

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 (imunodeficience, hypersenzitivita, autoimunita)
- Obecné projevy nemocí (horečka, bolest)
- Šok
- Stres

Imunitní systém

Vrozená (nespecifická) imunita

Imunitní odpověď **není**:

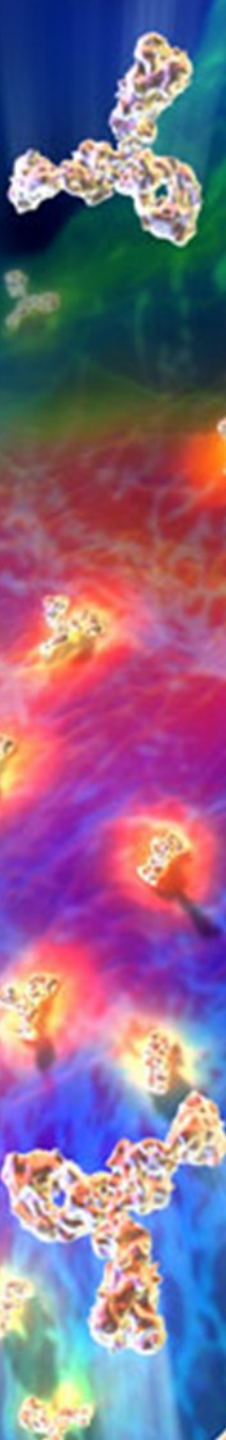
- antigen - závislá
- antigen - specifická
- okamžitá maximální odpověď
- dědí se

Adaptivní (specifická) imunita

Imunitní odpověď **je**:

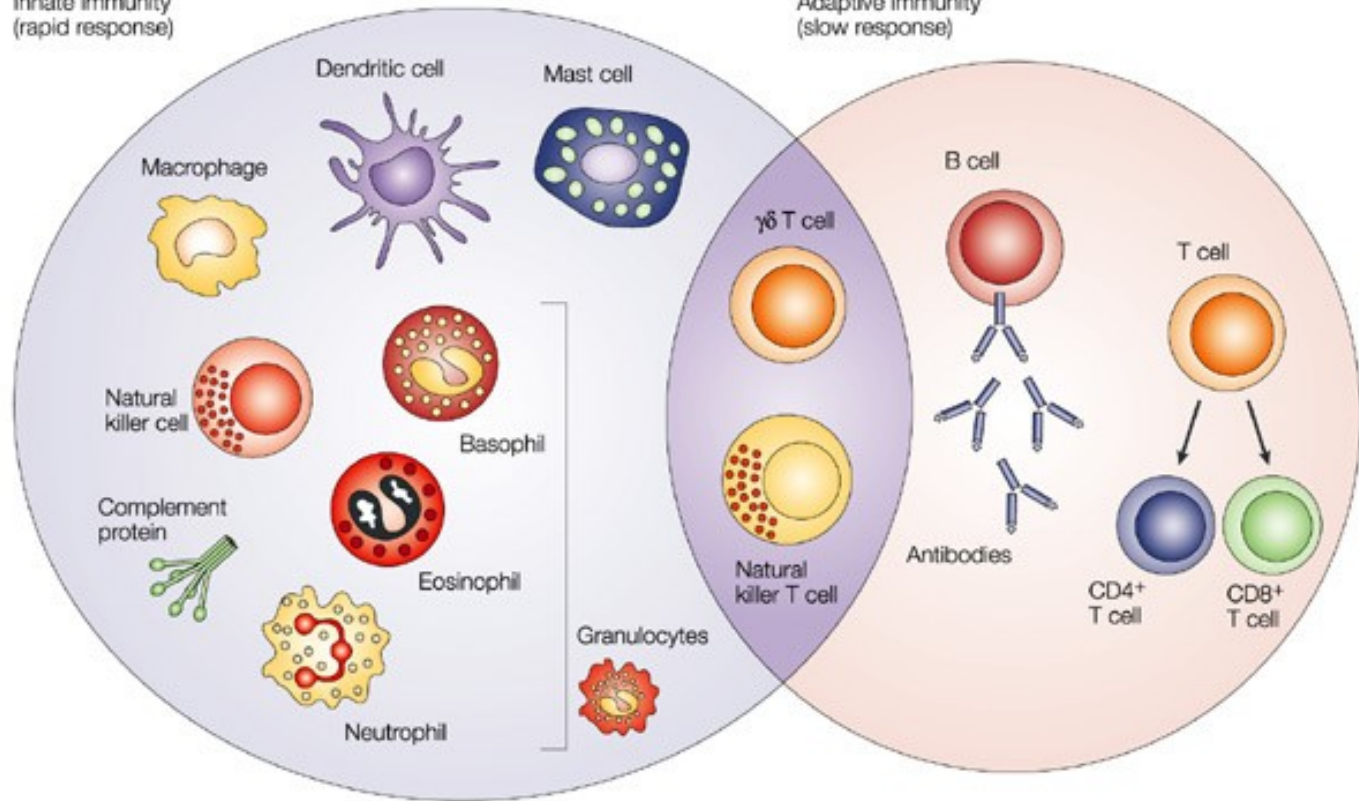
- antigen - závislá
- antigen - specifická
- prodleva mezi expozicí a maximální odpovědí
- klonální expanze po antigenní stimulaci
- **imunologická paměť** - po útlumu imunitní reakce se část lymf přeměňuje na paměťové b., ty při následném setkání se stejným antigenem zajistí rychlý rozvoj protektivní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





Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)



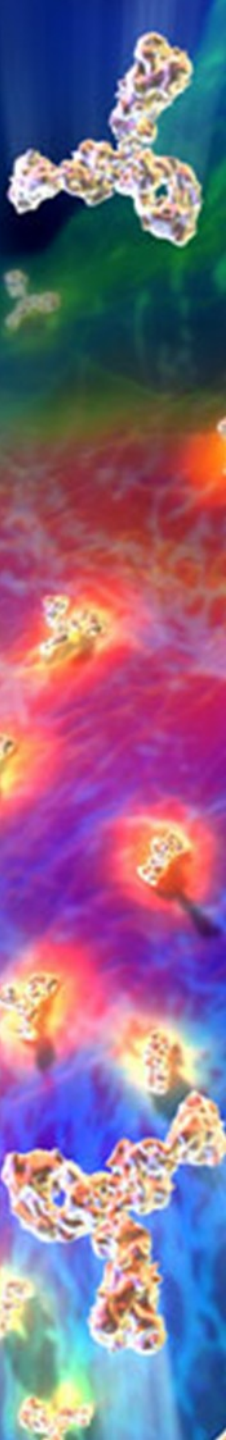
Vrozená (nespecifická) imunita

- **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
- **tróm** - 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 lymf (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:**

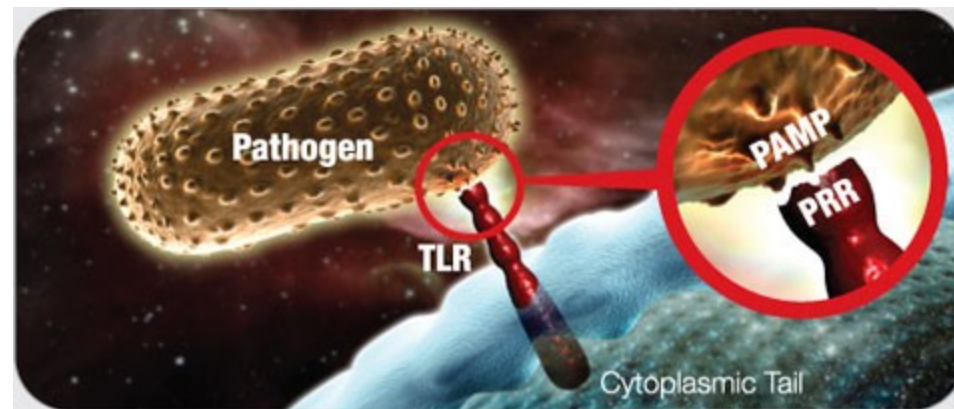
Inhibice syntézy BS	Peniciliny, cefalosporiny...
Porucha funkce CM	Amfotericin B...
Inhibice syntézy bílkovin	Aminoglykozidy, chloramfenikol, makrolidy, tetracykliny, linkomycin
Inhibice syntézy NK	Sulfonamidy, trimetoprim, chinolony...

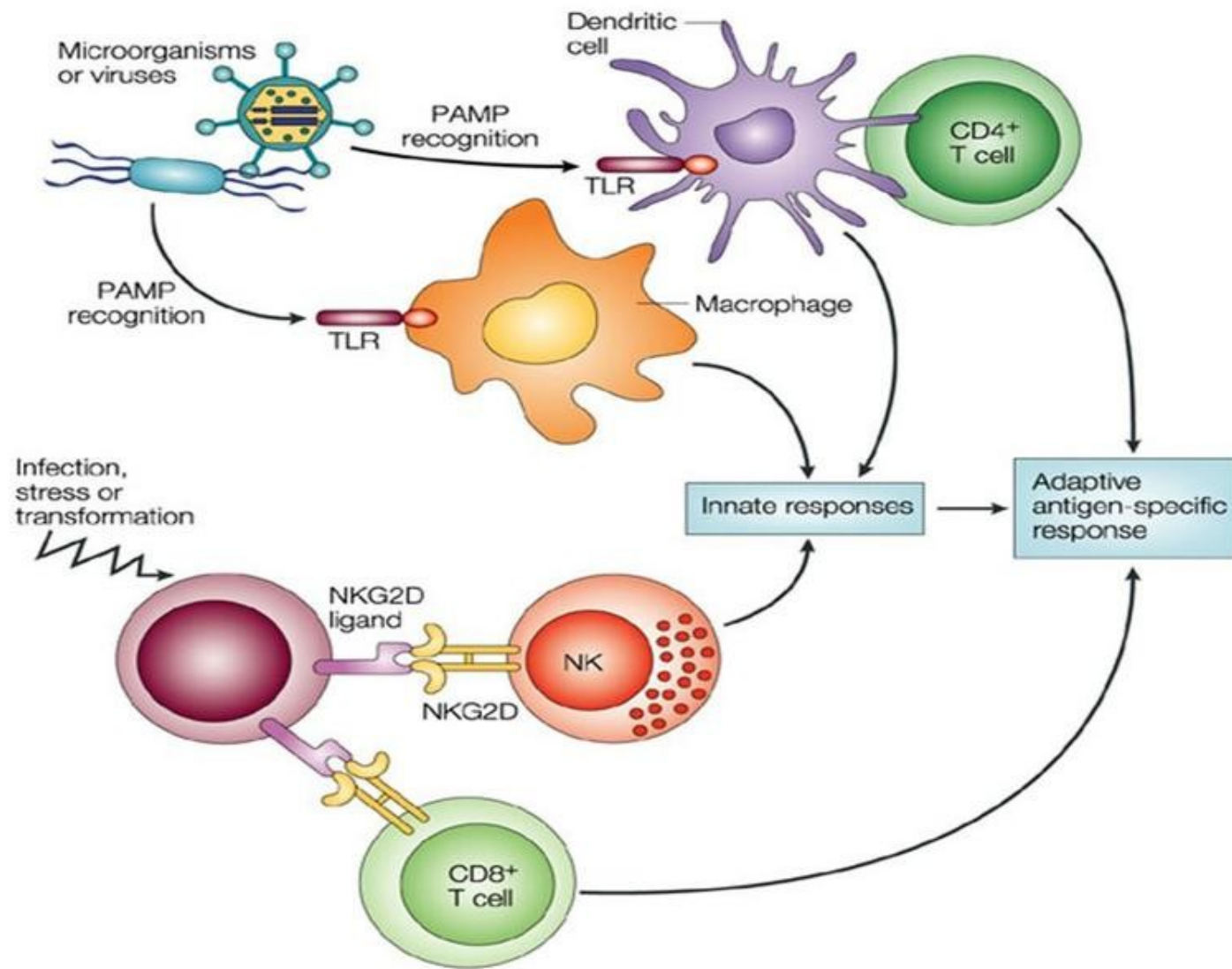
- **Rezistence:**
 - primární - genetické predispozice - necitlivost na ATB
 - sekundární - dlouhodobé podávání x vysoce rezistentní kmeny
- ...přenos plazmidy (konjugace, transdukce)

Vrozená (nespecifická) imunita

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)

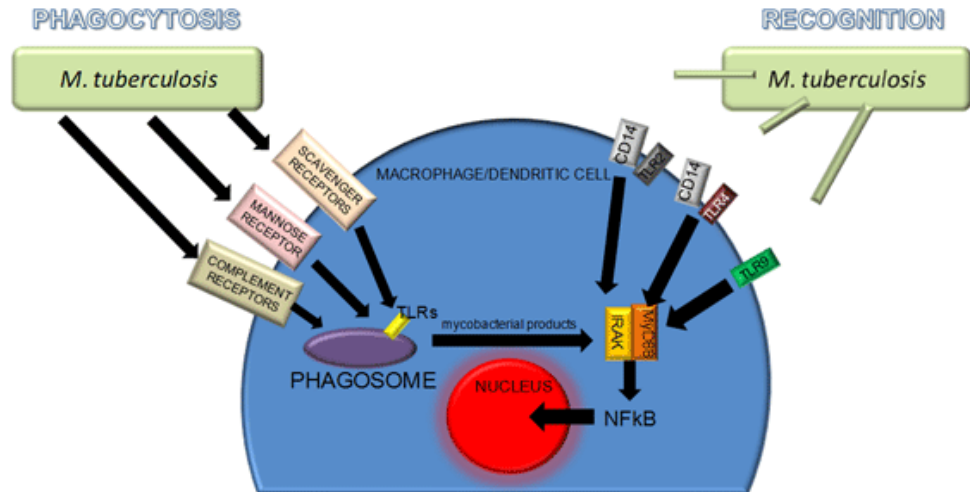




Vrozená (nespecifická) imunita

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

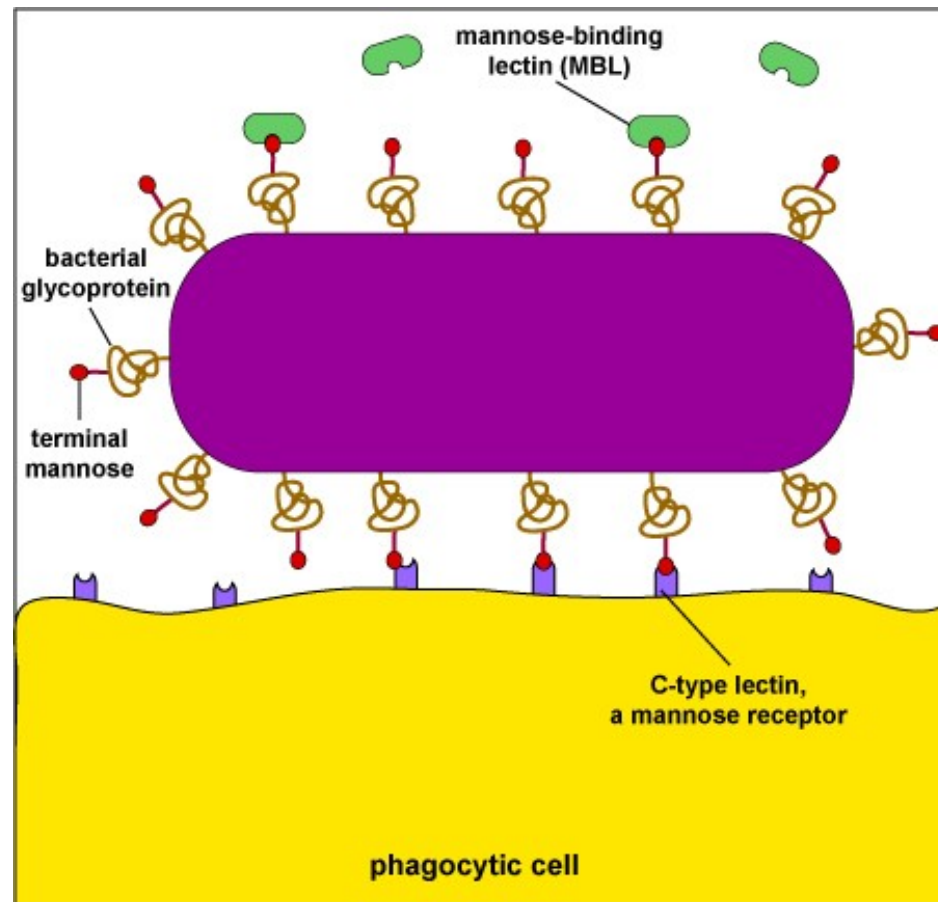
PPR

- **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

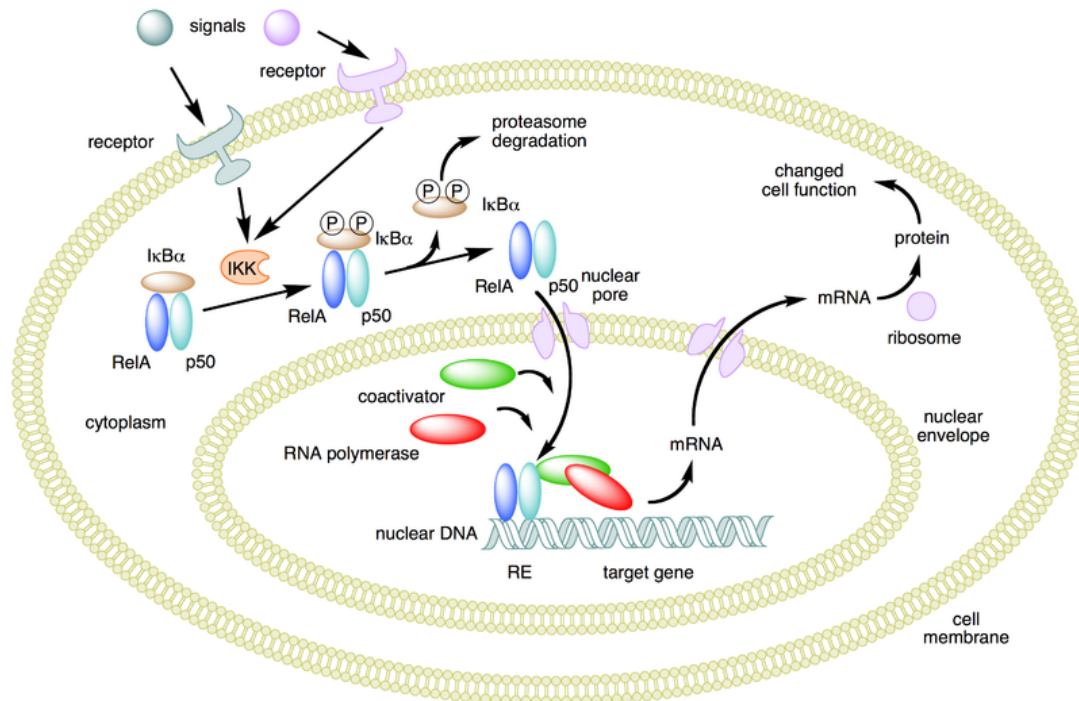
- sekretované



Vrozená (nespecifická) imunita

PPR

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

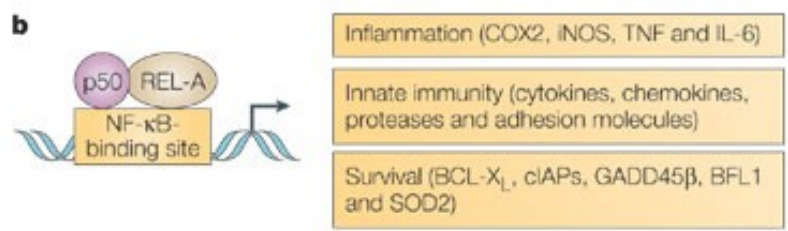
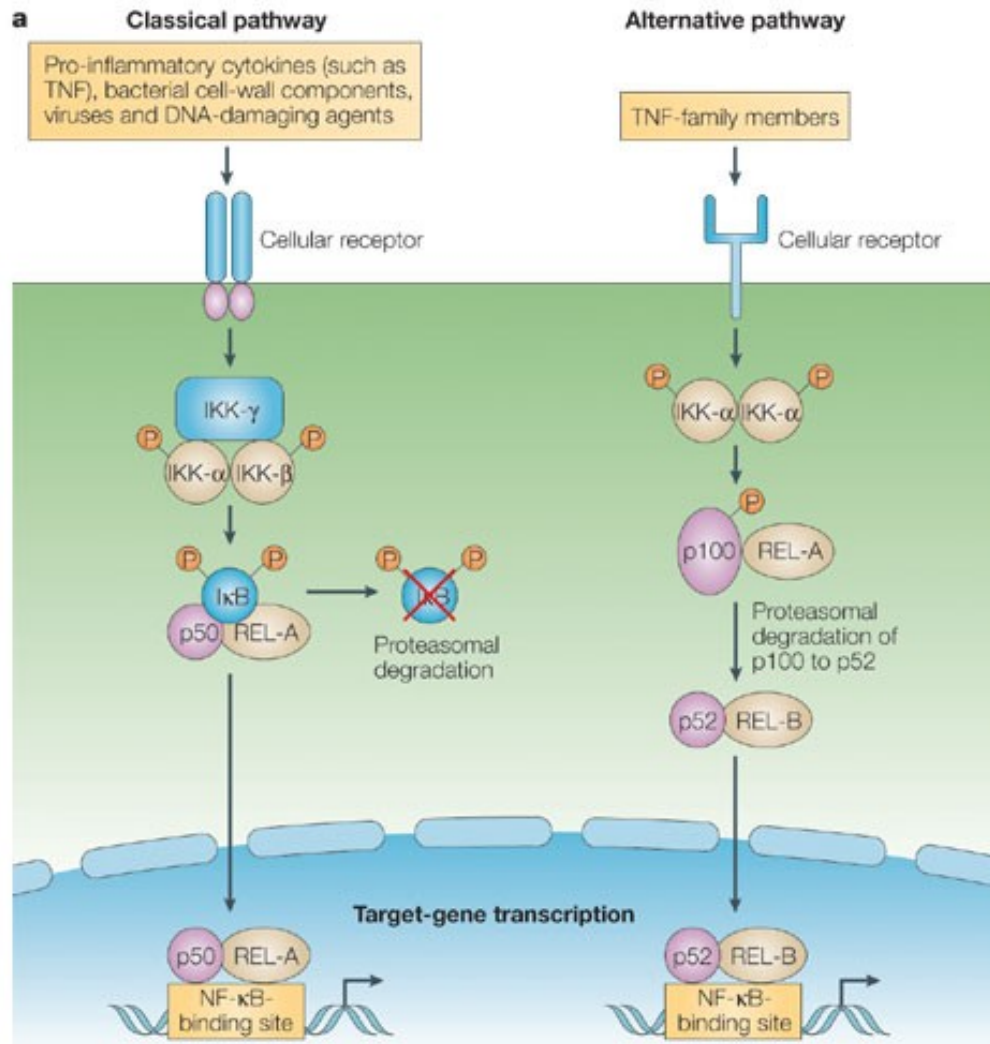
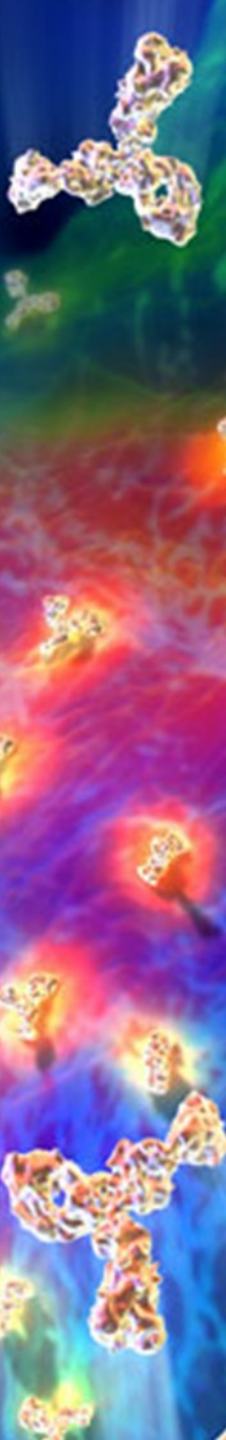




Vrozená (nespecifická) imunita

PPR

- signální
- NF- κ 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- κ B je přísně regulována a dochází k ní především pomocí receptorů pro cytokiny TNF- α či IL-1
- po navázání zmíněných cytokinů se spouští signalizační cesta, která způsobí rozklad inhibitoru I- κ B
- to umožní transkripčním faktorům NF- κ B vstoupit do jádra a regulovat přepis určitých genů

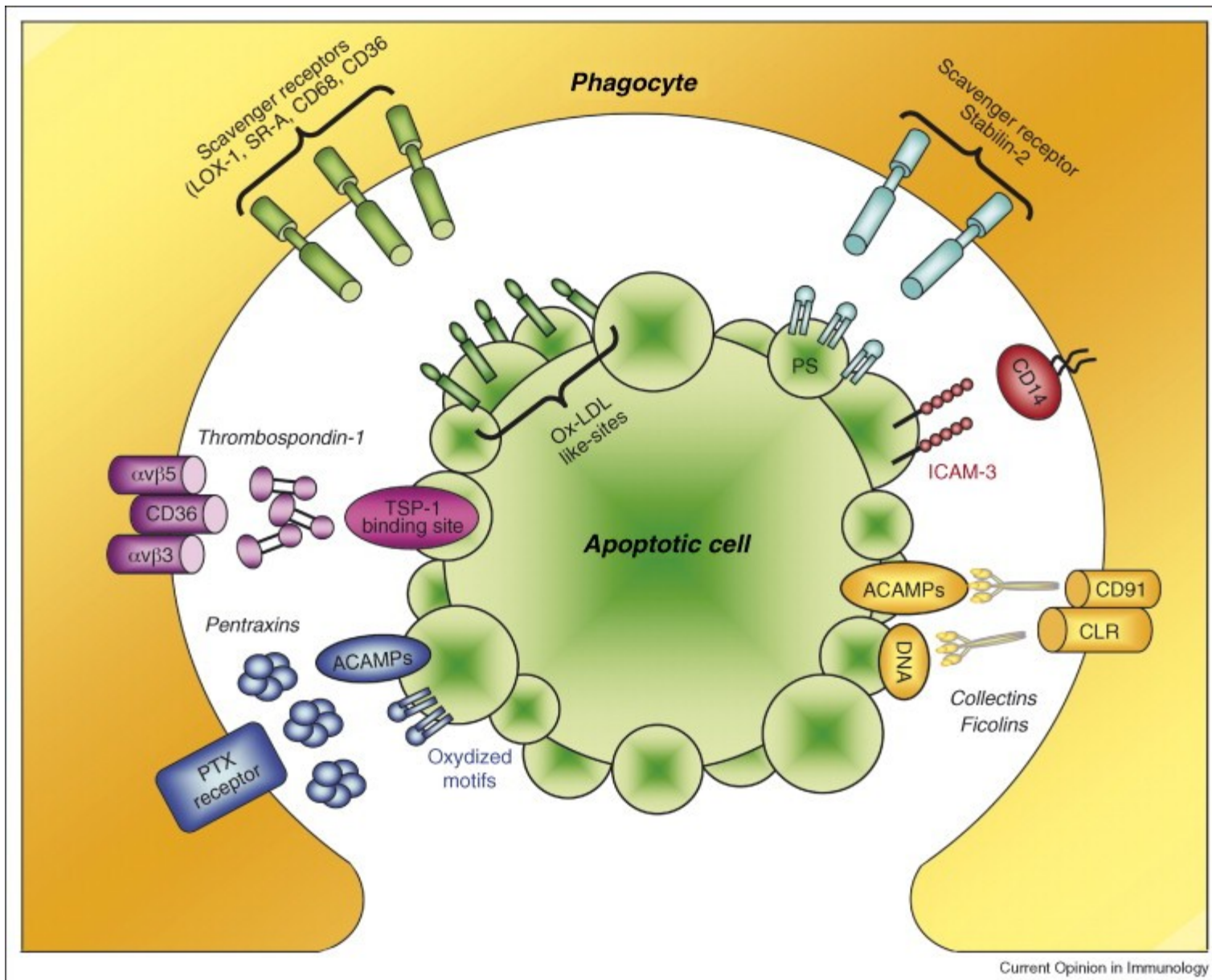
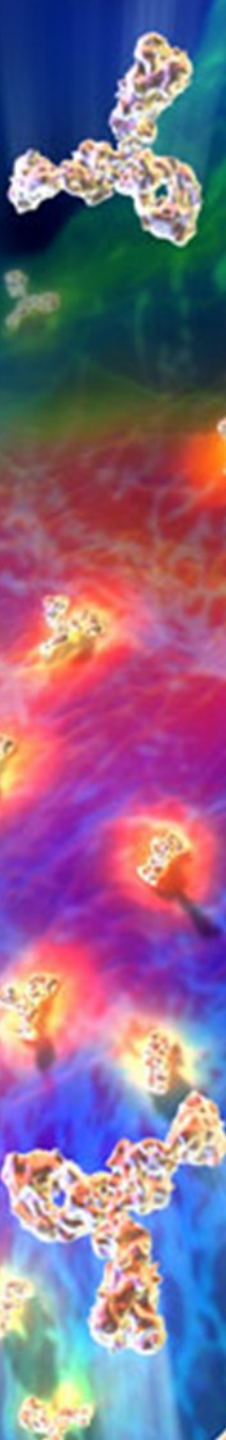




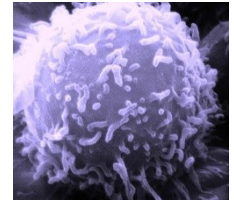
Vrozená (nespecifická) imunita

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



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

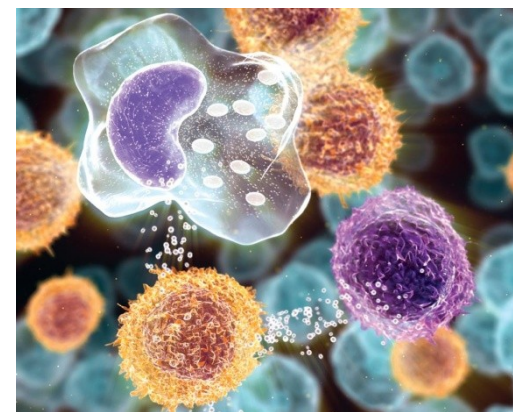
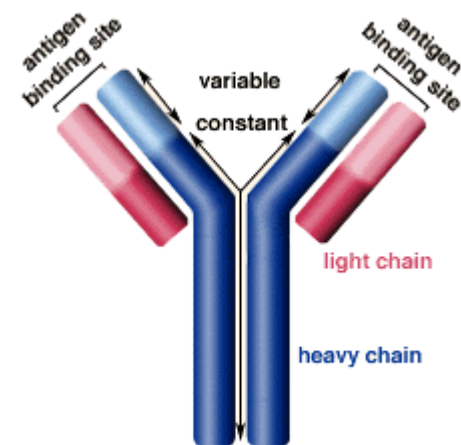
Buněčná složka

- 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 dřeně

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



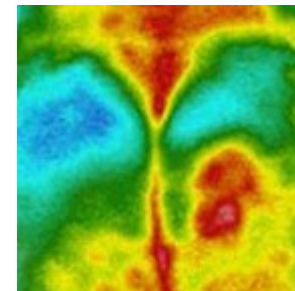
Zánět

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)
- propustnost cév - rozšíření (hyperemie)
- 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, plísně) = **zánět obranný**



Zánět

Etiologie - endogenní:

- genetické predispozice
- metabolické produkty - při urémii, dně (arthritis urica -poprucha 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

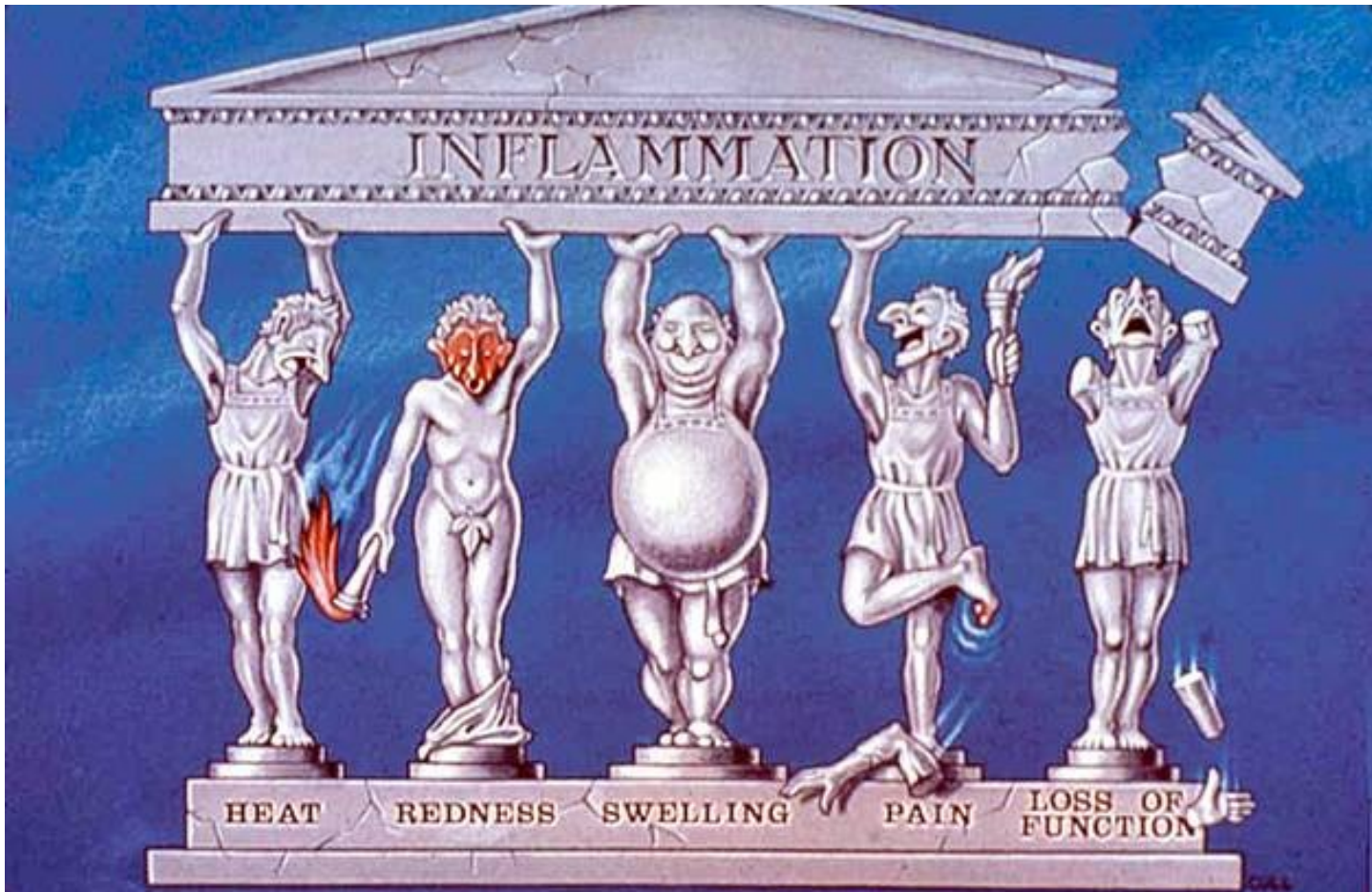
- imunologická paměť - nová „kvalita“ zánětlivé reakce při následném kontaktu se stejným podnětem



Zánět

Klinické projevy

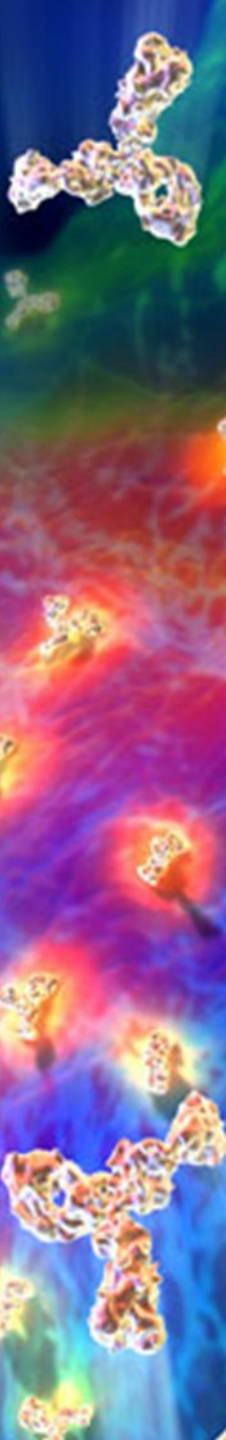
- římský lékař Celsus - R,T,C,D a Virchow FL



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)

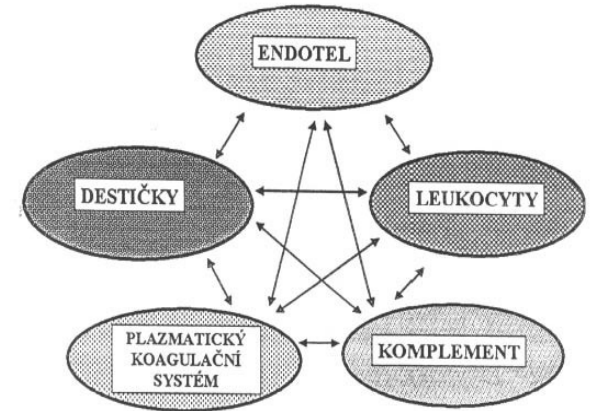
- **dolor** = bolest
- způsobena biochemickými, fyzikálně-chemickými a mechanickými změnami v zánětlivém ložisku
- ↑ hromadění kyselých metabolických zplodin (**acidóza tkáně**)
- osmotický tlak a onkotický tlak v tkáni, koncentrace K^+ a H^+
- mechanický tlak tkáně působící na nervová zakončení v ložisku

- **Functio laesa** = porucha funkce
- je způsobena poškozením tkáně, poruchami krevního a lymfat. oběhu a reflexním útlumem aktivity postiženého orgánu

Zánět

Složky zánětové reakce

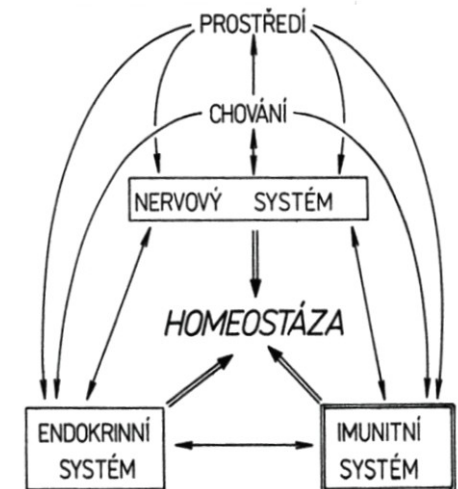
- IS
- systém krevní koagulace a fibrinolýzy
- fibroblasty a mezibuněčná hmota
- neuroendokrinní systém
- endotelová a epitelová rozhraní
- MTB



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)
 - 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

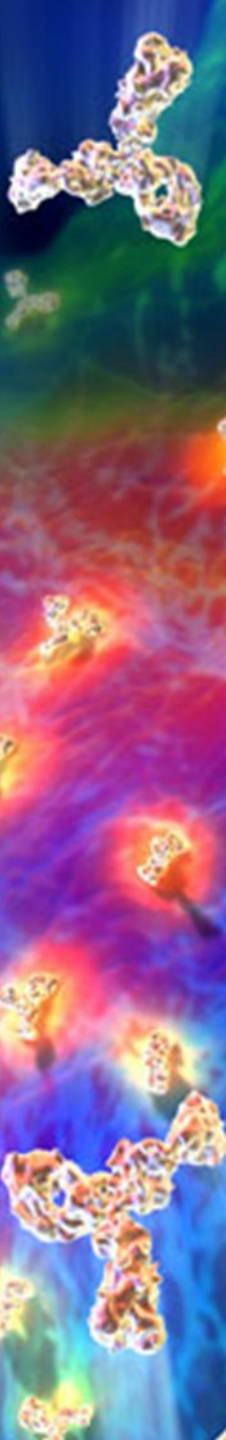


Zánět

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



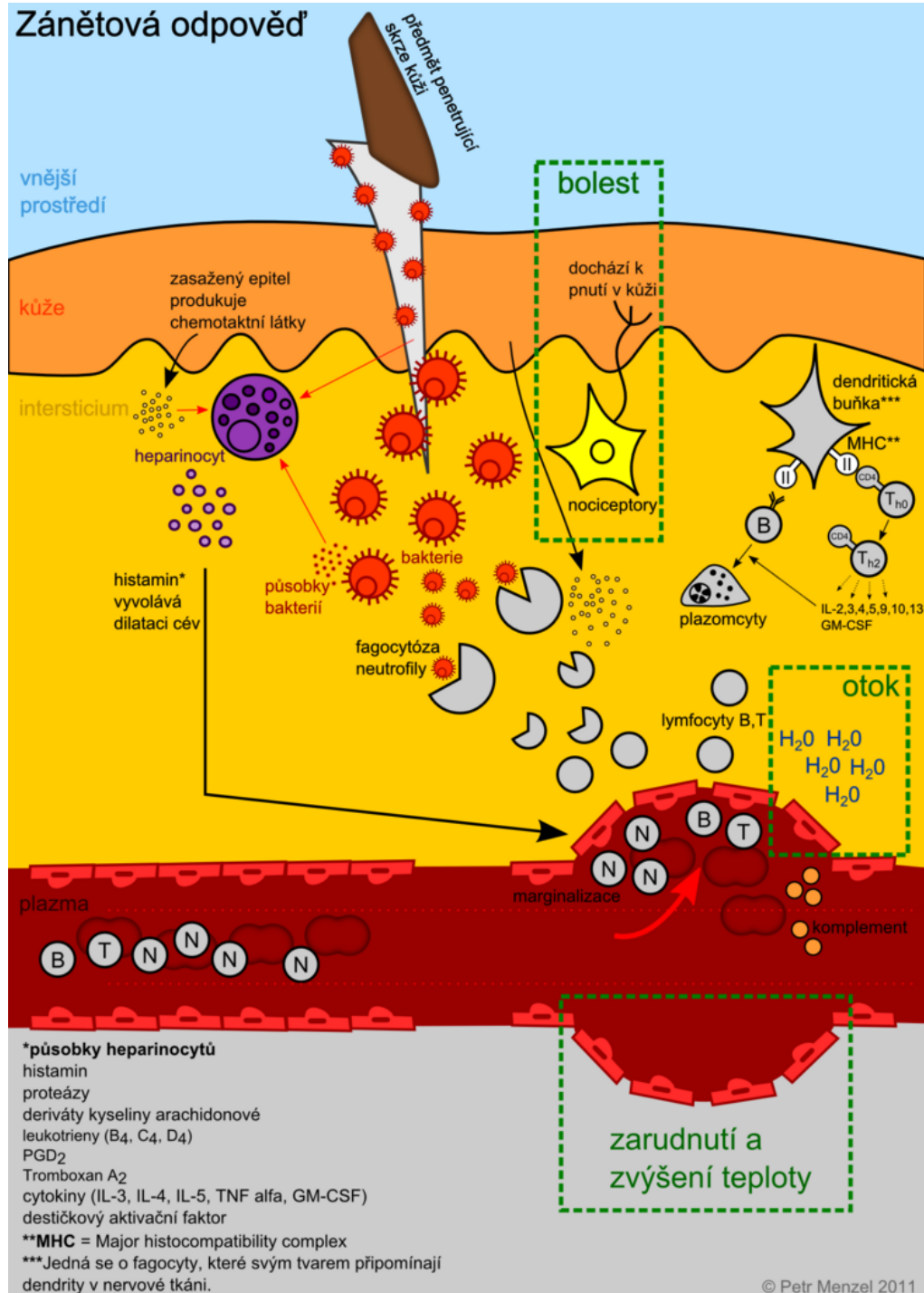
Zánět

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 mastocytů, 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

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

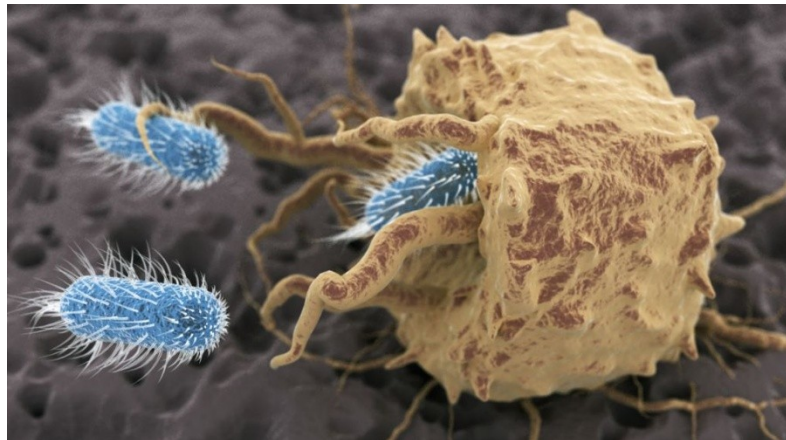
buněčné
složky

humorální
složky

Zánět

Fagocytóza

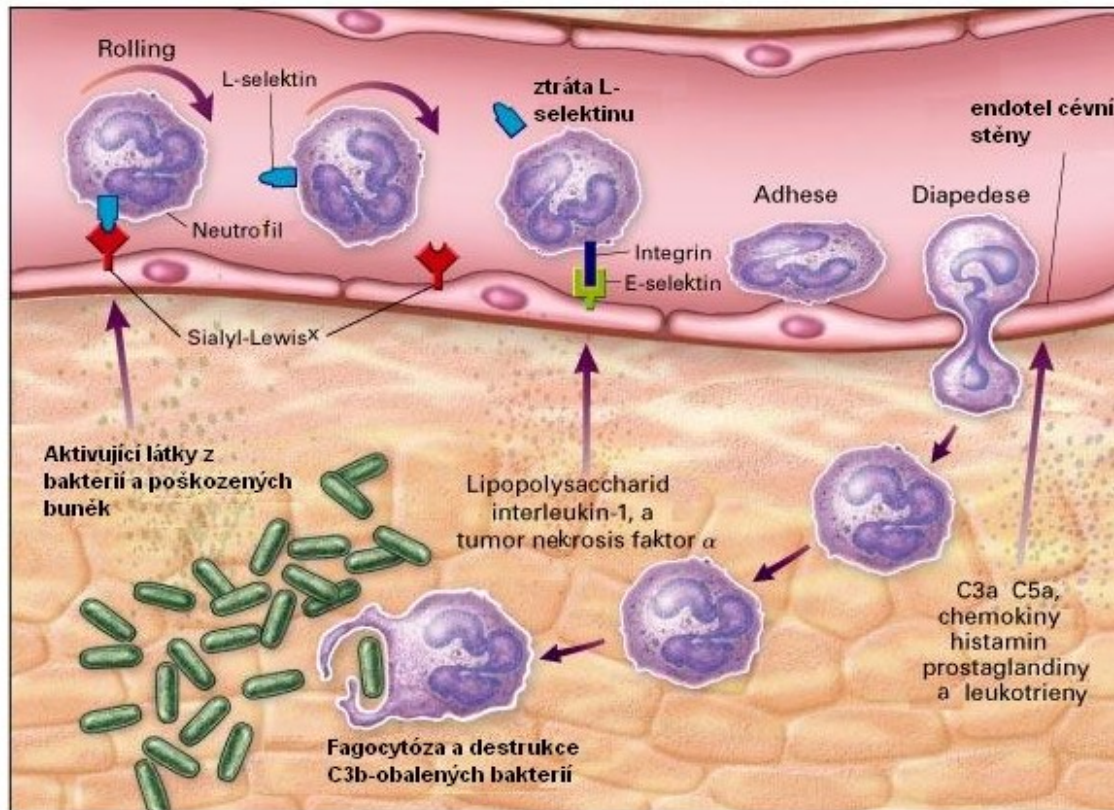
- pohlcování, usmrcení a rozložení MO
- přirozená imunita
- fagocytující buňky - makrofágy, dendritické b.
- identifikace „nebezpečných vzorů“ díky membr. receptorům
- prostupují do místa poranění díky chemotaxi
- tvorba cytokinů - modulují komplexní obranný zánět



Záněť

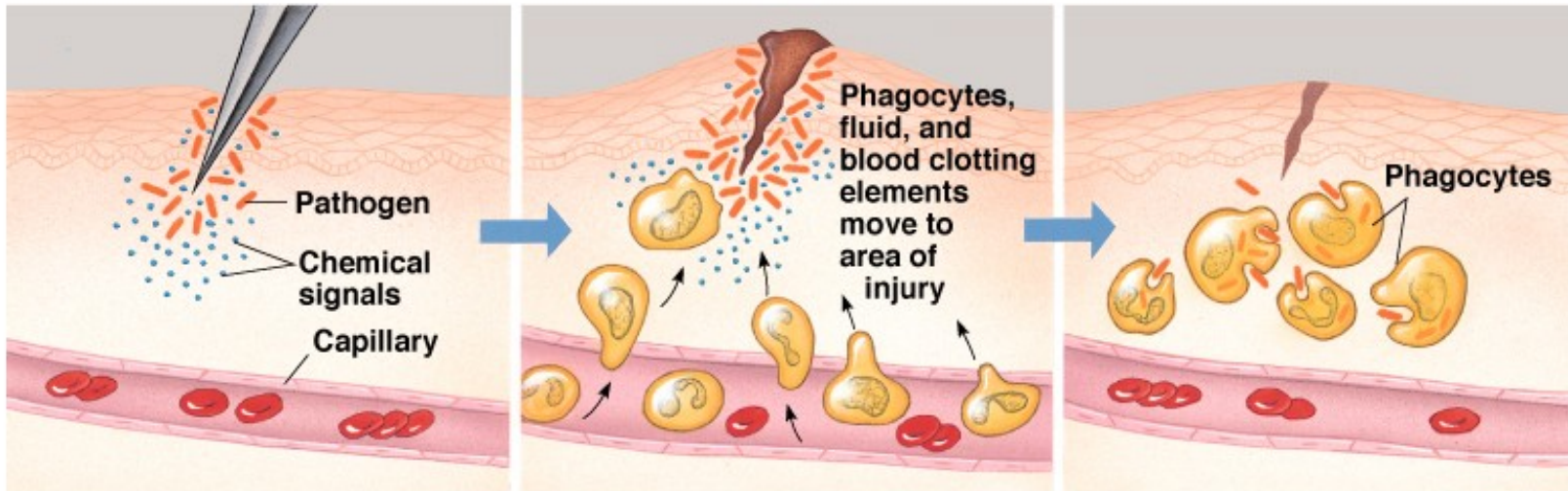
Fagocytóza - 4 fáze:

- 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:



1 Tissue injury; release of chemical signals

2 Dilation and increased permeability of capillary

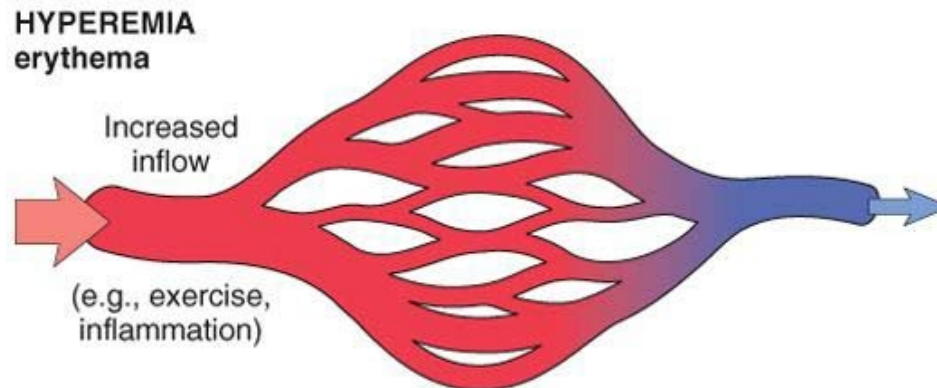
3 Phagocytosis of pathogens

©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

Procesy spuštěné poškozením cévy a krvácením

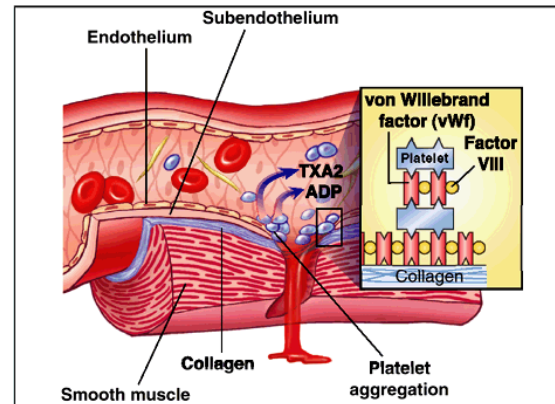
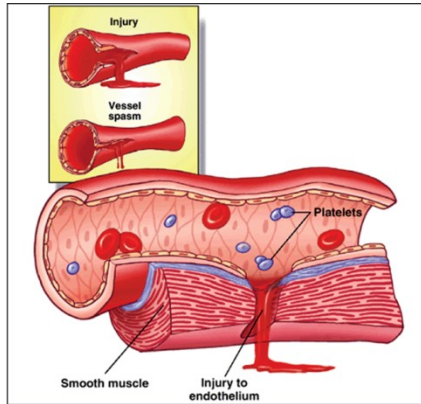
- vazokonstrikce
 - poškození endotelu, přechodná (min)
 - reflex, tromboxan A₂
- tvorba destičkové zátky
- koagulační kaskáda
 - koagulační faktory - plazmatické proteiny (inaktivní)
 - vitamin K - hydroxylace (VII, IX, X, protrombin, protein C)
 - vápník, chelatační látky - citrát, EDTA
- vytvoření krevní sraženiny
- fibrinolýza



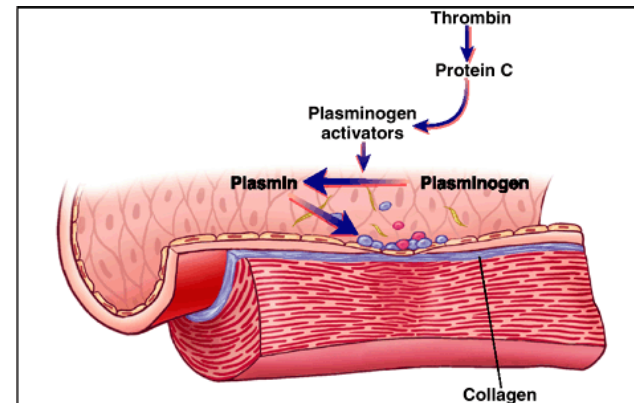
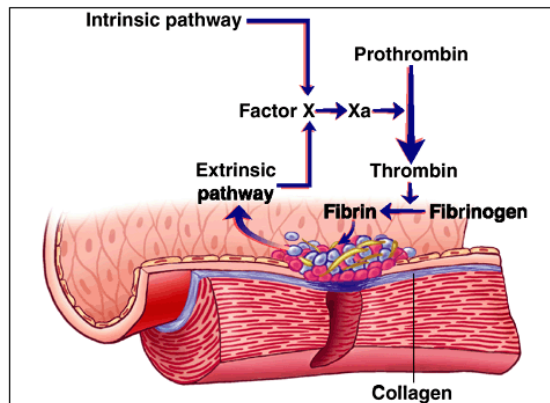
Zánět

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

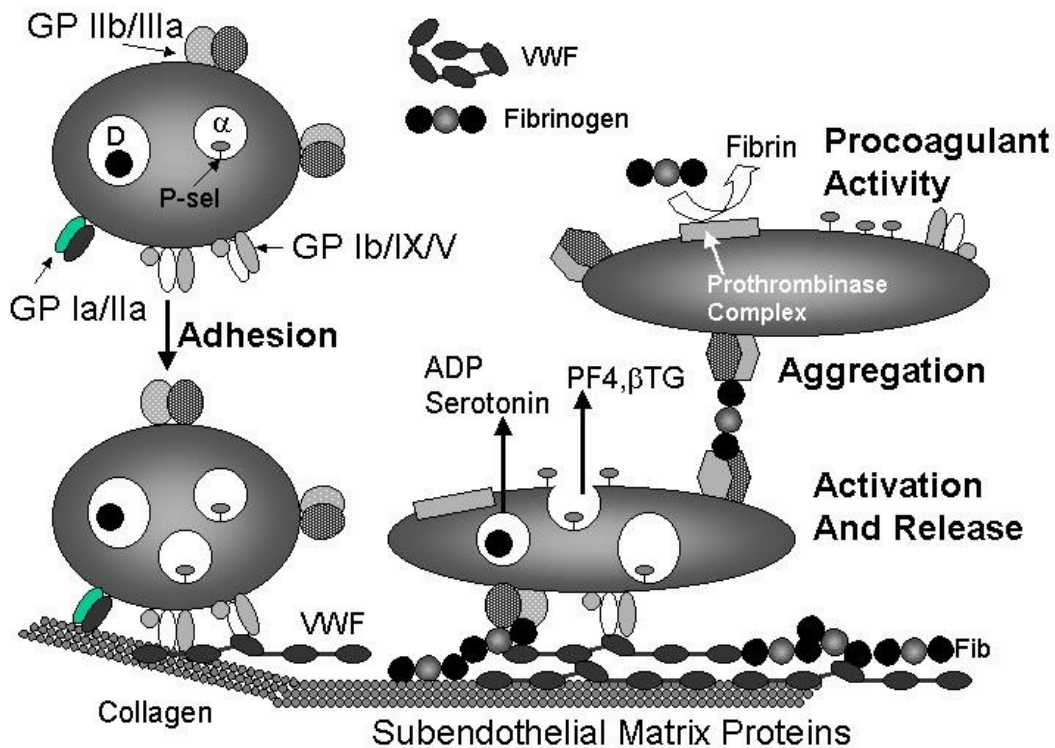
- **adheze tro** - vazba receptoru GPIb-IX na von Willebrandův faktor (vWF) exprimovaný na odkrytém subendotelu + adheze na kolagen (GPVI)
- **aktivace** - změna tvaru tro
- **agregace tro** - receptor GPIIb-IIIa, vazba fibrinogenu, spojování aktivovaných tro
- **uvolnění mediátorů z granul**
 - ADP,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



Zánět

Primární hemostáza

- Adheze, aktivace, agregace tro a uvolnění mediátorů z granul



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

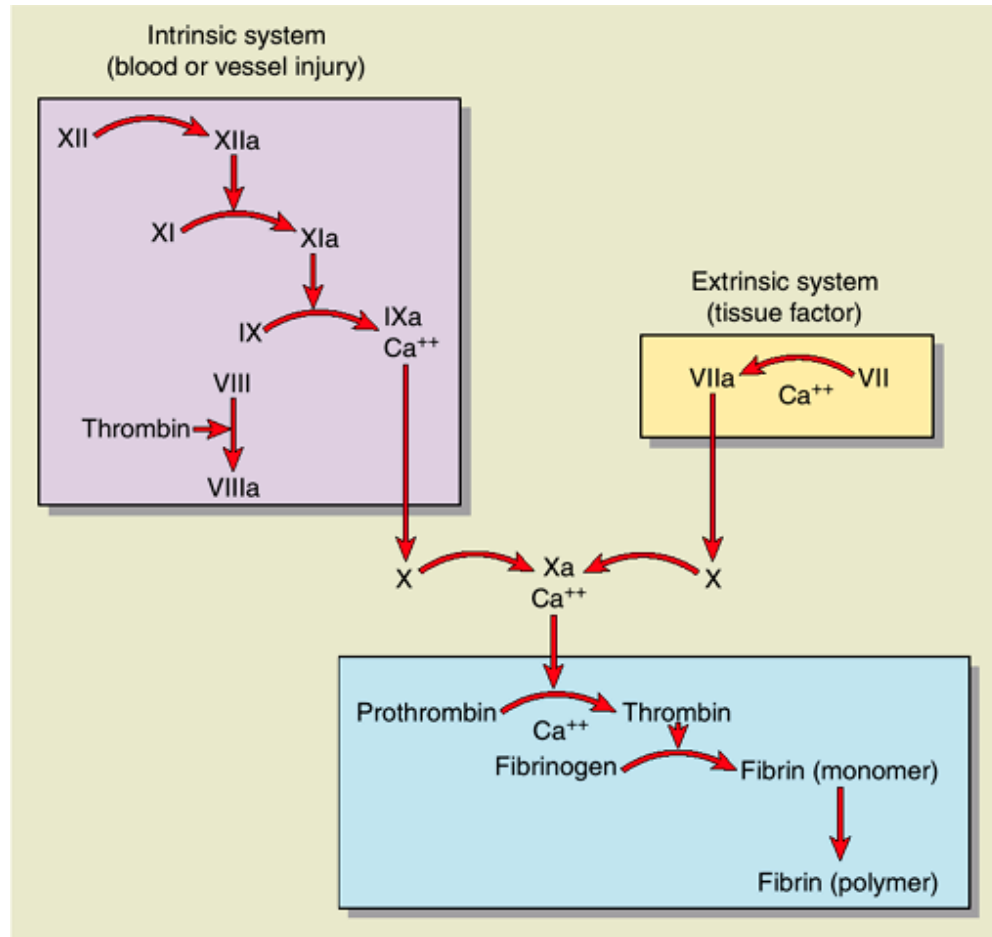
I	fibrinogen	VIII	AHF A (antihemofilní faktor)
II	protrombin*	IX	Christmas (AHF B)*
III	tkáňový tromboplastin	X	Stuart*
IV	vápník	XI	AHF C; PTA (plasma tromboplastin antecedent)
V	proakcelerin	XII	Hageman
VII	prokonvertin *	XIII	fibrin stabilizující

* vitamin K dependentní faktory

Aktivní srážecí faktory jsou serinové proteinázy, kromě fibrinu

Záněť

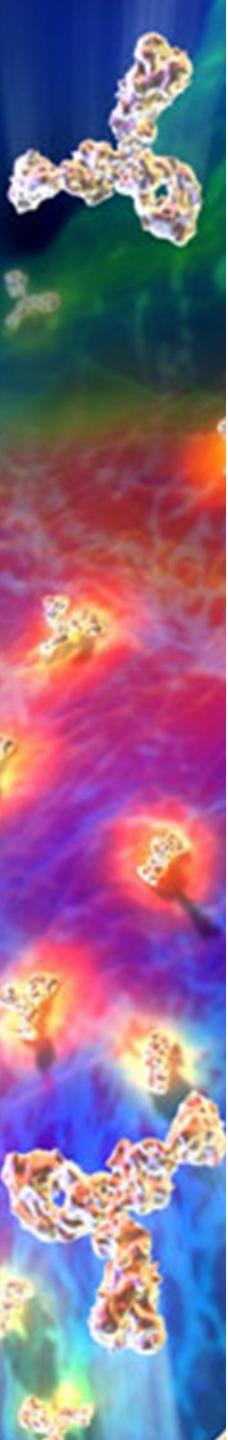
Sekundární hemostáza



Zánět

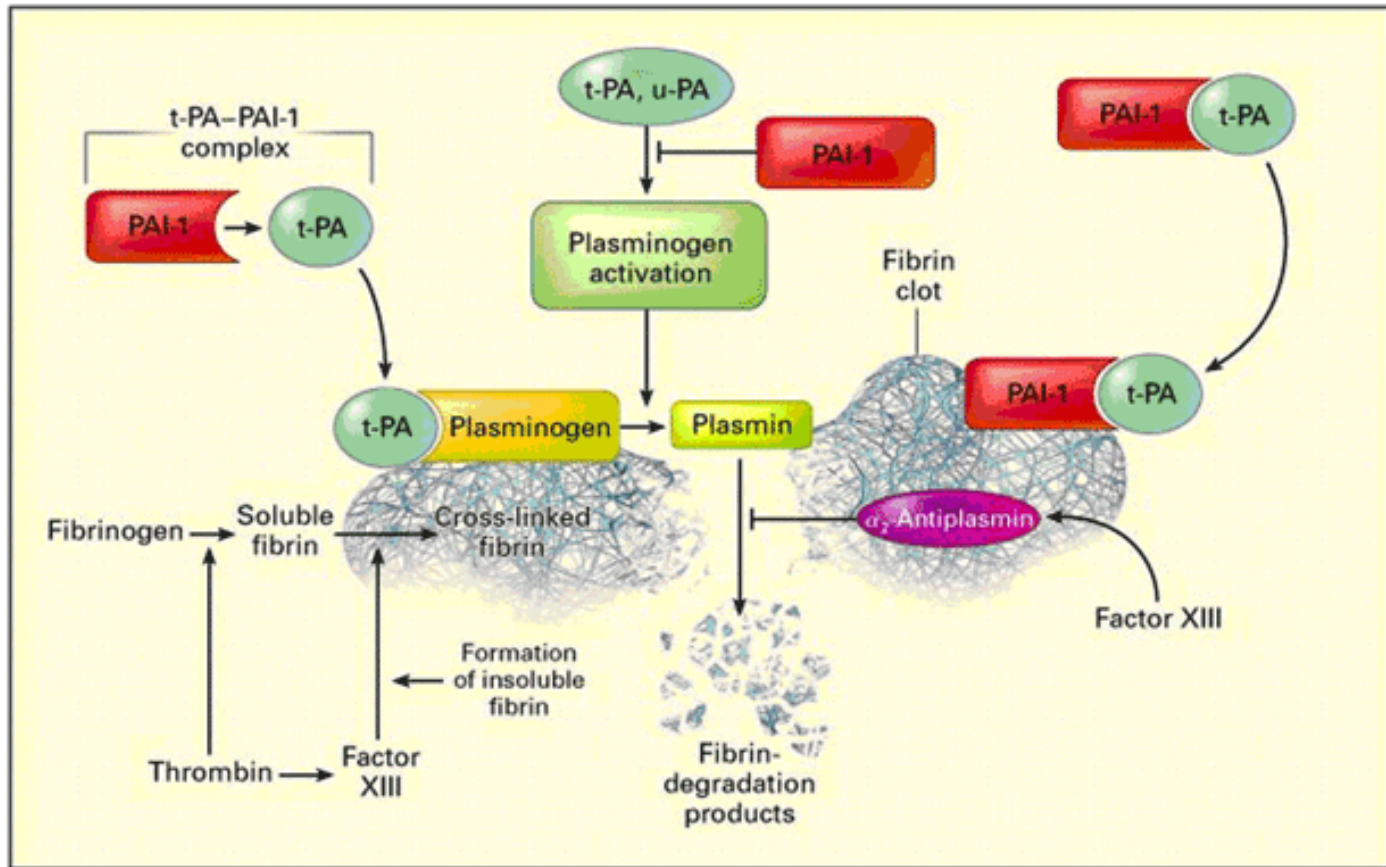
Fibrinolytický systém

- plazmin - cirkuluje jako neaktivní proenzym plazminogen
 - volný plazmin inhibován α 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
 - keloid

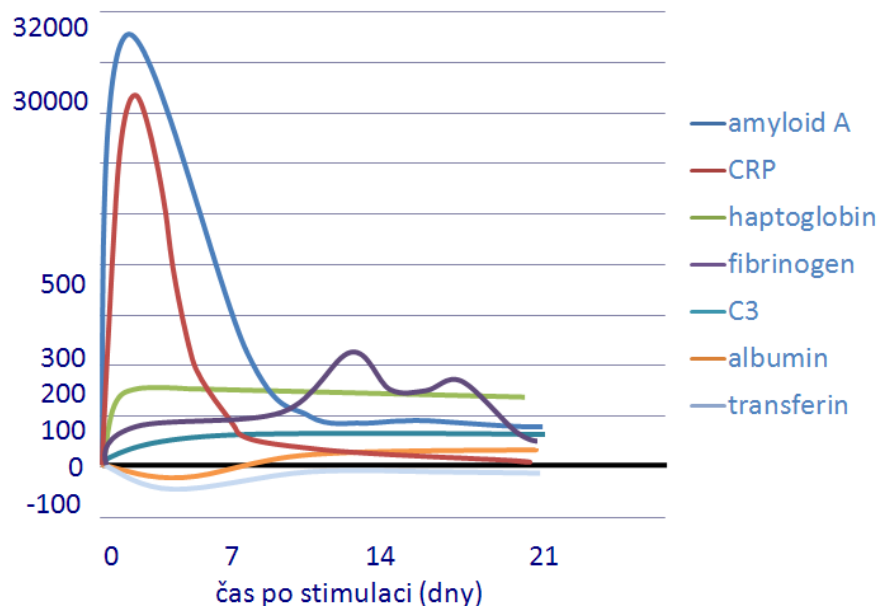


Zánět

- <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 α_1 (α_1 -antitrypsin) a α_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





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

Autoimunitní imunopatologické nemoci

Autoimmune Diseases

Brain

Multiple Sclerosis
Guillaun-Barre Syndrome
Autism



Thyroid

Thyroiditis
Hashimoto's Disease
Graves' Disease

Blood

Leukemia
Lupus Erythematosus
Hemolytic Dysglycemia



Bones

Rheumatoid Arthritis
Ankylosing Spondylitis
Polymyalgia Rheumatica



GI Tract

Celiac's Disease
Crohn's Disease
Ulceratic Colitis
Diabetes Type I



Muscles

Muscular Dystrophy
Fibromyalgia



**>100 Autoimmune
Diseases**

Nerves

Peripheral Neuropathy
Diabetic Neuropathy



Lung

Fibromyalgia
Wegener's Granulomatosis

Skin

Psoriasis
Vitiligo
Eczema
Scleroderma



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)



Imunodeficiencie

- **defekty specifické imunity** - poruchy T lymf a B lymf (porucha tvorby protilátek)
- **defekty nespecifické imunity** - poruchy fagocytózy, komplementu, NK b.
- imunodeficity sdružené s jinými vrozenými syndromy:
 - př. Wiskott-Aldrichův syndrom - GR onemocnění vázané na X-chromozom. Příčinou je porucha membránového glykoproteinu na povrchu T lymf 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⁺ T lymf a makrofágy**, množí se v nich, zabíjí je, čímž výrazně snižuje jejich množství v těle nakaženého člověka
- 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 $34,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

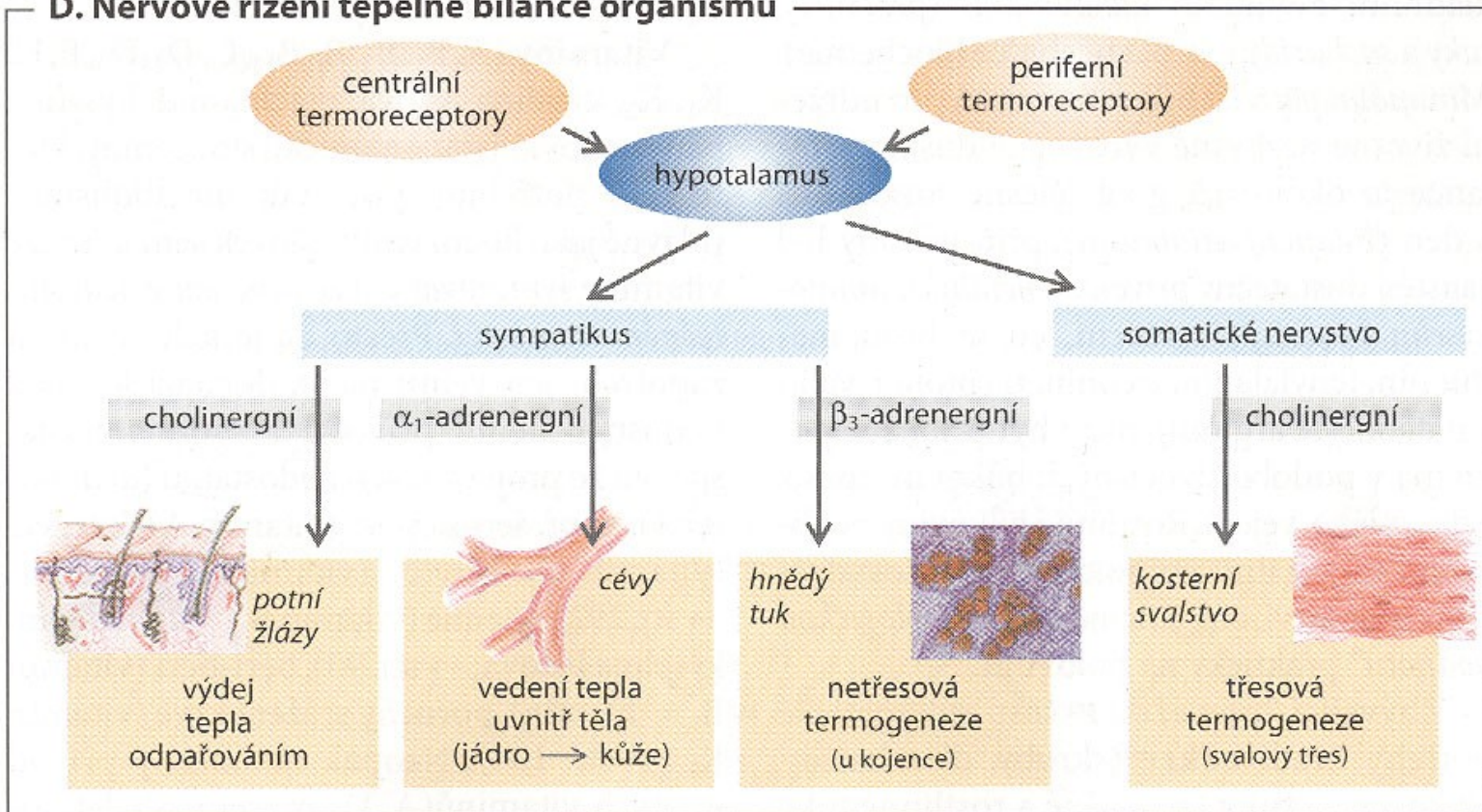
Termoreceptory

- 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



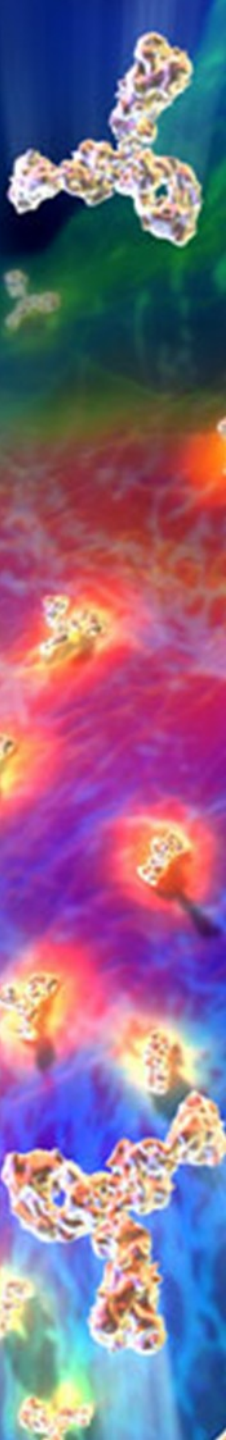
A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of cells. The cells are irregular in shape and appear to be stained, with some showing internal structures. The background is a mix of blue, green, and red, suggesting a complex biological environment.

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 (Na^+ , K^+ , 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)

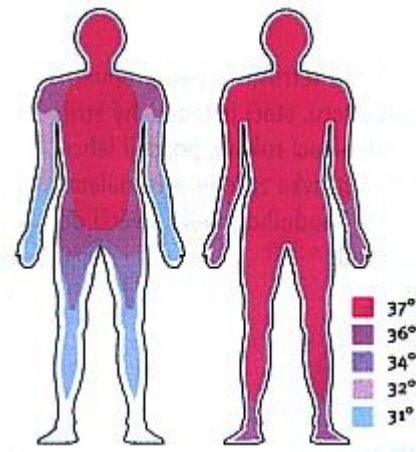
Tělesná teplota

- 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 - nejsou schopni ukrýt se před chladem - omrzliny
- nehody (zával lavinou a tonutí v chladných vodách) - smrt při tomto typu podchlazení nastává zástavou oběhu



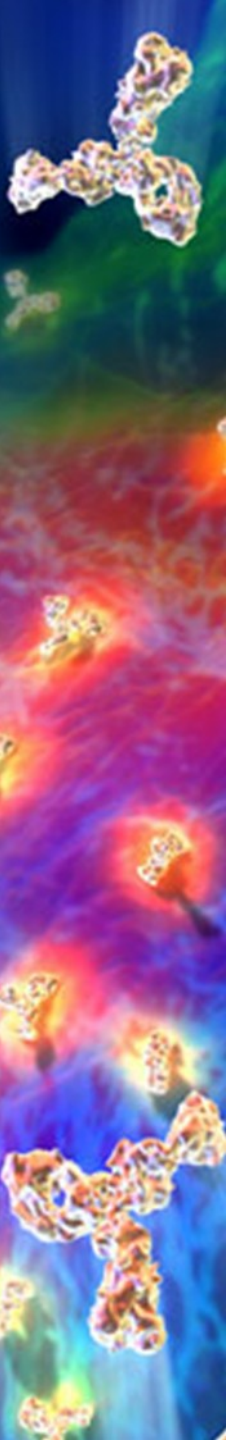


Tělesná teplota

- 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 MTB 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
- somatická, viscerální bolest
- klinika: numerická stupnice - koreluje s analogovou stupnicí 0 (bez bolesti) až 10 (nesnesitelná bolest)



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

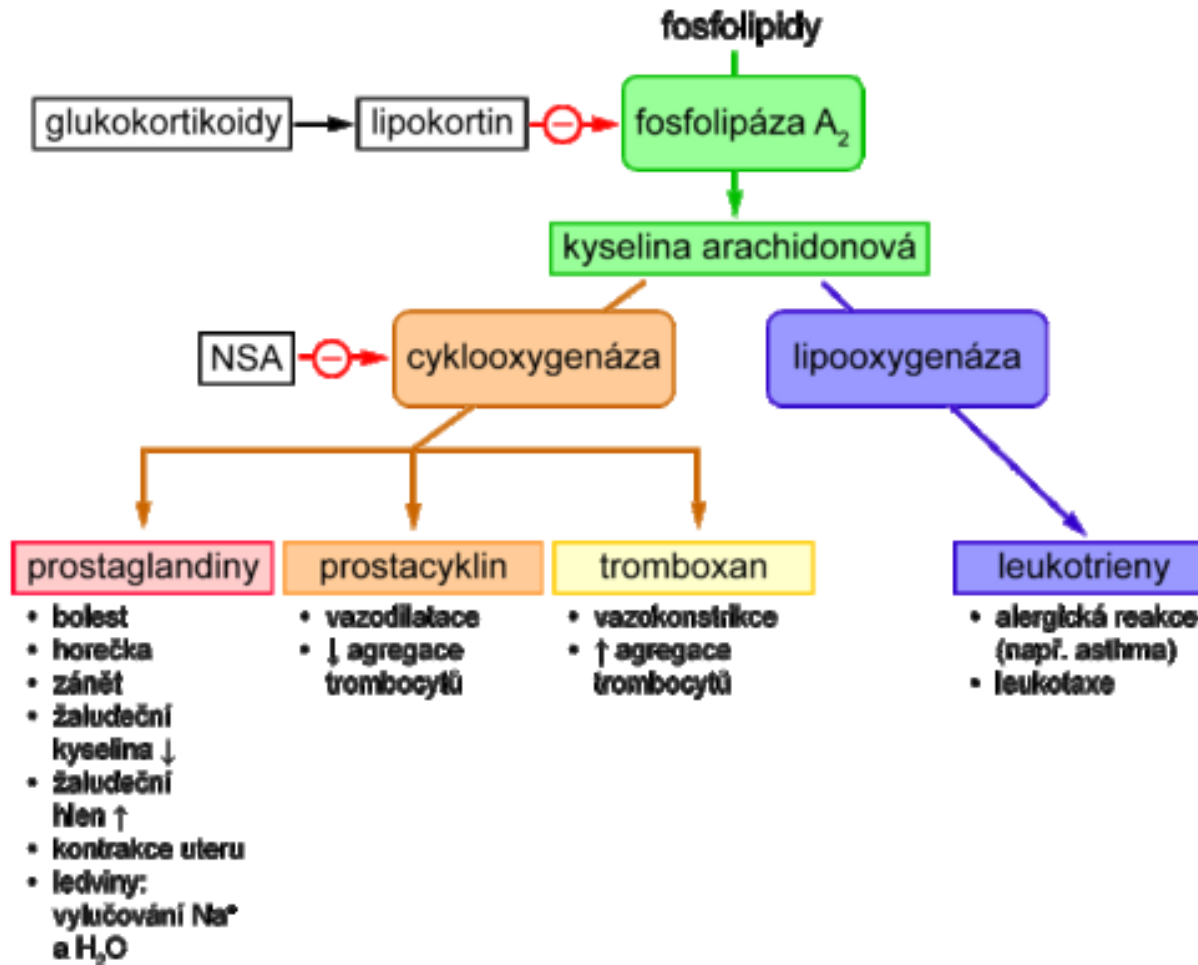
- **povrchová bolest**
- ostrá, dobře lokalizovatelná

- **hluboká somatická a viscerální bolest**
- tupý charakter, delší trvání, rozsah je špatně difúzní, špatně ohraničitelný (přenesená bolest), je patrná vegetativní reakce



Bolest

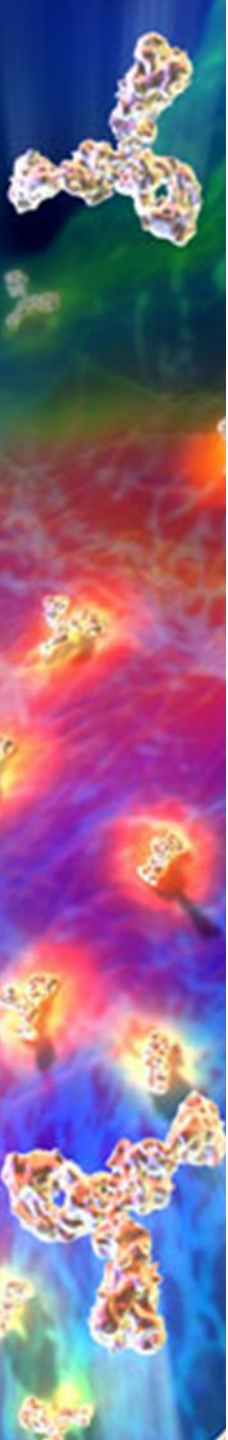
Prostaglandiny



Paracetamolium, ibuprofenum, kys. Acetylsalicylova
antidepresiva

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

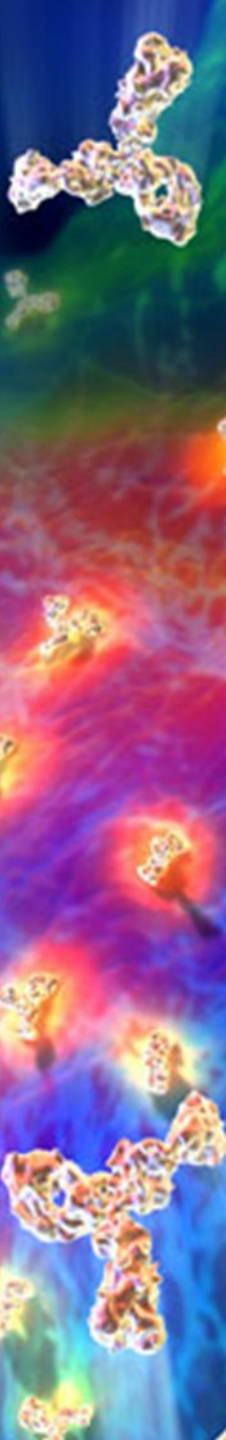
Charakteristické příznaky šoku

- 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 β -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 α -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

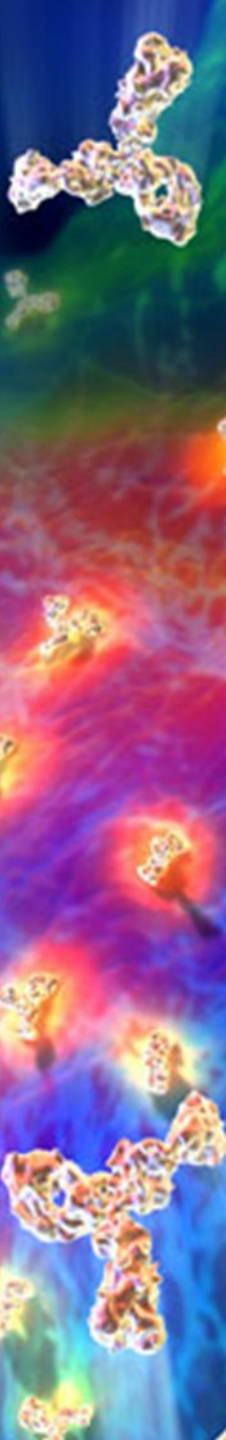
Fáze dekompenzace

- 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

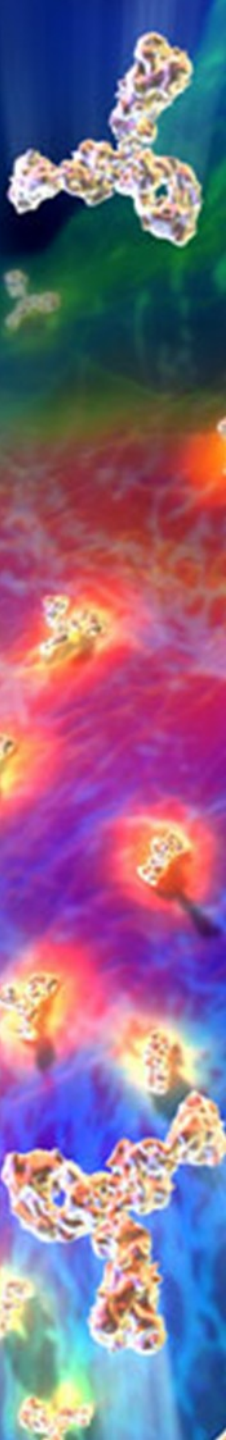
Dělení šoku

Podle patogeneze

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

Podle příčiny

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



A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of IgE antibodies. They appear as Y-shaped, golden-brown structures against a dark background with some colorful, blurred light spots.

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 mastocytů (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.

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 - β -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 (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 - 20 min), 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

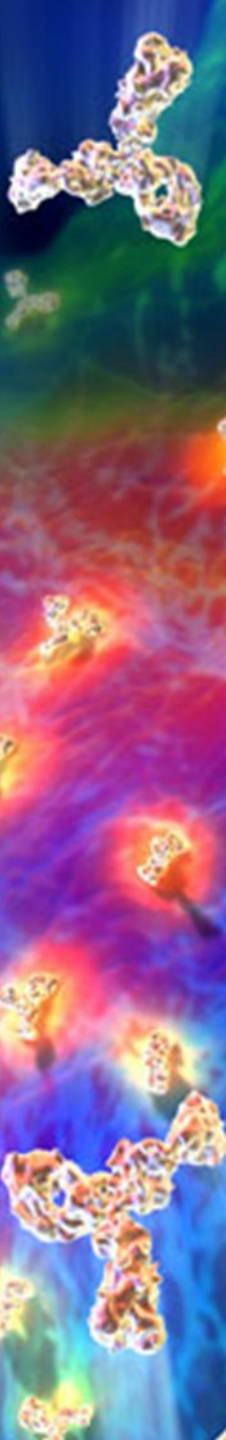
Jaké jsou základní postupy při první pomoci při anafylaxi?

- 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 μ g)
- lékem volby je adrenalin - pozitivně inotropní (síla kontrakce) a chronotropní (frekvence) účinek, vazokonstrikce a zvýšení systolického krevního tlaku, bronchodilatace
- volumoterapie

Anafylaktický šok

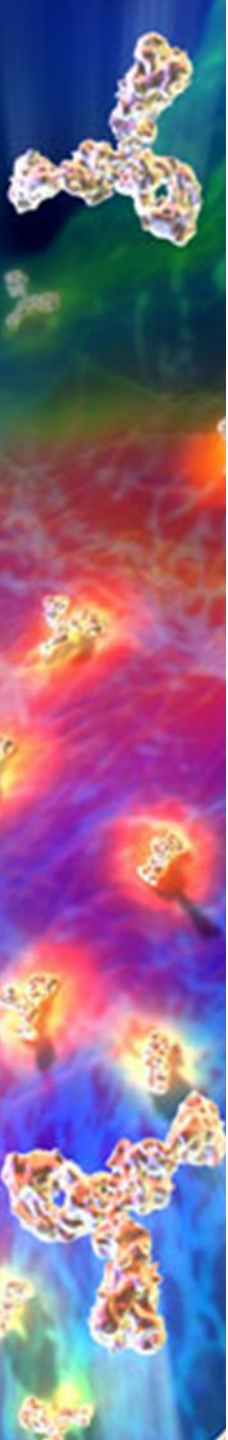
Hyposenzibilizace

- 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 potravinové 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, práce nebo škola, frustrace, nesplněná očekávání, věk
- **sociální faktory** - osobní vztahy, životní styl
- **traumatické faktory** - události (narození dítěte, úmrtí, válka, sňatek, rozvod, stěhování, chronické onemocnění)
- **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
- hormonální řízení - mozek aktivuje **osu hypothalamus - hypofýza - nadledviny**

Stres

Fyzické reakce na stres

- 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 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 E 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 glu), lipidy

