

# MOLEKULÁRNÍ PODSTATA PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ

MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH.D.

## ZÁNĚT A IMUNOPATOLOGIE

A 3D molecular model of antibodies, showing their Y-shaped structure. The antibodies are rendered in a golden-brown color with a textured surface. They are scattered across the frame, with some appearing larger and more detailed than others. The background is a vibrant, multi-colored field of light, transitioning from deep blue on the left to bright green and yellow in the center, and then to a mix of purple and red on the right. The overall effect is that of a complex, dynamic biological environment.



# Obsah přednášky

- Nespecifická a specifická imunitní odpověď
- Zánět
- Regenerace vs. reparace
- Poruchy funkce imunitního systému (imunodeficiency, hypersenzitivita, autoimunita)
- Obecné projevy nemocí (horečka, bolest)
- Šok
- Stres

# Imunitní systém

## Vrozená (nespecifická) imunita

Imunitní odpověď **není**:

- antigen - závislá
- antigen - specifická
- okamžitá maximální odpověď
- dědí se

## Adaptivní (specifická) imunita

Imunitní odpověď **je**:

- antigen - závislá
- antigen - specifická
- prodleva mezi expozicí a maximální odpovědí
- klonální expanze po antigenní stimulaci
- imunologická paměť - po útlumu imunitní reakce se část lymf přeměňuje na paměťové b., ty při následném setkání se stejným antigenem zajistí rychlý rozvoj protektivní imunity

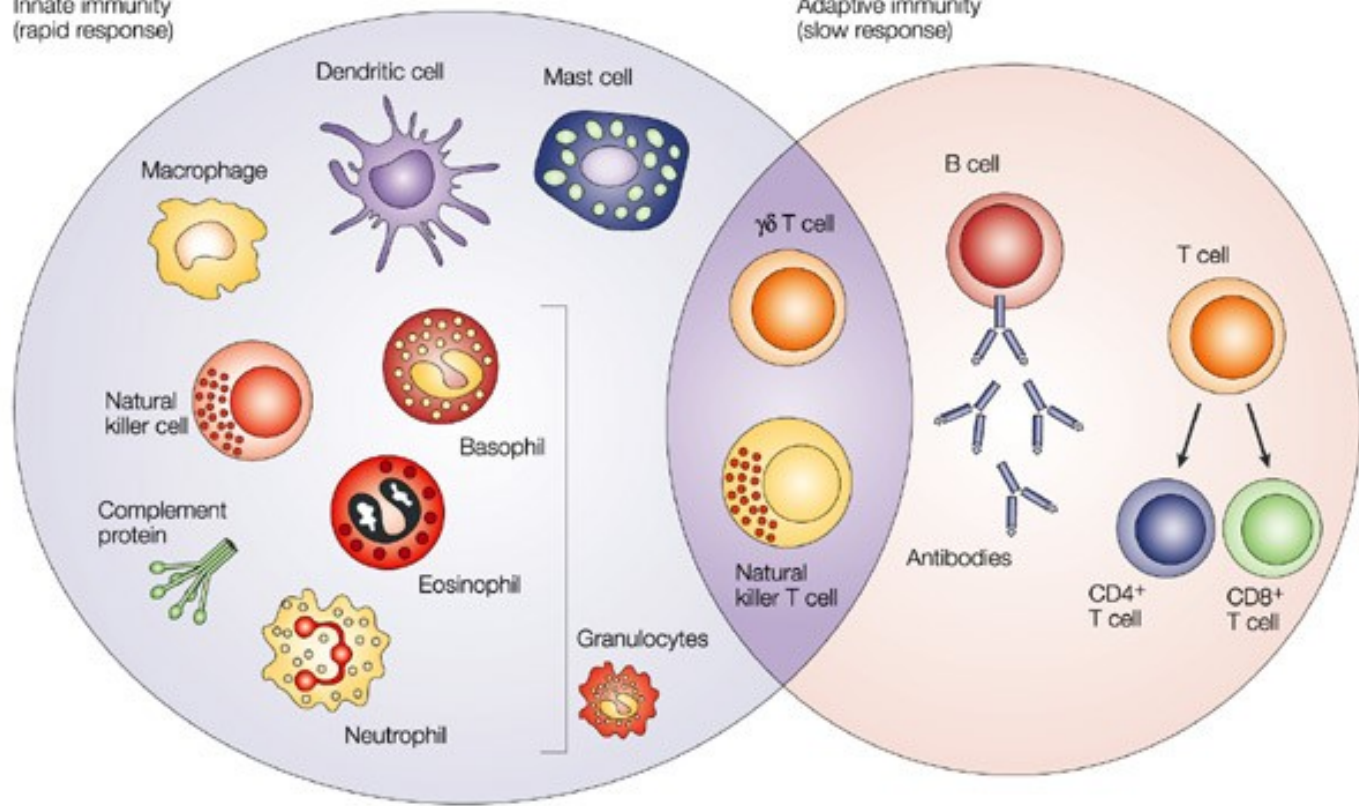






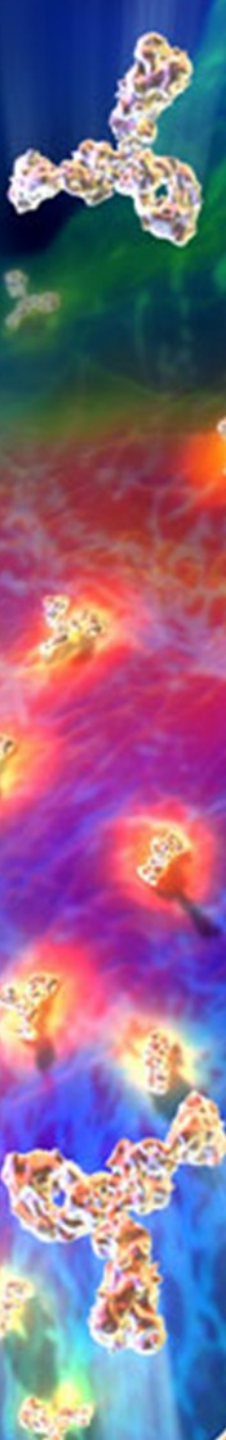
Innate immunity  
(rapid response)

Adaptive immunity  
(slow response)



# Vrozená (nespecifická) imunita

- **mastocyty** = žírné b. - hodně v kůži, sliznicích a podél krevního řečiště - obsahují granule např. s histaminem (prozáněťové působení)
- **NK b.** - nesou morfologické znaky lymfoidní větve, efektorový zásah cytotoxickou aktivitou vůči virem infikovaným b. a b. maligně transformovaným, modulace krvetvorby cytokiny
- **trom** - časná obranná reakce a závěrečná fáze záněťové reakce
- **ery** - na jejich povrchu se mohou vyvazovat potenciálně škodlivé I. např. imunitní komplexy a nadprodukované cytokiny



# Vrozená (nespecifická) imunita

- fagocytující b.:
- dendritické b. a makrofágy - pohlcují cizorodé struktury, zpracují je a prezentují je T lymfocytům (dlouhá doba života)
- neutrofilní granulocyty = profesionální fagocyty - efektorové působení v IS (krátká doba života, doplňovány z prekurzorů v krvetvorných orgánech) cytokiny





# Vrozená (nespecifická) imunita

- humorální složka přirozené imunity:
- **komplementový systém** - soustava proteinů v tělních tekutinách, cytolytické působení proti MO, uvolnění prozáněťových působků, jeho prostřednictvím jsou z těla odstraňovány imunitní komplexy
- **interferonový systém** - makromolekuly typu cytokinů, přímé protivirové působení a modulace imunitní odpovědi

# Cytokiny

- široká škála signálních peptidů, některé mají i hormonální účinky
- slouží ke komunikaci nejen leu, ale i b. kostní dřeně endotelu a dalších...řídí proliferaci, diferenciaci a funkci buněk IS
- podílí na procesech zánětu a na neurálním, krvetvorném a embryonálním vývoji organismu
- nejsou uloženy v žlázách (jako hormony), jsou rychle syntetizované a vylučované různými buňkami většinou po stimulaci
- jsou pleiotropní, působení jiných cytokinů v aditivním, synergickém nebo protichůdným způsobem
- interleukiny, chemokiny, interferony





# Vrozená (nespecifická) imunita

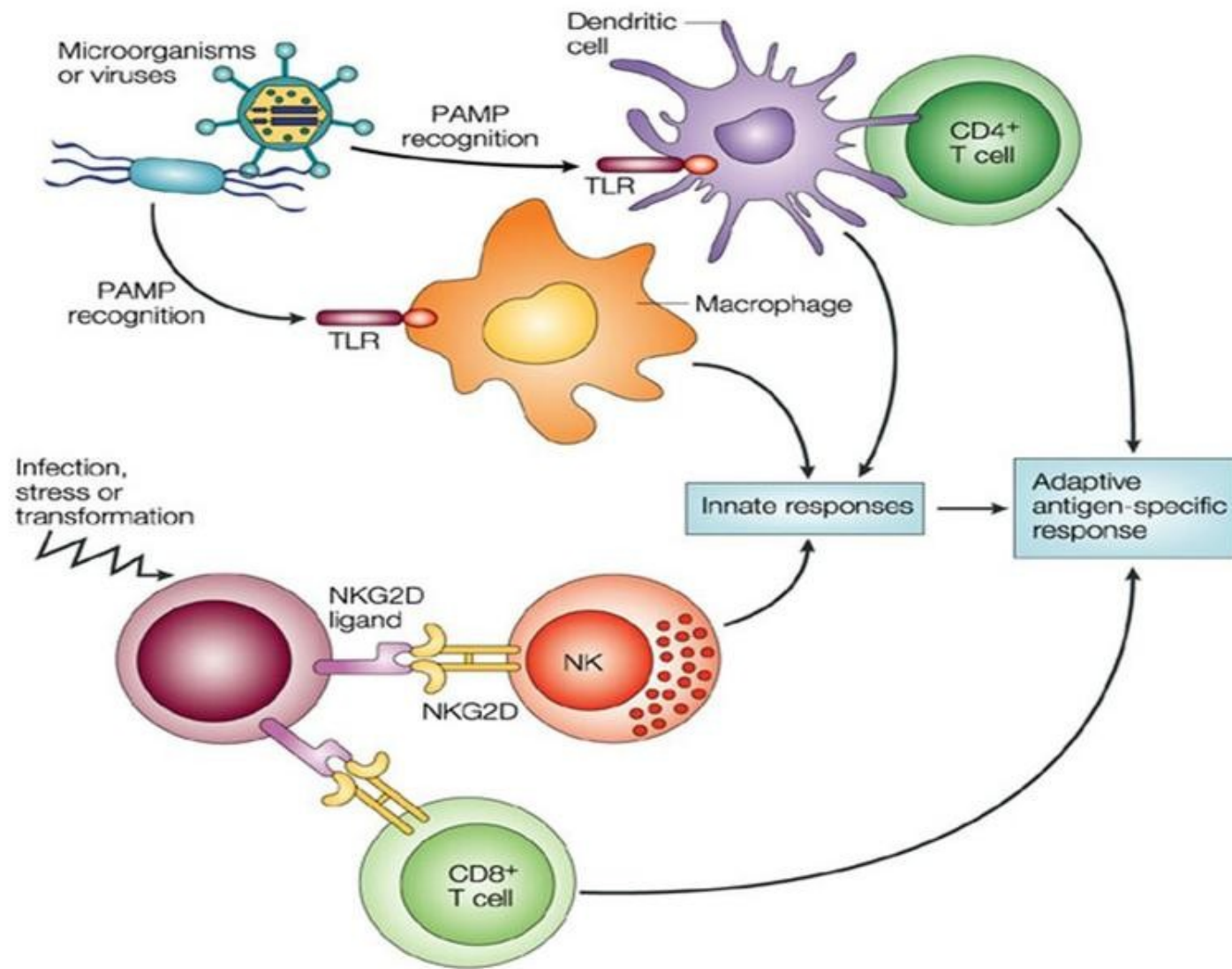
- rozlišení vlastních a cizích buněk - receptory - kódované v DNA
- pattern-recognition receptors (PRRs)
- okamžitá reakce buněk přirozené imunity po rozpoznání vzoru
- IS zaměřen proti bakteriálním esenciálním strukturám (u ATB zásah do MTB bakterie ➡ kolaterální MTB dráha a rezistence na ATB)

# Antibiotika

- inhibují růst MO (**bakteriostatické**), nebo je usmrcují (**baktericidní**)
- **MÚ:**

Inhibice syntézy BS	Peniciliny, cefalosporiny...
Porucha funkce CM	Amfotericin B...
Inhibice syntézy bílkovin	Aminoglykozidy, chloramfenikol, makrolidy, tetracykliny, linkomycin
Inhibice syntézy NK	Sulfonamidy, trimetoprim, chinolony...

- **Rezistence:**
  - primární - genetické predispozice - necitlivost na ATB
  - sekundární - dlouhodobé podávání x vysoce rezistentní kmeny
- ...přenos plazmidy (konjugace, transdukce)



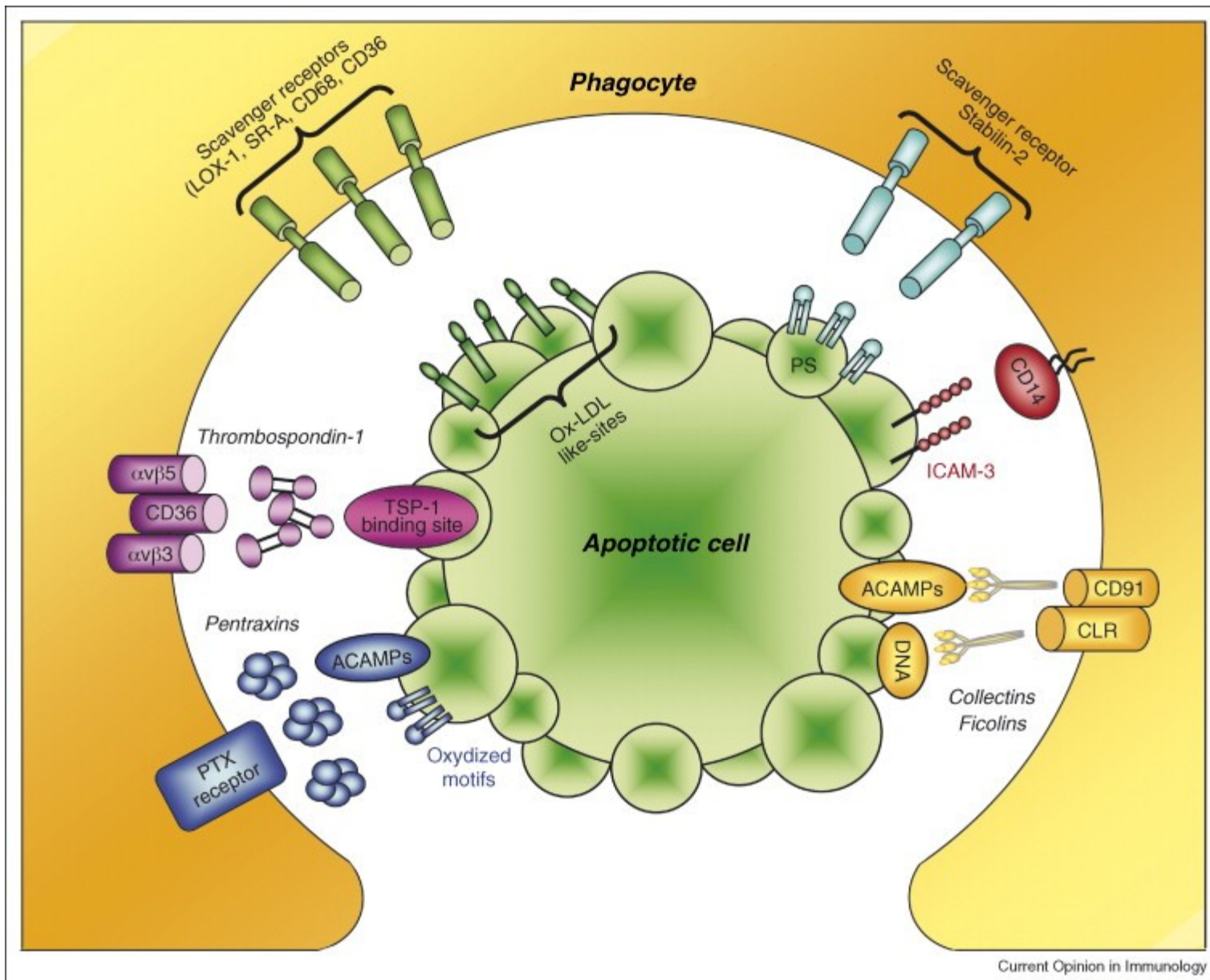


# Vrozená (nespecifická) imunita

**ACAMP** (Apoptotic Cell Associated Molecular Pattern)

- identifikace díky **ACAR** (Apoptotic Cell Associated Receptor)
- o rozvoji imunitní reakce rozhoduje typ b., kt. vzory ACAMP identifikuje:
  - u makrofágů - dochází k tvorbě cytokinů (obecně tlumí imunitní reaktivitu) díky TH1 lymfocytům
  - u dendritických b. - dochází k rozvoji imunitní reaktivity
- př. ACAR rozeznají PL struktury obklopující apoptotická tělíska (PL v živé buňce intracelulárně)

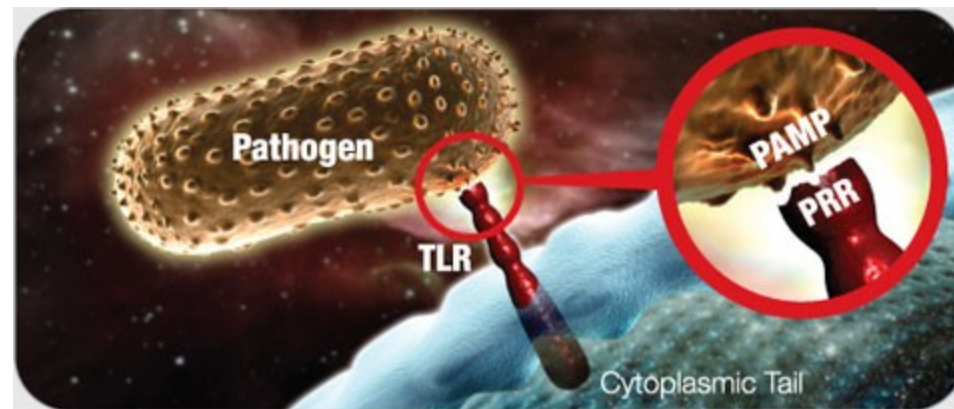




# Vrozená (nespecifická) imunita

**PAMP** (Pathogen Associated Molecular Pattern) s patogenem asociované molekulové vzory

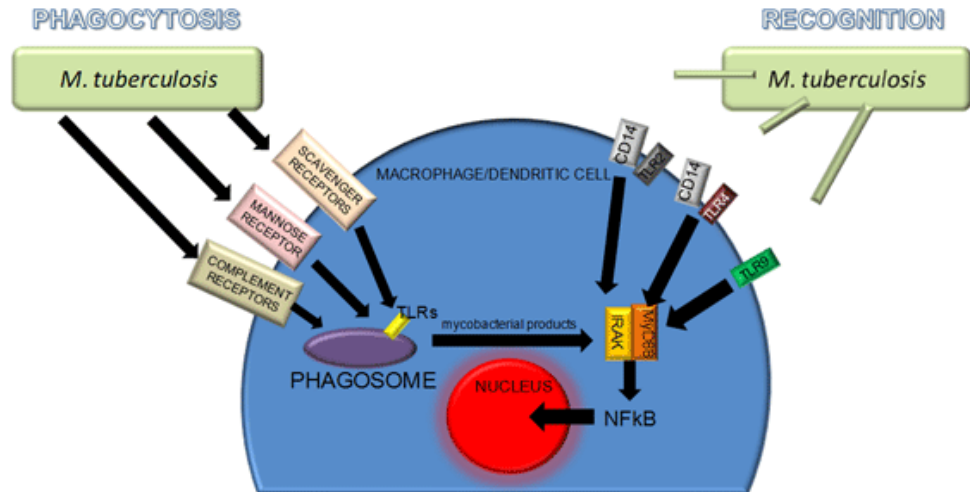
- konzervované mikrobiální struktury - mozaiky povrchových a nitrobuněčných molekul MO (peptidoglykan, kys. lipoteichová, LPS - u  $G^-$ , manany, glukany, bakteriální DNA - hodně C a G a není metylována, dsRNA)



# Vrozená (nespecifická) imunita

## PAMP

- identifikovány membránovými receptory PPR (Pathogen Pattern Receptor):
- endocytární
- na povrchu f. b., identifikují PAMP, vazba MO na f. b. a pohlčení, směrování do lyzomálních kompartmentů b. - vznik antigenních fragmentů, které jsou po vazbě na HLA II. třídy prezentovány T-lymf (př. makrofágový receptor pro manózu = MMR)







# Vrozená (nespecifická) imunita

## PPR

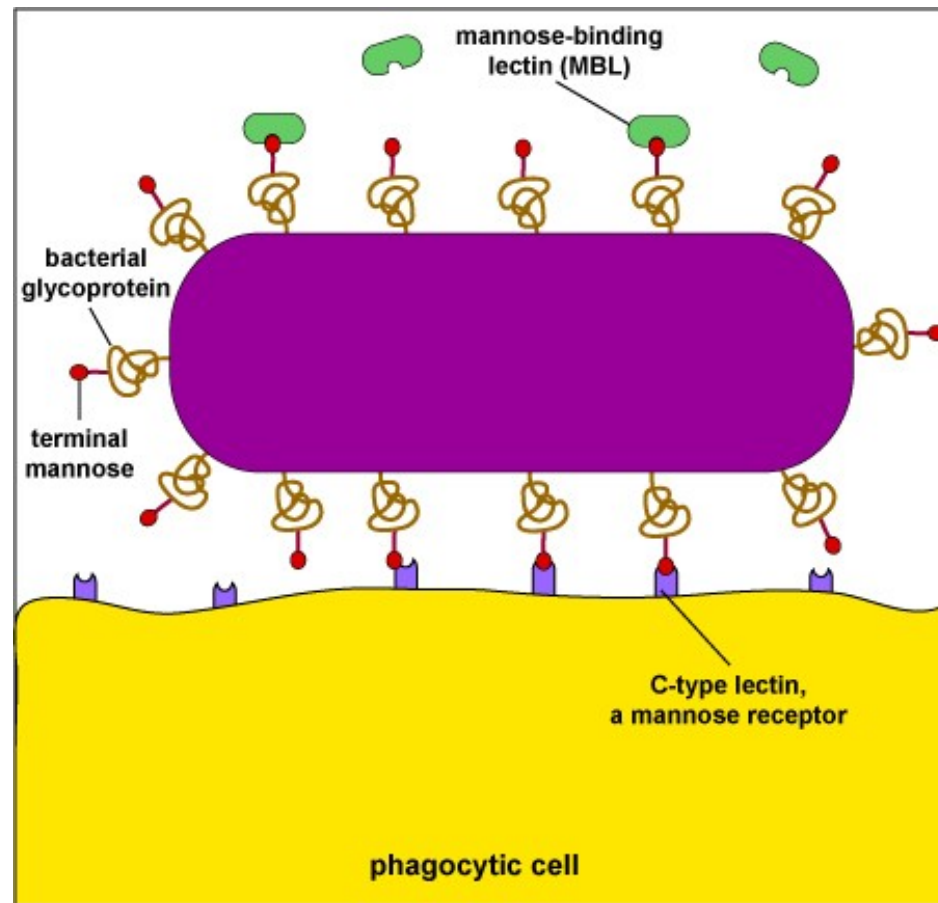
- **sekretované** - **opsonidy**, kt. se váží na mikrobiální stěny a zajistí identifikaci f. b.
- př. u bakterií jsou **povrchové lektiny**, zprostředkovávají adhezi některých bakterií na fagocytující buňky, což vede k pohlcení a zabití patogena = **lektinofagocytóza**
- **Manan Binding Lectin = MBL**, kt. se váže na povrchy s mikrobiálním mananem, a tím se aktivuje komplementový systém tzv. **lektinovou dráhou**



# Vrozená (nespecifická) imunita

PPR

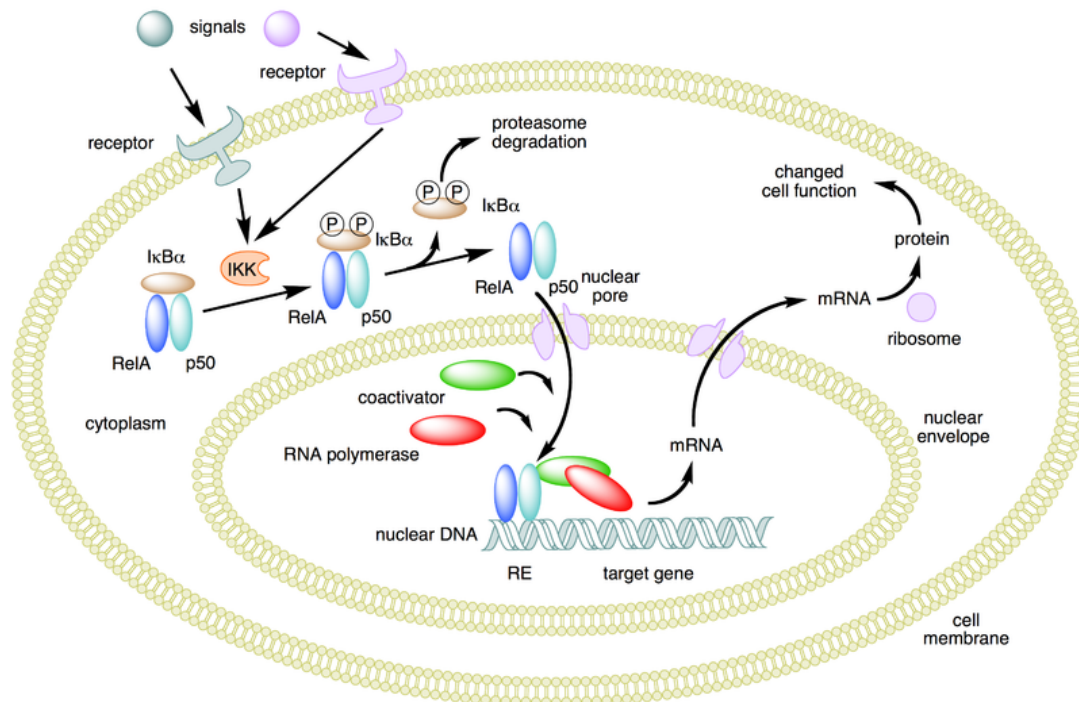
- sekretované



# Vrozená (nespecifická) imunita

## PPR

- signální
- identifikace PAMP a aktivace signálního systému NF- $\kappa$ B, kt. indukuje expresi genů, jejichž produkty mají prozáněťové účinky a regulují imunitní odpověď (př. TLR)



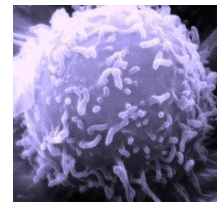


# Vrozená (nespecifická) imunita

## PPR

- signální
- NF- $\kappa$ B
- skupina transkripčních faktorů, které se váží na promotory RNA polymerázy II a ovlivňují tak expresi genů důležitých pro imunitu, zánětlivou odpověď, buněčný růst a buněčnou smrt, embryonální vývoj a další významné procesy
- aktivace NF- $\kappa$ B je přísně regulována a dochází k ní především pomocí receptorů pro cytokiny TNF- $\alpha$  či IL-1
- po navázání zmíněných cytokinů se spouští signalizační cesta, která způsobí rozklad inhibitoru I- $\kappa$ B
- to umožní transkripčním faktorům NF- $\kappa$ B vstoupit do jádra a regulovat přepis určitých genů

# Adaptivní (specifická) imunita



- **buněčná a humorální**
- přítomnost receptorů na antigen (TcR a BcR)
- obrovská diverzita rozpoznávacích struktur (**epitopy**) - lineární peptidové fragmenty (TcR), prostorové úseky proteinů, sacharidů (BcR)
- hypotéza (MacFarlan Brunet): ... konkrétní T nebo B lymf jsou klonálně zmnoženy po stimulaci antigenním podnětem
- genetický princip (Susumo Tonegawy): ... řetězce receptorů pro antigen vznikají somatickou náhodnou rekombinací genových segmentů v průběhu diferenciaci T a B lymf (mnoho receptorů z mála genů)
- **imunologická paměť**



# Adaptivní (specifická) imunita

## Buněčná složka

- T a B lymf a plazmatické buňky, vznikají v kostní dřeni z lymfoidního progenitoru
- **T lymf**
- putují do thymu (thymocyty), kde se množí a kde dochází k určení specifity
- buňky zaměřené proti vlastním antigenům nebo s nefunkčními mechanismy rozpoznávání jsou ničeny
- asi jen 5 % přežívá a odchází krví do sekundárních lymfatických orgánů
- zde se setkávají se svým antigenem a dochází k aktivaci
- po odeznění reakce zůstávají paměťové T-lymf

# Adaptivní (specifická) imunita

## Buněčná složka

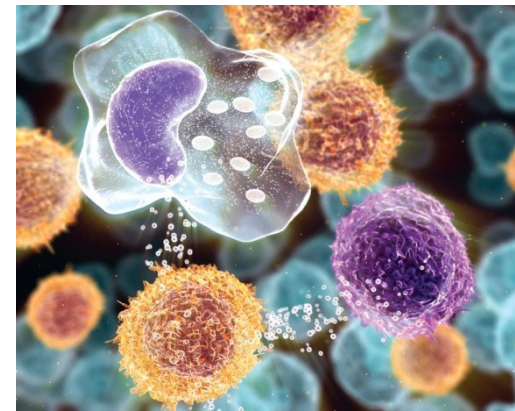
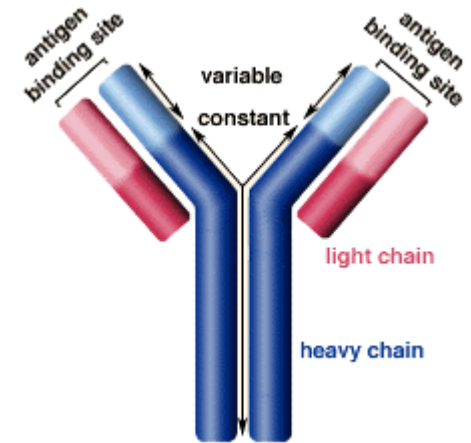
- B lymf
- jejich specifita je určena v kostní dřeni, odtud se uvolňují do krve a osidlují sekundární lymfatické orgány.
- Jsou aktivovány především pomocnými TH lymf.
- Po aktivaci se zmnoží a část se mění na paměťové B lymf, většina dozraje v plazmatické buňky, které produkují protilátky a přesouvají se zpět do kostní dřene.



# Adaptivní (specifická) imunita

## Humorální složka

- **protilátky**
  - glykoproteiny, které se nachází v séru a hrají roli při indukci některých dějů, jako opsonizace a fagocytóza
  - spolupracují s buňkami přirozené imunity, pomáhají jim vyhledat a určit cíl ke zničení
- **cytokiny**

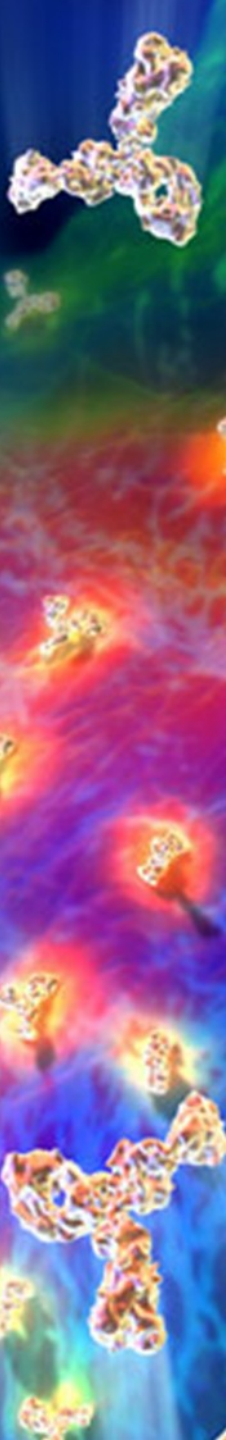


# Zánět

- základní schopnost organismu reagovat na poškození
- inflammatio (lat.), phlogosis (řec.)
- fyziologické děje k udržení homeostázy
- obrana organismu vs. sebepoškození

## Průběh

- lokalizace poškození a náprava do původní stav sanatio ad integrum (pro akutní zánět)
- s trvalým poškozením (pro chronický zánět)
- smrt





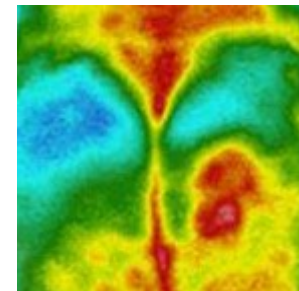
# Zánět

## Typ zánětu

- akutní - zánětlivé a reparační mechanismy postupně
- chronický - současně zánět a reparace
  - navazující na akutní zánět
  - chronický od počátku

## Projev

- změny v průtoku krve - zpomalení (stáza)
- zvýšená propustnost cév - rozšíření (hyperemie)
- zvýšený únik tekutiny i vysokomolekulárních látek do intersticia



# Zánět

## Etiologie

exogenní:

- zánět aseptický - fyzické poškození (teplo, chlad, mechanické poškození...) a chemické látky (kyseliny, louhy...), netvoří se protilátky proti příčině, pouze proti poškozeným buňkám tkáně = **zánět reparativní**
- látky antigenní povahy (viry, bakterie, parazité, plísňe) = **zánět obranný**

endogenní:

- genetické predispozice
- metabolické produkty - při urémii, dně (arthritis urica - popruha MTB purinů)...
- enzymy - pankreatitida...
- rozpad tkání - neoplazie...
- imunitní reakce



# Zánět

## Fáze

- iniciační - přirozená imunita hodiny
- vrcholná - specifická imunita dny
- reparační - imunitní i neimunitní mechanismy týdny

## Uzdravení

- imunologická paměť - nová „kvalita“ zánětlivé reakce při následném kontaktu se stejným podnětem

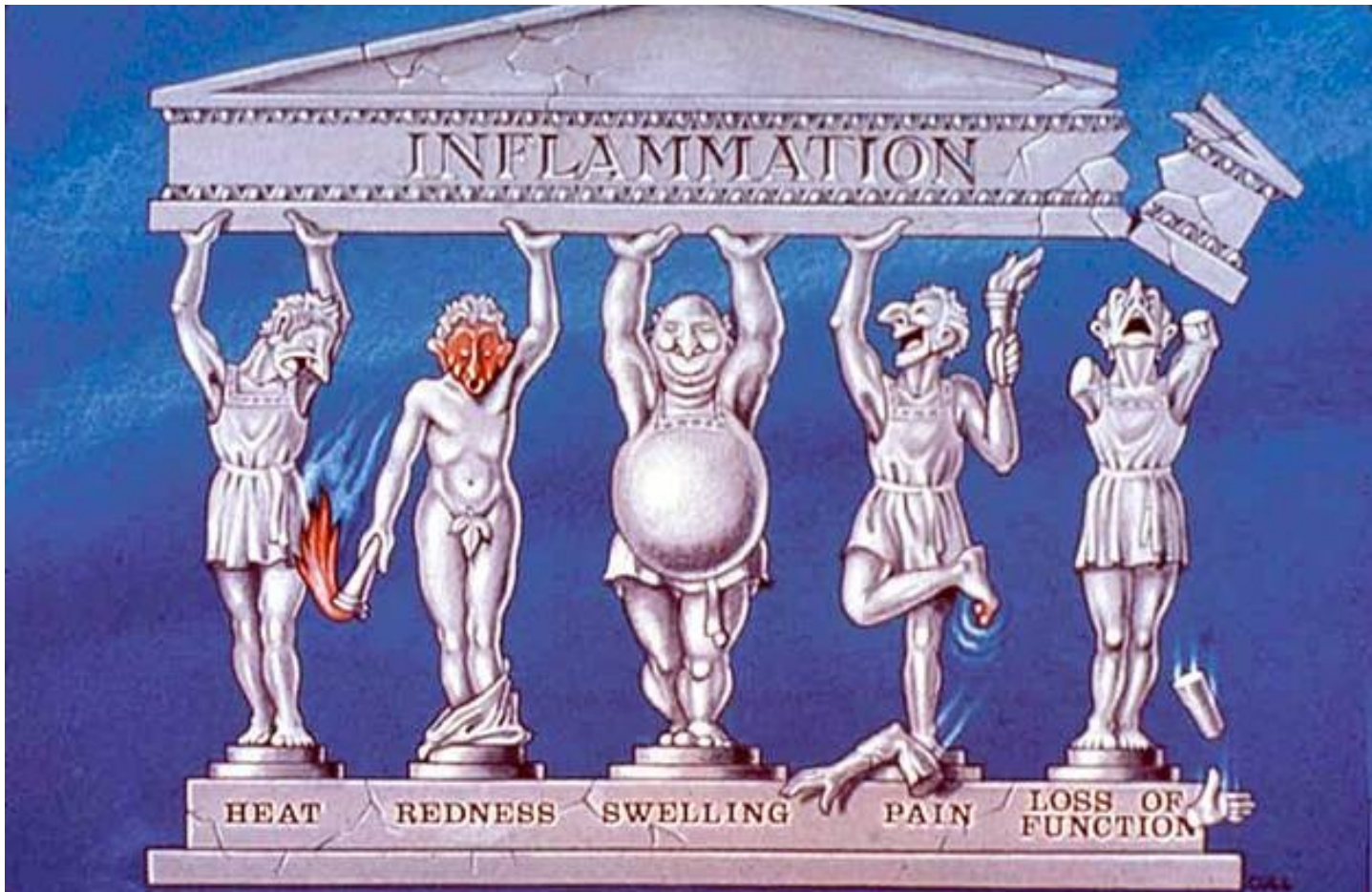




# Zánět

## Klinické projevy

- římský lékař Celsus - R,T,C,D a Virchow FL





# Zánět

Klinické projevy (římský lékař Celsus - R,T,C,D a Virchow FL)

- **rubor** = zčervenání; je projevem hyperémie
- ↑ množství krve v cévní síti, množství vlásečnic naplněných krví
- **tumor** = otok; tj. zvětšení objemu tkání
- ↑ objemem krve v ložisku a následným výstupem tekutiny a krevních buněk z krve do tkání (proces zvaný exsudace a infiltrace)
- **calor** = zteplání
- ↑ průtokem krve ložiskem (hyperémie), intenzitou katabolických procesů a vznikem pyrogenních látek



# Zánět

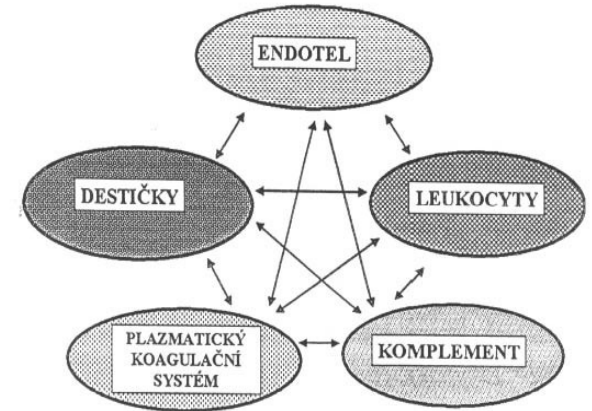
Klinické projevy (římský lékař Celsus - R,T,C,D a Virchow FL)

- **dolor** = bolest
- způsobena biochemickými, fyzikálně-chemickými a mechanickými změnami v zánětlivém ložisku
- ↑ hromadění kyselých metabolických zplodin (acidóza tkáně)
- osmotický tlak a onkotický tlak v tkáni, koncentrace  $K^+$  a  $H^+$
- mechanický tlak tkáně působící na nervová zakončení v ložisku
  
- **Functio laesa** = porucha funkce
- je způsobena poškozením tkáně, poruchami krevního a lymfat. oběhu a reflexním útlumem aktivity postiženého orgánu

# Zánět

## Složky zánětové reakce

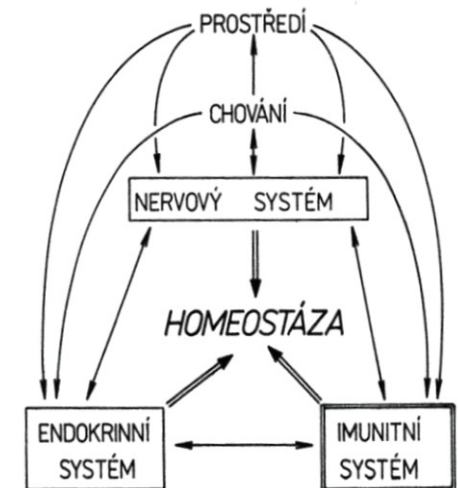
- IS
- systém krevní koagulace a fibrinolýzy
- fibroblasty a mezibuněčná hmota
- neuroendokrinní systém
- endotelová a epitelová rozhraní
- MTB



Kooperace hlavních systémů zánětové odpovědi

## Zánětová reakce

- adaptace na zátěž ➡ změny fyziologických parametrů
- 1) Neuroendokrinní regulace
  - 2) Metabolické změny
  - 3) Hematologické změny



# Zánět

## 1) Neuroendokrinní regulace

- "sickness behavior" - somnolence
  - anorexie (↑ leptin - adipokin)
  - horečka
- hypotalamus
  - ↳ hypohýza
    - ↳ nadledvinky
      - ↳ kortisol (tlumení zánětové reakce)
- ↑ produkce katecholaminů (adrenalin, noradr, dopamin)
- ↑ tvorba IGF (insulin-like growth factor) - podobné strukturně inzulinu, IGF jsou součástí komplexního systému, který buňky používají ke komunikaci s jejich fyziologickým prostředím.





# Zánět

## 2) Metabolické změny

- ↓ glukoneogeneze
- ↓ aktivita lipoproteinové lipázy
- ↑ lipolýza tukové tkáně
- ↑ NO syntáza
- ↑ superoxiddismutáza
- ↓ Zn, Fe, Cu
  
- odbourávání kosterní svaloviny
- negativní dusíková bilance
- osteoporóza, kachexie
- bílkoviny akutní fáze: pozitivní a negativní reaktanty



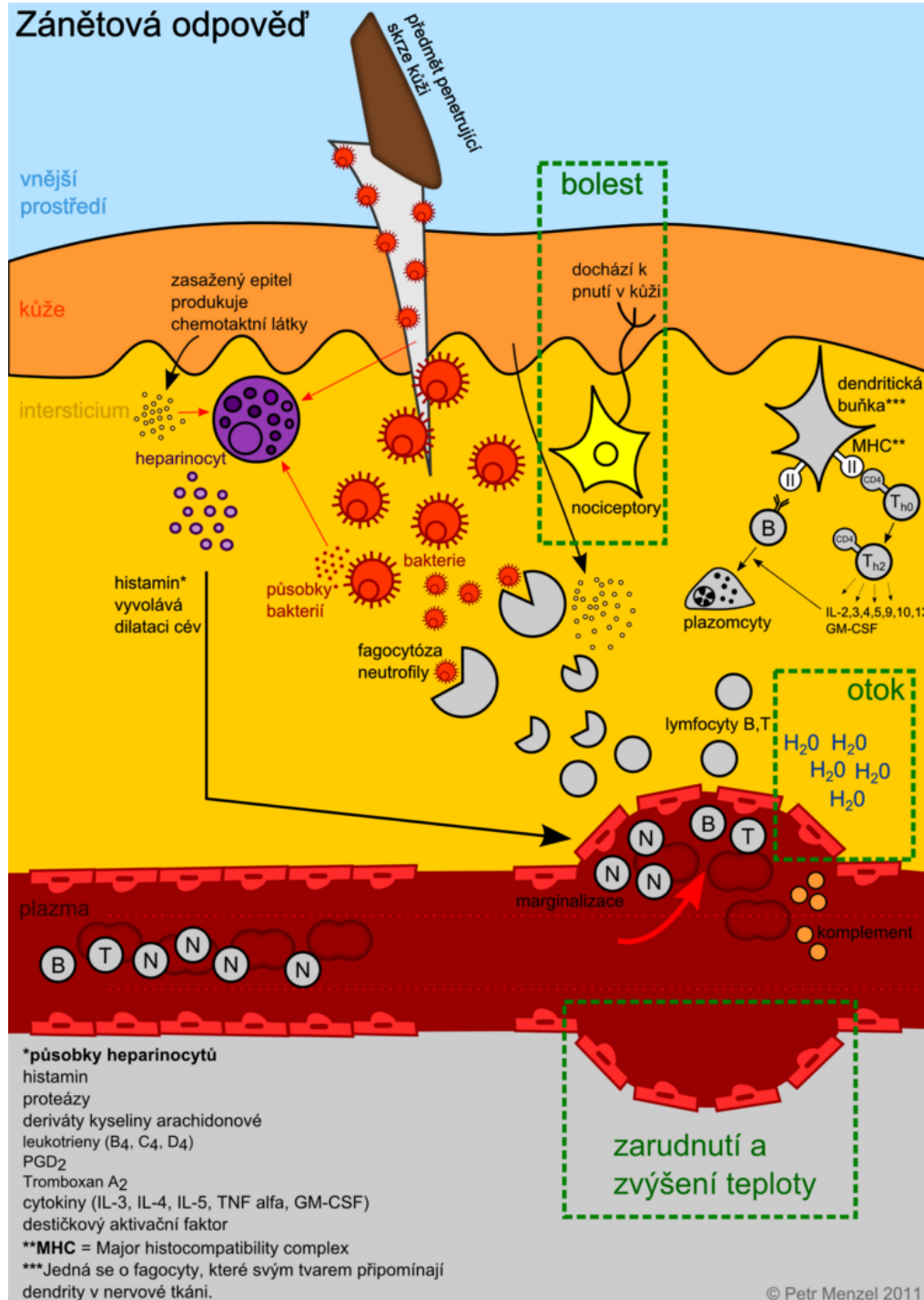
# Zánět

## 3) Hematologické změny

- podobně jako komplementový systém - kaskáda - interakce s kininovým systémem
- aktivovaný Hagemanův faktor = koagulační faktor XII zahajuje tvorbu kalikreinu, který přímo štěpí C5 složku komplementu
- štěpné produkty indukují degranulaci žírných buněk, uvolnění histaminu, a bradykininu (vazodilatans) a uplatní se na pocítění bolesti
- po aktivaci komplementového systému se mění jednotlivé proenzymy na enzymy a jejich štěpné produkty jsou efektorovými molekulami zánětu
- leukocytóza = zvýšený počet leu v krvi nad  $10 \times 10^9/l$
- trombocytóza
- anemie

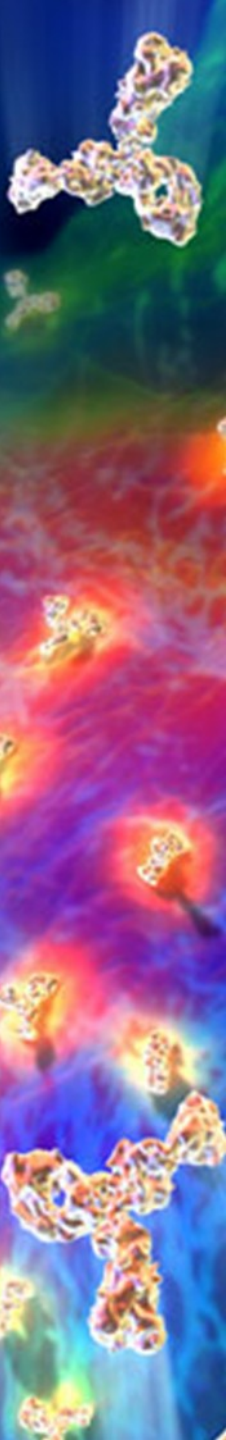


# Zánětová odpověď



# Zánět

- akutní zánětlivá reakce má 3 hlavní funkce:
- **zprostředkování místní obrany** - postižené místo je zaplaveno přechodným materiálem nazývaným akutní zánětlivý exsudát, který obsahuje proteiny, tekutinu a buňky z lokálních cév
- pokud je přítomen **infekční kauzální agens** (např. bakterie), může být **zničen a eliminován** složkami exsudátu
- **odstranění poškozených tkání** - mohou být rozebrány a částečně zkapalněny





# Zánět

## Procesy spuštěné poškozením cévy a krvácením

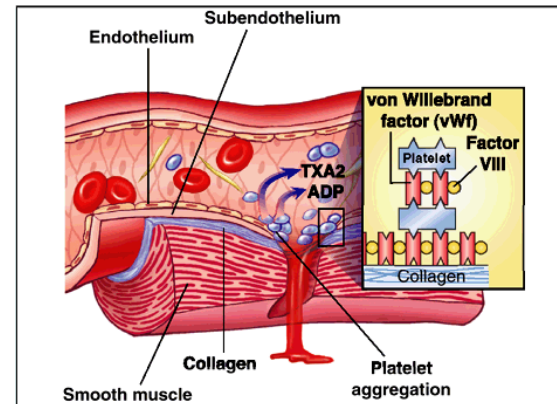
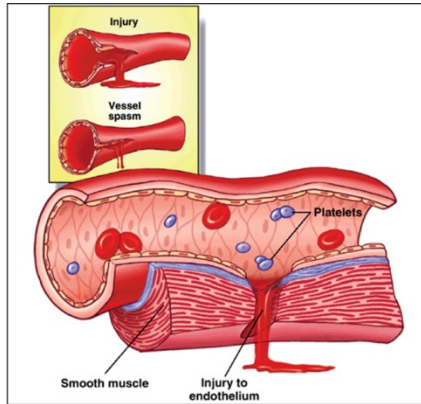
- vazokonstrikce
  - poškození endotelu, přechodná (min)
  - reflex, tromboxan A<sub>2</sub>
- tvorba destičkové zátky
- koagulační kaskáda
  - koagulační faktory - plazmatické proteiny (inaktivní)
  - vitamin K - hydroxylace (VII, IX, X, protrombin, protein C)
  - vápník, chelatační látky - citrát, EDTA
- vytvoření krevní sraženiny
- fibrinolýza



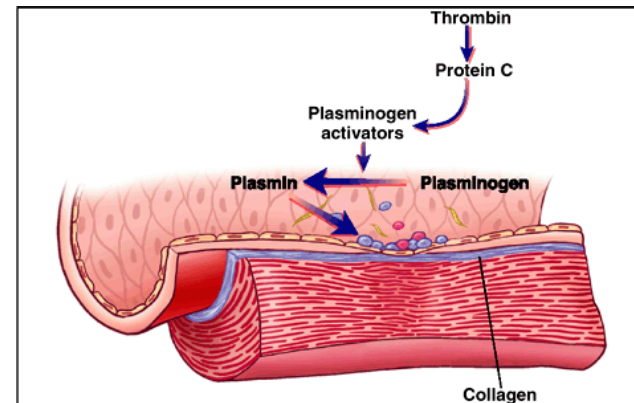
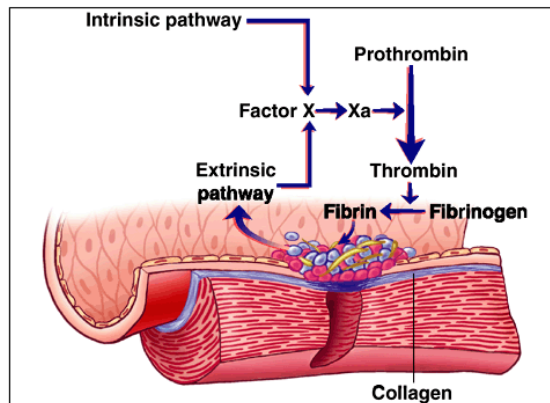
# Zánět

## Vazokonstrikce a agregace trombocytů

- endotel normálně brání hemostáze sekrecí inhibitorů agregace destiček a koagulace
  - produkce NO, prostacyklinu, trombomodulinu, heparansulfátu



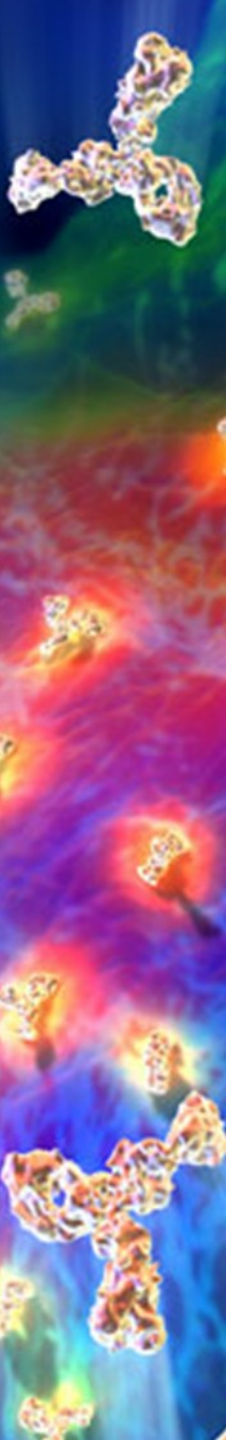
## Koagulace a fibrinolýza



# Zánět

## Primární hemostáza

- **adheze tro** - vazba receptoru GPIb-IX na von Willebrandův faktor (vWF) exprimovaný na odkrytém subendotelu + adheze na kolagen (GPVI)
- **aktivace** - změna tvaru tro
- **agregace tro** - receptor GPIIb-IIIa, vazba fibrinogenu, spojování aktivovaných tro
- **uvolnění mediátorů z granul**
  - ADP, serotonin - aktivace dalších
  - PDGF - stimulace hladkých sval. b. a podpora reparační tkáně
  - TXA2 - vazokonstrikce, stimulace agregace tro
  - PGI2 z endotelu, vazodilatace, inhibice degranulace







# Zánět

## Sekundární hemostáza

- 2 typy aktivace:
- vnitřní cesta - po kontaktu faktorů XII a XI s negativně nabitým povrchem (kolagen v subendoteliální vrstvě cév)
- vnější cesta - tkáňový faktor uvolněný z poškozené tkáně funguje jako kofaktor faktoru VII

### Koagulační faktory

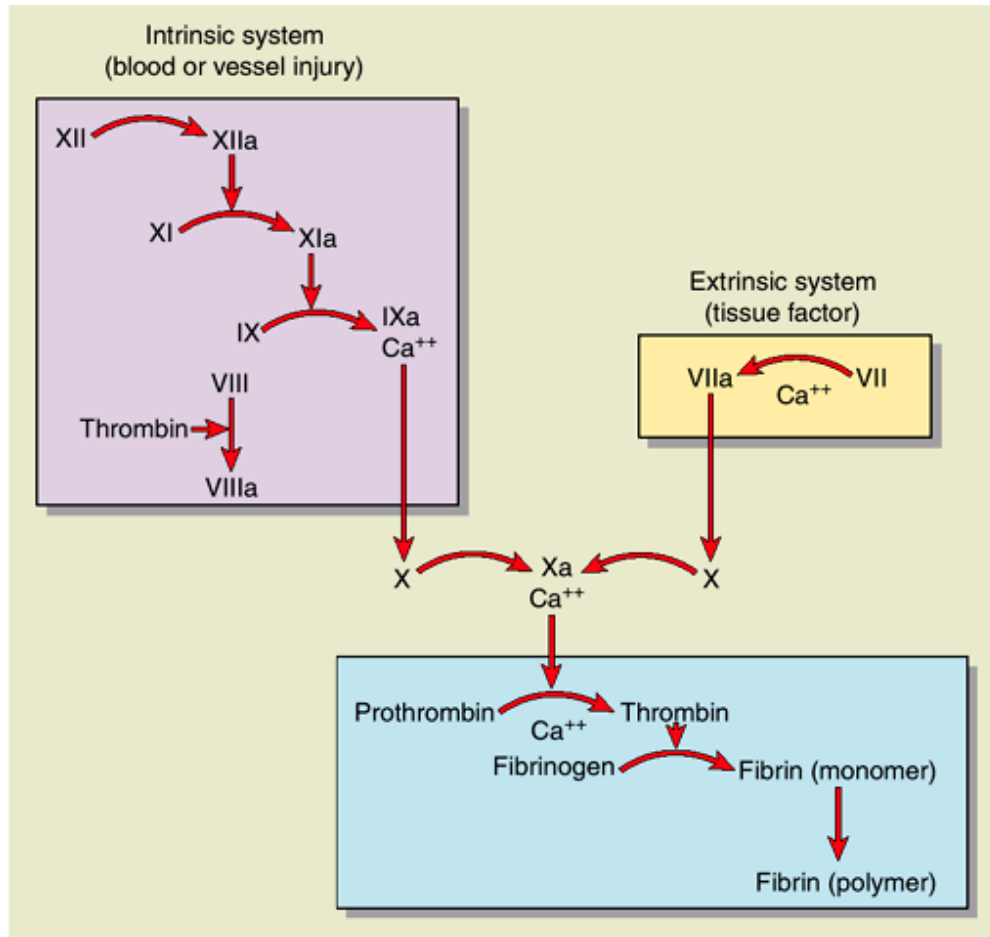
I	fibrinogen	VIII	AHF A (antihemofilní faktor)
II	protrombin*	IX	Christmas (AHF B)*
III	tkáňový tromboplastin	X	Stuart*
IV	vápník	XI	AHF C; PTA (plasma tromboplastin antecedent)
V	proakcelerin	XII	Hageman
VII	prokonvertin *	XIII	fibrin stabilizující

\* vitamin K dependentní faktory

Aktivní srážecí faktory jsou serinové proteinázy, kromě fibrinu

# Záněť

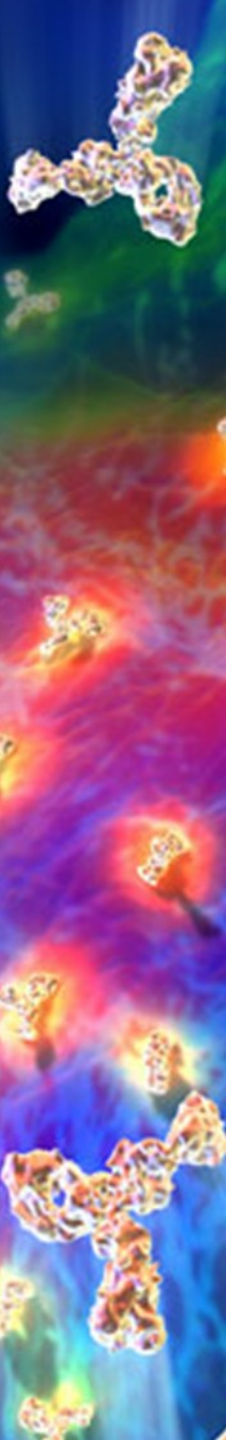
## Sekundární hemostáza



# Zánět

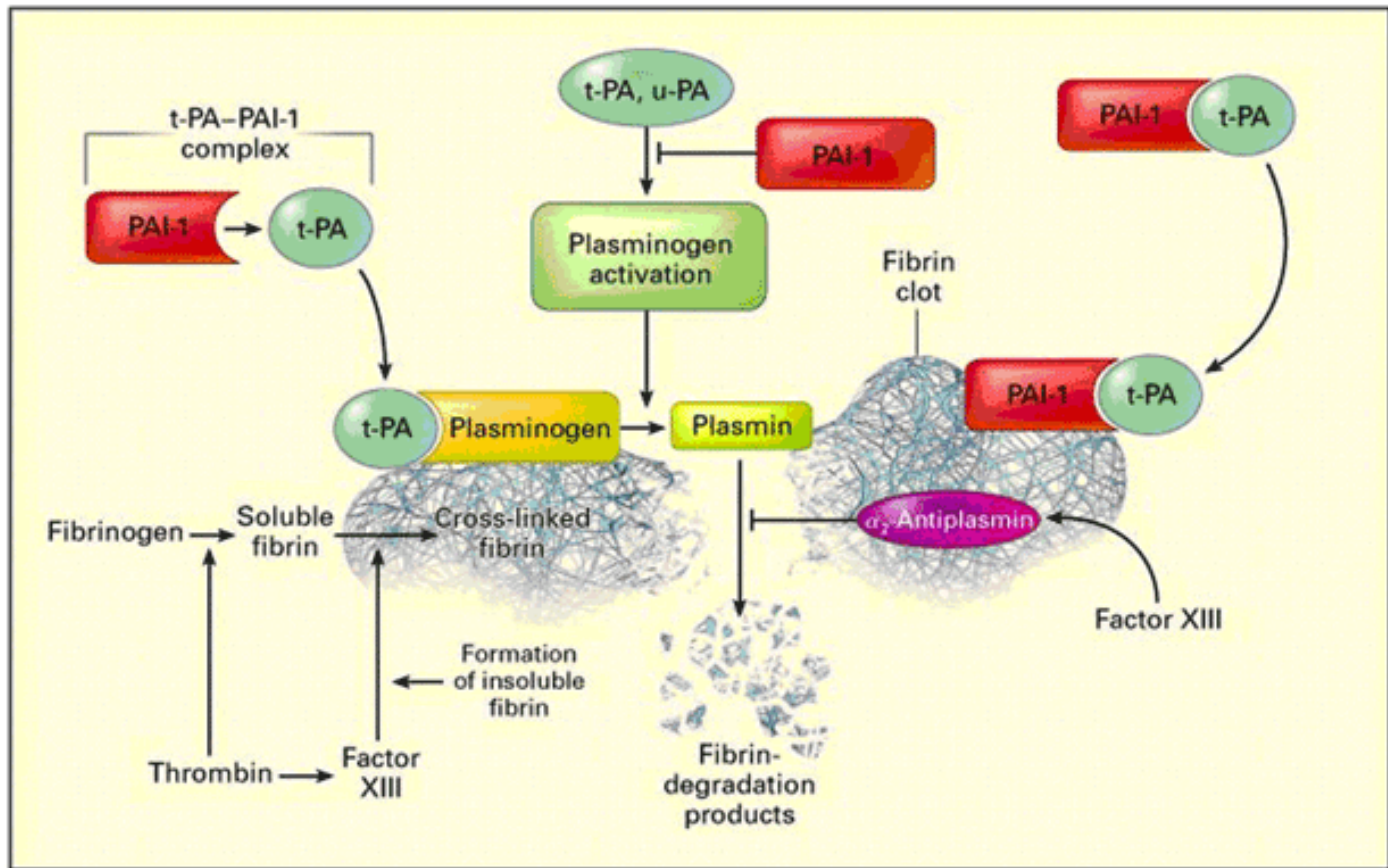
## Fibrinolytický systém

- plazmin - cirkuluje jako neaktivní proenzym plazminogen
  - volný plazmin inhibován  $\alpha_2$ - antiplazminem
- aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel. b.) a urokinázy (uPA, epitel. b.)
- degradace fibrinu na degradační produkty
- aktivita tPA inhibována PAI



# Zánět

## Fibrinolytický systém





# Zánět

## Ukončení akutního zánětu

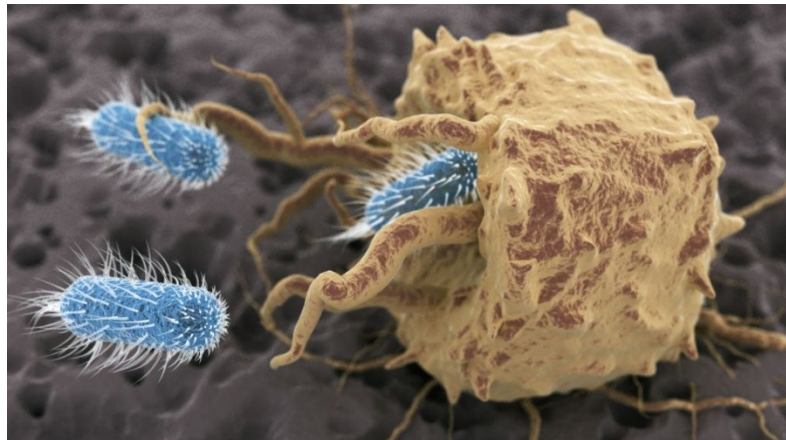
- **resorpce** (vstřebání, rezoluce) zánětu - návrat k normální struktuře a funkci
- **reparace** - výsledkem je tvorba jizvy
  - vrůstání vaskulární tkáně z okolí = tvorba granulační tkáně
  - časem zmizí vaskulární tkáň = vznik avaskulární fibrózy jizva



# Zánět

## Fagocytóza

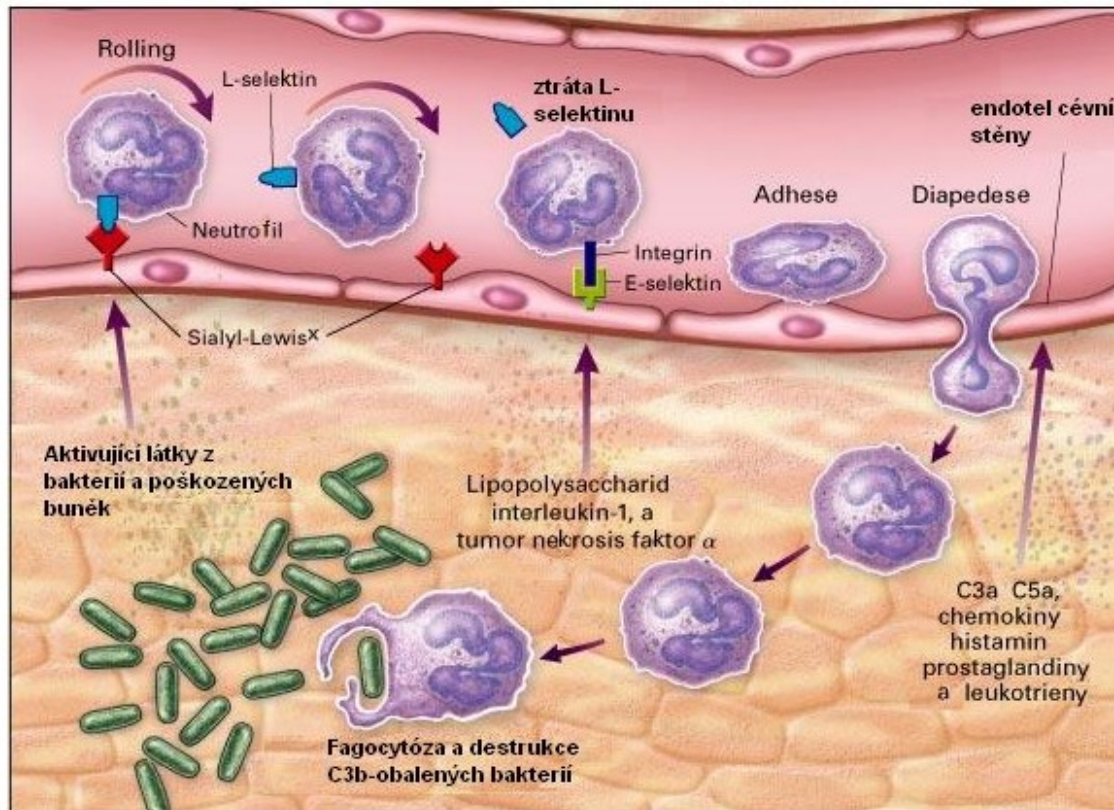
- pohlcování, usmrcení a rozložení MO
- přirozená imunita
- fagocytující buňky - makrofágy, dendritické b.
- identifikace „nebezpečných vzorů“ díky membr. receptorům
- prostupují do místa poranění díky chemotaxi
- tvorba cytokinů - modulují komplexní obranný zánět



# Zánět

## Fagocytóza - 4 fáze:

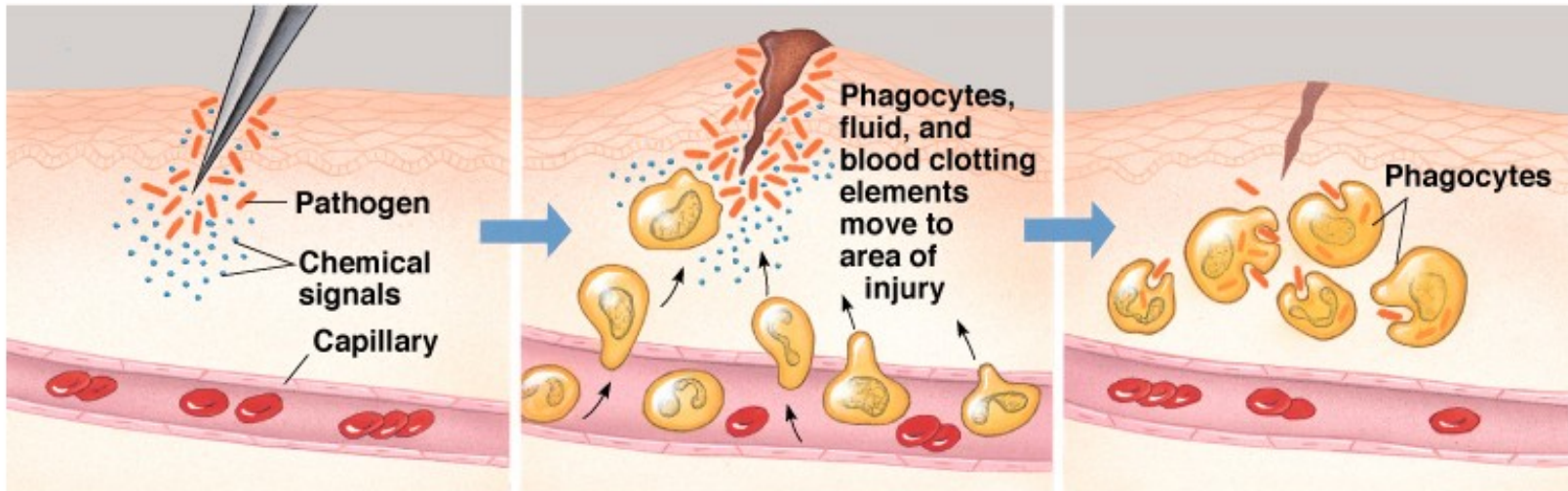
- aktivní pohyb f. b.
- vazba částice na fagocytové receptory
- endocytóza částic s tvorbou fagocyt. vakuoly (fagosomu)
- degranulace, splynutí fagosomu s lysosomem, usmrcení baktericidními mechanizmy





# Zánět

Fagocytóza - 4 fáze:



❶ Tissue injury; release of chemical signals

❷ Dilation and increased permeability of capillary

❸ Phagocytosis of pathogens

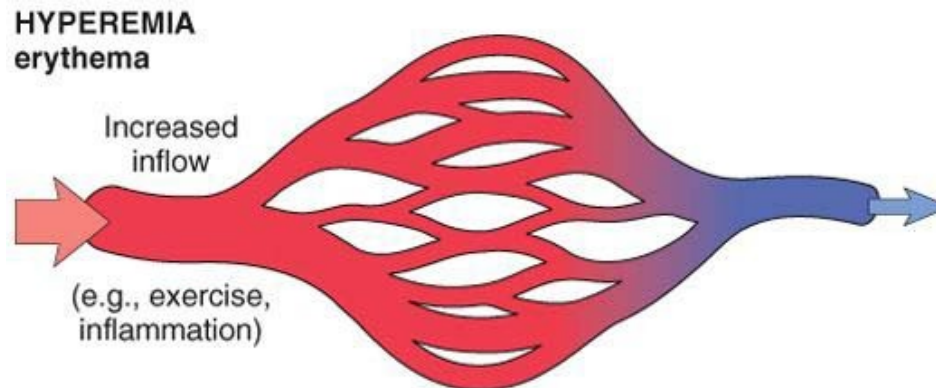
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



# Zánět

## Peristatická hyperemie

- překrvení, dilatace kapilár bez příslušného otevření arteriol
- tok krve se zpomalí až zastaví (peristáza) a ery vyplňují celou kapiláru, rozšiřují se štěrby mezi endoteliemi a jimi proniká extravaskulárně tekutina s bílkoviny (exsudace) a krevní buňky (infiltrace)
- vazodilatční metabolity  $CO_2$ , histamin,  $H^+$ ,  $K^+$ , laktát, ADP



# Zánět

## ÚROVNĚ OBRANY ORGANISMU PŘED INFEKČNÍMI PODNĚTY

### I. genetická rezistence

genový polymorfismus

absence receptorů

### II. „fyziologické“ obranné bariéry

histologická stavba  
rychlá obměna  
slizničních  
a kožních povrchů

„očistné“ procesy  
na sliznicích  
(řasinky)

chemické parametry  
kůže, sliznic  
pH, mastné kyseliny,  
enzymy

přirozená  
mikrobiální  
flóra

### III. slizniční a kožní imunitní systém

antimikrobiální  
látky

sekreční  
imunoglobuliny

imunologická aktivita

rezidentních  
buněk  
sliznic a kůže

buněk  
imunitního  
systému

### IV. imunitní mechanismy

přirozená imunita

buněčná

humorální

adaptivní imunita

buněčná

humorální

### V. komplexní zánětová reakce

imunitní systém

buněčné  
složky

humorální  
složky

neuroendokrinní systém

buněčné  
složky

humorální  
složky

ostatní tělní systém

buněčné  
složky

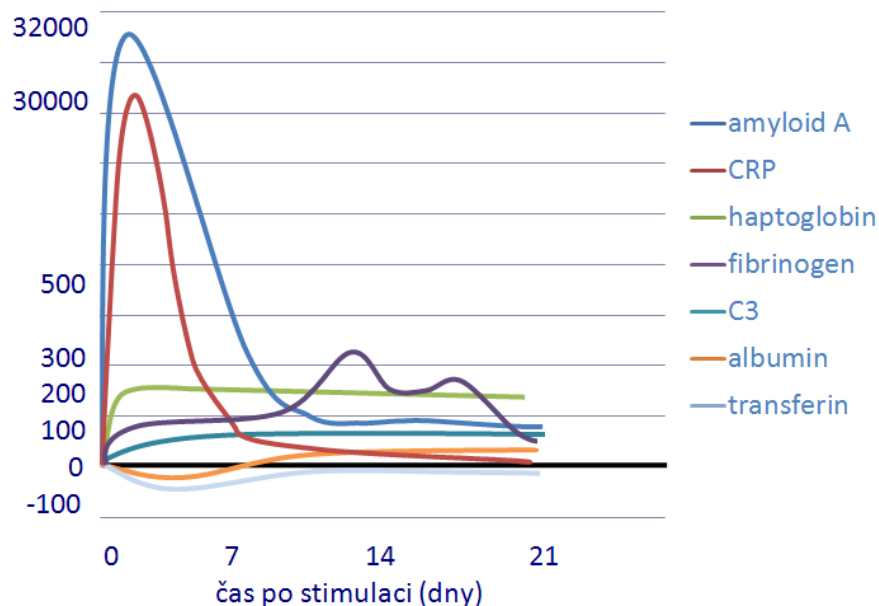
humorální  
složky

# Zánět

- <http://www.youtube.com/watch?v=suCKm97yvyk>
- <http://www.youtube.com/watch?v=YVLhLvnSTcA&feature=related> 5:00

## Bílkoviny akutní fáze

- **sérový amyloid A (SAA)** - transport odpadních látek vznikajících během zánětu
- **CRP** - bílkovina, která hraje úlohu opsoninu, u akutní bakteriální infekce (nad 60 mg/l) a u virové (pod 40 mg/l)
- **haptoglobin** - bílkovina, kt. snižuje tvorbu a dostupnost reaktivních forem kyslíku
- **transferin** - transportní bílkovina pro Fe (negat. reaktant a. f.)





# Zánět

## Diagnostické testy

- měření tělesné teploty
- stanovení sedimentace krevních ery
- určení počtu leu ( $\uparrow$  ale i  $\downarrow$ )
- určení diferenciálního krevního obrazu v periferní krvi
- elektroforetická analýza séra
- určení kvality  $\alpha_1$  ( $\alpha_1$ -antitrypsin) a  $\alpha_2$  globulinů (haptoglobin, ceruloplazmin)
- stanovení hladiny CRP v séru nebo plazmě
- určení vybraných bílkovin akutní fáze
- stanovení hladiny cytokinů a solubilních forem receptorů pro cytokiny a adhezní molekuly





# Zánět

## Autoimunitní imunopatologické reakce

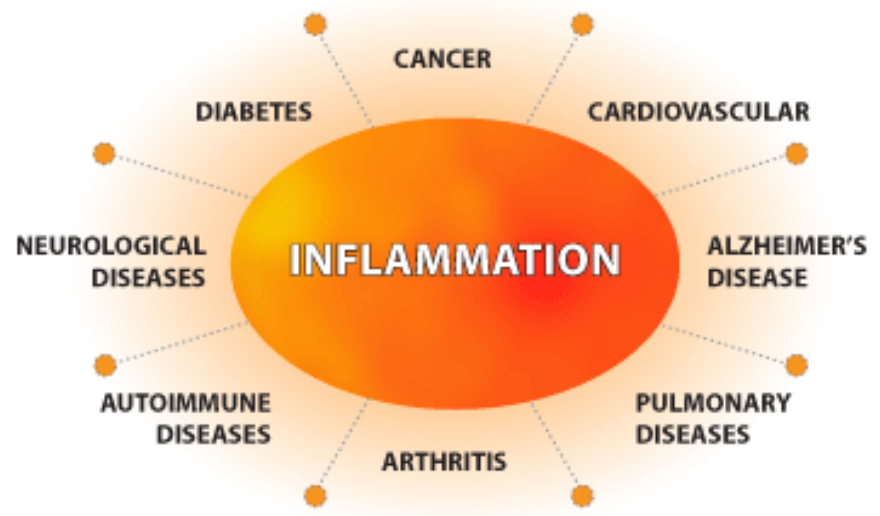
- poškozování b., tkání a orgánů člověka...až smrt
- daň za mimořádnou efektivitu a imunobiologický potenciál specifické imunity
- genetická predispozice (systém HLA)
- antigenní fragment (10 až 20AA) rozpoznán T lymf - podobnost cizích a vlastních struktur - reakce na vlastní antigenní podněty
- regulace tlumivými T lymf, b. přirozené imunity



# Zánět

## Autoimunitní imunopatologické nemoci

- Revmatoidní artritida
- Diabetes mellitus typ I.
- Střevní záněty - Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Parotitická orchitida
- Myasthenia gravis






# Imunodeficiencie

- imunopatologické stavy, u nichž je snížena celková reaktivita organismu na antigenní a jiné podněty, vyvolávající specifickou nebo nespecifickou imunitní reakci
- klinický projev - zvýšená náchylnost k infekcím
- **vrozené** (primární) - vzácnější, ale závažnější až život ohrožující
- **získané** (sekundární) - časté, ale většinou méně závažné (s výjimkou AIDS a získané agranulocytózy)
- **defekty specifické imunity** - poruchy T lymf a B lymf (porucha tvorby protilátek)
- **defekty nespecifické imunity** - poruchy fagocytózy, komplementu, NK b.
- imunodeficiency sdružené s jinými vrozenými syndromy (př. Wiskott-Aldrichův syndrom - GR onemocnění vázané na X-chromozom. Příčinou je porucha membránového glykoproteinu na povrchu T b. i trom, kt. jsou zvýšeně vychytávány ve slezině).

# AIDS

- Acquired Immune Deficiency Syndrome (tj. syndrom získaného imunodeficitu).
- způsobuje **retrovirus zvaný HIV** - *Human Immunodeficiency Virus*, tedy virus způsobující ztrátu obranyschopnosti u člověka
- **virus napadá zejména CD4<sup>+</sup> T lymf a makrofágy**, množí se v nich, zabíjí je, čímž výrazně snižuje jejich množství v těle nakaženého člověka. Pokles počtu těchto bílých krvinek, důležitých pro správné fungování obranyschopnosti lidského organismu, vede k selhávání imunity.
- přenos horizontální - nechráněný pohlavní styk, krevní deriváty, parenterální aplikace drog infikovanou jehlou
- přenos vertikální - z matky na dítě (transplacentárně i perinatálně)
- klinické příznaky - horečka a zduření uzlin, protilátky proti HIV se tvoří nejdříve za 1-3 měsíce, jejich pozitivita je jediný projev až u 70 % nakažených. Toto stadium symptomatické chronické infekce odezní. K propuknutí stádia AIDS může dojít po měsících až desítkách let.





# Tělesná teplota

## Termoregulace

- centrum v hypotalamu - funguje jako termostat - monitoruje teplotu a akceleruje buď tepelné ztráty nebo naopak produkci tepla
- hypotalamus ztrácí schopnost termoregulace při  $t$  méně než  $34,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

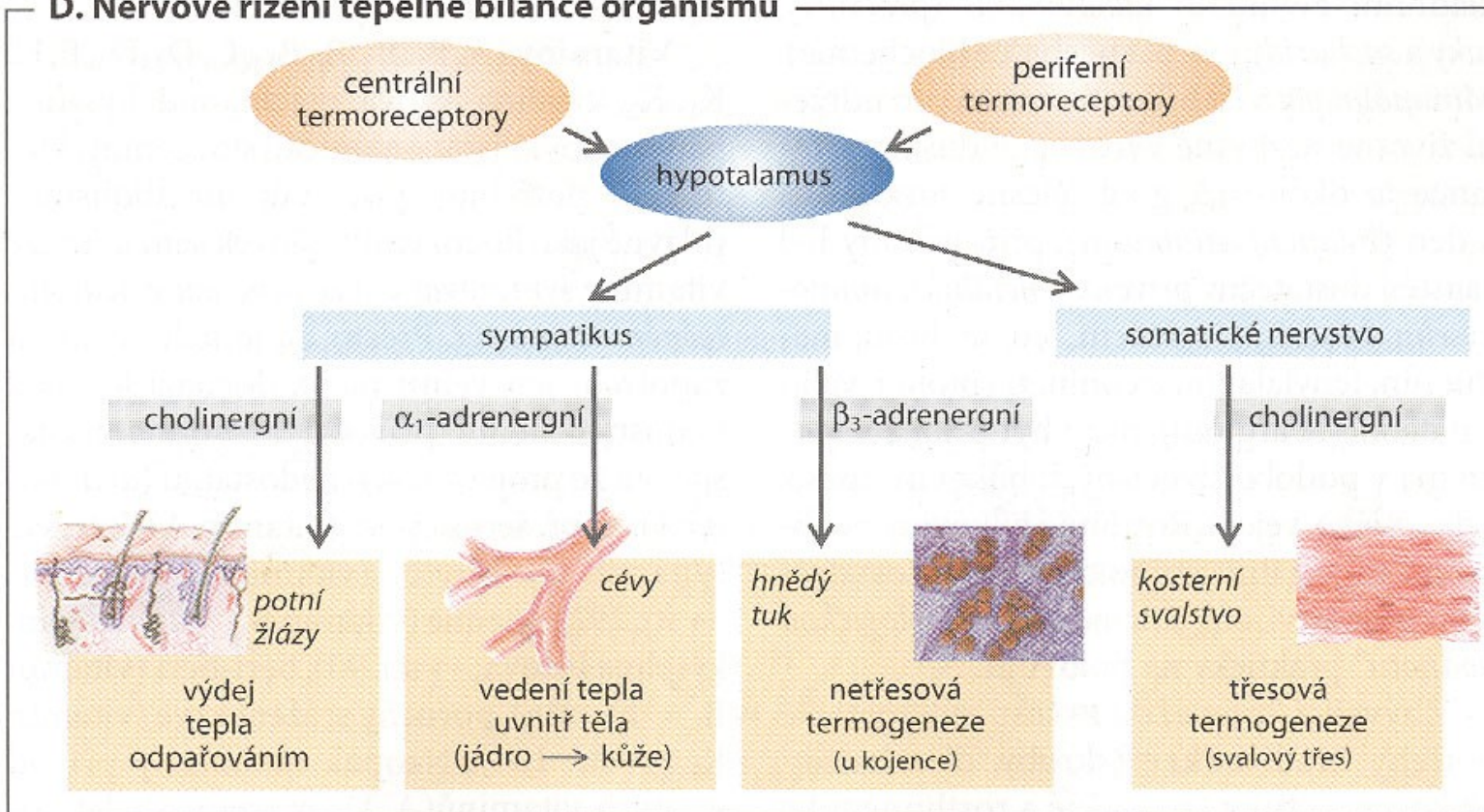
## Termoreceptory

- periferní termoreceptory - povrchové (v kůži) a hluboké (v míše, břišní dutině a kolem velkých cév)
- centrální termoreceptory v hypotalamu - teplota uvnitř těla

# Tělesná teplota

## Termoregulace

### D. Nervové řízení tepelné bilance organismu

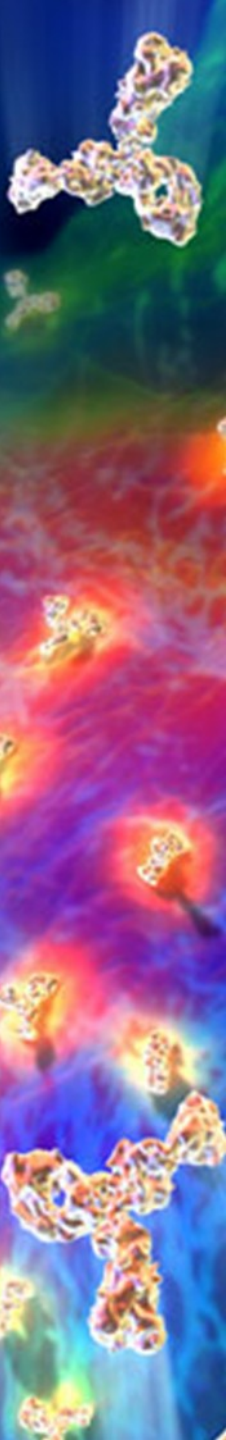


# Tělesná teplota

- průměrná fyziologická teplota - od 35,8 °C po 37,3 °C - tato teplota zaručuje správné fungování všech tělesných orgánů a reakcí, které v nich probíhají
- tvorba tepla (játra a svaly): MTB, vnější prostředí
- ztráta tepla:
  - odpařováním (evaporace) potu ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , močovina, laktát) z povrchu těla dochází k ochlazení organismu (i tekutina z plic a sliznic)
  - vedení (kondukce)
  - proudění (konvekce)
  - vyzařování (radiace) - infračervené záření

# Tělesná teplota

- svalová aktivita při práci zvyšuje tvorbu tepla
- zvýšená aktivita potních žláz snižuje teplotu těla
- hladké svaly ve stěnách kožních arteriol se:
  - dilatují - vedení teplé krve k povrchu - ochlazení (nadprodukce tepla)
  - kontrahují - bránění ztrátám tepla (chladné okolní prostředí)
- metabolická tvorba tepla se může zvýšit produkcí hormonů štítné žlázy (tyroxin) a dřeně nadledvin (katecholaminy - zvyšují mobilizaci a využití MK)





# Tělesná teplota

## Měření tělesné teploty

- teploměr - do podpaždí, do úst (u nemluvňat - infračerveného senzoru či laserového odrazu, a nebo teploměr do konečníku)
- teplota tělesného jádra - sondy jako součást močového katetru, nebo sondy jícnové, teplota ušního bubínku
- **zvýšení tělesné teploty - více než 37 °C**
  - přehřátí (hypertermie), úžeh a úpal - nadměrný pobyt na slunci
  - obranná reakce IS na infekci organismu - nesrážet teplotu (zvýšení teploty urychluje migraci b., jejich dělení a podporuje produkci protilátek)

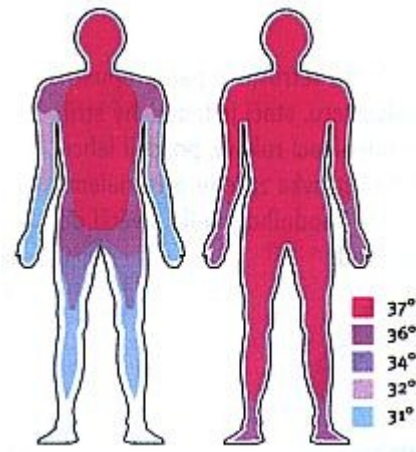
# Tělesná teplota

- horečka - více než 38 °C
- je vyvolávána exogenními (složky těl bakterií) a endogenními (interleukiny a jiné cytokiny z makrofágů) pyrogeny, které pro-střednictvím prostaglandinu PGE2 spouštějí v hypotalamu horečnaté reakce
- srážení teploty až nad 38 °C (studené zábaly, medikamenty)
- termoregulace nastavena na vyšší stupeň - na začátku tělo chladné (dostaví se mj. svalový třes: zim-nice, třesavka), když horečka klesne na normál-ní náležitou hodnotu, je tělo relativně příliš horké (nastává vazodilatace a silné pocení)



# Tělesná teplota

- podchlazení - nechtěný pokles teploty tělesného jádra pod  $35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$
- při traumatickém šoku (po ztrátě krve omezen průtok krve tkáněmi)
- u lidí s poruchou vyšší nervové činnosti (alkohol, drogy, onemocnění) a u dětí, kteří nejsou schopni ukrýt se před chladem - omrzliny
- nehody (zával lavinou a tonutí v chladných vodách) - smrt při tomto typu podchlazení nastává zástavou oběhu



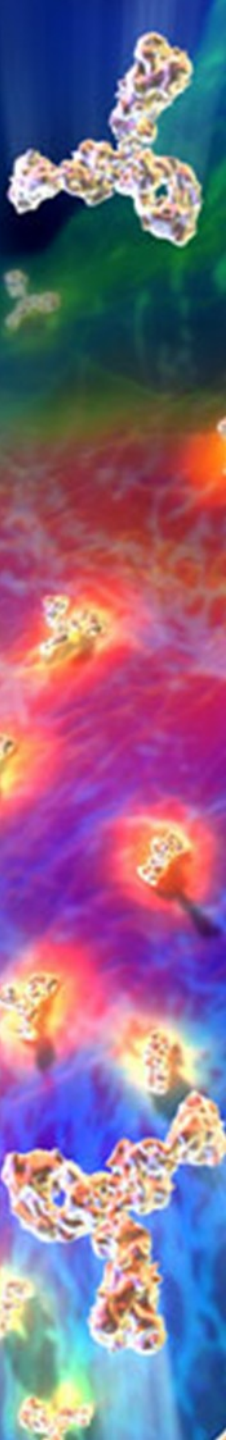
# Tělesná teplota

- podchlazení - pokles teploty tělesného jádra pod 35,5 °C
- léčba - ohřátí tělesného jádra (kardiochirurgie, ARO)
- první pomoc - resuscitace oběhu stlačováním hrudníku a dýchání z úst do úst (pokud nemá dechovou aktivitu, nepohybuje se a je v bezvědomí)
- snížení tělesné teploty léčebné - používá se ve vážných situacích, kdy je nutno utlumit metabolismus mozku tak, aby při snížené dodávce kyslíku bylo omezeno jeho poškození (operace srdce, náhlá zástava oběhu).



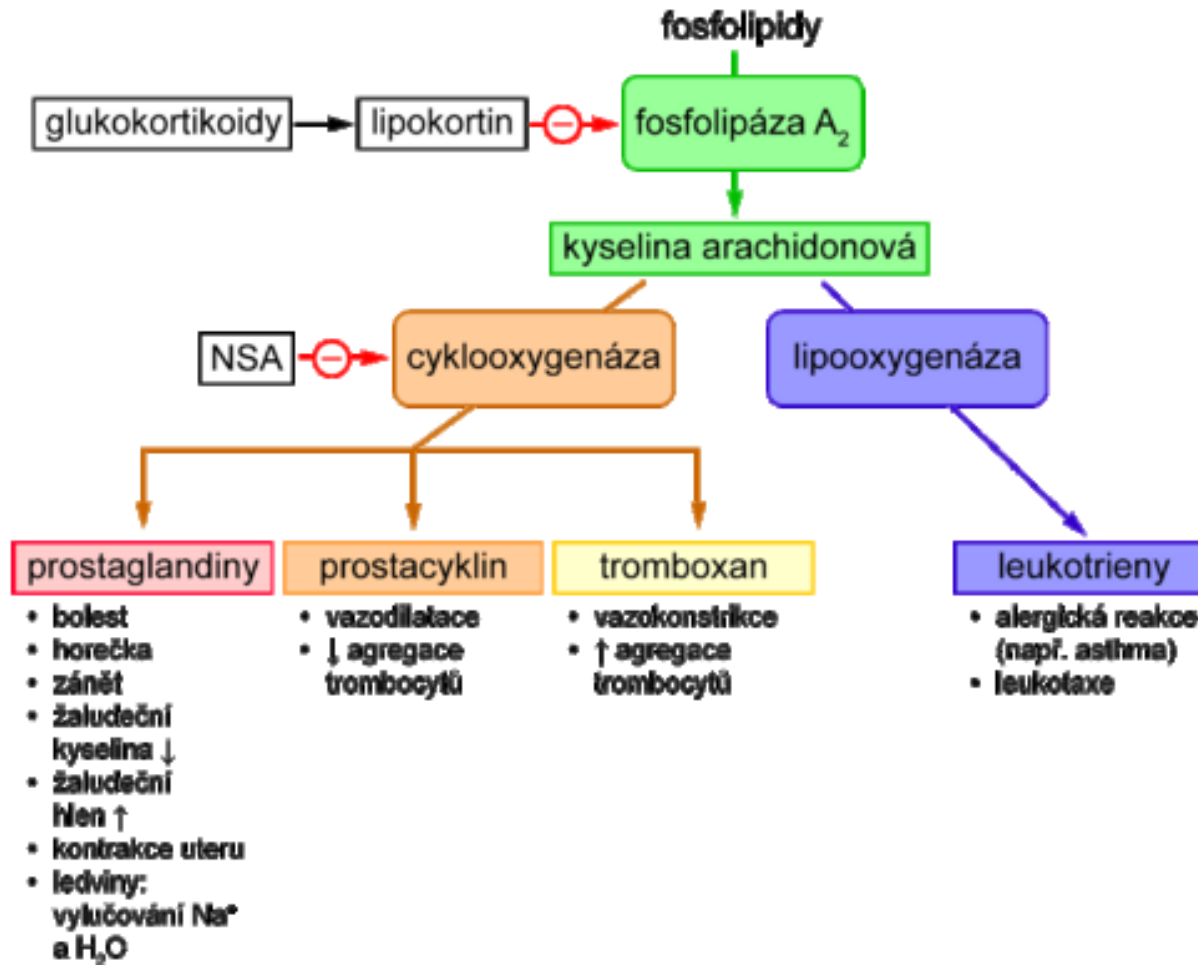
# Bolest

- subjektivní nepříjemný pocit zprostředkovaný aferentním nervovým systémem a mozkovou kůrou, související s možným nebo aktuálním poškozením tkáně
- aktivace sympatiku, parasympatiku, motorických reakcí
- **nocicepce** (vznik a přenos signálu o bolesti) je neurohumorální proces zahrnující vznik bolesti podrážděním nociceptorů, její vedení nervovými vlákny do mozku a její následné zpracování CNS
- Klinika: numerická stupnice - koreluje s analogovou stupnicí 0 (bez bolesti) až 10 (nesnesitelná bolest)



# Bolest

## Prostaglandiny



Paracetamolium, ibuprofenum, kys. acetylsalicylova

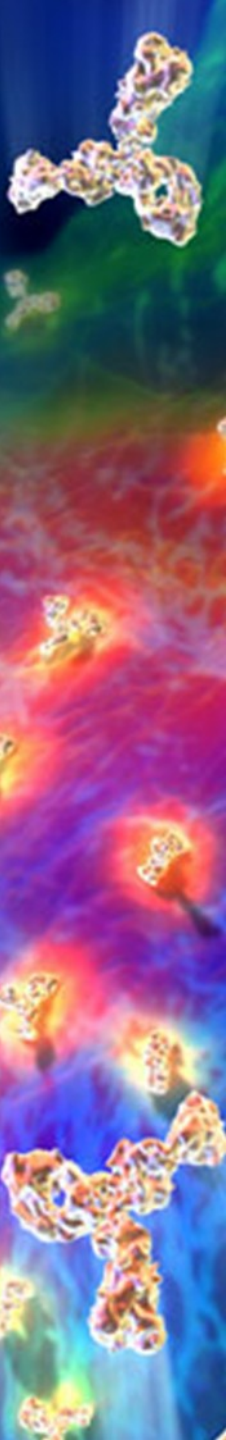
# Bolest

- **Akutní**
- trvání sekundy až týdny, maximálně však do tří měsíců
- vznik úrazovým mechanismem, operačním výkonem, chorobou
- působí jako silný stresor a vyvolává vyplavení katecholaminů, stresových hormonů; katabolismus a pokles imunity.
- je doprovázena vegetativními příznaky jako jsou: tachykardie, tachypnoe, mydriáza, pocení, retence moči, zpomalení peristaltiky, hyperglykémie.



# Bolest

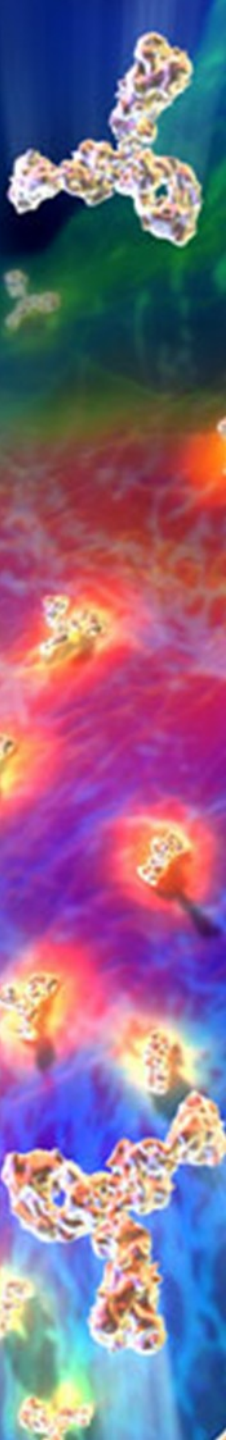
- **Chronická**
- trvá déle než 3 měsíce a přetrvává i po odstranění vyvolávajícího podnětu nebo zhojení tkáňového poškození
- zhoršuje kvalitu života, vede k fyzickému a psychickému strádání
- **povrchová bolest**
- ostrá, dobře lokalizovatelná
- **hluboká somatická a viscerální bolest**
- tupý charakter, delší trvání, rozsah je špatně difúzní, špatně ohraničitelný (přenesená bolest), je patrná vegetativní reakce





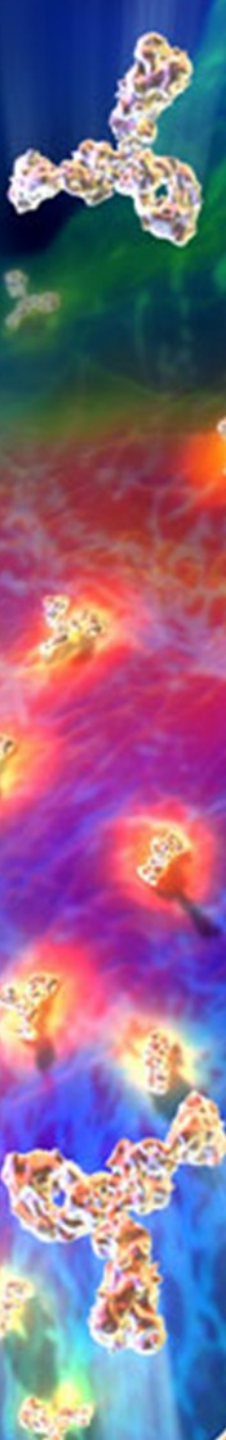
# Šok

- náhlý život ohrožující stav poruchy perfuze tkání, která může vést k orgánovým změnám
- perfuze tkání má složku nutritivní a složku cirkulační
- nutritivní složka: dodávka  $O_2$  a živin buňkám a odvod  $CO_2$  a metabolitů
- cirkulační složka: udržení perfuze je nezbytné pro distribuci srdečního výdeje mezi jednotlivé orgány a pro udržení arteriálního krevního tlaku



# Šok

- na jedné straně je třeba zajistit výživu tkání (vazodilatace), na druhou stranu udržet arteriální tlak (vazokonstrikce)
- v šoku převáží potřeba výživy tkání a dojde k **vazodilataci a hypotenzi**
- vazodilatační šok - s dalšími faktory může způsobit poškození životně důležitých orgánů - MODS (syndrom multiorgánové dysfunkce)



# Šok

## Příčiny šoku

- stavy způsobující snížení srdečního výdeje - hypovolemie, srdeční selhání
- generalizovaná vazodilatace - anafylaxe, sepse, neurogenní příčina

## Charakteristické příznaky šoku

- náhlá arteriální hypotenze (systolický tlak pod 100 mmHg)
- aktivace sympatoadrenálního systému vyvolaná snížením tlaku
- laktátová acidóza z přechodu na anaerobní MTB
- snížení srdečního indexu (MSV/povrch těla) pod 1,8

# Šok

## Patogeneze šoku

- tři na sebe navazující fáze:
  1. fáze kompenzace
  2. fáze dekompenzace
  3. ireverzibilní fáze





# Šok

## Fáze kompenzace

- snahou udržet dostatečnou perfuzi vitálně důležitých tkání na úkor hypoperfuze ostatních tkání
- centralizace oběhu
- aktivace sympatoadrenálního systému podmíněná hypotenzí
- **vyplavení katecholaminů** (adrenalin, noradrenalin) vede k **redistribuci krve**:
- vitálně důležité tkáně (mozek, myokard, nadledviny, bránice, a. hepatica) - vazodilatace (účinek adrenalinu na  $\beta$ -receptory), a tím zvýšení perfuze a zásobení těchto orgánů krví
- méně významné tkáně (kůže, kosterní svaly, plíce, střevo, pankreas, ledviny, slezina) - vazokonstrikce (účinek noradrenalinu a adrenalinu na  $\alpha$ -receptory), tím snížení perfuze a vznik ischemické hypoxie těchto tkání

# Šok

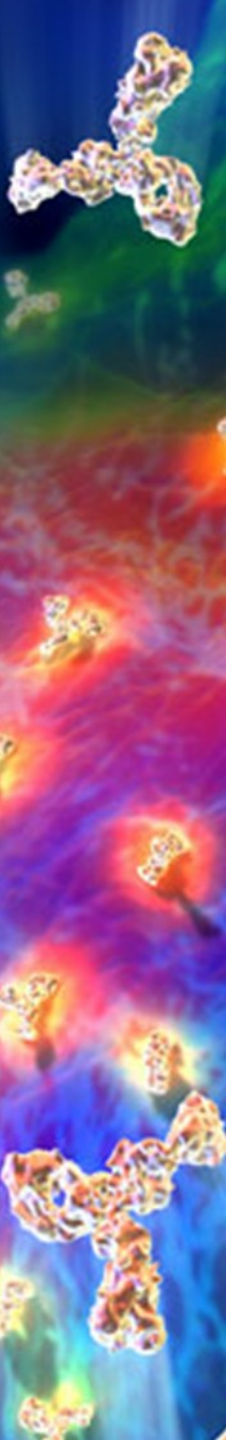
## Fáze kompenzace

- Krevní objem se z větší části přesune do vitálně důležitých tkání, arteriální tlak je v této fázi normální nebo ustáleně snížený
- dalším účinkem katecholaminů je zrychlení dýchání, zvýšení srdeční frekvence a síly kontrakce myokardu
- **autoinfuze** - poklesem tlaku v počátečních fázích šoku dojde k nasátí tekutiny z intersticia do cév
- **autotransfuze** - kontrakce cév v kapacitní části řečiště (zejména játra, slezina a hrudní oblast) vede k přesunu krevních zásob z těchto orgánů do aktivního oběhu

# Šok

## Fáze dekompenzace

- dochází k vazodilataci v hypoperfundovaných tkáních
- hypoperfuze v „méně významných tkáních“ vede k jejich hypoxickému poškození, klesá tenze  $O_2$  a pH, zvyšuje se tenze  $CO_2$
- relaxace hladké svaloviny cév a k vazodilataci v prekapilární oblasti, postkapilární rezistenční cévy zůstávají kontrahované
- změna ischemické hypoxie ve stagnační
- prostupu tekutiny extravaskulárně → prohloubení hypovolemie
- snížení objemu tekutiny v „centralizovaném oběhu“ → prohloubení hypotenze
- uvolnění metabolitů a enzymů z poškozených buněk
- hypoxicko-reperfuzní poškození ischemizovaných tkání (zvýšená exprese enzymu xanthin-oxidázy vede ke zvýšené tvorbě kyslíkových radikálů)
- uvolňování tkáňového faktoru z poškozených tkání - vznik DIC



# Šok

## Ireverzibilní fáze

- změny jsou nekompensované a nekompenzovatelné, dochází k trvalému poškození orgánů až smrti





# Šok

## Dělení šoku

Podle patogeneze

- hypovolemický
- kardiogenní
- obstrukční
- distribuční (periferní, vazodilatační)
  - septický
  - anafylaktický
  - neurogenní
  - endokrinní

Podle příčiny

- hypovolemický
  - hemorhagický
  - traumatický
  - popáleninový
  - dehydratační
- kardiogenní
- anafylaktický
- septický
- neurogenní



# Anafylaktický šok

- **akutní, velmi závažná alergická reakce**, která ohrožuje život pacienta
- klinický projev - těžká celková porucha oběhu (vazodilatace a zvýšení permeability kapilár) - selhání oběhu = šok distribuční) a obstrukcí dýchacích cest (bronchospasmem)
- příznaky: kardiovaskulární (arytmie, hypotenze), kožní (edém, erytém), gastrointestinální (průjem, zvracení), respirační (dušnost, spastické fenomény) nebo porucha vědomí
- reakce je způsobena **průnikem alergenu do krevního oběhu senzibilizovaného člověka**, následovaného systémovou reakcí s degranulací bazofilů a žírných buněk (alergen se váže na IgE vázané na povrch mastocytů a bazofilů a způsobí jejich degranulaci). Uvolní se velké množství mediátorů zánětu, které způsobí zvýšenou permeabilitu kapilár, snížení krevního tlaku a další projevy

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of IgE antibodies. These are Y-shaped protein molecules, appearing as golden-brown, branched structures against a colorful, blurred background of red, orange, and blue. The antibodies are shown in various orientations, some appearing to be bound to other particles.

# Anafylaktický šok

## Etiologie

- Potraviny - lískový a vlašský ořech, arašídny, mák, krevety, krabí maso, tropické ovoce, celer, vejce, námahou indukovaná anafylaxe (izolovaná fyzická zátěž nebo zátěž v kombinaci s potravinovými alergeny s nejasným mechanismem)
- farmaka -  $\beta$ -laktamová ATB, streptokináza, fluorescein (oční lékářství), kontrastní RTG látka, inzulin, ASA
- hmyz - včela, vosa (obecně jed blanokřídleho hmyzu)
- latex
- očkovací látky - tetanus, kvasinky, kanamycin, streptomycin, vaječná bílkovina

# Anafylaktický šok

## Laboratorních a klinické testy

- **Prick testy** - kožním testem detekujeme přecitlivělost I. typu.
  - malé množství alergenu vpravíme do epidermis (vpich, kapičky)
  - pokud se v ní nachází senzibilizované mastocyty (mastocyty, které mají na svém povrchu navázány alergen-specifické IgE), alergen přemostí protilátky na jejich povrchu a přes Fc receptory vyvolá degranulaci a uvolnění histaminu a jiných mediátorů
  - následkem je vazodilatace, vedoucí ke tkáňovému otoku (15 - 20min), který měříme (průměr pupene)
- Test se provádí současně s pozitivní (látka, na kterou mají všichni pozitivní reakci) a negativní (zda nedochází k reakci na roztok, ve kterém je alergen naředěn) kontrolou.
- Před kožními testy je třeba vysadit antihistaminika.



# Anafylaktický šok

## Laboratorních a klinické testy

- **ELISA** (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
  - metoda, která využívá tvorby komplexu antigen-protilátka.
  - antigen je vázán na imunosorbent
  - přidá se vyšetřované sérum s protilátkami, které se na antigen naváží
  - protilátku poté zviditelňujeme sekundární protilátkou s navázaným enzymem (např. ALP)
  - po přidání enzymového substrátu dojde k barevné reakci, kterou hodnotíme (kvalitativně i kvantitativně)
  - ELISU můžeme využít jak k detekci protilátek, tak antigenu





# Anafylaktický šok

## Laboratorních a klinické testy

- **Testy IgE**
  - protilátky ze třídy IgE lze stanovit metodou imunoCAP
  - je založena na reakci antigenu s protilátkou, kdy antigen je navázán na adsorbent
  - po přidání séra pacienta reaguje s přítomnými protilátkami.
  - vzniklý komplex je detekován pomocí protilátky proti IgE, kterou zviditelníme enzymovou reakcí
- koncentrace IgG a IgE jsou o mnoho řádů odlišné, z toho plyne nutnost použít odlišné technologie

# Anafylaktický šok

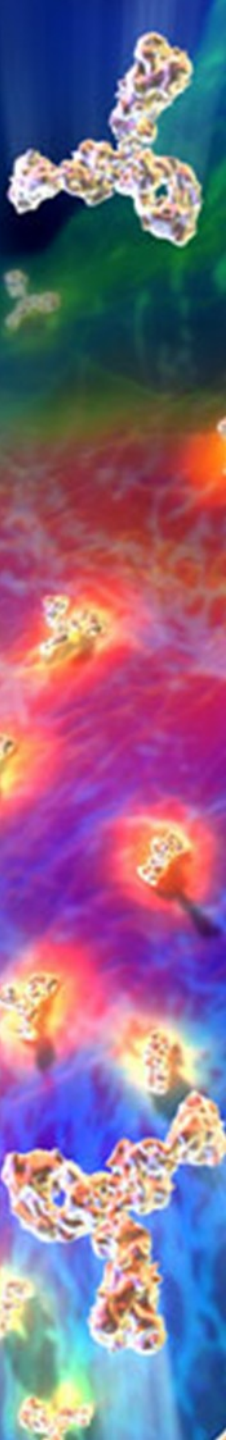
Jaké jsou základní postupy při první pomoci při anafylaxi?

- zajištění životně důležitých funkcí - průchodnost dýchacích cest, v případě potřeby nepřímá srdeční masáž, horizontální poloha
- pokud možno přerušíme další průnik antigenu do těla
- žilní přístup
- adrenalin - 1:1000 i.m. (s.c.) v dávce 0,01 mg/kg (lze opakovat po 10-15 minutách, maximální dávka 1 ml = 1000 $\mu$ g)
- lékem volby je adrenalin - pozitivně inotropní (síla kontrakce) a chronotropní (frekvence) účinek, vazokonstrikce a zvýšení systolického krevního tlaku, bronchodilatace
- volumoterapie

# Anafylaktický šok

## Hyposenzibilizace

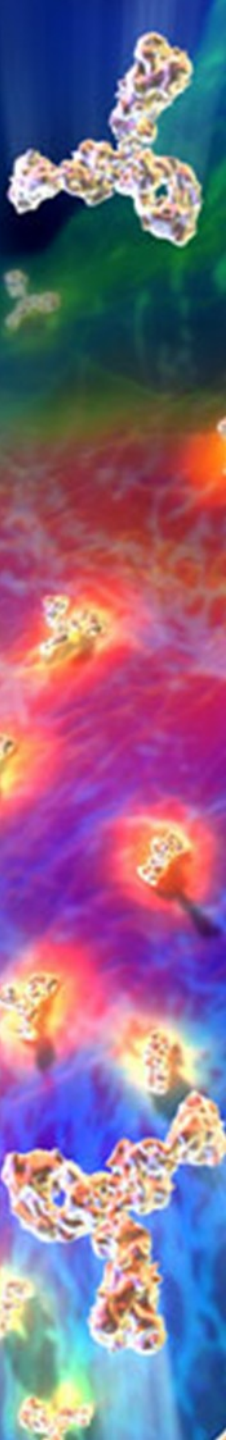
- po dobu několika let (3-5) je pacientovi podkožně aplikován alergen v postupně se zvyšujících dávkách
- mechanismus - stimulace TH1 odpovědi a potlačení TH2 reakce, blokáda tvorby IgE protilátek ve prospěch tvorby IgG





# Stres

- stress = napětí, namáhání, tlak
- funkční stav živého organismu, kdy je tento organismus vystaven mimořádným podmínkám (stresorům), a jeho následné obranné reakce, které mají za cíl zachování homeostázy a zabránit poškození nebo smrti organismu
- užitečný, je-li krátkodobý. Vyžaduje následný odpočinek pro regeneraci a pro doplnění energetických zásob.





# Stres

- **eustres** - pozitivní zátěž, kt. v přiměřené míře stimuluje jedince k vyšším anebo lepším výkonům.
- **distres** - nadměrná zátěž, kt. může jedince poškodit a vyvolat onemocnění či dokonce smrt

## Léčba

- snahou o odstranění jeho příčin, pomocné léky a potravní doplňky
- fyzické cvičení, různé relaxační techniky, meditace atd.
- copingové strategie (coping = reakce na stres + způsob zvládnání stresu)

# Stres

## Stresory

- **fyzikální faktory** - prudké světlo, nadměrný hluk, nízká nebo vysoká teplota
- **psychické faktory** - zodpovědnost (nezaplacené účty, nedostatek peněz), práce nebo škola (zkoušky, dopravní špička, termíny úkolů), frustrace, nesplněná očekávání, věk
- **sociální faktory** - osobní vztahy (konflikt, nevěra, zklamání, týrání), životní styl (přejídání, nezdravé složení stravy, kouření, nadměrné pití alkoholu, nedostatek spánku)
- **traumatické faktory** - události (narození dítěte, úmrtí, únos, znásilnění, válka, setkání, sňatek, rozvod, stěhování, chronické onemocnění, ztráta zaměstnání, ztráta životní role)
- **dětské faktory** - vystavení stresu v raném věku může trvale zvýšit odpověď na stres, např. u týraných a zneužívaných dětí, školní zátěž, alkoholismus rodičů, přílišná náročnost rodičů

# Stres

## Obranné reakce

- **vytěsnění** - vyloučení bolestivých impulzů či vzpomínek z vědomí
- **racionalizace** - jde o přidělení logických či sociálně žádoucích motivů činností, aby se zdálo, že jednáme racionálně. Jsou to defacto výmluvy, "přijatelné" důvody namísto skutečných.
- **reaktivní formace** - vyjádření opačného motivu. např. matka trpící pocitem viny, že své dítě nechtěla, je pak přehnaně rozmazluje a ochraňuje





# Stres

## Obranné reakce

- **projekce** - připisování vlastních nežádoucích vlastností jiným v přehnané míře
- **intelektualizace** - pokus o získání emočního odstupu od stresové situace užitím abstraktních intelektuálních výrazů (lékaři)
- **popření** - popření existence nepříjemné vnější reality. Např. rodiče smrtelně nemocného dítěte si odmítají připustit takovou diagnózu
- **sublimace** - neboli přesunutí. Potřeba, kterou nelze uspokojit je zaměřena na náhradní cíl. Náhradní činnosti pomáhají snižovat napětí, např. hostilní (nepřátelské) impulzy mohou být vybity v přijatelné formě v kolektivních sportech, erotické napětí zmírněno tvorbou (hudba, poezie, umění), atd.

# Stres

## Psychické reakce na stres

- přizpůsobení, úzkost a deprese



## Fyzické reakce na stres

- **mozek** - vyhodnocuje zátěž, řídí chování a vyvolává v těle fyziologické reakce umožňující krátkodobě aktivovat rezervy pro útěk nebo boj
- stresová odpověď aktivuje **sympatoadrenální osu**:
- nervové řízení - stimuluje se činnost sympatiku, tj. jedné ze složek vegetativního nervstva, které neovládáme svojí vůlí
- neuromediátorem, tedy látkou, která přenáší nervové impulzy sympatiku na výkonné orgány, je **noradrenalin** (norepinefrin)
- hormonální řízení - mozek aktivuje **osu hypothalamus - hypofýza - nadledviny**

# Stres

## Fyzické reakce na stres

- hypothalamus - kontroluje i hladinu různých hormonů v krvi
- hypofýza - vyplavení hormonů přímo ovlivňujících činnost jiných žláz s vnitřní sekrecí
- dřeň nadledvin uvolní do krve **adrenalin** (epinefrin), který je strukturálně podobný noradrenalinu a má i podobné (i když ne úplně stejné) účinky.
- kůra (cortex) nadledvin produkuje steroidní hormony, tzv. glukokortikoidy (**kortizol a kortizon**), které hrají důležitou roli v regulaci MTB.
- adrenalin a glukokortikoidy = tzv. **stresové hormony**
- zvýšená činnost sympatiku a stresové hormony ovlivní činnost většiny orgánů v těle

# Stres

## Fyzické reakce na stres

- reakce typu „útěk nebo boj“ - potřeba dodat živiny a energii do svalů a dalších orgánů, které mají podat zvýšený výkon (zvyšuje se jejich prokrvení, a naopak se odvádí krev např. z trávicího ústrojí a omezuje se jeho činnost)
- stres stimuluje i srdeční činnost a zvyšuje krevní tlak
- uvolnění E zásob - odbouráváním **glykogenu** (do krve glukóza), lipidy





