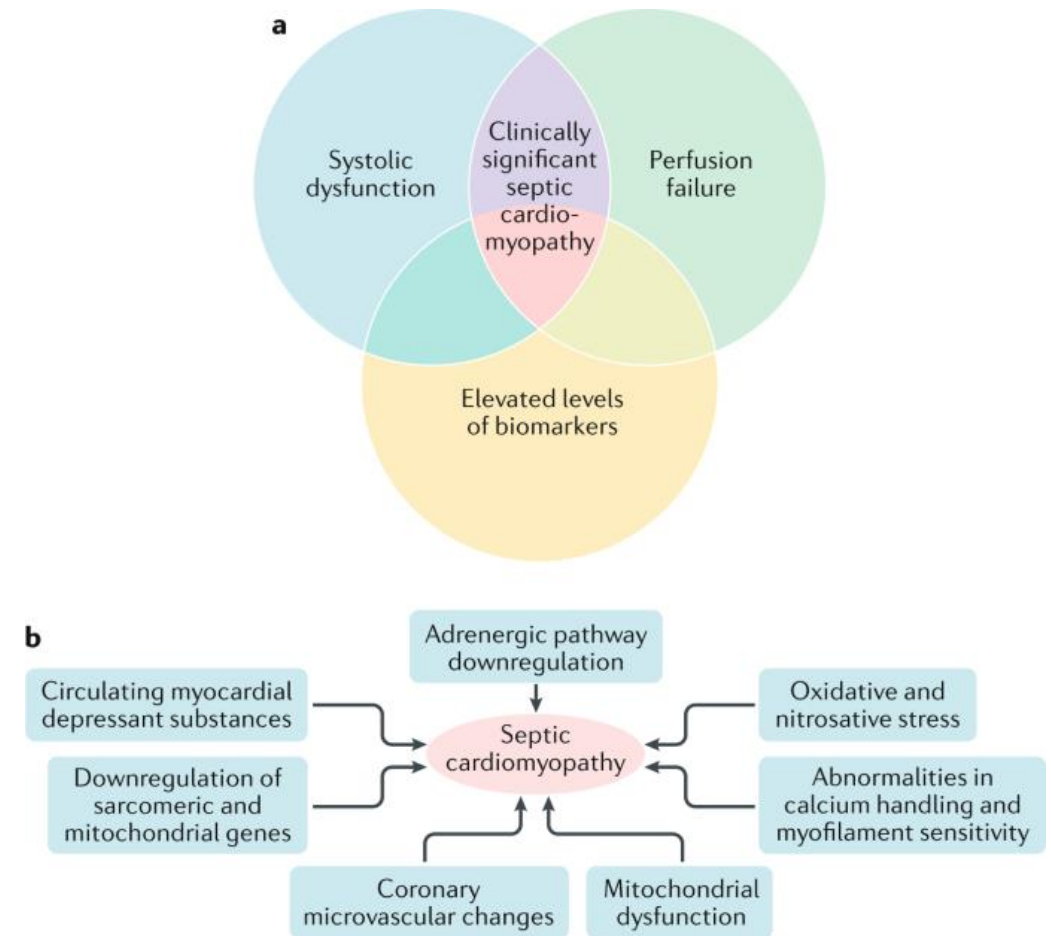
Tendence k trombóze během sepse je zvyšována současně oslabenou aktivitou tří hlavních antikoagulačních cest:

- **Antitrombin** je hlavní inhibitor trombinu a FXa,
- **Inhibitor tkáňového faktoru** (TFPI) je hlavní inhibitor komplexu tkáňového faktoru–FVIIa. Antikoagulační vlastnosti antitrombinu a TFPI jsou podporovány glykokalyxem, což je vrstva glykoproteinů a polysacharidů, která pokrývá endotel. Během sepse je kontinuita endotelového glykokalyxu narušena, což zvyšuje vaskulární permeabilitu a poškozuje funkci antitrombinu a TFPI.
- Systém **proteinu C** je narušen v důsledku několika faktorů, nejvýznamněji sníženou syntézou proteinu C játry, zvýšenou spotřebou proteinu C a narušenou aktivací proteinu C v důsledku snížené exprese TM na endotelových buňkách.



Sepsí indukovaná kardiomyopatie (SIC)

- kardiovaskulární abnormality během sepse - známé již více než 50 let
- vnitřní a reverzibilní systolická a diastolická dysfunkce levé i pravé strany srdce vyvolaná sepsí
- potenciální reverzibilita pozorovaná v mnoha studiích
- Makroskopické i mikroskopické nálezy myokarditidy byly zaznamenány při pitvě, zatímco byl pozorován důkaz neischemického srdečního poškození kompatibilního se zánětem nebo tkáňovou acidózou

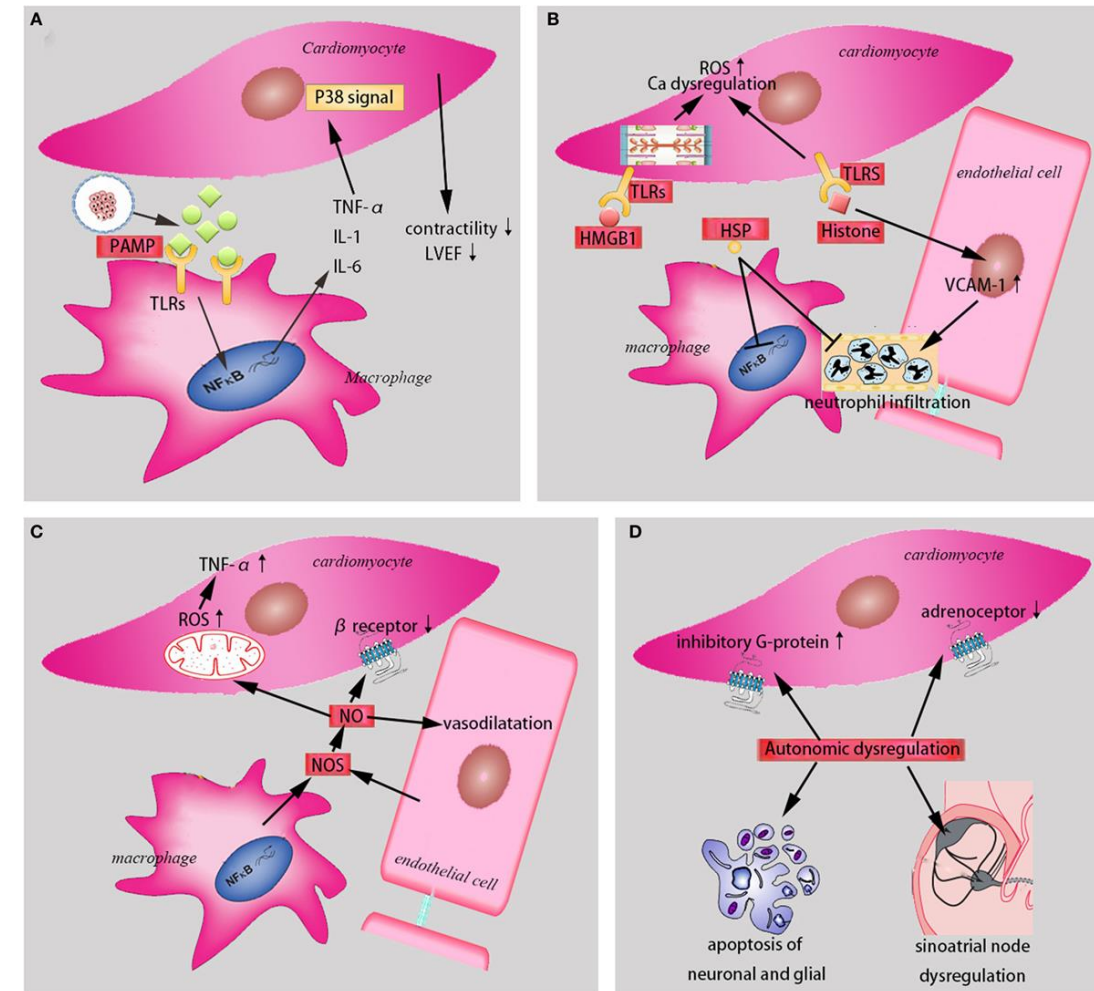


Hollenberg, S.M., Singer, M. *Nat Rev Cardiol* **18**, 424–434 (2021).

Patofyziologie SIC

Přispívá řada cirkulujících faktorů

- zahrnují jak molekulární vzory spojené s patogeny (PAMP), jako je lipopolysacharid (LPS), tak molekulární vzory související s nebezpečím hostitele (DAMP)
- Mezi tyto endogenní signály nebezpečí patří cytokiny, proteiny tepelného šoku, high-mobility group box 1, histony, aktivované složky komplementu a mitochondriální DNA.
- interakce široké škály signálních cest namísto jednotlivého faktoru

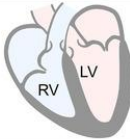
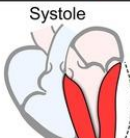
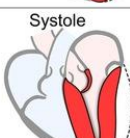
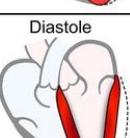
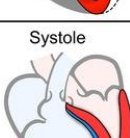


Mitochondrie

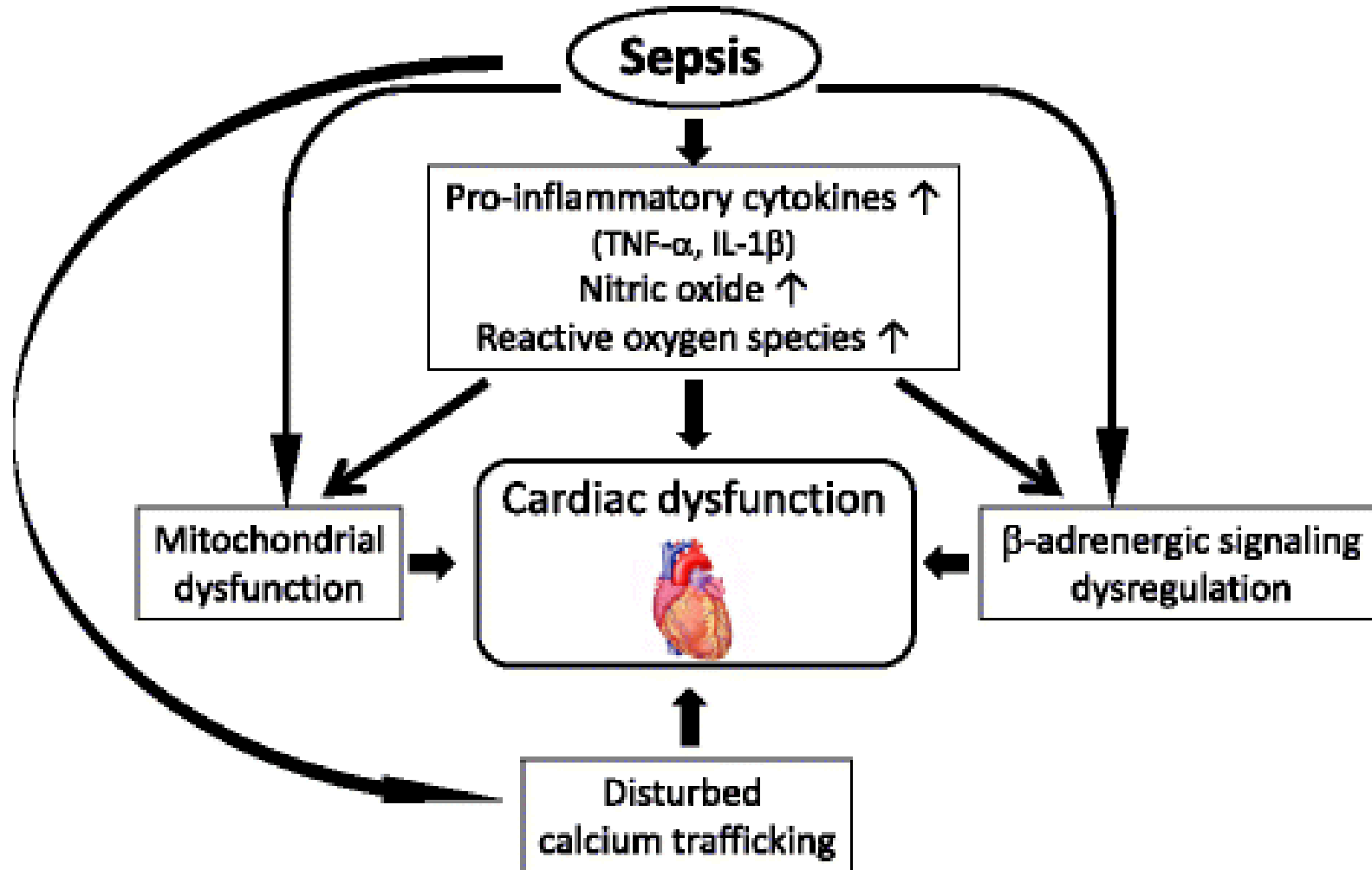
- Kromě své role v produkci ATP hrají mitochondrie také zásadní roli v mnoha dalších buněčných funkcích

Homeostáza vápníku,
metabolismus hormonů,
termoregulace,
tvorba reaktivních forem kyslíku a dusíku,
buněčná signalizace,
klíčové regulátory apoptózy a buněčné smrti.

- Mitochondriální dysfunkce a bioenergetické selhání jsou tak stále více uznávány jako ústřední bod patofyziologie mnoha kardiovaskulárních onemocnění.
- Tato zjištění naznačují klíčovou roli jak buněčného bioenergetického deficitu, tak konkrétněji mitochondriální dysfunkce a metabolického vypnutí v patogenezi orgánového selhání vyvolaného sepsí.

Function	Pathophysiology	EF	CO
Normal systolic function			
LV systolic dysfunction	 - Reduced LV contractility and increased LVESV - EF may appear normal if low afterload (hypovolemia/low SVR) - LV dilation may occur	↓/-	↓
LV hyperdynamic function	 - Hyperdynamic contractility of LV - Pseudohypertrophy of the LV wall may be seen - If normal preload, CO is elevated - May indicate hypovolemia - Reduced LVESV	↑	↑/↓
	 Dynamic LVOT obstruction: - Anterior movement of mitral valve against interventricular septum due to high flow obstructs outflow from LV - Can lead to severely reduced CO	↑	↓
LV diastolic dysfunction	 - Impaired relaxation of ventricle reduces filling leading to decreased CO - Reduced LVEDV	↓/-	↓
RV dysfunction	 - Reduced contractility of RV, increased RV ESV - Due to ventricular interdependence, RV dilation reduces LV filling - Reduced LVEDV and reduced CO - May occur concomitantly with LV systolic or diastolic dysfunction	↑/↓	↓

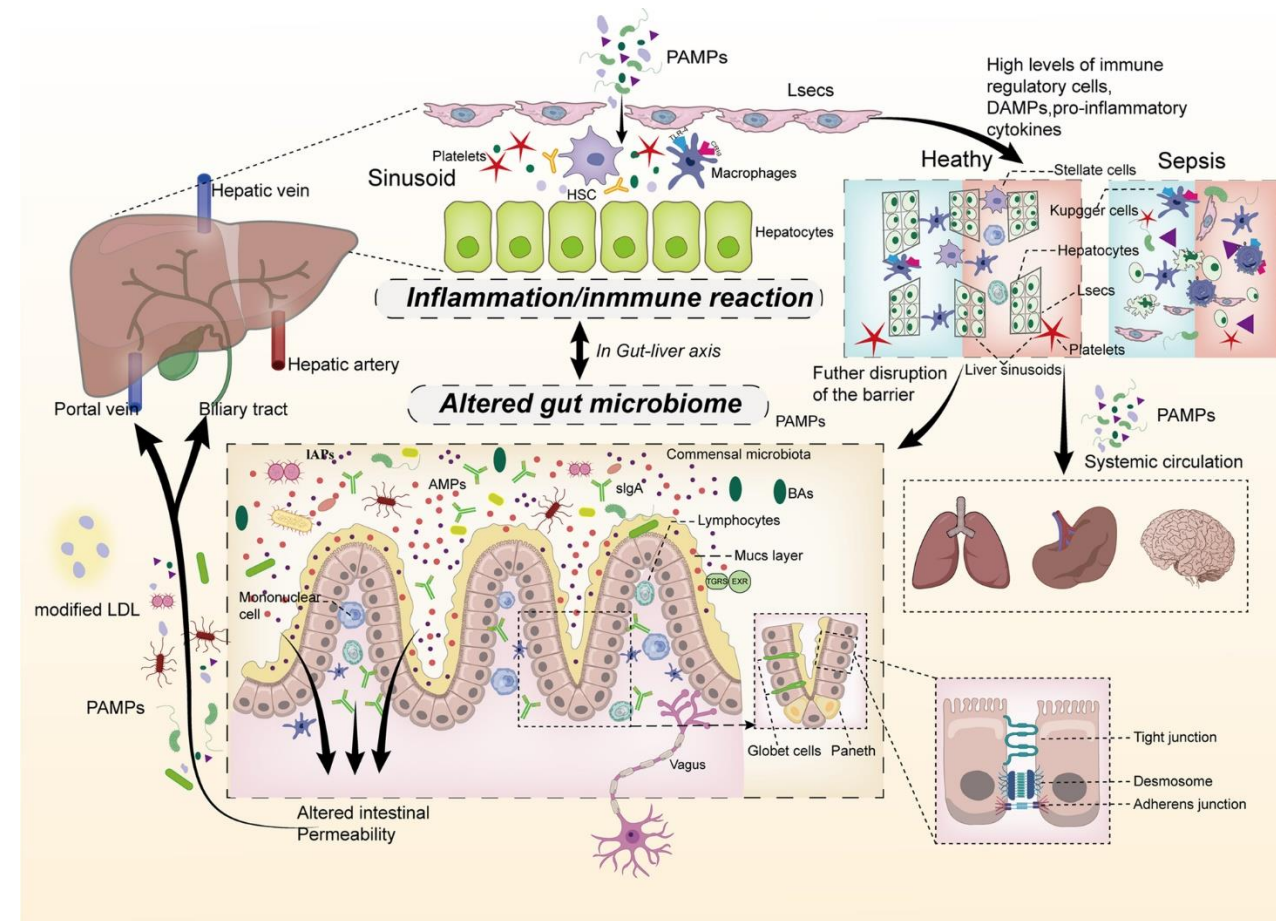
Sepsis a dysfunkce srdce - srnutí



Vícefaktorové modely - střevo

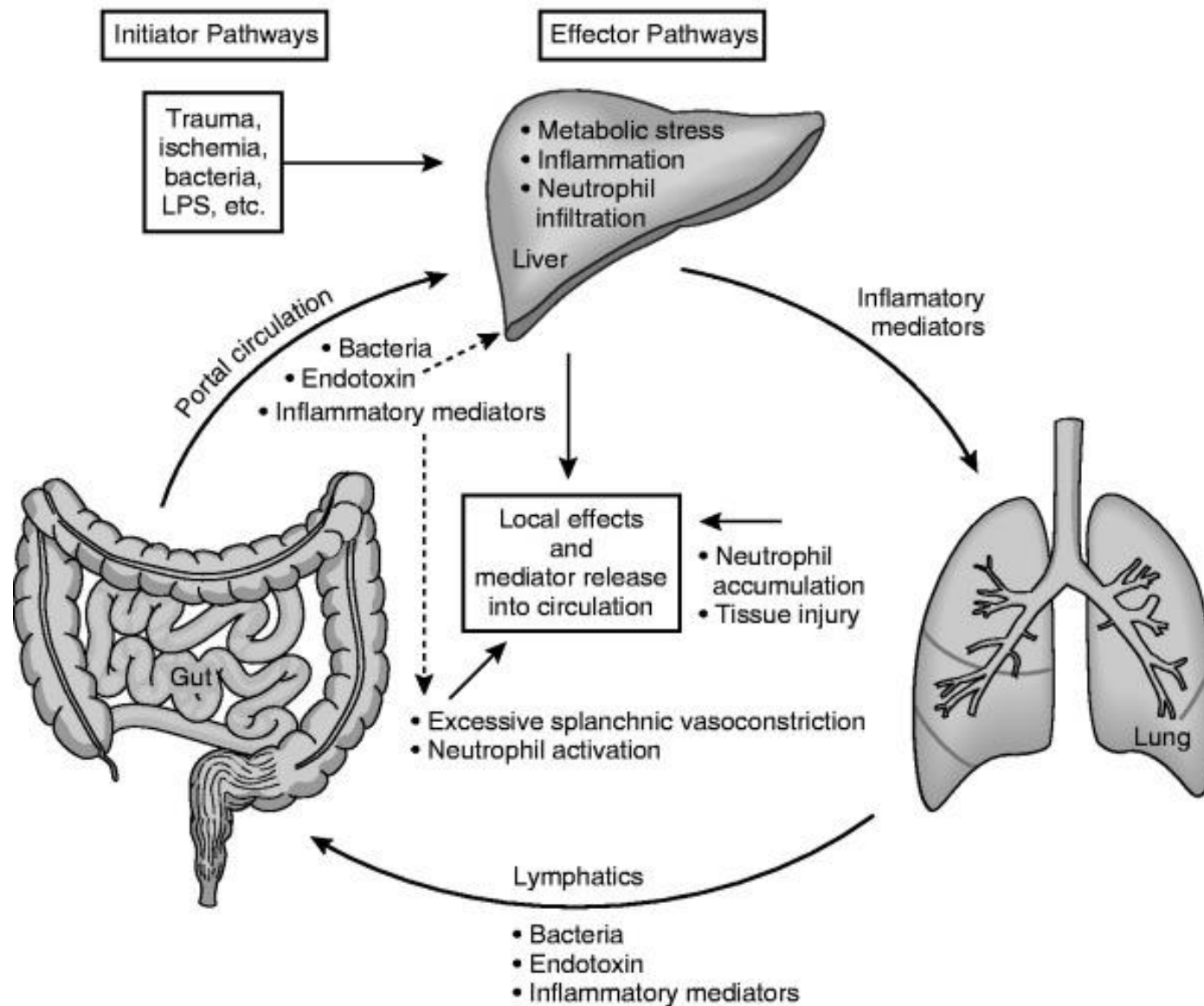
Osa střevo-játra-plíce

- K iniciaci zánětlivého stavu může dojít v kterémkoli z těchto orgánů po traumatu nebo šoku.
- Střevo může propouštět zánětlivé mediátory do portálního oběhu, což způsobuje reakci v játrech.
- Zánětlivé mediátory pak putují v jaterní žíle do dolní duté žíly a do plic.
- Plíce se mohou poranit a samy uvolnit zánětlivé látky, které systémově putují do vzdálených orgánů (včetně střev).



Zhang, X., Liu, H., Hashimoto, K. et al. *Crit Care* 26, 213 (2022).

PROPOSED EVENTS IN MULTIORGAN FAILURE

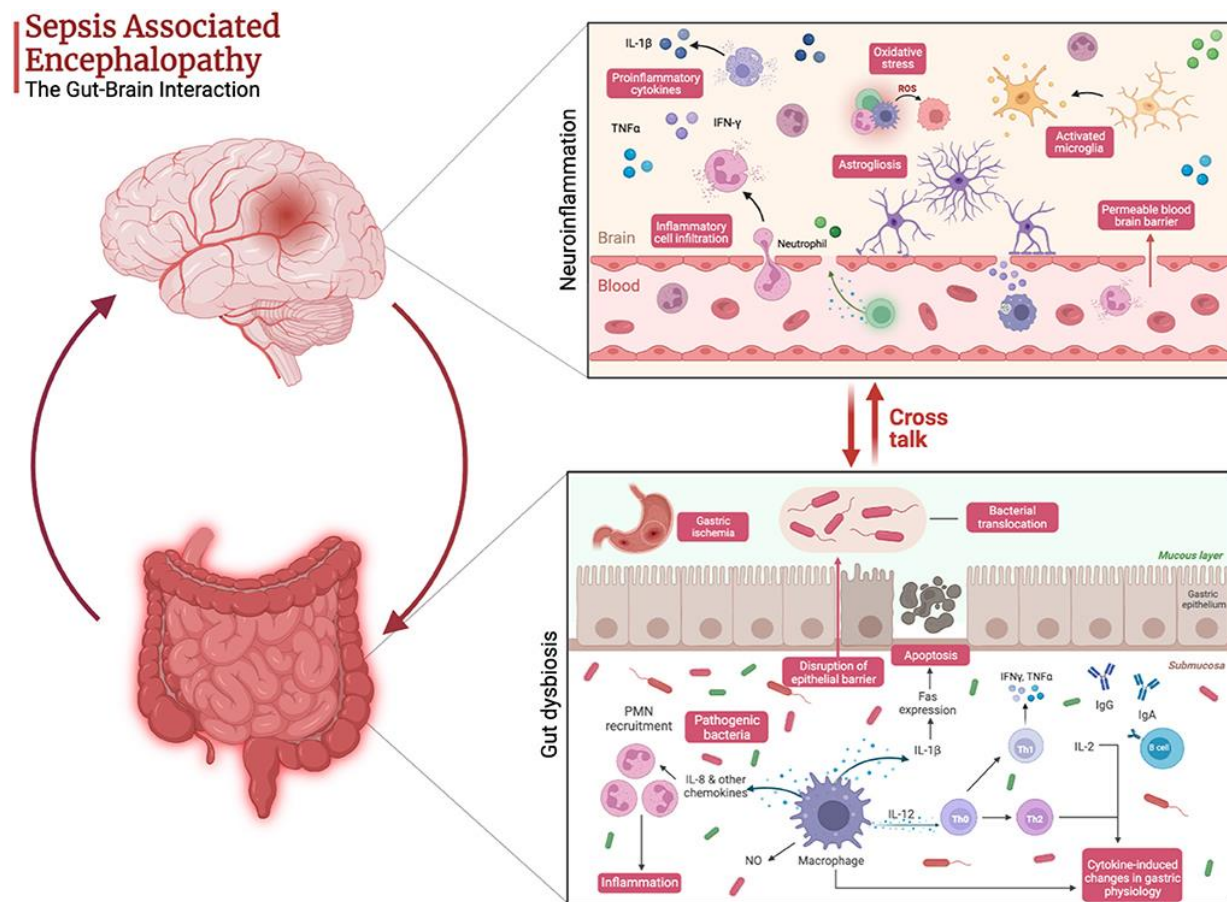


LPS, Lipopolysaccharide.

Gut-liver-lung axis in response to shock and hemorrhage *Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, Ward PA: J Trauma 51:408, 2001.*

Se sepsí asociovaná encefalopatie

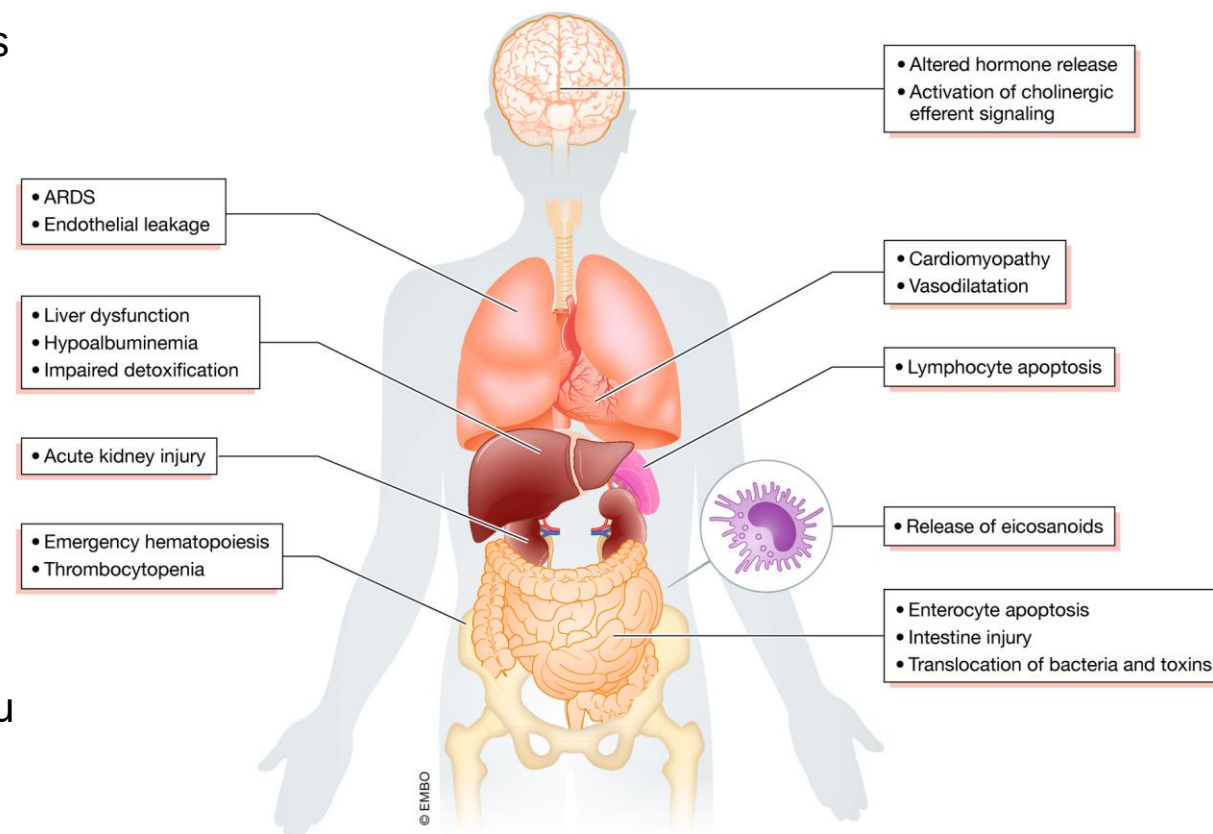
- je definována jako difúzní cerebrální dysfunkce, která vzniká v důsledku systémové odpovědi na infekci, přičemž neexistují klinické nebo laboratorní důkazy o infekci mozku nebo jiných příčinách encefalopatie.
- Projevuje se od mírného deliria a změn řeči až po koma.
 - Systémový a centrální zánět,
 - permeabilizace hematoencefalické bariéry (BBB),
 - ischemie sekundární k systémové vazodilataci,
 - mitochondriální dysfunkce,
 - současné metabolické poruchy,
 - akumulace toxických neuropeptidů.



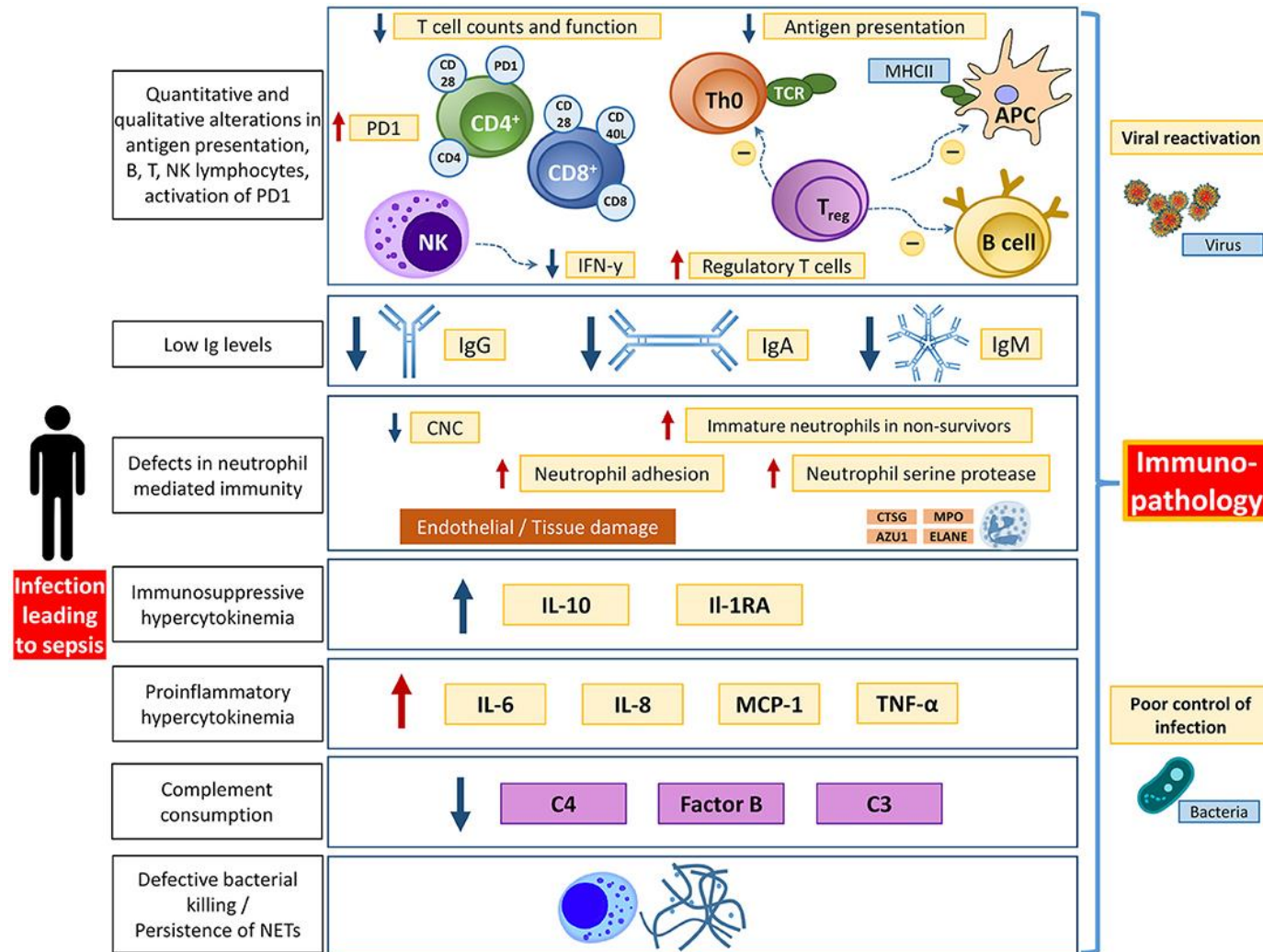
Shrnutí patofyziologie sepse

Při přímé aktivaci imunitních a endoteliálních buněk PAMPs dochází k masivnímu uvolnění zánětlivých mediátorů, které ovlivňují každý systém v těle.

- Aktivace CNS, která působí cholinergním protizánětlivými aktivitami a mění neuroendokrinní odpověď k regulaci reakce těla na infekci a zvýšení šancí na přežití.
- Kardiovaskulární dysfunkce hraje centrální roli v patogenezi sepse, přičemž hlavní roli mají vazoplegie, hypovolemie, poruchy mikrocirkulace a kardiomyopatie.
- Změněný endotel vede k rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS).
- Přímé účinky cytokinů a toxinů spolu s poklesem průtoku krve vedou k akutnímu poškození ledvin (AKI).
- Zánětlivá reakce a ischemie mění permeabilitu střevní bariéry, což umožňuje vstup bakterií a jejich metabolitů.
- Jak bakteriální produkty, tak zánětlivé mediátory ovlivňují progenitorové buňky v kostní dřeni.

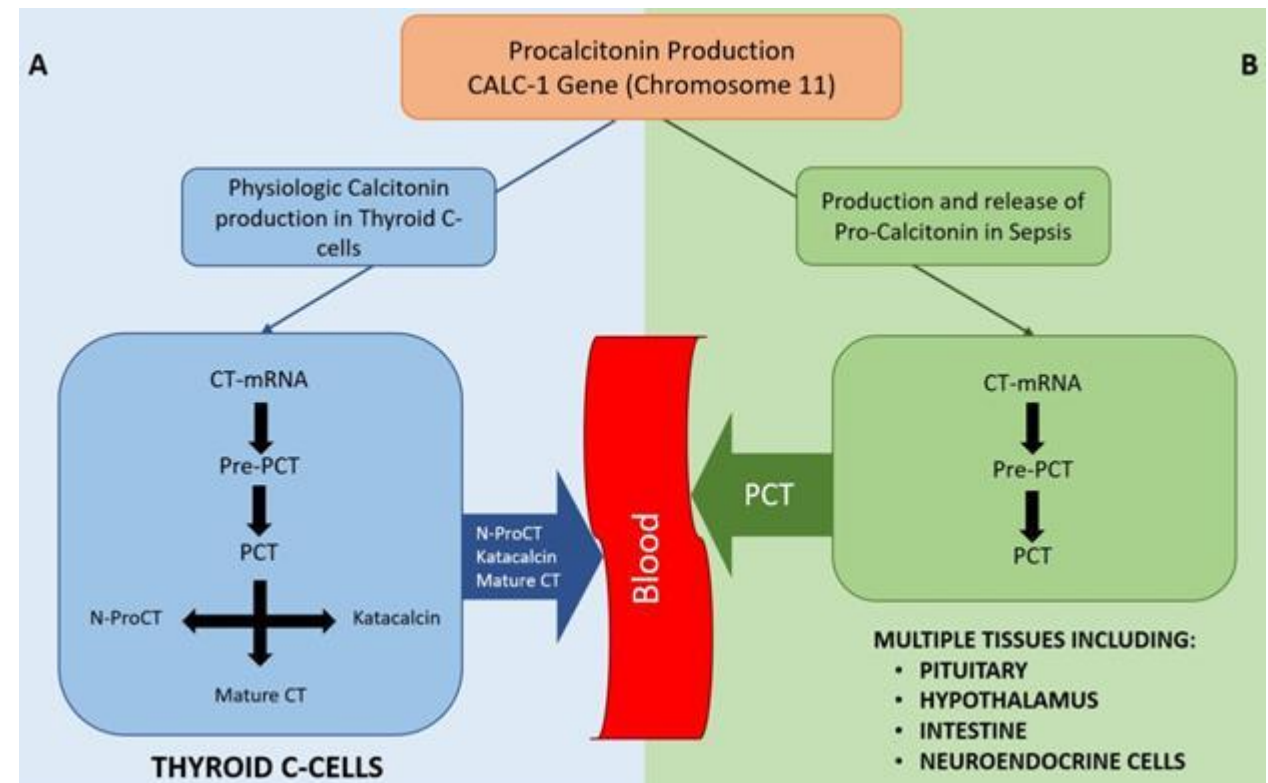
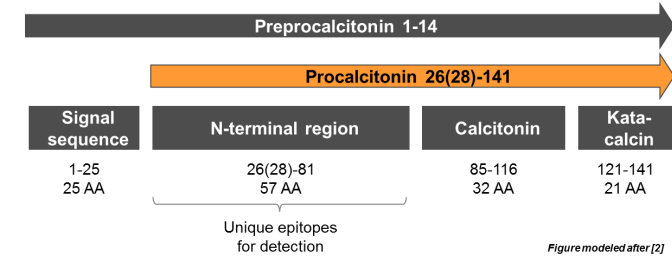


Různé aspekty imunologické dysfunkce

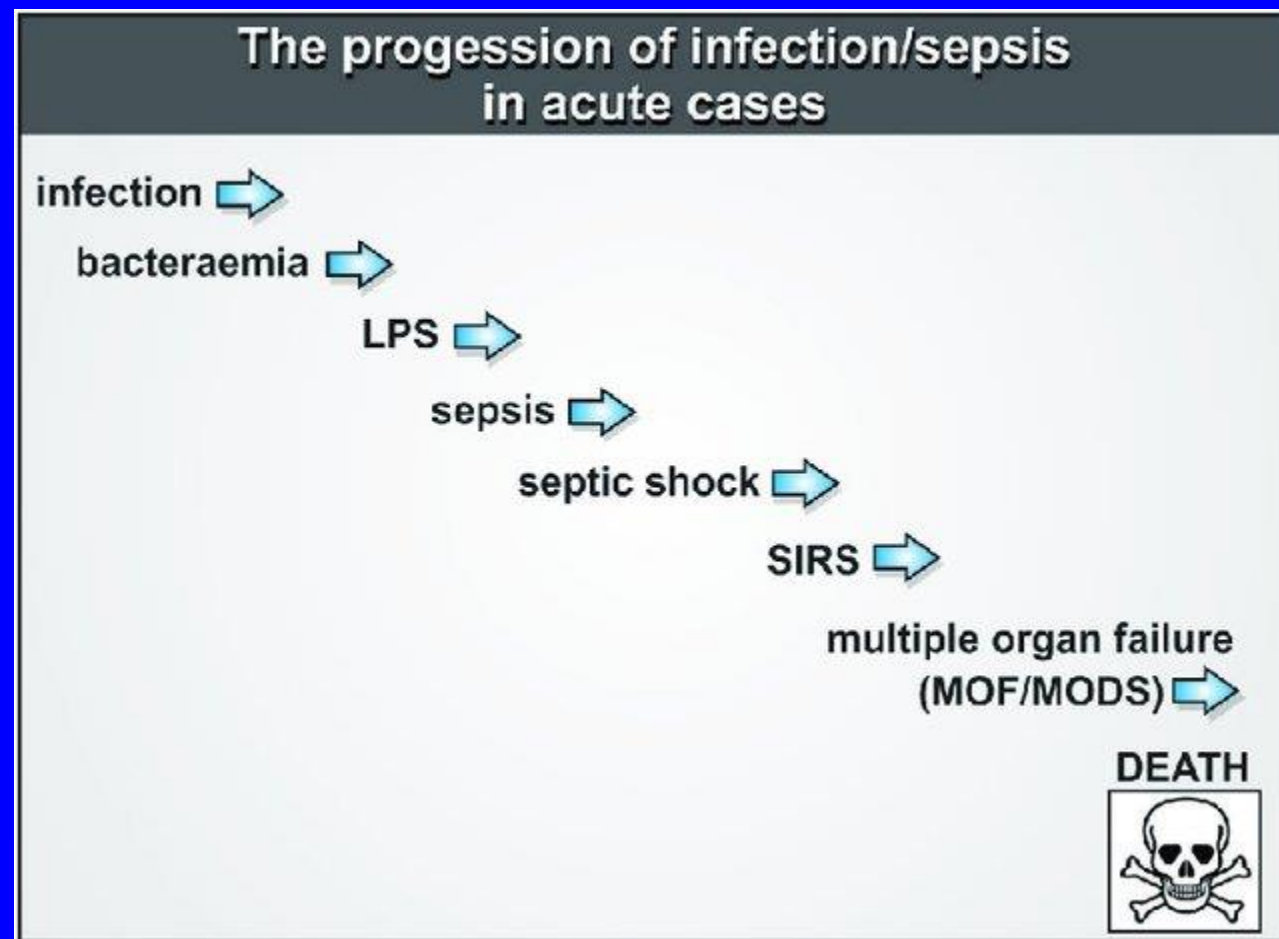


Procalcitonin: Slibný nástroj nebo jen další přeceňovaný test?

- PCT (procalcitonin) je produkován v C-buňkách štítné žlázy, kde je následně rozštěpen na N-terminální PCT, C-terminální katakalcin a aktivní kalcitonin. Za normálních fyziologických podmínek není PCT obvykle vylučován do krevního oběhu.
- Během sepse však různé tkáně mohou začít produkovat a vylučovat PCT, který zůstává v krevním oběhu nezměněn a není degradován, což ho činí užitečným biomarkerem pro detekci infekcí a zánětu spojeného se sepsí.



- Šok
- Refrakterní šok
- MODS



Šok - definice

- Těžká hypoperfúze tkání spojená se snížením dodávky kyslíku orgánům
- Přítomnost systémové hypotenze (z různých příčin)
- $P = Q \times R$
- $Q \sim CO = SV \times f$
- CO závisí na:
 - a) funkci srdce
 - b) žilním návratu ($\rightarrow$ preload) $\sim$ CO
- R – systémová rezistence (hl. arteriol) - afterload

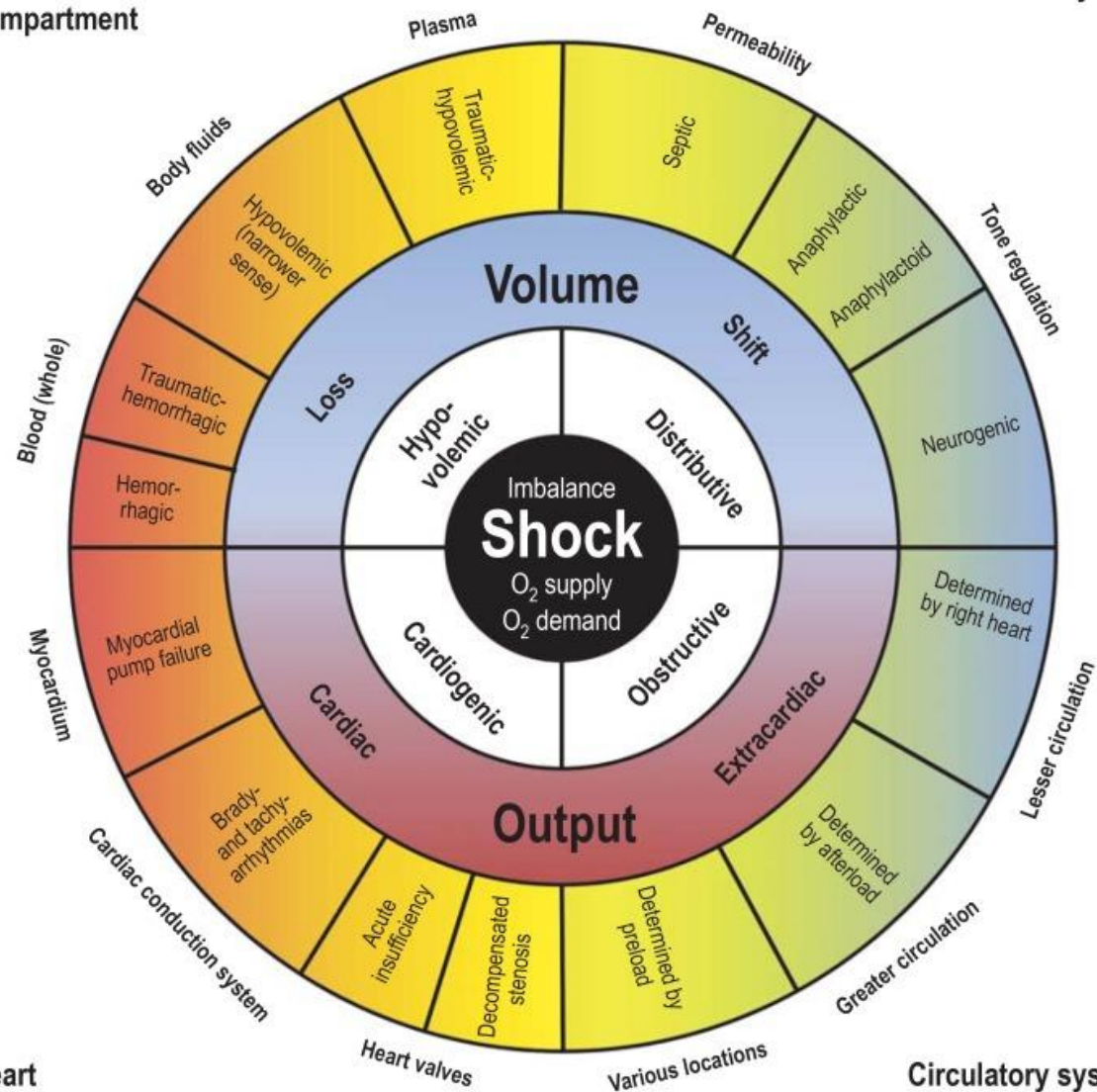
Kategorie šoku

Category	Hemodynamics	Causes
Hypovolemic	↓ preload ↑ SVR ↓ CO	Hemorrhage, GI losses, third spacing, burns
Distributive	↓ preload ↓ SVR ↑/↓ CO	Sepsis, anaphylaxis, neurogenic shock, pancreatitis
Cardiogenic	↑ preload ↑ SVR ↓ CO	Myocardial infarction, symptomatic bradycardia, valvular disease, heart blocks, end-stage heart failure
Obstructive	↓ preload ↑ SVR ↓ CO	Pulmonary embolism, tension pneumothorax, pericardial tamponade

Šok

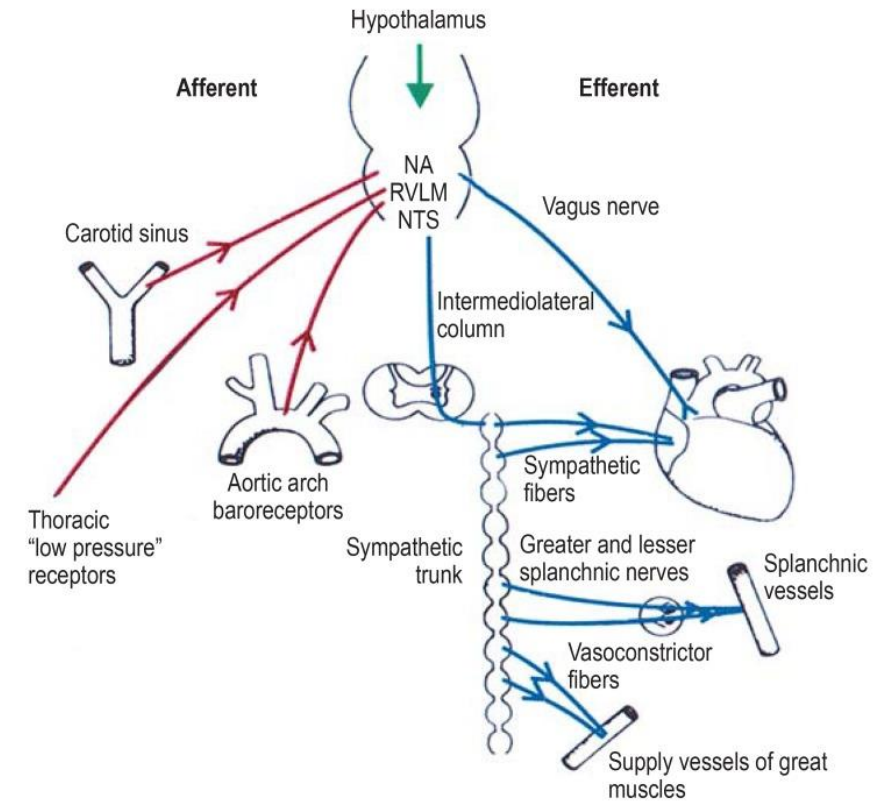
Blood and fluid compartment

Vascular system



Neurogenní šok – specialita

- stav nerovnováhy mezi sympatickou a parasympatickou regulací srdeční činnosti a hladké svaloviny cév. Dominantními příznaky jsou hluboká vazodilatace s relativní hypovolemií, zatímco objem krve zůstává nezměněn, alespoň zpočátku.
- Přímé poškození center pro regulaci krevního oběhu v důsledku komprese (poranění mozkového kmene), ischemie (např. trombózy bazilární tepny) nebo vlivu léků
- Změněné aferentně k oběhovému centru v prodloužené míše v důsledku strachu, stresu nebo bolesti nebo dysregulovaných vagových reflexů
- Přerušení sestupného spojení z bulbárních regulačních center do míchy; zejména u pacientů, kteří utrpěli trauma hrudní páteře (paraplegie).



[Dtsch Arztebl Int.](#) 2018 Nov; 115(45): 757–768.

Fáze šoku

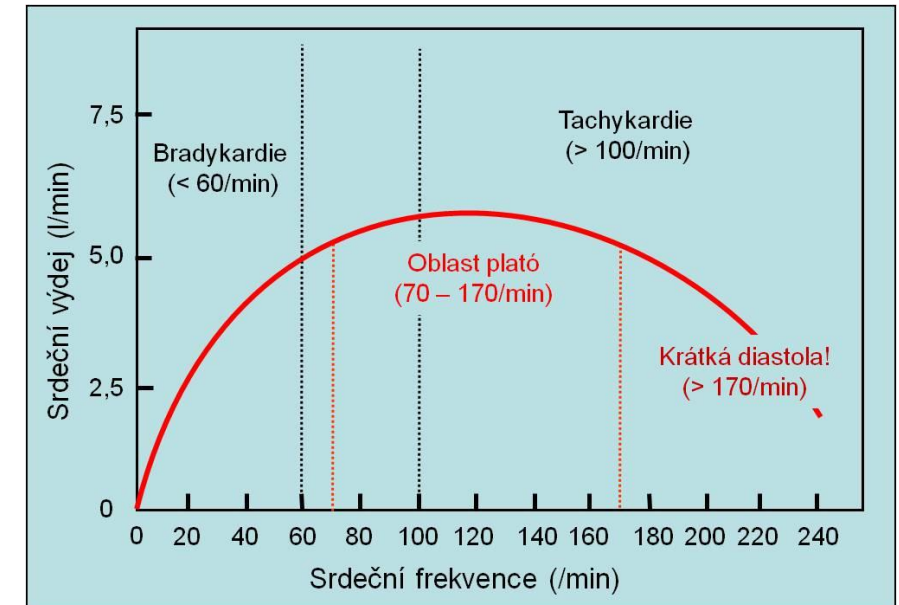
- Kompenzace iniciální příčiny
- Dekompenzace
- Refrakterní šok

Časná fáze

- V časném šoku dochází ke kompenzaci modulací srdečního výdeje a cévního tonu autonomním nervovým systémem.
- Karotické baroreceptory reagují na snížený krevní tlak spuštěním zvýšené signalizace sympatiku.
- Tato sympatická odpověď zprostředkovaná autonomním nervovým systémem vede ke zvýšení kontrakility a srdeční frekvence, čímž se zvyšuje srdeční výdej.

Kompenzační mechanismy a jejich limity

- Aktivace sympatiku (desítky sekund)
- Aktivace RAAS (cca hodina)
- Vasokonstrikce (je-li možná – ale vede ke snížené dodávce krve)
- Vasodilatace ve vybraných orgánech (zejm. myokard)
- Pozitivně inotropní účinek sympatiku na srdce (je-li možný) – ale za cenu vyšších nároků na myokard
- Zvýšení TF – ale při vysoké frekvenci CO klesá
- Udržení cirkulujícího volumu snížením diurézy – ale za cenu akutního renálního selhání
- Přesun tkání na anaerobní metabolismus – ale za cenu ↓ ATP a ↑ laktátu (acidóza)
- Zrychlené dýchání – ale narůstá relativní podíl mrtvého prostoru vlivem mělkého dýchání
- Posun saturační křivky hemoglobinu doprava (↑2,3-DPG)
- Hyperglykémie – ale utilizace Glc v periférii je snížena



Dekompenzace šoku

- ↓ TK
- ↓ diuréza
- Hypoperfúze mozku – zhoršení mentálních funkcí
- Akrocyanóza
- Tachypnoe
- „Zlatá hodinka“

Refrakterní šok

1) Vazodilatace ↔ hypoperfúze

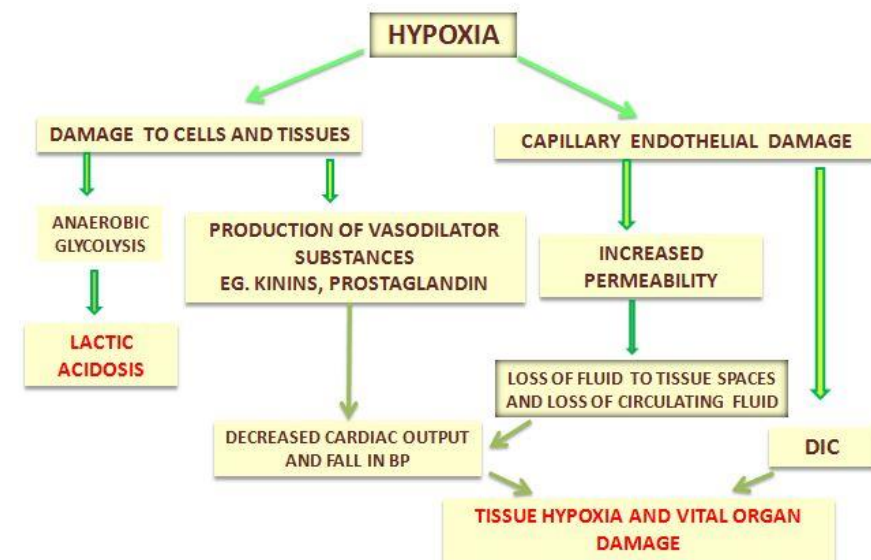
- Endoteliální buňky disponují dvěma izoformami syntázy oxidu dusnatého – konstitutivní (eNOS) a inducibilní (iNOS)
- Při trvající hypoxii endoteliálních buněk je vystupňována aktivita iNOS (primárně fyziologický mechanismus)
- Vzniklý NO tak prohlubuje hypotenzi
- Laktacidóza → hypotenze (laktát – prognostický faktor)

2) Hypoxie myokardu ↔ snížení kontraktility

- Snížení perfúze myokardu vede k ↓CO, což dále snižuje koronární průtok
- Myokard nebenefituje z posunu saturační křivky hemoglobinu – extrakce kyslíku z krve je už fyziologicky na maximu

3) Hypoperfúze mozku ↔ ↓aktivity sympatiku

- Snížení perfúze vazomotorického centra vede nejdříve k hyperaktivitě SNS, která je však vystřídána jeho útlumem
- To vede k ↓perfúze mozku



Potenciální patofyziologické mechanismy vedoucí k MODS

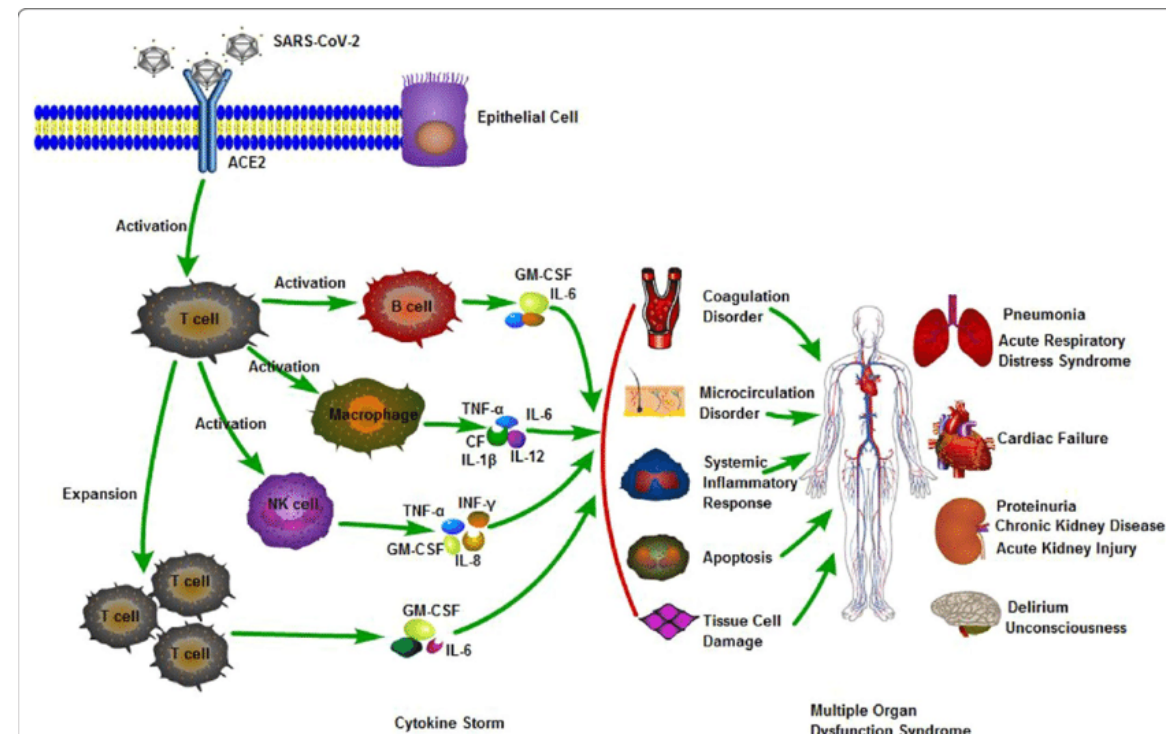
- Cirkulující imunitní/zánětlivé mediátory
- Primární buněčné poškození
- Mitochondriální poškození/down-regulace
- Nedostatečná perfuze tkání/orgánů

Hypoperfuzní

Ischemie/reperfuze

Mikroagregace a/nebo DIC

- Difuzní poškození endoteliálních buněk
- Cirkulující humorální faktory
- Proteinová kalorický deficit
- Translokace bakteriálních toxinů
- Nežádoucí účinek řízené léčby nebo léků



Definitions

- **Multiple Organ Dysfunction Syndrome “MODS”**

1991 Consensus conference of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM)

Dysfunction replaced failure to accentuate the reversible nature of the condition

- **Underlying concept**

Sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), acute respiratory distress syndrome (ARDS), and MODS are closely related phenomena

Definice syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a syndromu mnohočetné orgánové dysfunkce (MODS)

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi

Systémová zánětlivá odpověď na různé závažné klinické inzulty se projevuje dvěma nebo více z následujících stavů:

Teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ nebo $< 36^{\circ}\text{C}$

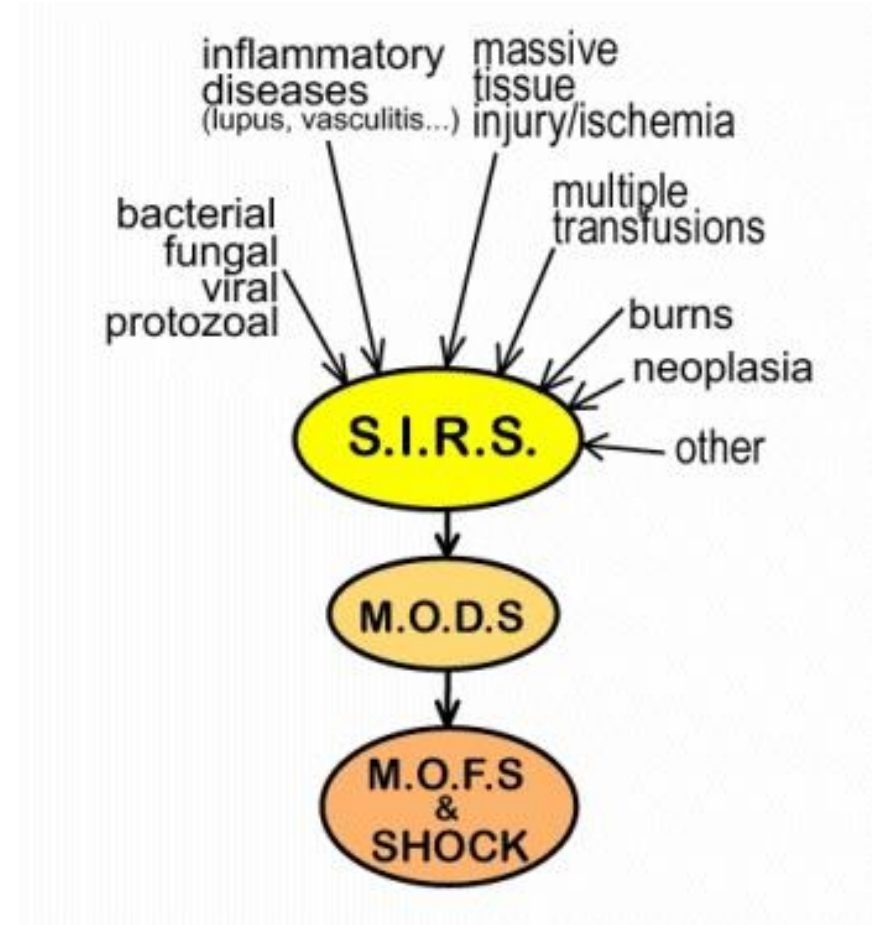
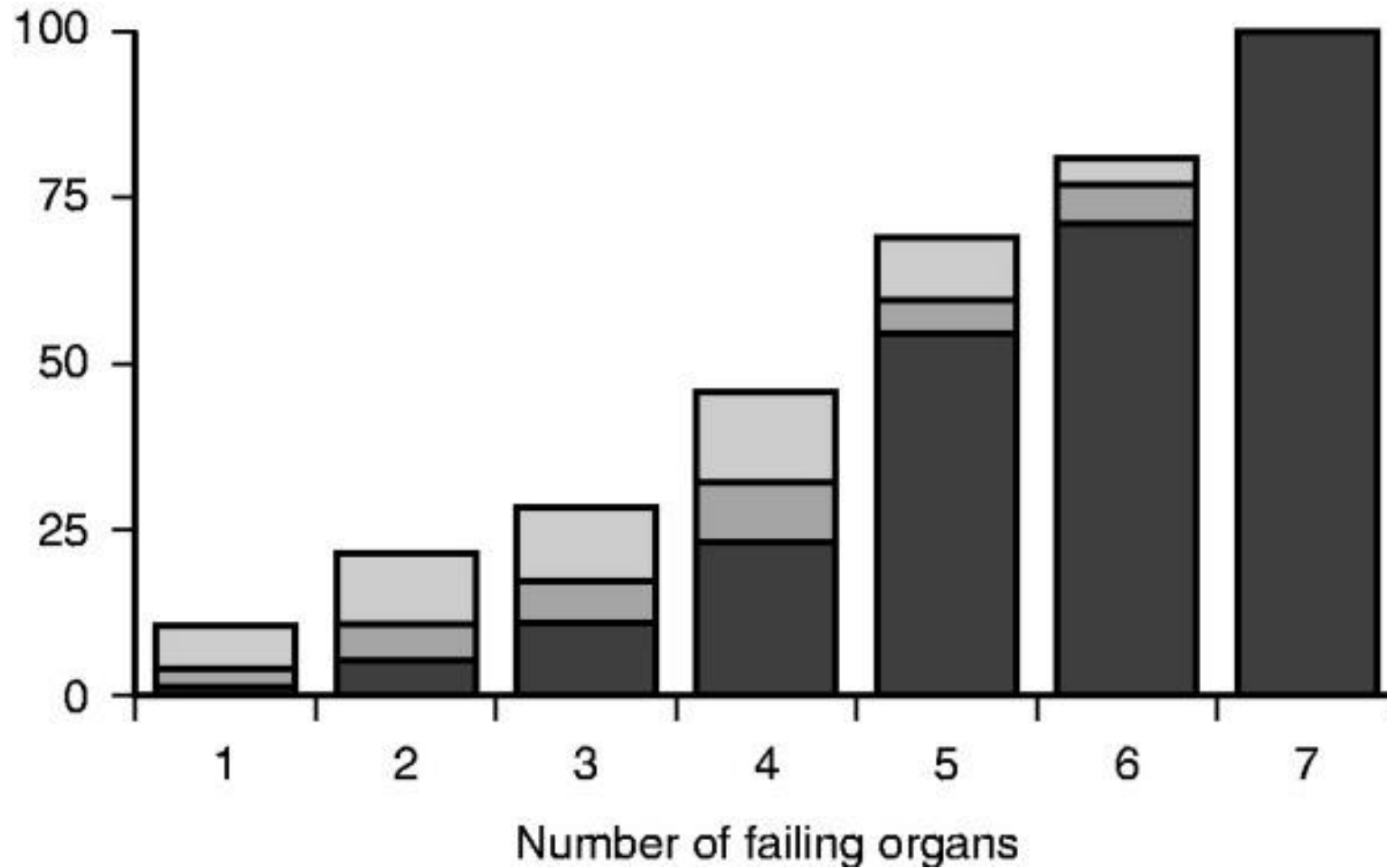
Tepová frekvence > 90 tepů/min

Dechová frekvence > 20 dechů/min nebo $\text{Paco}_2 < 32$ mmHg (nebo závislost na ventilátoru)

Počet bílých krvinek $> 12\,000$ buněk/mm³, < 4000 buněk/mm³ nebo $> 10\%$ band forem

Syndrom mnohočetné orgánové dysfunkce

Přítomnost změněné funkce zahrnující alespoň dva nebo více orgánových systémů u akutně nemocného pacienta tak, že homeostázu nelze udržet bez intervence



Mortality in intensive care unit *black*

Mortality to hospital discharge *black + dark grey*

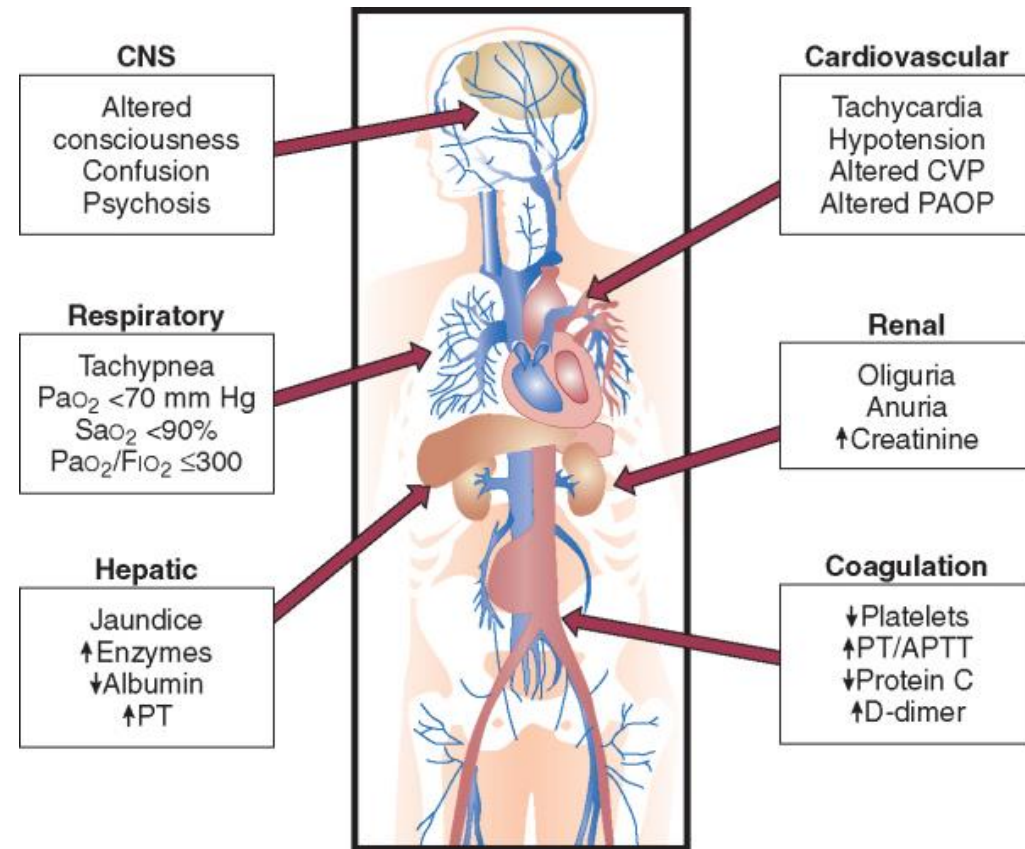
Mortality to 1 year *black + dark grey + light grey.*

Mayr VD et al Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients Crit Care 10:R154, 2006.

Definice

Většina systémů hodnocení orgánového selhání přiřazuje hodnoty šesti orgánovým systémům

- Respirační
- Kardiovaskulární
- Renální
- Hematologický
- Hepatický
- CNS



Pathogenesis of multiple organ dysfunction Crit Care Clin
2000;16:337-352

Skóre selhání více systémových orgánů

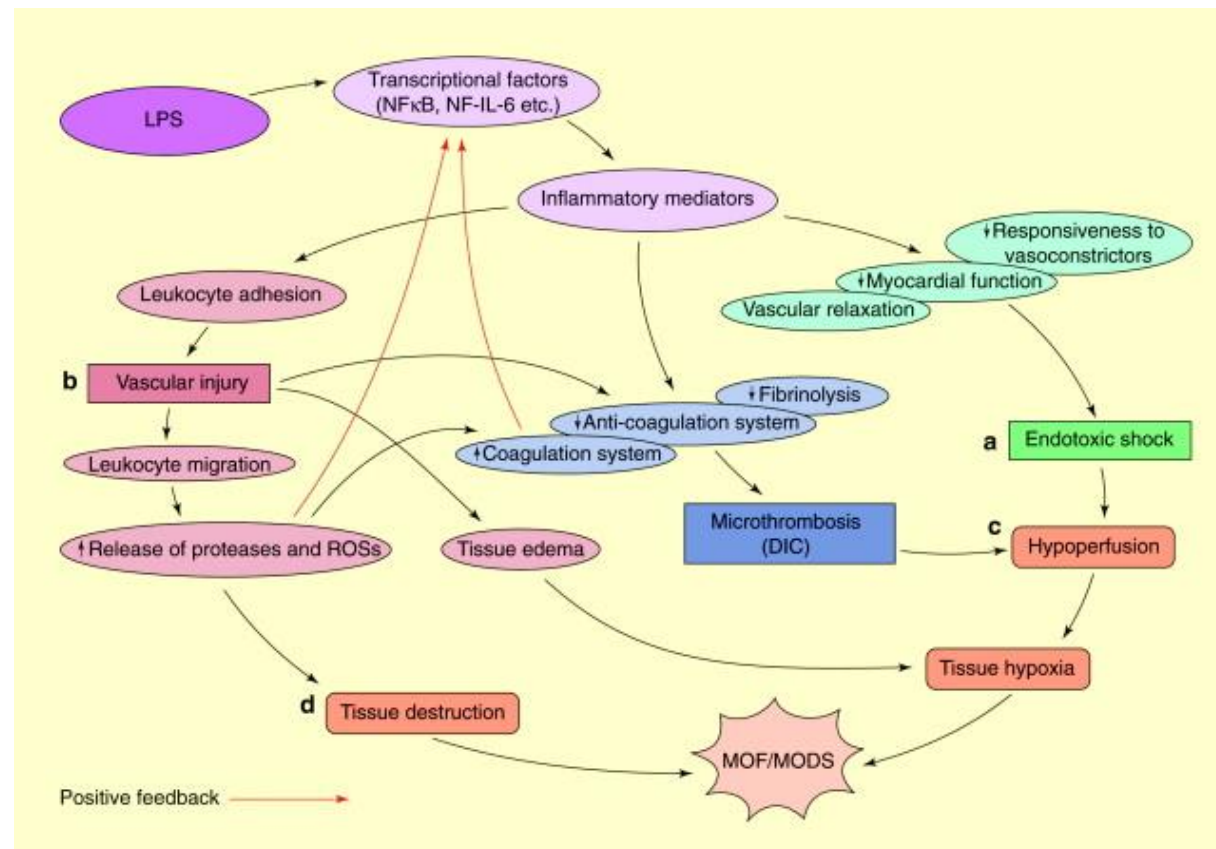
Organ failure	Criteria
Cardiovascular	Heart rate $\geq 54/\text{min}$
	Mean arterial pressure ≤ 49 mm Hg or systolic blood pressure < 60 mm Hg
	Ventricular tachycardia or fibrillation
Respiratory	PH ≤ 7.24 with PaCO ₂ ≤ 49 mm Hg
	Respiratory rate $\leq 5/\text{min}$ or $\geq 49/\text{min}$
	PaCO ₂ ≥ 50 mm Hg
	Alveolar to arterial oxygen tension gradient ≥ 350 mm Hg
Renal	Dependent on ventilator or CPAP on second day of OSF
	Urine output $\leq 479/\text{mL}/24$ hours or ≤ 159 mL/8 hours
	Blood urea nitrogen ≥ 100 mg/dL
	Creatinine ≥ 3.5 mg/dL
Hematologic	White blood cell count $\leq 1000/\text{mm}^3$
	Platelets $\leq 20,000/\text{mm}^3$
Neurologic	Hematocrit $\leq 20\%$
	Glasgow coma score ≤ 6 (in the absence of sedation)

Definice a klasifikace orgánové dysfunkce (MODS score)

Function	No organ dysfunction/failure	Organ dysfunction	Organ failure
Pulmonary	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ ratio} \geq 300$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ ratio} \geq 250$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ ratio} < 250$
Renal	Creatinine $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$	Creatinine $> 2.0 \text{ mg/dl}$; doubling of creatinine in patients with previous compensated renal failure	Continuous veno-venous haemofiltration
Hepatic	Bilirubin $< 2 \text{ mg/dl}$; ASAT/ALAT within normal range	Bilirubin 2 to 5 mg/dl; ASAT/ALAT $\leq$ three times normal value	Bilirubin $> 5 \text{ mg/dl}$; ASAT/ALAT $>$ three times normal value
Haematologic	Thrombocytes within normal range; normal coagulation	Thrombocyte decrease $\geq 25\%$; abnormal PT/aPTT with and without bleeding	Haemorrhagic diathesis; massive transfusion five blood products per hour or > 10 blood products per 24 hours
Cardiovascular	Normal blood pressure; no vasoactive drugs except dopamine $\leq 5 \mu\text{g/kg}$ per minute	Fluid resuscitation $> 50\%$ of normal need and/or dopamine $> 5 \mu\text{g/kg}$ per minute, dobutamine $< 10 \mu\text{g/kg}$ per minute, phenylephrine	Dobutamine $> 10 \mu\text{g/kg}$ per minute, AVP, epinephrine, norepinephrine, combination of catecholamines, IABP, VAD
Gastrointestinal	Normal gastrointestinal function, no bleeding	Ileus > 7 days or bleeding requiring $\leq$ six blood products per 24 hours	Massive bleeding requiring $>$ six blood products per 24 hours
Central nervous system	GCS ≥ 12	GCS 9–11	GCS ≤ 8

Zánětlivý model

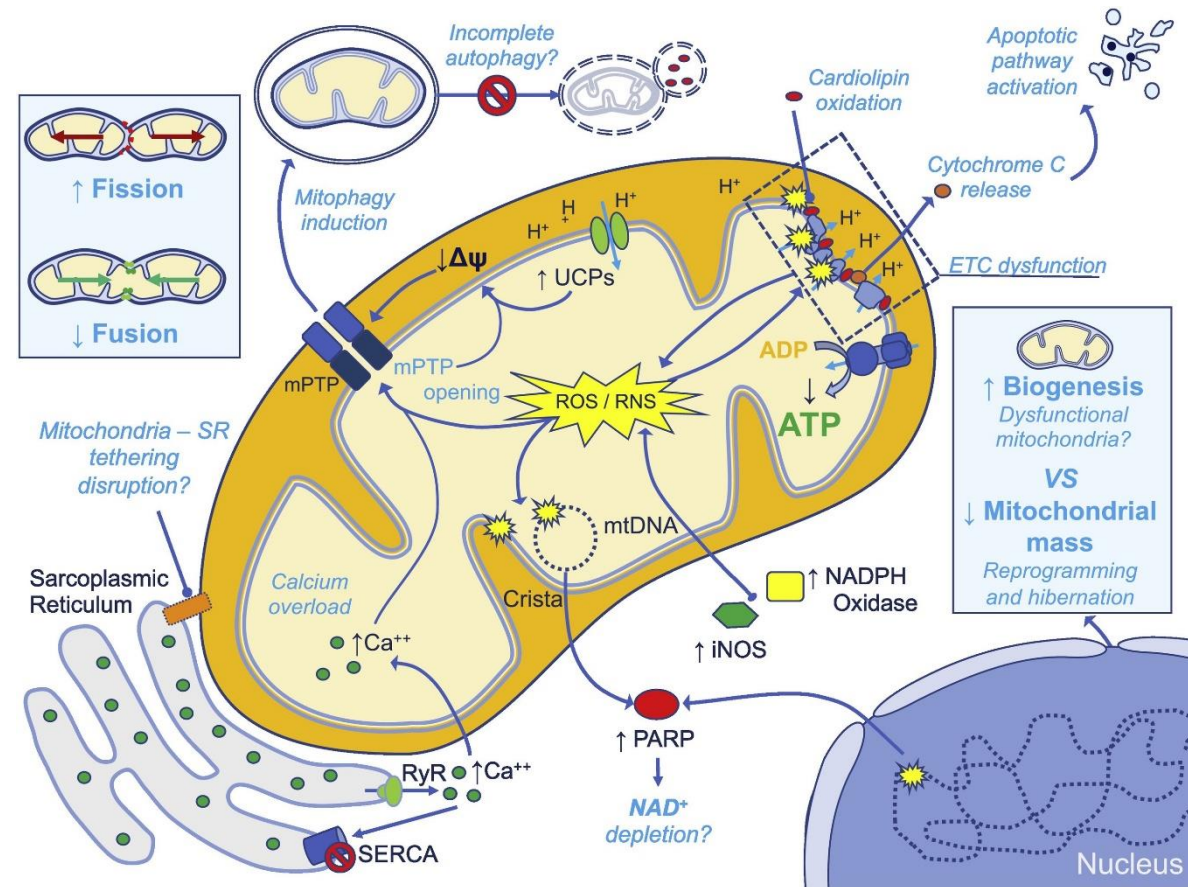
- MODS je způsobeno extrémní nerovnováhou mezi systémovou zánětlivou odpovědí a protiregulační (protizánětlivou) reakcí.
- Může být aktivováno řadou vnějších a vnitřních faktorů, včetně prozánětlivých (např. infekce, sepse, šok a trauma) a imunosuprese (např. infekce a steroidy).
- Nerovnováha ve prospěch zánětlivé reakce způsobuje ztrátu schopnosti hostitele lokalizovat zánět na počáteční vyvolávací faktor, což vede k systémovému zánětu a poškození tkáně.



Karima et. al, The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure Mol Med Today 1 March 1999, 123-132

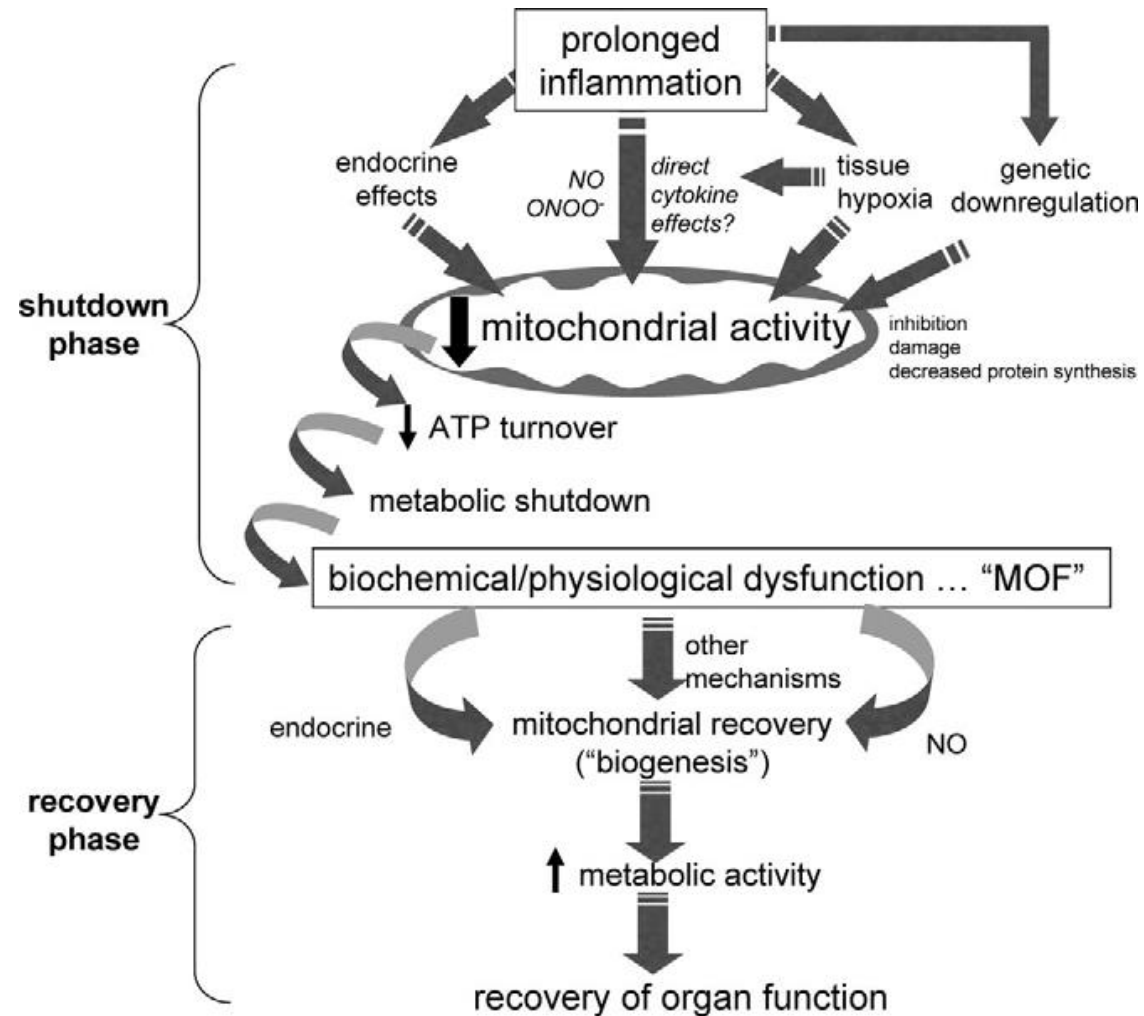
Bioenergetický model

- Víceorgánová dysfunkce - důsledek dysregulace mitochondrií
- Mitochondriální aktivita je snížena jako ochranný reflex vůči podněcujícím faktorům
- Neschopnost obnovit mitochondriální funkci má za následek samoopakující se cyklus poškození buněk, který dále vypíná mitochondrie (**shutdown of mitochondria**)
- Nálezy naznačují spíše metabolické vypnutí než strukturální poškození jako klíčový patofyziologický mechanismus



Giacomo Stanzani, et al. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, Volume 1865, Issue 4, 2019.

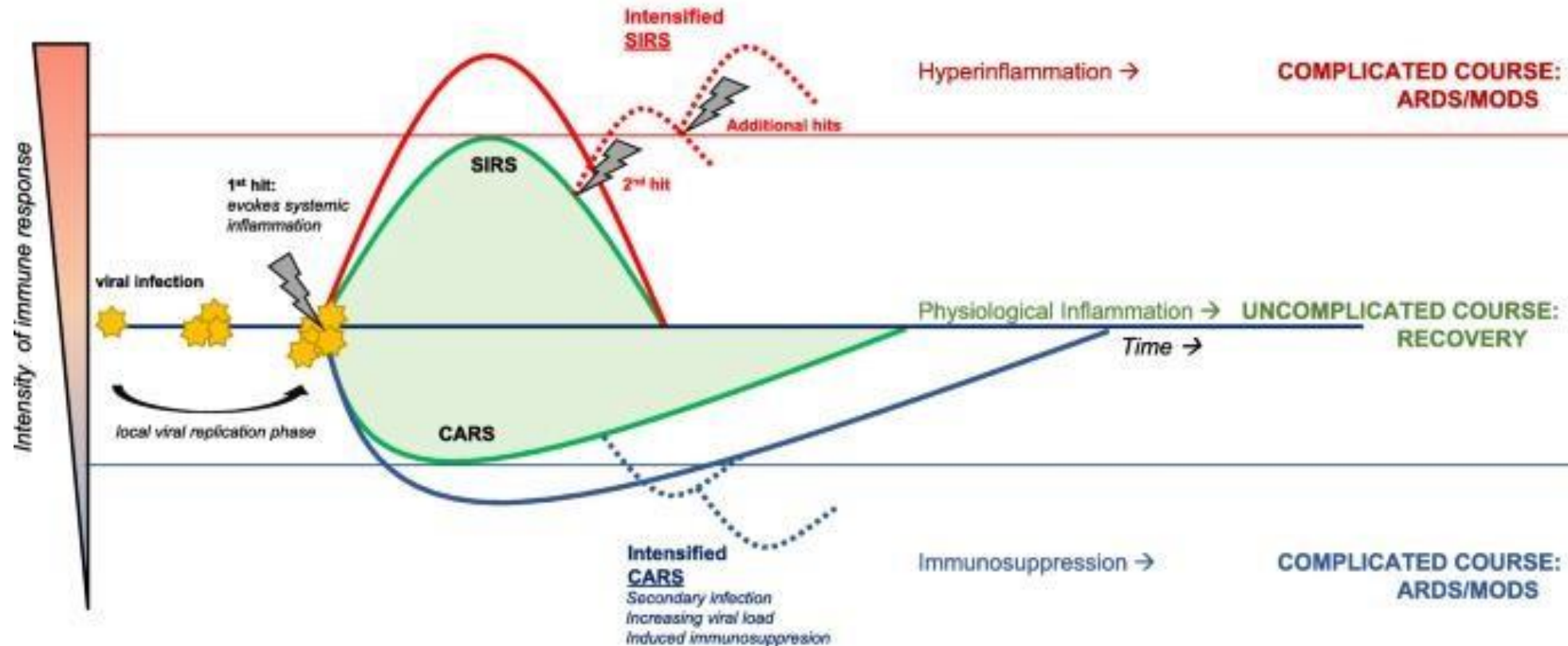
Progrese bioenergetické dysfunkce



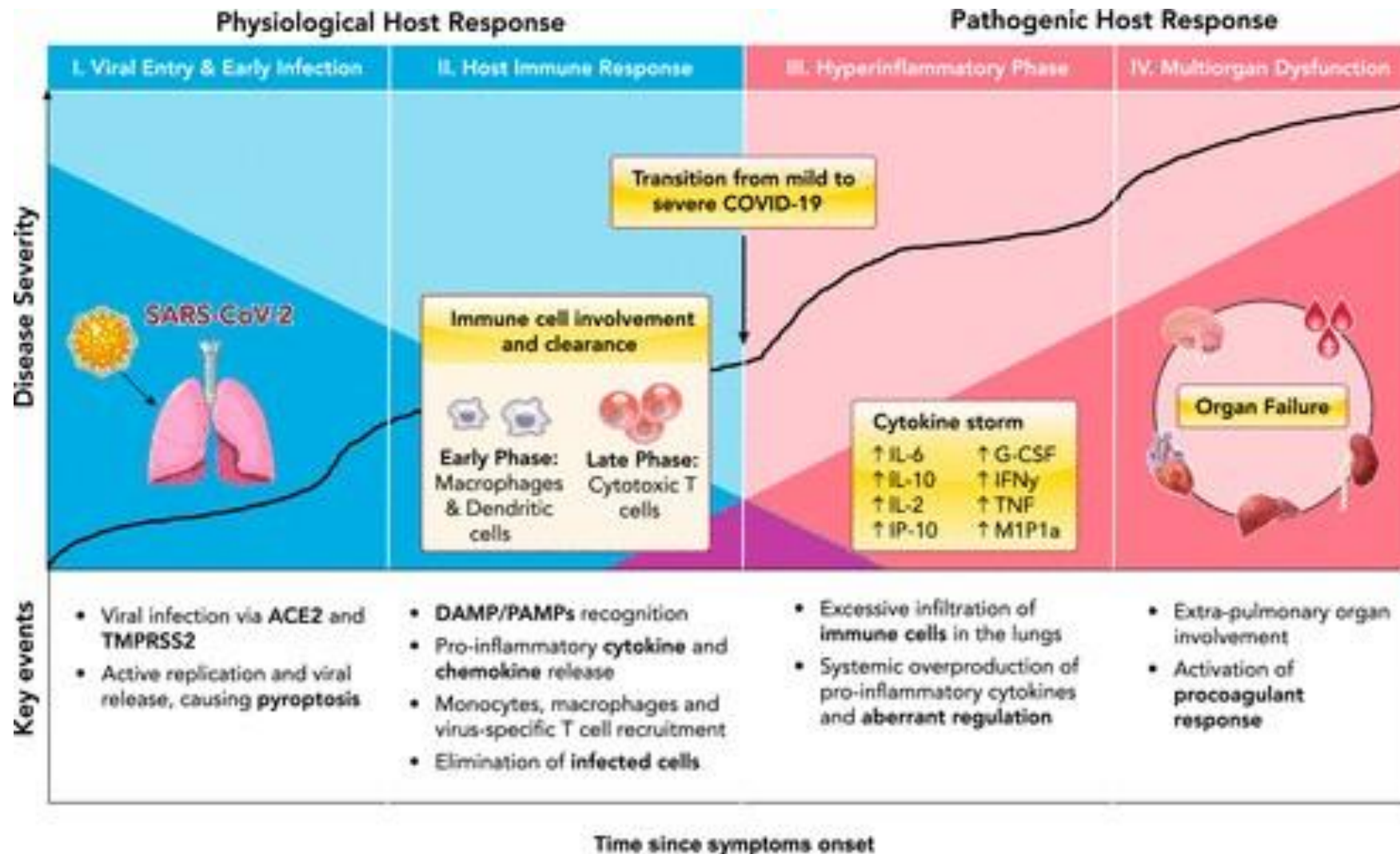
Mervyn Singer, Mitochondrial function in sepsis: Acute phase versus multiple organ failure (Crit Care Med 2007; 35)

SIRS a Covid-19

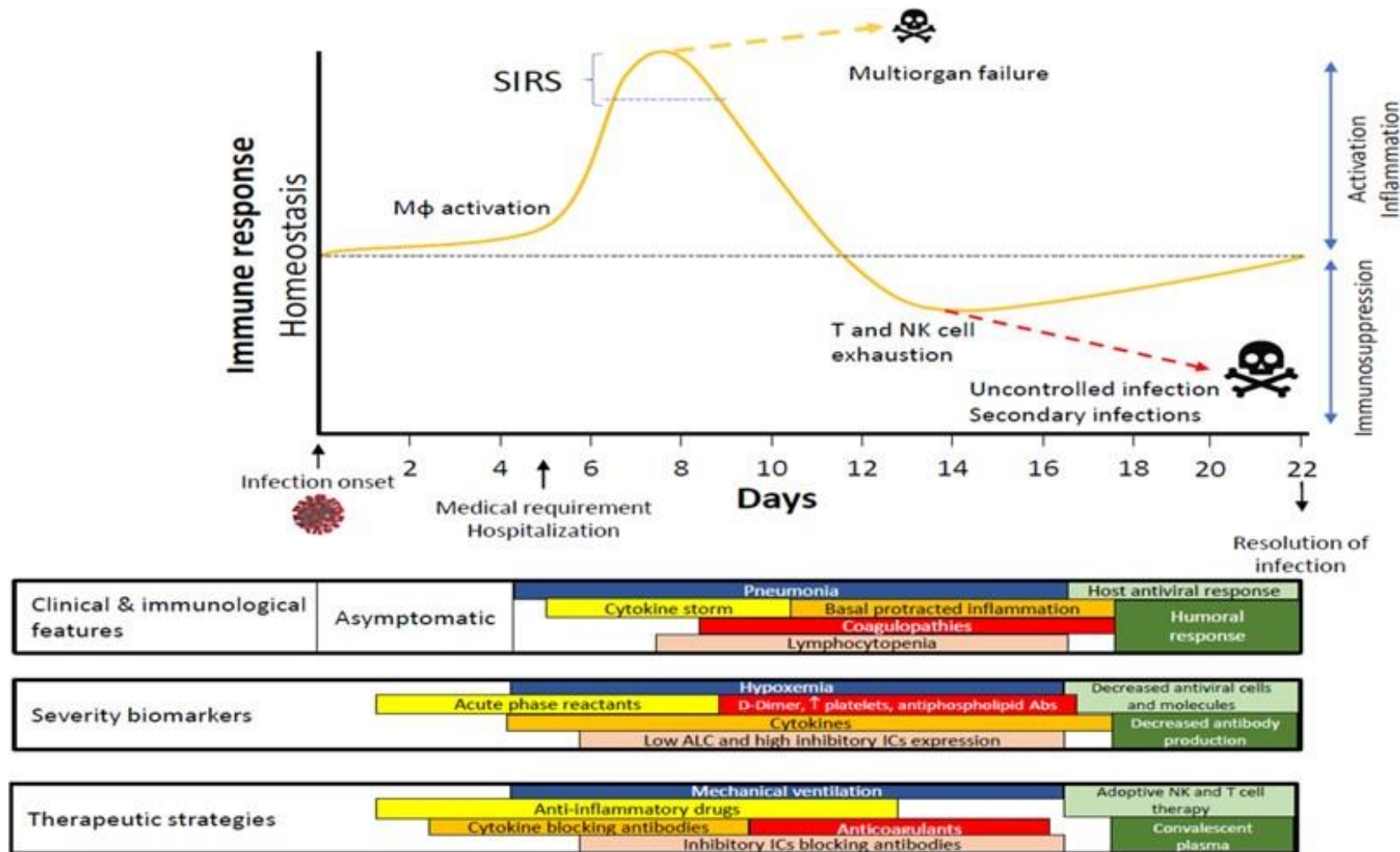
Proposed model of consecutive insult conditions and systemic inflammatory disease progression in COVID-19 based on established trauma models

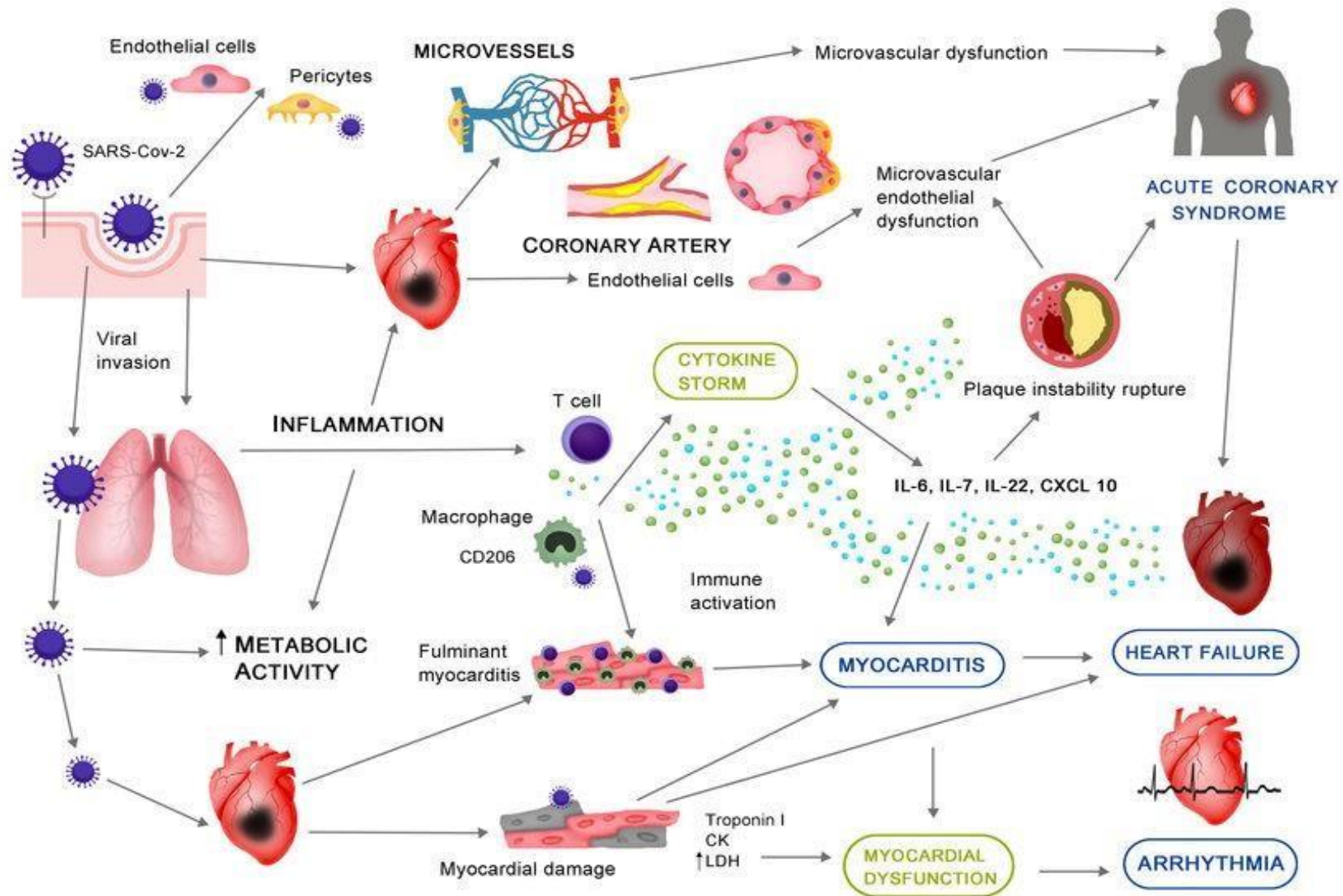


Patogeneze Covid-19 – klíčové události

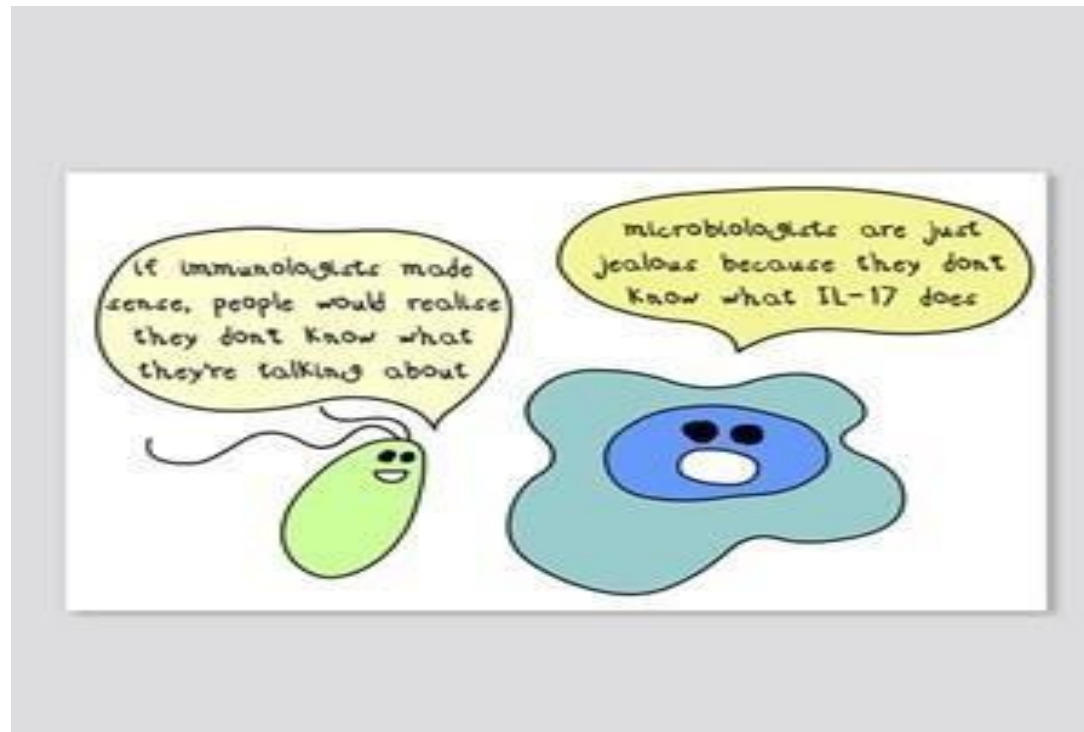


SIRS, MODS and Covid-19





Děkuji za pozornost



Patogeneze onemocnění Covid-19

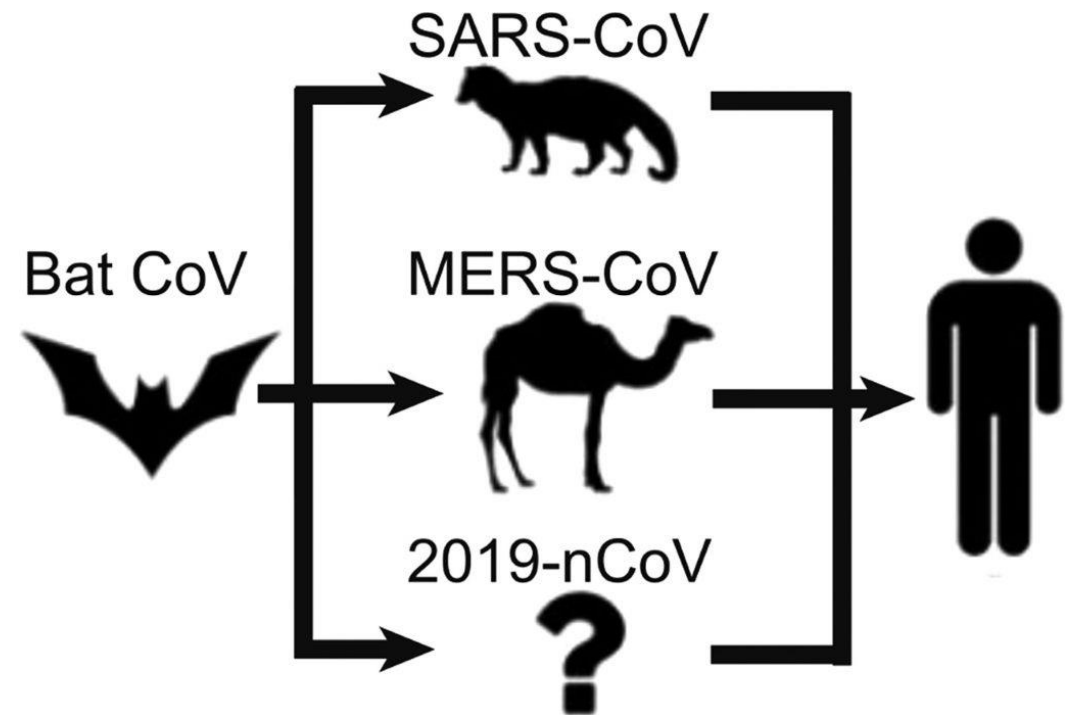
- Koronaviry patří do čeledi **Coronaviridae** v řádu **Nidovirales**
- Název koronavirus - korona představuje hroty podobné koruně na vnějším povrchu viru; proto byl pojmenován jako koronavirus
- Koronaviry jsou obalené viry, minimální velikosti (průměr 65–125 nm) a obsahují jednovláknovou RNA jako nukleový materiál o velikosti od 26 do 32 kb

Covid-19

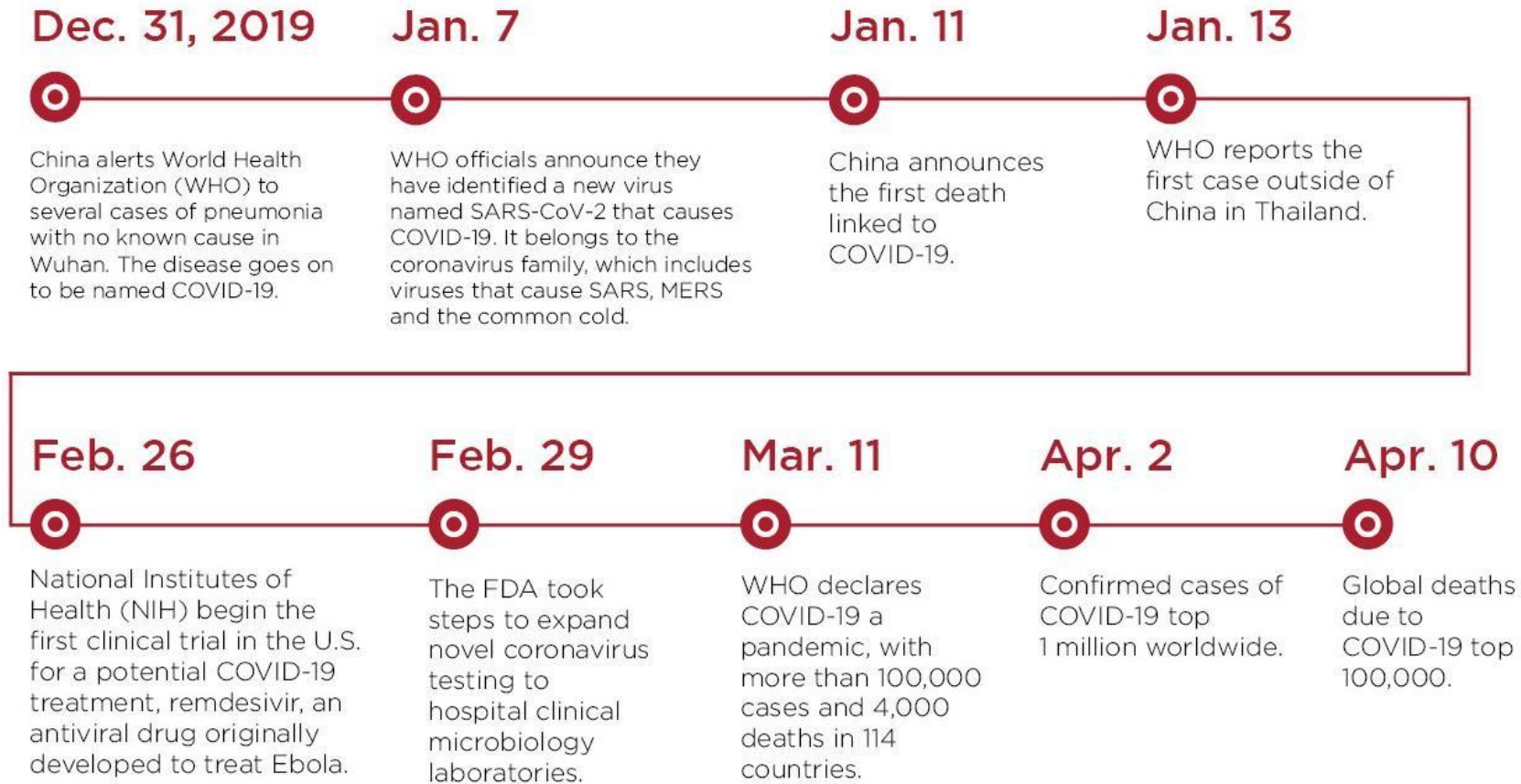
- Virus, který způsobuje COVID-19, je známý jako SARS-CoV-2.
- Zdá se, že se poprvé objevil ve Wuhanu v Číně koncem roku 2019.
- Vypuknutí se od té doby rozšířilo po celé Číně do dalších zemí po celém světě.
- Do konce ledna byla WHO prohlášena za mimořádnou událost v oblasti veřejného zdraví s novým koronavirem.
- Mezi nejčastěji hlášené příznaky patří horečka, suchý kašel a únava a v mírných případech mohou lidé mít jen rýmu nebo bolest v krku.
- V nejzávažnějších případech se u lidí s tímto virem může objevit potíže s dýcháním a nakonec může dojít k selhání orgánů. Některé případy jsou fatální.

Lidské koronaviry

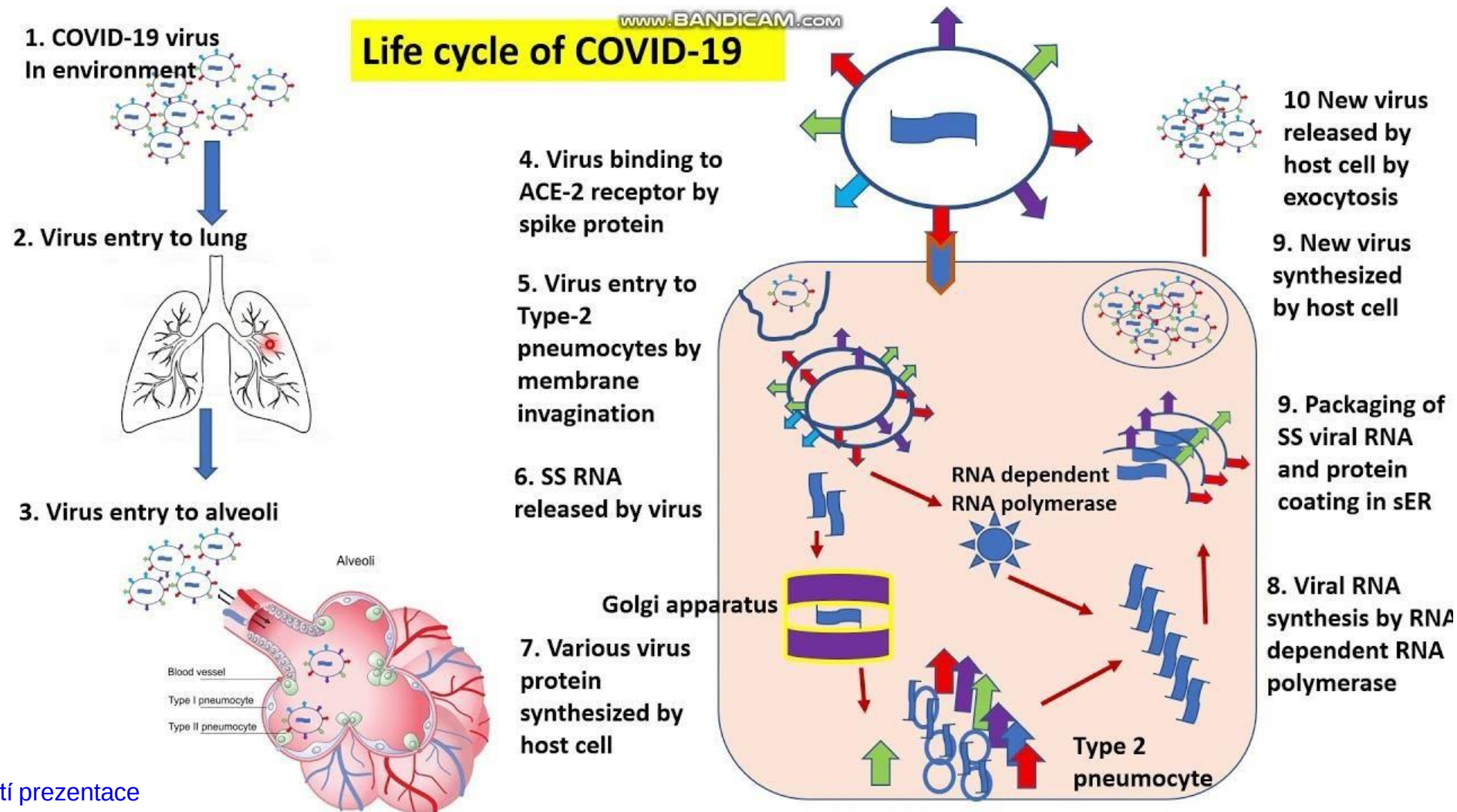
- Nejpravděpodobnějším ekologickým rezervoárem pro koronaviry jsou netopýři, ale předpokládá se, že virus přeskočil druhovou bariéru pro člověka z jiného mezipřijímatelů.
- Tímto hostitelským prostředním zvířetem by mohlo být domácí zvíře, divoké zvíře nebo domestikované divoké zvíře, které dosud nebylo identifikováno.



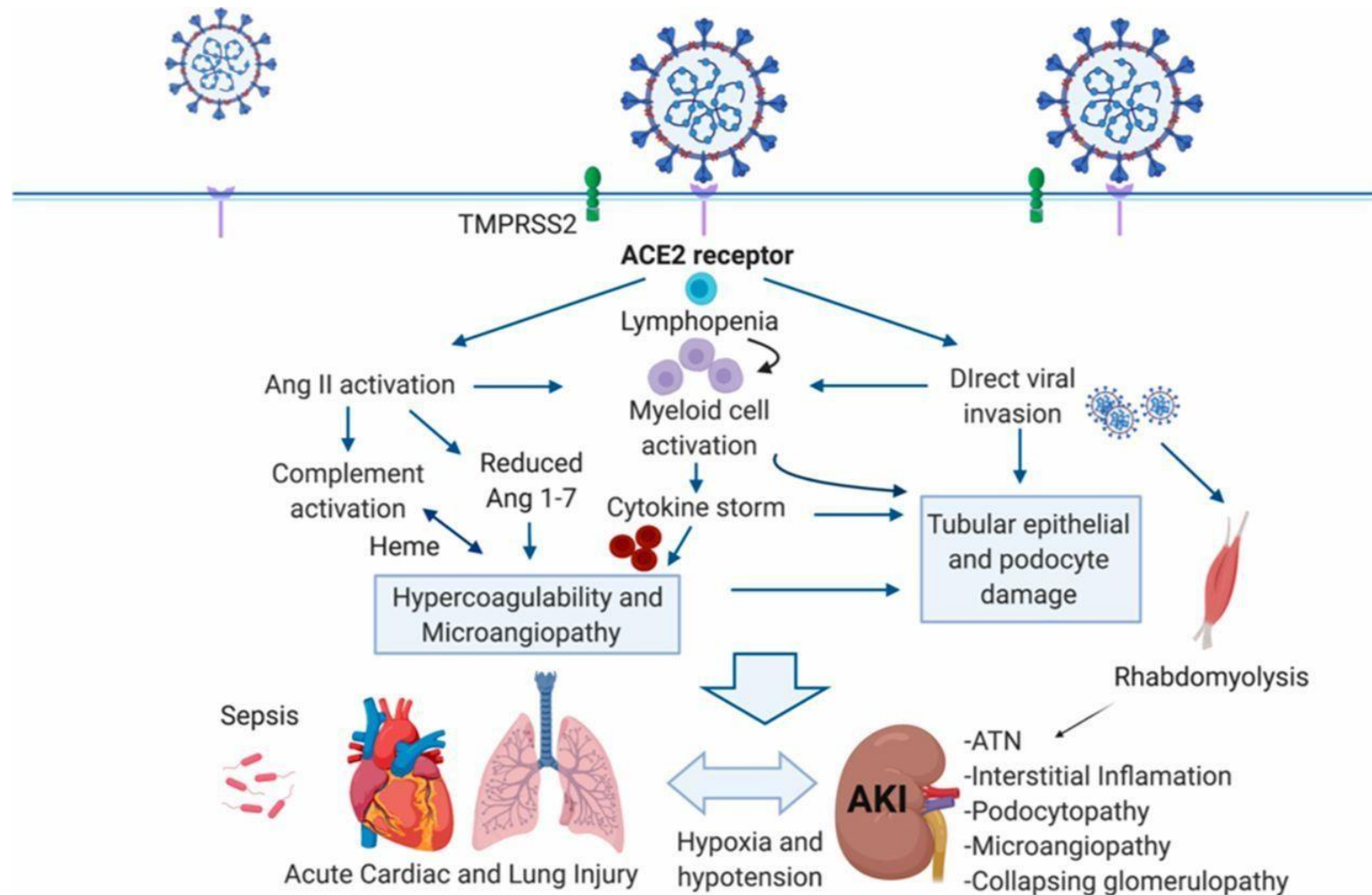
Covid-19 timeline



Patogeneze onemocnění Covid-19



Patogeneze onemocnění Covid-19



Patogeneze onemocnění Covid-19

- Koronavirus je jedním z hlavních patogenů, které se primárně zaměřují na lidský dýchací systém. Předchozí ohniska koronavirů (CoV) zahrnují závažný akutní respirační syndrom (SARS) -CoV a respirační syndrom na Středním východě (MERS) -CoV, které byly dříve charakterizovány jako látky, které představují velkou hrozbu pro veřejné zdraví. Na konci prosince 2019 byl do nemocnic přijat soubor pacientů s počáteční diagnózou pneumonie neznámé etiologie.

Fáze Covid-19

