

Univerzita Komenského v Bratislave

Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Ústav patologickej fyziológie

# **PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA**

## **Vybrané kapitoly**

**Elektronická učebnica pre študentov všeobecného lekárstva  
s kazuistikami**

Ján Hanáček, Jana Plevková, Miloš Tatár, Mariana Brozmanová

Ústav patologickej fyziológie Jesseniovej lekárskej fakulty

Univerzity Komenského v Martine

Martin, 2014

# Patologická fyziológia

Elektronická učebnica pre študentov všeobecného lekárstva

s kazuistikami

1. vydanie, 2014

Zostavovatelia: Prof. MUDr. Ján Hanáček, CSc.

profesor patofyziológie

Doc. MUDr. Jana Plevková, PhD.

docentka normálnej a patologickej fyziológie

Autori: Prof. MUDr. Ján Hanáček, CSc.

Doc. MUDr. Jana Plevková, PhD.

Doc. RNDr. Mariana Brozmanová, PhD.

Prof. MUDr. Miloš Tatár, CSc.

Učebnica vznikla s podporou agentúry KEGA v rámci riešenia projektu č. 071UK – 4/2013 „Virtuálne a simulačné technológie vo výučbe patologickej fyziológie“.

Vedúci projektu: Prof. MUDr. Ján Hanáček, CSc.

**ISBN: 978-80-89544-79-0**

**EAN: 9788089544790**

# OBSAH

1. Úvod do štúdia patofyziológie	J. Hanáček	6
2. Choroba a zdravie	J. Hanáček	12
3. Patofyziológia zápalu a imunity	J. Plevková	16
4. Syndróm systémovej zápalovej odpovede organizmu	J. Plevková	30
5. Patofyziológia termoreguláci	M. Brozmanová	43
6. Všeobecná etiopatogenéza	J. Hanáček	57
7. Poruchy metabolizmu vody a minerálov	M. Tatár, J. Plevková	74
8. Poruchy acido-bázickej rovnováhy	M. Tatár, J. Plevková	95
9. Poruchy metabolizmu, poruchy výživy, obezita	J. Plevková	106
10. Diabetes mellitus	J. Plevková	118
11. Patofyziológia stresu	M. Brozmanová	131
12. Cirkulačný šok	M. Tatár, J. Plevková	142
13. Patofyziológia bolesti	J. Hanáček	151
14. Patofyziológia mozgovej ischémie	J. Hanáček	163
15. Patofyziológia systémovej hypertenzie	M. Tatár, J. Plevková	177
16. Ischemická choroba srdca	J. Plevková	187
17. Chlopňové chyby srdca	J. Plevková	200
18. Patofyziológia zlyhania srdca	J. Hanáček	215
19. Poruchy cirkulácie krvi a lymfy v dolných končatinách	J. Plevková	229
20. Hypoxie	M. Tatár, J. Plevková	246
21. Poruchy vonkajšieho dýchania	J. Hanáček	256
22. Respiračná insuficiencia	M. Tatár	272
23. Funkčné pľúcne testy	M. Brozmanová	279
24. Ochranné a obranné mechanizmy dýchacích orgánov	M. Brozmanová	293
25. Poruchy funkcie glomerulov a tubulov	M. Tatár, J. Plevková	306
26. Patofyziológia renálnej insuficiencie	M. Tatár, J. Plevková	317
27. Poruchy gastro-intestinálneho traktu	M. Tatár	327
28. Patofyziológia pečene	J. Plevková	336
29. Patofyziológia endokrinného systému	J. Hanáček	351
30. Patofyziológia hemopoetického systému	J. Hanáček	372
31. Patofyziológia stárnutia, terminálne stavy	J. Plevková	386
32. Referenčné biochemické hodnoty	UNM	392
Zoznam použitej a odporúčanej študijnej literatúry		407
zdroje obrázkov		

# PREDHovor

Ján Hanáček

V našich prednáškach a seminároch z patofyziológie pre študentov všeobecného lekárstva opakovane deklarujeme, že **patofyziológia je „mostom“ medzi teoretickou a praktickou pregraduálnou výučbou medicíny**. Zdôvodňujeme to tým, že patofyziológia sumuje a najmä integruje poznatky študentov získané štúdiom teoretických disciplín počas prvých dvoch rokov ich štúdia. Dáva im tak teoretický základ pre pochopenie patogenézy chorôb, pre pochopenie vzniku a vývoja symptómov a príznakov chorôb.

Dlhoročné skúsenosti s výučbou patofyziológie v pregraduálnom medicínskom štúdiu nás priviedli k presvedčeniu, že našej výučbe niečo dôležité chýba. Tým chýbajúcim prvkom je zrejme **možnosť aplikovania získaných teoretických vedomostí a zručností pri riešení konkrétnych klinických situácií**. Pravdaže, uvedomujeme si, že v 3. ročníku štúdia nemajú medici ešte takmer žiadne klinické skúsenosti, preto bolo potrebné vybrať a pripraviť také klinické problémy, ktoré by neboli komplikované, ale súčasne by sa svojim obsahom blížili k reálnym klinickým problémom. Hľadali sme, upravovali sme, zjednodušovali i vytvárali sme vhodné kazuistiky a implementovali sme ich do textu tejto učebnice tak, aby sa stali významným aplikačným doplnkom takmer každej jej kapitoly.

Táto učebnica nebola projektovaná ako kompletná a komplexná patofyziológia človeka. Preto sme do jej **obsahu zaradili len témy, ktoré sú, podľa nášho presvedčenia, najdôležitejšie**. Sú to témy zamerané na patofyziológiu najčastejšie sa vyskytujúcich a najzávažnejších chorôb existujúcich v našej populácii. Z celkového počtu 31 tém je 11 venovaných všeobecnej patofyziológii, sedem sa zameriava na patofyziológiu kardiovaskulárneho systému, v piatich kapitolách je rozobratá patofyziológia respiračného systému, štyri témy patria do kategórie patofyziológie metabolizmu, dve témy sú venované renálnej patofyziológii a po jednej téme patrí patofyziológii hemopoézy a vybraným častiam patofyziológie endokrinného systému. Poslednú kapitolu sme vyčlenili pre referenčné biochemické hodnoty, aby študenti mali k dispozícii potrebný laboratórny „background“ pre riešenie klinických kazuistík.

Do jednotlivých kapitol sme sa pokúsili dať **len set základných patofyziologických informácií**, aby sme ich rozsahovo nepreťažili. Študenti však v prípade potreby môžu „zájsť“ na webovú stránku Ústavu patologickej fyziológie JLFUK, kde nájdú ku každej kapitole handout

obsahujúci viac informácií ako aj obrazovej a inej dokumentácie. Okrem toho v niektorých prípadoch poskytujeme študentom internetovú adresu, na ktorej môžu nájsť viac relevantných informácií. Oprávnené predpokladáme, že v dnešnej dobe dostupnosti elektronických médií študenti bez problémov nájdu na internete informáciu, ktorá im bude pri štúdiu jednotlivých kapitol chýbať.

**Za významné novum tejto učebnice patofyziológie považujeme to, že s výnimkou 2 kapitol je ku každej kapitole, kde to je racionálne, pripojená jedna až osem klinických kazuistík, pri riešení ktorých sa študenti môžu presvedčiť, či danej problematike skutočne rozumejú a či vedia svoje teoretické vedomosti použiť pri riešení konkrétnych klinických problémov.** Kazuistiky sme získali z viacerých voľne prístupných zdrojov, väčšinu z nich sme však museli upravovať, aby boli riešiteľné študentmi 3. ročníka všeobecnej medicíny. **Tieto kazuistiky budú študenti riešiť na praktických cvičeniach za podpory a vedenia učiteľov.** Druhým významným inovačným prvkom v našej učebnici sú **simulácie ochorení srdca**, ktoré sú prístupné na adresách uvedených v texte. Text niektorých kapitol (napr. poruchy vnútorného prostredia, šok, poruchy činnosti srdca), je už teraz **naviazaný na praktickú výučbu uskutočňovanú na simulátoroch**, ako sú Harvey (kardiopulmonálny auskultačný simulátor) a METIMan Prehospital (celotelový, počítačom riadený patientsky simulátor).

Rozhodli sme sa vydať túto učebnicu **v elektronickej forme** najmä z dvoch dôvodov. **Prvým je možnosť permanentnej inovácie jej obsahu**, čo je v súčasnosti, pri rýchlom náraste patofyziologických poznatkov, veľmi výhodné a žiaduce z hľadiska ekonomického aj časového. Takéto **inovačné vstupy plánujeme uskutočňovať každý rok**, čím sa vyhneme „stárnutiu“ poznakov, ako je to v papierových učebniciach, ak nie sú pripravované nové prepracované vydania. **Druhým dôvodom je dostupnosť učebnice pre študentov.** „Papierová“ učebnica je dnes drahá, naopak, elektronická je v súčasnosti dostupná pre každého študenta, **môže si ju stiahnuť do svojho počítača, tabletu alebo smartfónu.**

Vydanie tejto učebnice nám tiež **umožní zmeniť obsah aj formy prednášok, seminárov aj praktických cvičení.** Tieto formy výučby sa postupne zmenia z dnes prevažne pasívnych **na interaktívne, efektívnejšie a určite aj atraktívnejšie.** Veríme, že študenti učebnicu prijmú a budú ju intenzívne využívať. Privítame všetky pripomienky a námety, ktoré pomôžu jej obsah a formu zlepšovať.

V Martine, december 2014

Autori

# 1. kapitola

## ÚVOD DO ŠTÚDIA PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Ján Hanáček

### Čo je to patofyziológia ?

**Physiologia**, ae, f. (gr. fysis = príroda ; logos = náuka, veda) je veda, ktorá sa zaoberá „logikou životných funkcií“ zdravých organizmov.

**Pathophysiology**, -ae, f. (gr. pathos = choroba, bolesť, utrpenie) je veda zaoberajúca sa „logikou životných funkcií“ organizmov postihnutých chorobou. Zaoberá sa príčinami a mechanizmami, ktoré menia normálnu logiku života na logiku života zmeneného patologickým procesom.

### Definície patofyziológie

**Patofyziológia je moderný integratívny biomedicínsky odbor** vybudovaný na výsledkoch základného a klinického výskumu, pomocou ktorých objasňuje mechanizmy zodpovedné za iniciáciu, progresiu a zánik patologických procesov, čím vytvára základný predpoklad pre ich pochopenie a racionálne ovplyvnenie.

### Čím sa patofyziológia zaoberá?

Patofyziológia skúma a hodnotí **zmeny funkcií** tkanív, orgánov a systémov organizmu, ktoré vznikajú vplyvom patologických príčin a za účasti vhodných podmienok, využívajúc poznatky z biológie, anatómie, histológie a embryológie, biofyziky, fyziológie, biochémie, patologickej anatómie, mikrobiológie a imunológie ako aj z humanitných vied. Patofyziológia sa zaoberá **vysvetľovaním mechanizmov**, ktoré sa podieľajú na manifestácii patologických procesov prebiehajúcich v organizme – objasňuje vznik, vývoj a zánik **symptómov a príznakov chorôb**. Patofyziológia sa zaoberá **dynamikou patologických procesov**, skúma a hodnotí ich priebeh v čase a priestore, hodnotí ich intenzitu a kvalitu. Patofyziológia sa venuje tiež **poznávaniu významu ochranných a obranných mechanizmov** pôsobiacich na úrovni buniek, tkanív, orgánov a systémov organizmu v patogenéze a sanogenéze.

### Význam patofyziológie pre študentov medicíny a lekárov

Patofyziológia umožňuje nájsť odpovede na dôležité medicínske otázky, akými sú:

- Čo chorobu spôsobilo?

- Prečo choroba vznikla?

- Aké mechanizmy sa na vzniku a vývoji choroby podieľajú?

Tieto odpovede sú dôležité pre pochopenie chorôb, ich diagnostiku a liečbu. Bez zvládnutia základov patofyziológie nemôže medik ani lekár dostatočne hlboko pochopiť patogenézu chorôb a nedokáže preto robiť racionálnu prevenciu, diagnostiku a terapiu chorôb. Úspešné štúdium klinických disciplín je podmienené **schopnosťou študenta integrovať vedomosti získané štúdiom teoretických disciplín s cieľom aplikovať ich pri poznávaní patologických procesov**. A práve túto integráciu zabezpečuje štúdium patofyziológie.

### Postavenie patofyziológie v pregraduálnom štúdiu medicíny

Patofyziológia tvorí „**virtuálny most**“ medzi štúdiom teoretických a klinických disciplín. Takýto most je nutný najmä pokiaľ je pregraduálne medicínske štúdium organizované ako štúdium jednotlivých predmetov s nízkym stupňom horizontálnej a vertikálnej koordinácie a integrácie. Patofyziológia sa niekedy nazýva aj „**teóriou medicíny**“, pretože umožňuje nahliadnuť do všeobecných a špeciálnych patomechanizmov zúčastňujúcich sa na vzniku a vývoji prakticky všetkých chorôb. Na pregraduálne medicínske vzdelávanie sa môžeme pozeráť metaforicky ako na stavbu „**medicínskeho domu**“ (podrobnejšie vysvetlenie pozri v handoute na webe ÚPF). Na jeho stavbu potrebuje študent veľa „materiálu“, ktorým sú vedomosti zo všetkých teoretických disciplín vrátane poznatkov z filozofie, psychológie, sociológie, etiky aj antropológie (základy domu). Tieto vedomosti sa musí študent naučiť aplikovať, využívať pri riešení konkrétnych medicínskych problémov, zdravotných problémov konkrétného pacienta. Bez kvalitných vedomostí z patofyziológie nie je možné postaviť kvalitný „virtuálny medicínsky dom“.

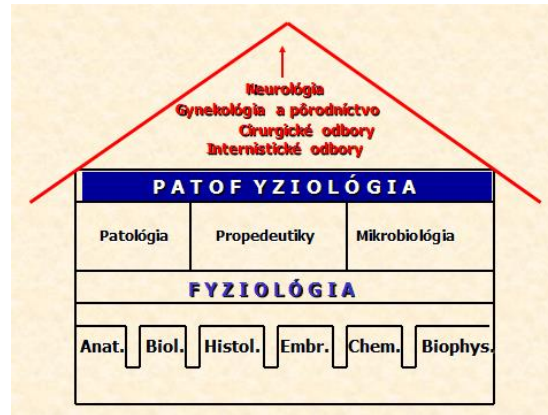
### Štruktúra patologickej fyziológie

Patofyziológiu delíme na časti podľa druhov patomechanizmov, ktorými sa zaoberá, na:

1) **Všeobecnú patofyziológiu**, ktorá sa zaoberá všeobecnými patomechanizmami vzniku a vývoja chorôb. Tieto mechanizmy sa podieľajú na vzniku a vývoji **viacerých patologických procesov a viacerých chorôb**.

2) **Špeciálnu patofyziológiu** sa venuje štúdiu patomechanizmov, ktoré sú zodpovedné za vznik

a vývoj konkrétnej choroby (nozologickej jednotky).



Obr. 1 Virtuálny medicínsky dom

**Všeobecná patofyziológia** je systém poznatkov o všeobecných pato- a sanogenetických mechanizmoch podieľajúcich sa na vzniku, vývoji a ukončení choroby. Zaoberá sa poznávaním, popisom príčin a podmienok, ktoré sa na patogenéze chorôb podieľajú. **Príčinami chorôb** môžu byť rôzne druhy nox – biologické, chemické, fyzikálne a spoločenské. **Podmienky chorôb** sú okolnosti/situácie, ktoré uľahčia pôsobenie noxy na organizmus a tým aj vznik choroby. K takýmto podmienkam patria napr. porušená výživa, znížená imunita, stres, genetická „výbava“ človeka. Všeobecná patofyziológia sa zaoberá aj poznávaním a popisom všeobecných mechanizmov prispievajúcich k **uzdraveniu sa človeka** z predchádzajúcej choroby, ako aj mechanizmov prispievajúcich k **upevňovaniu zdravia** (prevencia chorôb, etiológia zdravia).

K **všeobecným patologickým procesom** patria napr. stres, hypoxia, hyperoxia, edém, dystrofia, apoptóza, nekróza, poruchy regulačných procesov (spätné väzby), zápal, horúčka, šok, poškodenie genetickej informácie a ďalšie.

Aj **obranné a adaptačné mechanizmy** sa môžu a aj sa často podieľajú na patogenéze radu ochorení. K takýmto mechanizmom patrí napr. **systém renín-angiotenzín-aldosteron**, ktorý v zdravom organizme plní hlavne funkciu regulátora zloženia a objemu telových tekutín, ale pri jeho neadekvátnej hyperfunkcii vzniká hyperhydratácia a naopak, pri jeho hypofunkcii opačne, hypohydratácia organizmu. Inými príkladmi patologických procesov, na ktorých sa podieľa dysfunkcia obranných a adaptačných mechanizmov sú: atrofia a hypertrofia tkanív a orgánov, porucha mechanizmov zabezpečujúcich acido-bázickú rovnováhu, porucha kvality a kvantity



imunitných mechanizmov (lokálnych alebo systémových). **Teda, zmeny intenzity a kvality obranno-adaptačných procesov organizmu sú dôležitým faktorom podieľajúcim sa na vzniku a vývoji chorobných procesov.**

**Špeciálna patofyziológia** sa zaoberá patomechanizmami, obrannými a adaptačnými mechanizmami ako aj sanogenetickými mechanizmami podieľajúcimi sa na vzniku, vývoji a ukončení patologických procesov v jednotlivých orgánoch a systémoch ľudského organizmu, ako aj mechanizmami podieľajúcimi sa na vzniku a vývoji symptómov a príznakov chorobných procesov prebiehajúcich v jednotlivých orgánoch a systémoch človeka. Špeciálnu patofyziológiu tvoria patofyziológie systémov a orgánov: **- kardiovaskulárneho, hemopoetického, dýchacieho, gastrointestinálneho, endokrinného, uropoetického, nervového, pohybového, kožného.**

Patologické procesy prebiehajúce v jednom orgáne/systéme sa prejavujú nielen dysfunkciou daného orgánu/systému, ale ovplyvňujú s rôznou intenzitou aj funkciu orgánov a systémov ostatných. Pri závažnej poruche jedného systému vzniká dysfunkcia celého organizmu – **chorý nie je jeden orgán, ale chorý je človek ako celok.**

### **Metódy výskumu v patofyziológii**

Patofyziológia získava nové poznatky o príčinách a mechanizmoch vzniku, vývoja a ukončenia chorôb použitím dvoch druhov výskumných metód:

- **experimentálnej metódy** : vytváranie modelov chorobných procesov na zvieratách a ich skúmanie - experimentálna patofyziológia

-**moderné zobrazovacie metódy**: použitie neinvazívnych metód pri identifikovaní patologických procesov reálnych pacientov, napr. NMR, PET a iné – klinická patofyziológia.

V patogenéze chorobných procesov sa uplatňujú **kvantitatívne zmeny** jednotlivých funkcií, ich **zvýšenie** alebo naopak, **zníženie** mimo referenčné hodnoty, napr. nadmerné zvýšenie funkcie štítnej žľazy vedie k vzniku Basedowovej choroby (hypertyreóza), výrazné zníženie funkcie tejto žľazy vedie k vzniku hypotyreózy.

V patogenéze chorôb však zohrávajú dôležitú úlohu aj **kvalitatívne nové patologické procesy**, ktoré v zdravom organizme neexistujú. K najdôležitejším z týchto mechanizmov zrejme patrí „**bludný kruh**“ (circulus vitiosus). Jeho vznik a funkcia je založená na aktivácii a samo udržiavaní aktivity pozitívnych spätných väzieb, ktoré vedú k pretrvávaniu a/alebo zosilňovaniu existujúceho patologického procesu, napr. vznik edémov pri zlyhávaní funkcie ľavej alebo pravej

komory srdca, pri vzniku a vývoji syndrómu systémovej zápalovej odpovede organizmu (SIRS) pri závažnom poškodení tkanív.

V klinickej medicíne sa pri objasňovaní patologických procesov používa rad odborných termínov, ktorým treba rozumieť už pri štúdiu patofyziológie. Niektoré z nich vyberáme.

**Nozológia** – veda o chorobe, o jednotlivých druhoch chorôb, popisuje a definuje ich, prezentuje jednotlivé choroby ako nozologické jednotky. Tieto sú základom pre **klasifikáciu chorôb**.

**Etiológia chorôb** – veda o príčinách a podmienkach vzniku chorôb. Dnes sa zdôrazňuje aj termín **etiológia zdravia**, ako dôsledok novej medicínskej filozofie prezentovanej ako prevencia vzniku a vývoja chorôb. Vychádza z faktu, že ak poznáme mechanizmy organizmu a vonkajšie podmienky, ktoré udržujú a podporujú zdravie človeka, a dokážeme ich posilniť, znížime pravdepodobnosť vzniku choroby.

**Patogenéza** – veda zaoberajúca sa mechanizmami vzniku a vývoja chorôb.

**Sanogenéza** – veda zaoberajúca sa mechanizmami, ktoré sa podieľajú procesoch vedúcich k ukončeniu a uzdraveniu sa z predchádzajúcej choroby.

**Semiológia** – je veda o prejavoch choroby.

Choroby sa manifestujú dvomi druhmi prejavov – **subjektívnymi a objektívnymi**. Oba druhy prejavov sú pre poznanie choroby a pre poznanie pocitov pacienta súvisiacich s chorobou dôležité, vzájomne nezameniteľné a nenahraditeľné. **Subjektívne pocity**, ktorými pacient vyjadruje „prežívanie“ svojej choroby sa nazývajú **symptómy**. Nedajú sa kvantifikovať, ale dá sa hodnotiť ich intenzita a kvalita nekvantitatívnymi metódami (deskripcia, vizuálna škála). **Objektívne prejavy choroby** sú tie, ktoré môže pacient/lekár zistiť svojimi zmyslami alebo použitím rôznych druhov snímačov/prístrojov. Tieto prejavy sa dajú objektívne hodnotiť, dajú sa merať a nazývajú sa **príznaky**. Ukazujú zmeny funkcie a štruktúry buniek, tkanív, orgánov a systémov organizmu.

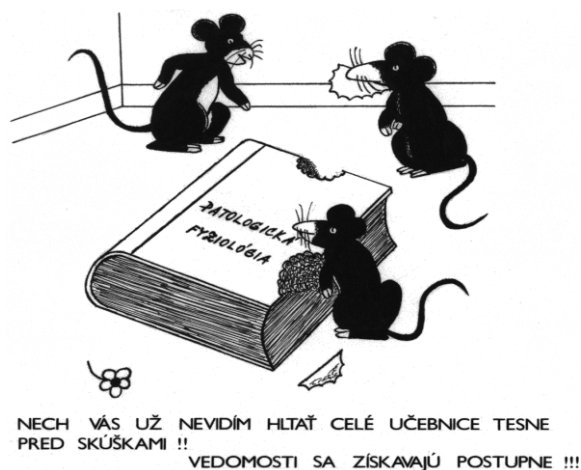
**Tanatogenéza** je veda zaoberajúca sa procesmi vedúcimi k ukončeniu života, teda o zomieraní. K tomuto pojmu patrí aj **eutanázia**, Je to názov pre komplexné zdôvodnenie a metódy zámerného ukončenia života človeka na jeho urgentnú a opakovanú žiadosť. Na Slovensku je eutanázia nelegálna (viac v handoute na webe ÚPF).

### Ciele výučby patofyziológie

Cieľom snaženia sa učiteľov patofyziológie je, aby študenti poznali a pochopili základné mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku, vývoji a ukončení chorôb. Na dosiahnutie tohto cieľa musia študenti:

- a) poznať, porozumieť a správne používať **patofyziologické pojmy**,
- b) poznať, pochopiť a vedieť správne použiť pri objasňovaní patogenézy chorôb a jej prejavov **jednotlivé patomechanizmy**,
- c) spájať jednotlivé patomechanizmy do **racionálnych patogenetických reťazcov** typických pre patologické procesy a jednotlivé choroby,
- d) pochopiť patologický proces začínajúci sa v jednom orgáne **ako dej majúci odozvu v celom organizme**,
- e) chápať **patologický proces ako dynamický dej**.

Pri štúdiu patofyziológie sa riad'te múdрым poučením mamy - myši, ktorým vychováva svoje deti k striedmemu a systematickému konzumu.



## 2. kapitola

## CHOROBA A ZDRAVIE

Ján Hanáček

Choroba a zdravie sú dve základné kategórie medicíny. Medicína ako umenie a veda sa nemôže obísť bez ich definovania, pretože z týchto definícií sa odvíja celá zdravotná politika štátov.

### Definícia zdravia podľa WHO

**Zdravie je stav úplnej telesnej, duševnej a sociálnej pohody pri zachovaní funkcií všetkých telesných orgánov, významných spoločenských funkcií človeka a zachovaní schopnosti organizmu prispôbiť sa meniacim sa podmienkam prostredia.**

V medicínskej praxi sa pojem zdravie chápe pragmatickejšie. Je chápané ako **súhrn schopností organizmu vyrovnať sa s vplyvmi prostredia bez toho, aby vznikli výrazné a dlhodobé poruchy homeostázy jeho vnútorného prostredia.**

Zdravie má dva aspekty:

- 1) **subjektívny** – je tvorený **pocitmi** človeka
- 2) **objektívny** – je stanovený na základe objektívne zistených parametrov štruktúry a funkcie organizmu.

Zo subjektívneho aspektu je odvodený **humanitný pohľad** na zdravie a z neho vychádza holisticko-humanistický pohľad na zdravie. V niektorých krajinách Západu z neho vychádza tzv. osteopatická medicína.

Z objektívneho aspektu je odvodený **scientistický pohľad** na zdravie a ten je základom tzv. alopatickej medicíny. Vyjadruje kvantitatívny rozmer existencie života. Subjektívny a objektívny aspekt zdravia nemusia byť svojim obsahom zhodné, môžu byť medzi nimi identifikovateľné rozdiely. V súčasnosti sa v praxi presadzuje čoraz viac **komplexný pohľad** na zdravie, ktorý akceptuje pozitívne stránky oboch koncepcií.

Občas sa neodôvodnene zamieňajú pojmy **zdravie a norma**. Preto sa bežne akceptuje názor, že ak sú parametre (štrukturálne, fyziologické, laboratórne) organizmu v norme, potom je človek zdravý. Tieto pojmy však nie sú ekvivalentné pretože **zdravie je viac pojem vyjadrujúci**

**kvalitu, zatiaľ čo norma je pojem viac kvantitatívny.** Teda norma, normálna hodnota nejakého parametra je taká hodnota, ktorá sa v zdravej populácii vyskytuje najčastejšie. Na základe empirických zistení sa ukázalo, že ak sa určí priemerná hodnota určitého parametra a zistí sa smerodajná odchýlka od tejto hodnoty a jej dvojnásobná veľkosť sa pripočíta alebo odpočíta od priemernej hodnoty, získame normálny (referenčný) interval pre daný parameter. Ak sa hodnota zisťovaného parametra pohybuje v rozmedzí normálneho referenčného intervalu, považujeme ju za normálnu. Ten človek, ktorý má všetky merané parametre v norme sa však nemusí cítiť zdravý a naopak, aj človek, parametre ktorého sú mimo normy, sa môže cítiť zdravý. Teda norma  $\neq$  vždy zdravie a abnormálna hodnota  $\neq$  vždy choroba.

### Interindividuálna variabilita

Každý jedinec má charakteristický profil funkcií, štruktúr orgánov a systémov a skoro každý jedinec je extrémny v niektorom zo svojich znakov, a každý v inom. Interindividuálna variabilita sa v populáciách utvára pod vplyvom celého radu faktorov (vnútorných - najmä genetických a vonkajších – fyzikálnych, chemických, biologických, spoločenských), ktoré modulujú vývoj jedinca a jeho znaky. Je veľmi pravdepodobné, že táto interindividuálna variabilita znakov jedincov v populácii je v úzkej súvislosti s existenciou rôznych stupňov „sily zdravia“, rôznej náchylnosti ku vzniku chorôb alebo naopak mimoriadnej zdatnosti jedinca v určitej oblasti jeho životných funkcií. Z pochopenia významu interindividuálnej variability pre zdravie a chorobu vychádza aj **konceptia personalizovanej terapie.**

### Definícia choroby

**Choroba je biosociálny jav predstavujúci novú kvalitu života. Je výsledkom interakcie patologických a kompenzačných procesov, ktoré vedú k poškodeniu buniek, tkanív a systémov organizmu, čo sa prejavuje obmedzením schopností organizmu vyrovnávať sa s vplyvmi prostredia a vznikom porúch jeho životných funkcií.**

Tak ako v pojme zdravie, tak aj v pojme choroba je obsiahnutý aspekt **objektívny a subjektívny.** **Objektívny aspekt** znamená, že choroba sa prezentuje našimi zmyslami vnímateľnými znakmi a/alebo merateľnými prejavmi. **Subjektívnosť** choroby spočíva v tom, že človek sa cíti chorý, ale pri jeho vyšetrení (bežnom) nemusíme nájsť objektívne zistiteľné prejavy choroby. Pri väčšine chorôb však zistíme ich subjektívne aj objektívne prejavy súčasne.

Na vytváraní obrazu choroby sa podieľajú:

**a) patologické reakcie a obranno-adaptačné reakcie**

**b) patologické procesy**

**c) patologické stavy**

**Patologická reakcia** je najjednoduchšia, obyčajne krátko trvajúca, kvantitatívne alebo kvalitatívne neadekvátna odpoveď organizmu (bunky, tkaniva, orgánu) na noxu. Príklady patologických reakcií: synkopa, krátko trvajúce výrazné zvýšenie TK, frekvencie srdca (tachykardia), zvracanie, hnačka, hyperémia, zvýšenie permeability kapilárnej steny, leukocytóza a ďalšie.

**Patologický proces** je komplex patologických a obranno-adaptačných reakcií vyvolaných pôsobením noxy na organizmus. Ide o na seba nadväzujúce reakcie, výsledkom ktorých je vychýlenie jednej alebo viacerých fyziologických funkcií mimo ich referenčný interval. Príklady patologických procesov: zápal, hypoxia, nádorový rast, horúčka, hypertermia, hypotermia, edém, acidóza, alkalóza, atrofia, dystrofia a ďalšie.

**Patologický stav** je patologická zmena bunky, tkaniva, orgánu alebo systému, ktorá je v priebehu času stabilná alebo sa mení len málo počas dlhšieho obdobia. Príklady patologických stavov: artróza, kongenitálne srdcové chyby, hluchota, slepota a ďalšie.

## **Dynamika choroby**

Choroba má svoj začiatok, priebeh a ukončenie, teda určitú dynamiku. Dynamiku choroby charakterizujú **štádia choroby**:

**1. štádium: latentné** (skryté – pri neinfekčných chorobách), **inkubačné** (tlecie - pri infekčných chorobách). Je vymedzené časom, ktorý uplynie medzi začiatkom pôsobenia noxy na organizmus a vznikom prvých (nešpecifických) prejavov jej vplyvu. V tomto štádiu nie sú prítomné žiadne prejavy choroby - ani subjektívne, ani objektívne. Trvanie latentného štádia závisí od druhu a sily noxy a od obranných schopností organizmu.

**2. štádium: prodromálne (predzvestné).** Noxa (y) spôsobili taký stupeň (rozsah) poškodenia buniek (tkanív, orgánov) organizmu, ktoré sa už prejaví vznikom nešpecifických symptómov a príznakov choroby (malátnosť, zvýšená únavnosť, ospalosť, nespavosť, bolesti hlavy....). Trvá od objavenia sa prvých nešpecifických prejavov choroby až po vznik špecifických symptómov a príznakov choroby.

**3. štádium: manifestné** (poškodenie je lokalizované hlavne v niektorých tkanivách, resp. v niektorom/niektorých orgánoch). Už sú prítomné symptómy a príznaky charakteristické (špecifické) pre určitú chorobu a poškodenie určitého orgánu alebo viacerých orgánov.

**4. štádium: ukončenie choroby.**

a) vyliečenie a rekonvalescencia (zotavovanie sa z choroby)

b) smrť

Skončenie choroby môže nastať náhle, v priebehu krátkeho času. Ide o kritický vývoj uzdravenia sa. Uzdravovanie však môže, a často aj prebieha, pomaly, postupne. V tomto prípade hovoríme o lytickom vývoji uzdravovania sa. V oboch prípadoch prevládnu procesy obranné, obnovovacie nad procesmi poškodzujúcimi, ničiacimi.

### Formy vyliečenia a rekonvalescencie

**1) restitutio, alias sanatio ad integrum** – ide o návrat štruktúry a funkcie chorobou poškodených buniek, tkanív a orgánov do fyziologických hraníc.

**2) sanatio per compensationem** – choroba síce spôsobila stratu buniek, časti tkanív, orgánov, ale zostávajúce, chorobou nezničené a reparované časti sú schopné tieto straty nahradiť tak, že ich celková funkcia je v norme.

Dynamika choroby sa charakterizuje aj rýchlosťou jej nástupu a časom trvania. Podľa týchto kritérií delíme choroby na tie s/so:

**a) Perakútnym priebehom** - vznik a vývoj choroby je veľmi rýchly (minúty, hodiny - napr. anafylaktický šok, náhla srdcová smrť, otrava CO ...)

**b) Akútnym priebehom** – choroba vzniká a vyvíja sa niekoľko dní až týždňov (obyčajne končí do 3 týždňov - napr. akútny infarkt myokardu, ložisková ischémia mozgu, furunculus, bronchitis simplex, respiračné vírusové ochorenia...)

**c) Subakútnym priebehom** - choroba/patologický proces sa vyvíja postupne a trvá dlhšie ako 3 týždne, obyčajne nie viac ako 6 -8 týždňov – napr., bronchopneumónia, niektoré druhy zápalových procesov a ďalšie.

**d) Chronickým priebehom** - choroba sa vyvíja mnoho týždňov, mesiacov až rokov, trvá dlhšie ako 6 týždňov, nezriedka počas celého života, napr. dna, cukrovka, ateroskleróza, ischemická choroba srdca, venózna insuficiencia dolných končatín, chronická obštrukčná choroba pľúc a ďalšie.

Priebeh choroby je charakterizovaný aj ďalšími znakmi. Sú to:

**Exacerbácia choroby** – ide o náhle zosilnenie intenzity prejavov chronicky prebiehajúcej choroby, napr. akútna exacerbácia chronickej bronchitídy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP).

**Remisia choroby** – ide o zníženie intenzity symptómov a príznakov chronicky prebiehajúcej choroby (môže vzniknúť spontánne alebo vplyvom liečby).

**Recidíva choroby** – ide o znovu objavenie sa choroby, prejavy ktorej vymizli vplyvom predchádzajúcej terapie (resp. spontánne).



### 3. kapitola

## PATOFYZIOLÓGIA IMUNITNÉHO SYSTÉMU

Jana Plevková

Základnou funkciou imunitného systému je zabezpečenie ochrany a obrany vnútorného prostredia organizmu voči antigénom pochádzajúcim **najčastejšie z vonkajšieho prostredia** ale aj z **vnútorného prostredia** organizmu. Príkladom cudzorodých antigénov pochádzajúcich z vonkajšieho prostredia sú súčasti a signálne molekuly vírusov, baktérií, parazitov, či húb. Príkladom potenciálne nebezpečných antigénov pochádzajúcich z vnútorného prostredia sú bunky so zmenenou povrchovou antigénnou výbavou, preto ich imunitný systém rozpoznáva ako „**nie vlastné**“. Rozpoznávanie telu vlastných a cudzorodých antigénov je základom správneho fungovania imunitného systému.

V prípade infekcie dochádza k rozpoznaniu cudzorodých antigénov (**pathogen associated molecular patterns - PAMPs**) molekúl patriacich mikroorganizmom prostredníctvom ich kontaktu s imunitnými bunkami v tkanive a to sú hlavne **dendritické bunky a tkanivové makrofágy**. Tieto bunky disponujú receptormi na svojom povrchu, ktoré sú aktivované prítomnosťou cudzorodých antigénov – pattern recognition receptors a sú súčasťou vrodenej imunity. Dôležitým krokom v tejto reakcii je aj aktivácia receptorov podobných Toll receptorom mušky octomilky (TLRs – Toll like receptors), ktoré tiež rozlišujú a identifikujú cudzorodé antigény. V prípade infekcie to môžu byť súčasti bakteriálnej bunkovej steny – **lipopolysacharidy, peptidoglykány baktériová RNA, flagelin**, či iné súčasti mikroorganizmov s antigénnym potenciálom. Ako je to v prípade, že je imunitná odpoveď iniciovaná bunkami nášho vlastného organizmu či poškodením tkaniva? Ako imunitné bunky v tkanive rozlišujú poškodenie, ku ktorému došlo napríklad na základe traumy, popáleniny a podobne?

Jednak môže dochádzať k zmene povrchových antigénov buniek v tkanivách v dôsledku pôsobenia mutagénov (ako príklad môžeme uviesť nádorovú bunku) alebo pôsobením vírusov (imunitná odpoveď proti B bunkám pankreasu po ich infekcii vírusmi Coxackie). Poškodenie tkaniva je identifikované na základe rozpoznania **DAMPs – damage associated molecular patterns** - prítomnosti molekúl asociovaných s poškodením. Tieto signálne molekuly - nazývané

aj alarmíny - sú produkované bunkami v stave ohrozenia a predchádzajú nekróze buniek. Sú teda alarmom – signálom prebiehajúceho poškodenia.

Jedinci so správnou funkciou imunitného systému majú dostatočne silnú obranu proti infekciám, správne regulovaný priebeh a intenzitu imunitných reakcií, a tolerujú svoje vlastné antigény.

Vo všeobecnosti rozlišujeme dve základné poruchy funkcie imunitného systému a to je

1. zníženie činnosti imunitného systému vzhľadom k potrebám organizmu – imunodeficit
2. zvýšenie a dysregulácia činnosti imunitného systému – hypersenzitivita
  - a) zosilnená reaktivita voči environmentálnym antigénom sa nazýva **alergia**
  - b) zosilnená reaktivita voči telu vlastným antigénom sa nazýva **autoimunita**
  - c) zosilnená reaktivita voči tkanivám iného jedinca podaným v rámci terapie sa nazýva **izoimunita**

### 1) Imunodeficientné stavy

Táto porucha vyplýva z nedostatočnej činnosti imunitného systému a vedie k jej klinickej manifestácii v podobe imunodeficitov. Porucha funkcie imunitného systému sa môže týkať jedného alebo aj viacerých komponentov imunitného systému, napríklad B buniek, T buniek, komplementového systému, fagocytujúcich buniek a podobne. Imunodeficientné stavy sa klasifikujú na vrodené a získané imunodeficity.

**Vrodené imunodeficientné stavy** vznikajú na základe genetických porúch, alebo porúch vývoja plodu, prejavujú sa obvykle v čase kedy dieťa stráca maternálne protilátky, ktoré získalo transplacentárne alebo počas dojčenia. Ich klinická manifestácia je variabilná čo sa týka jednak veku kedy sa imunodeficit manifestuje, spôsobu akým sa manifestuje ako aj jeho závažnosti.

Takmer 50% vrodených imunodeficientných stavov sa týka **nedostatočnej produkcie protilátok**. Agamaglobulinémie, alebo hypogamaglobulinémie môže postihovať selektívne **jednotlivé triedy imunoglobulínov (IgA, IgM, IgE)**, alebo je znížená produkcia **všetkých tried imunoglobulínov**. Problémom tiež môže byť selektívna porucha v produkcii **t ŕa ŕkých a ľahkých reťazcov imunoglobulínov**. Poruchy B buniek spojené s nedostatočnou produkciou imunoglobulínov sa prejavujú predovšetkým častými infekciami vyvolanými extracelulárne sa rozmno ŕujúcimi mikroorganizmami. Príkladom môžu byť Bruttonova agamaglobulinémia

viazaná na X chromozóm, alebo izolovaná hypoglamaglobulinémia IgA, ktorá sa prejavuje predovšetkým narušením slizničnej imunity.

Poruchy na úrovni T buniek sa prejavujú častými infekciami vyvolanými vírusmi, či inými vnútrobunkovo sa množiacimi mikroorganizmami. Príkladom je aplázia, alebo hypoplázia týmusu, čo vedie k poruche produkcie funkčných T buniek, ide o tzv. **Di Georgov syndróm**. Pri **Wiskott-Aldrichovom syndróme** je okrem funkcie T buniek s primárnym imunodeficitom prítomná aj porucha zrážania krvi z dôvodu poškodenia trombocytov.

Príkladom kombinovaného postihnutia B a T bunkových línií je **SCID – severe combined immunodeficiency syndrome**. Ide o závažné, bez transplantácie kostnej drene smrteľné ochorenie. Porucha síce začína na úrovni T buniek, ale kombinuje sa so sekundárnou poruchou B bunkovej imunity. Dieťa nie je odolné voči intra ani extracelulárnym mikroorganizmom.

Ďalšie vrodené imunodeficientné stavy sa môžu týkať poruchy fagocytózy, porúch komplementu, či pomocných buniek.

**Získané imunodeficientné stavy**, nazývané aj sekundárne poruchy imunity vznikajú v priebehu života jedinca v dôsledku iných ochorení. Rôzne patomechanizmy poškodzujú imunitné bunky a ich reaktivitu, alebo činnosť imunitných efektorových mechanizmov.

Najznámejším syndrómom získanej imunodeficiencie je **AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)**, ktorý vzniká v dôsledku infekcie vírusom HIV. Ide o retrovírus, ktorý sa viaže na povrch T lymfocytov a makrofágov. Vázba a následná infekcia T lymfocytov skupiny CD4<sup>+</sup> vedie k ich poškodeniu a zníženiu ich funkcie. Keďže CD4<sup>+</sup> plnia viaceré regulačné funkcie, dôsledkom ich deplécie je zníženie obranyschopnosti voči oportúnnym infekciám, celkové zníženie a dysregulácie imunitných procesov, ktoré vedie často ku generalizovanému zväčšeniu lymfatických uzlín. Počiatočné štádia infekcie vírusom HIV sú klinicky latentné, a ochorenie v podobe imunodeficitu sa prejavuje až ako následok pokročilej infekcie HIV v podobe infekcií spôsobených **vírusmi** (herpes simplex, CMV), **baktériami** (tuberkulóza), **prvokmi** (toxoplazmóza, *Pneumocystis carinii*), **hubami** (kandidózy). Poruchou protinádorovej imunity dochádza k vzniku nádorov lymfatického tkaniva (lymfómy, Kaposiho sarkóm).

Paradoxne, v klinickej praxi sa oveľa častejšie vyskytujú získané imunodeficientné stavy, o ktorých sa uvažuje zriedkavo, hoci sú veľmi časté. Ako príklad môžeme uviesť **diabetes**

**mellitus**. Ide o vážne chronické metabolické ochorenie s poruchou metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, avšak v konečnom dôsledku komplikácie diabetu vedú k oslabeniu imunity. Kožné defekty (časté u diabetikov) predstavujú porušenie dôležitých bariér, ktoré sú súčasťou vrodenej obranyschopnosti organizmu. Hyperglykémia u nedostatočne kompenzovaného diabetika vedie k poruchy chemotaxie, opsonizácie i fagocytózy, pričom hyperglykemické prostredie je vhodným médiom pre rozmnožovanie mikroorganizmov. Ďalším príkladom môžu byť pacienti s **chronickým ochorením pečene** vedúcim k nedostatočnej produkcii **proteínov akútnej fázy**, ktoré sú tiež dôležité pre správny priebeh imunitnej odpovede organizmu. **Chronické ochorenia obličiek s retenciou dusíkatých látok** vedú tiež k významnému oslabeniu imunity. Nízkomolekulové dusík obsahujúce látky, ktoré sa pre poruchu funkcie obličiek z organizmu nedostatočne eliminujú (kreatinín, metylguanidín a i.) majú inhibičný účinok na kostnú dreň, čo vedie k nedostatočnej produkcii imunitných buniek, a tzv. uremické sérum inhibuje ich viaceré funkcie. Preto napríklad prostredie, kde sa vykonáva dialýza musí byť prísne kontrolované. Infekcie u týchto pacientov prebiehajú bez horúčky, bez ďalších varovných znakov a končia často fatálne.

Pacienti s poruchami výživy, nedostatočnou činnosťou nadobličiek, onkologickí pacienti, a mnohí ďalší chronicky chorí pacienti, vystavení dlhodobému stresu z ochorenia majú zníženú funkciu imunitného systému, pretože **kortikosteroidy produkované počas stresovej odpovede organizmu majú imunosupresívny účinok** a chronický stres sa môže prejaviť aj znížením imunity.

## 2) Zvýšenie reaktivity imunitného systému

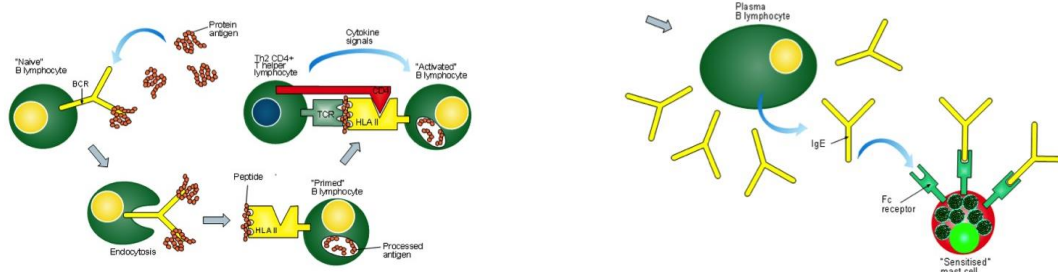
Zvýšenie reaktivity imunitného systému sa súhrnne označuje ako hypersenzitívna reakcia. Presné príčiny vzniku hypersenzitívnych reakcií nie sú známe, avšak za dôležité faktory ich vzniku sa považujú genetická predispozícia, opakované infekcie a prítomnosť rôznych environmentálnych antigénov – v ovzduší, vode a potrave. Na základe mechanizmov, ktoré sa uplatňujú pri vzniku týchto hypersenzitívnych procesov ich zaradujeme do štyroch kategórií.

### Hypersenzitívna reakcia I. typu – IgE mediovaná alergická reakcia

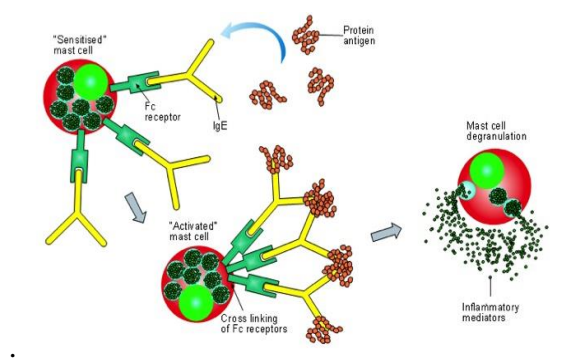
Je bezprostredná reakcia imunitného systému, ktorá nastupuje pri druhom (opakovanom) stretnutí organizmu s cudzorodým antigénom, ktorý sa v tomto prípade nazýva aj **alergén**.

Mechanizmy podieľajúce sa na vzniku tohto typu hypersenzitívnej reakcie sú geneticky determinované v podobe **atopie** – vrodenej predispozície, ktorá je charakterizovaná zvýšenou schopnosťou produkovať **IgE** a zvýšenou denzitou receptorov pre Fc fragment imunoglobulínov na povrchu mastocytov, kde sa môžu špecifické IgE viazať. Dôležitú úlohu zohráva tiež aj expozícia alergénom. Pri **prvom styku** jedinca s alergénom dochádza k tzv. senzibilizácii (obr. č. 1). Alergén (cudzorodá bielkovina) je rozpoznaná imunitnými bunkami v tkanive a pomocou antigén prezentujúcich buniek (APC – antigen presenting cells) je tento antigén prezentovaný Th lymfocytom, ktoré aktivujú voči tomuto antigénu jednak ďalšie T bunkové populácie, ale hlavne B lymfocyty, ktoré sa transformujú na plazmocyty a produkujú protilátky triedy IgE, ktoré sa svojím Fc fragmentom viažu na povrch bazofilov a mastocytov (obr. č. 1). Takto sa jedinec „pripraví“ na opakovanú expozíciu alergénu. Alergénom môžu byť cudzorodé **proteíny alebo polysacharidy** (napr. bielkoviny kravského mlieka), ďalej **jed hmyzu alebo liečivá**.

**Obr. 1 Prvá expozícia alergénu vedie k senzibilizácii jedinca (horný panel)**



**Obr. 2 Opakovaná expozícia alergénu vedie k okamžitej degranulácii mastocytov**



Pri **opakovanom styku** senzibilizovaného jedinca s alergénom dochádza k alergickej reakcii, ktorá prebieha v dvoch fázach (obr. č. 1) **Včasná fáza** sa začína takmer okamžite po kontakte s alergénom trvá do niekoľko hodín. Je sprostredkovaná degranuláciou mastocytov a bazofilov s uvoľnením signálnych molekúl predovšetkým **histamínu, bradykinínu a prostaglandínov**.

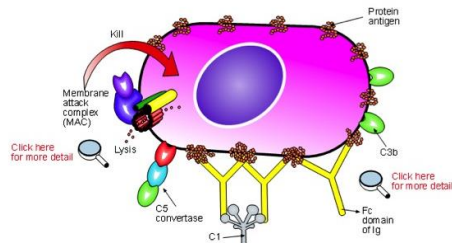
**Neskorá fáza** nastupuje po 3-8 hodinách a je charakterizovaná aktiváciou bunkových línií a infiltráciou exponovaného miesta (ak ide o kožu, alebo sliznicu). Príkladmi ochorení sprostredkovaných týmto typom reakcií sú alergická astma, alergická rinitída, konjunktivitída, anafylaxia, angioedém, atopická dermatitída, urtikária.

Závažným prejavom tohto typu hypersenzitívnej reakcie je **anafylaxia**. Pri anafylaktickej reakcii dochádza k masívnej degranulácii mastocytov a bazofilov s následným uvoľnením histamínu. Okrem histamínu sa podieľajú na priebehu anafylaktickej reakcie aj ďalšie mediátory, ale väčšina symptómov a znakov je sprostredkovaná väzbou **histamínu** na jeho receptory. Výsledkom je generalizovaný **pruritus**, **vazodilatácia** v periférnom riečisku so zvýšením **permeability kapilár**, poklesom periférneho cievneho odporu a teda **aj krvného tlaku**. Zvýšené prekrvenie kože sa prejaví ako **generalizovaný erytém**. Baroreflex spôsobí aktiváciu sympatikového nervového systému a vyvolá tachykardiu. Ďalej nastúpi bronchokonstrikcia, a opuch laryngu, ktoré vedú k vzniku pocitu dýchavice až respiračnému zlyhávaniu. Ak je reakcia intenzívna a nezasiahne sa terapeuticky, nepomer medzi objemom cirkulujúcej krvi a objemom cievneho riečiska vedie k vzniku **anafylaktického šoku** až smrti jedinca.

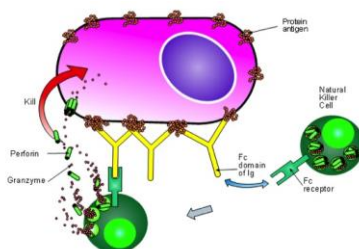
### **Hypersenzitívna reakcia II. typu - cytotoxická**

Základným mechanizmom druhého typu hypersenzitívnej reakcie je **tvorba protilátok proti antigénom, ktoré sa vyskytujú na povrchu cieľových buniek vlastných tkanív**. Výsledkom imunitnej reakcie je deštrukcia buniek, ktoré majú daný antigén na svojej bunkovej membráne. Táto reakcia je orgánovo (tkanivovo) špecifická. K deštrukcii cieľových buniek môže dochádzať pôsobením viacerých mechanizmov.

- a) protilátky, ktoré sú produkované aktivovaným B bunkami sa naviažu na TSA antigén cieľových buniek, čím dochádza k vzniku komplexu antigén-protilátka, ktorý aktivuje komplement. Aktivácia komplementu a iniciácia komplementovej kaskády vedie k vzniku finálnych mediátorov s cytolytickým účinkom, a dochádza k lýze buniek nesúcich na svojom povrchu daný komplex. Príkladom takýchto reakcií je napríklad **autoimunitná hemolytická anémia, či transfúzna reakcia namierená proti bunkám príjemcu**.



- b) protilátky, ktoré sa naviažu na TSA antigény cieľových buniek tieto bunky „označia“ – opsonizujú, čím umožňujú, aby ich makrofágy identifikovali ako telu cudzie. Následne dochádza k fagocytóze opsonizovaných buniek a ich deštrukcii činnosťou makrofágov, alebo natural killer buniek. Keďže ide o protilátkami mediovanú, avšak bunkami uskutočnenú imunitnú reakciu, nazýva sa v anglickej literatúre ako ADCC – antibody dependent cell cytotoxicity. (napríklad **Hashimotova tyreoiditída**).



- c) TSA cieľových buniek je rozpoznávaný priamo cytotoxickými T lymfocytmi. Po naviazaní cytotoxických buniek na cieľové bunky dochádza k ich lýze priamo produktmi cytotoxických T lymfocytov.

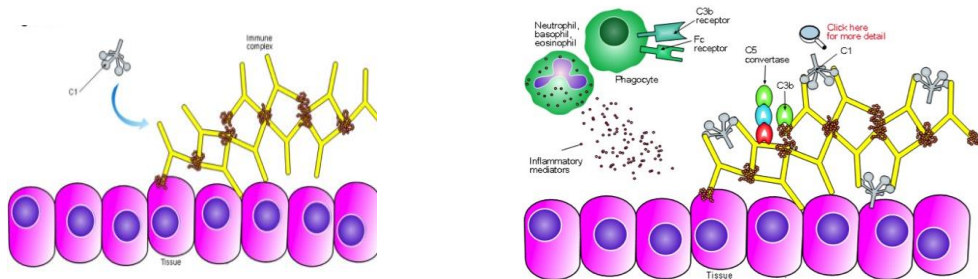
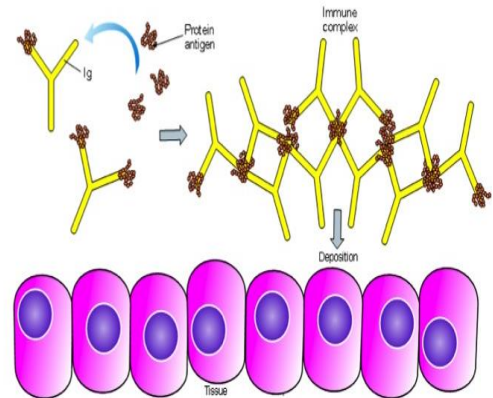
Existujú aj situácie, pri ktorých po naviazaní protilátok nedochádza k lýze cieľových buniek, ale k ovplyvneniu ich funkcie. Ako príklad slúži **Graves-Basedowova choroba**, pri ktorej sa protilátky viažu priamo na receptor pre TSH (hormón stimulujúci štítnu žľazu produkovaný hypofýzou). Výsledkom je porucha činnosti štítnej žľazy, ktorá sa prejavuje ako jej hyperfunkcia. Ďalším príkladom môže byť myasténia gravis, ktorá je charakterizovaná tvorbou protilátok proti receptorom pre acetylcholín na nervosvalovej platničke priečne pruhovaných svalov.

### Hypersenzitívna reakcia III. typu - imunokomplexová



Tretí typ hypersenzitívnej reakcie je charakterizovaný **tvorbou komplexov antigén protilátka v cirkulácii** (CIK – cirkulujúce imunokomplexy) s ich následnou depozíciou do cievnej steny, prípadne extravaskulárne v rôznych tkanivách na rôznych miestach v organizme. Tento typ reakcie nie je tkanivovo špecifický. Imunokomplexy sa tvoria v organizme aj za iných okolností, avšak pri hypersenzitívnej reakcii nie sú dostatočne rýchlo eliminované monocytovo-makrofágovým systémom.

Depozícia imunokomplexov v tkanive vedie k aktivácii efektorových imunitných mechanizmov primárne zameraných na „elimináciu“ komplexu antigén-protilátka, ako sú komplement, či fagocytujúce bunky. Tento proces zameraný na odstránenie imunokomplexov je zdrojom látok ako **proteázy, elastázy, kyslíkové radikály a iné molekuly, ktoré majú potenciál poškodiť tkanivo, v ktorom boli imunokomplexy deponované.**



Príkladom ochorení, ktoré sú vyvolané týmto typom hypersenzitivity sú napríklad **sérová choroba**, ktorá vzniká po intravenóznom podaní heterológneho séra. Dochádza tu k tvorbe imunokomplexov a ich depozícii do cievnej steny, kĺbov a obličiek. Ochorenie sa prejavuje začervenaním povrchu kože, horúčkou, bolesťami postihnutých kĺbov a lymfadenopatiou. Ďalšími príkladmi ochorení vyvolaných depozíciou imunokomplexov sú niektoré typy glomerulonefritídy, reumatoidná artritída či systémový lupus erythematosus.

Príkladom pre lokálnu tvorbu imunokomplexov je reakcia, ktorú opísal Arthus – vpravenie antigénu do kože u zvierat, ktoré mali vysokú hladinu IgG proti danému antigénu viedlo k lokálnej zápalovej reakcii s poškodením buniek až nekrózou tkaniva. Arthusova reakcia

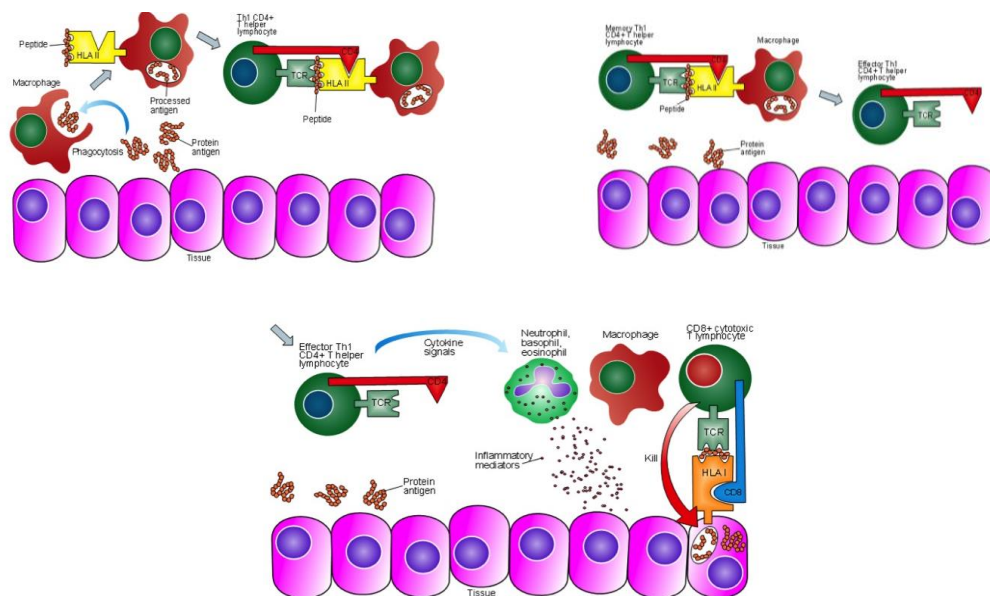


spôsobená imunokomplexami sa uplatňuje v patogenéze ochorení ako sú farmárske pľúca, či pľúcna aspergilóza.

### Hypersenzitívna reakcia IV. typu – oneskorená hypersenzitivita

Posledný typ hypersenzitívnej reakcie sa prejavuje vtedy ak makrofágy pohltia cudzorodé antigény (napríklad baktérie tuberkulózy), ale nedokážu ich usmrtiť. Vtedy stimulujú T lymfocyty, ktoré produkujú lymfokíny a tieto regulujú rozsah a priebeh následnej imunitnej odpovede. Reakcie oneskorenej precitlivenosti sú pravdepodobne dôležité pri ochrane organizmu proti intracelulárnym parazitom (niektoré baktérie a vírusy)

Ako príklad oneskorenej precitlivenosti je možné uviesť rejekciu transplantátu, rejekciu tumorov, kontaktnú kožnú alergiu na kovy, či granulomatózne reakcie. Ochorenia, ktoré sú spôsobené týmto typom hypersenzitivity sú napríklad reumatoidná artritída (antigénom je kolagén typu II v kĺbovom tkanive).



### Alergie

Alergie sú hypersenzitívne reakcie imunitného systému namierené voči environmentálnym antigénom. Neprimeraná reaktivita imunitného systému v prípade alergií vedie k vzniku ochorení ako sú astma, alergická rinitída, atopická dermatitída, kožné kontaktné alergie (kovy), potravinové alergie. Množstvo alergických ochorení v populácii narastá a príčinou

je jednak zvýšený výskyt environmentálnych alergénov, ako aj individuálne faktory jedincov – napríklad atopia – vrodená predispozícia k hypersenzitívnym reakciám mediovaným IgE. Do popredia sa ostatných rokoch dostáva aj tzv. teória zvýšenej hygieny dieťaťa v novorodeneckom až dojčenskom veku (prehnaná dezinfekcia), ktorá nedovolí imunitnému systému jeho správnu maturáciu. Keď dôjde neskôr k expozícii dieťaťa množstvu „neznámych antigénnych podnetov imunitný systém reaguje neprimerane silno. Podobne je to aj s výskytom exotických potravín v strave malých detí. Imunitný systém čreva je dôležitý pre správnu maturáciu imunitnej odpovede dieťaťa. Ak dochádza k príliš včasnému zavádzaniu príkrmov, alebo nevhodne zložených príkrmov u dieťaťa, ktorého črevný imunitný systém nie je dostatočne zrelý, môže to viesť k senzibilizácii dieťaťa a neskoršej manifestácii alergií.

### Autoimunitné procesy

Imunitný systém toleruje antigény vlastných tkanív, s ktorými sa dostal do styku počas vývoja jedinca. Tieto antigény sa môžu modifikovať napríklad vplyvom vírusovej infekcie, mutácie, alebo procesu starnutia. Tiež sa môžu významne podobáť na antigény niektorých mikroorganizmov, vtedy hovoríme o skríženej reaktivite. Podstatou autoimunitných procesov je, že tolerancia imunitného systému sa poruší, a reakcia je namierená voči antigénom vlastných tkanív. Autoimunitné ochorenia sú heterogénne a postihujú takmer každý systém organizmu. Napríklad, ochorenia **endokrinného systému** na podklade autoimunity sú hypertyreóza (Gravesova choroba), autoimunitná tyreoiditída, primárny myxedém, DM typ 1, Addisonova, idiopatický hypopituitarizmus a iné. Časté je aj postihnutie **kože** (pemphigus vulgaris, vitiligo, dermatitis herpetiformis), **neuromuskulárneho systému** (dermatomyozitída, roztrúsená skleróza, myasténia gravis, polyneuritída, reumatická horúčka, kardiomyopatia). V **tráviacom trakte** sú predstaviteľmi autoimunitných ochorení celiakia, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, atrofická gastritída. Tiež je časté autoimunitné postihnutie **spojiva** (kolegenózy), **obličiek, oka, krvných elementov** (anémie, trombocytopenie) atď.

### Izoimunitné procesy

Izoimunitné procesy sú **namierené proti tkanivám iného jedinca, ktoré boli podané do organizmu pacienta s terapeutickým účelom**. Ide napríklad o reakciu proti transfúzii erytrocytov, alebo transplantovaných orgánov. V prípade, že imunitný systém matky reaguje

proti antigénom plodu (napríklad pri inkompatibilite Rh systému počas intrauterinného vývinu) ide tiež o izoimunitu.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

70 ročná pacientka, diabetička bola odoslaná z obvodnej ambulancie na príjem pre subfebrilný stav, hyperglykémiu nemerateľnú glukomerom a postupne sa zhoršujúci stav vedomia, ktorý opisujú príbuzní. Ide o diabetičku na PAD s dyslipoproteinémiou, hypertenziou a opakovanými infekciami odvodných močových ciest. Podľa dokumentácie, ktorú priniesla rodina pacientky je zrejmé, že uroinfekty sa opakujú približne raz za mesiac a pacientka je vždy preliečená antibiotikami, ktoré zaberú len „na krátku chvíľu“. Opakovane sa potvrdila infekcia *E. coli*, *Enterobacter* a kmeňom *Proteus*.

Pacientka je pri prijatí pri vedomí, orientovaná, avšak odpovedá s latenciou, jednoslovne. TK 90/60 torr, P 80/min, f dýchania 20/min, koža je teplá, dobre prekrvená. Hrudník bez patologického nálezu, pri palpácii brucha pacientka odpovedá bolestivo pri palpácii podbruška hmatná oválna rezistencia (distendovaný močový mechúr). Po zavedení PK odteká do 400 ml zakaleného moču. Dolné končatiny bez edémov, bez známk HVT.

### Laboratórne vyšetrenia

Na 158 mmol/l, K 4,6 mmol/l, Kreatinin 180  $\mu$ mol/l, urea 14 mmol/l, TnI menej ako 0,2 ng/ml pH 7,27, BE -4 -2-+2, HCO<sub>3</sub> 17 mmol/l, pO<sub>2</sub> 13,3 kPa, pCO<sub>2</sub> 4,1 kPa, glykémia 53 mmol/l, albumín 27 g/l 32-45, WBC  $13 \times 10^9/l$ , HGB 116 g/l, PLT  $310 \times 10^9/l$

### Otázky a úlohy

- 1) Ktoré z laboratórnych nálezov sa odlišujú od normy? Vysvetlite prípadnú príčinu zmeny týchto hodnôt v súvislosti so stavom našej pacientky.
- 2) Akú poruchu acidobázickej rovnováhy má pacientka? Čo je jej príčinou?
- 3) Aké mechanizmy prispievajú k zvýšenej hladine glukózy u našej pacientky?
- 4) Aká je príčina opakovaných infekcií odvodných močových ciest v tomto prípade?
- 5) Prečo sa znižuje výkonnosť efektorových mechanizmov imunitného systému u diabetu?

6) Prečo má pacientka len subfebrilitu napriek masívnej infekcii?

## Kazuistika 2

35 ročná obézna pacientka je prvý deň po laparoskopической cholecystektómii. Uložená na pooperačnej izbe cirkulačne v poriadku, TK 110/70 torr, P 70/min, f dýchania 14/min, hodinová diuréza v norme, drén odvádza sangvinolentný obsah. Pacientka dostala lieky proti bolesti a pospáva. Pre nález flegmóny steny cholecysty počas laparoskopie je indikované podanie antibiotík i.v. Do 2 minút po podaní antibiotika je pacientka nepokojná, preberá sa, udáva zvieravé bolesti na hrudníku, tlak na hrudníku, svrbenie jazyka a zhoršené dýchanie, farba jej kože je červená, a pacientka začína postupne opúchať.

TK: 80/55, P 140/min, f dýchania 25/min, počuteľný wheezing. Okamžite podaný adrenalín (EPIPEN) a hydrokortizon 120 mg i.v., antihistaminiká, O<sub>2</sub> maskou, pričom pacientkin stav sa do pár minút stabilizoval.

## Otázky a úlohy

1. O aký typ reakcie ide u danej pacientky? Akým mechanizmom hypersenzitivity vzniká?
2. Vysvetlite priebeh hypersenzitívnej reakcie prvého typu a účinok histamínu na organizmus ako celok.
3. Ktoré mechanizmy vedú k poklesu krvného tlaku pri anafylaktickej reakcii?
4. Ako by ste odôvodnili podanie nasledovných liečiv: adrenalín, hydrokortizón, antihistaminikum
5. Aké mechanizmy mohli vyvolať pocit tlaku až zvierania na hrudníku? Ako je nastavený autoregulačný interval koronárneho riečiska?

## Kazuistika 3

36-ročná pacientka s anamnézou histologicky verifikovaného diskoidného lupus erythematosus v r. 1992, u ktorej sa na jar v r. 2008 objavili epizodické artritídy drobných kĺbov rúk, zápästí a členkov. Stav bol hodnotený ako reumatoidná artritída s následne zahájenou liečbou prednizónom a antimalarikami. Vo februári 2009 sa u pacientky objavila kožná vaskulitída na prstoch rúk, pre ktorú sa do liečby pridala metotrexát. V júli 2009 bola pacientka hospitalizovaná na spádovom internom oddelení pre septické teploty, hmotnostný úbytok 12 kg,

gastrofibroskopicky verifikovanú hemoragickú gastritídu, progredujúcu anémiu a trombocytopéniu. Dňa 5. 8. 2009 bola preložená do Národného ústavu reumatických chorôb pre podozrenie na systémové ochorenie spojiva.

V popredí **klinického nálezu** pri prijatí boli prejavy kožnej vaskulitídy na prstoch rúk, sufúzie na dolných končatinách, edémy predkolení, rana na pravom lýtku a počínajúci dekubit v lumbosakrálnej oblasti. Pacientka mala od prijatia teploty do 38,5 °C. Na rtg snímke fluidothorax, ďalšími vyšetreniami sa zistil ascites, ezofageálna vs kandidová mykóza. Z hrdla sa vykultivovali polyrezistentné kmene *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella pneumonia* bola vykultivovaná aj vo vzorke moču a z rany na predkolení.

**Vyšetrením laboratórnych parametrov sa zistila vysoká humorálna aktivita**

(FW 97/147; CRP 50,7 mg/l), pancytopénia (Hb 76 g/l; Le 3 200/mm<sup>3</sup>; Tr 20 000/mm<sup>3</sup>), hypoproteinémia (CB 61,3 g/l; albumín 18,3 g/l), pozitívny D-dimér, AT III 62,1 %, vysoké hladiny autoprotílátok – ANA 4z, anti-DNP 113,8 U/ml, anti-dsDNA 300 U/ml, ENA SSA/Ro 300 U/ml, SSB/La 300 U/ml, CH50 43, z parametrov bunkovej imunity: expresivita HLA-DR na monocytoch 25 %. Pozitívny bol močový nálež (Er 70; Le 45; KVP 1,26 g/24 hod), so zníženou glomerulovou filtráciou bez retencie dusíkatých látok.

Na základe klinického obrazu a laboratórnych nálezov sme potvrdili diagnózu SLE s pancytopéniou, polyserozitídou, nefritídou, vysokou autoprotílátkovou aktivitou, hyperkoagulačným stavom, sekundárnou imunodeficienciou a následnou sekundárnou infekciou (Rovensky a spol.).

### Otázky a úlohy

1. Vysvetlite mechanizmus straty imunologickej tolerancie a vzniku autoimunity
2. Ktoré z laboratórnych nálezov potvrdzujú že ide o vysokú zápalovú aktivitu a autoimunitný proces?
3. Prečo došlo u pacientky aj k poškodeniu obličiek? Ktoré laboratórne nálezy potvrdzujú poškodenie obličiek?
4. Zmeny hladiny trombocytov poukazuje na priebeh konzumpčnej koagulopatie, o aký proces ide?

## 4. kapitola

### SYSTÉMOVÁ ZÁPALOVÁ ODPOVEĎ ORGANIZMU (SIRS)

Jana Plevková

V roku 1992 ACCP (American College of Chest Physicians) a spoločnosť pre urgentnú medicínu definovala SIRS – systémovú zápalovú odpoveď organizmu – **ako systémovú odozvu na infekčné a neinfekčné stimuly, ktoré sa prejavujú prítomnosťou dvoch alebo viacerých z nasledujúcich symptómov:**

- zvýšenie telesnej teploty nad 38 °C, alebo pod 36°C
- zvýšenie frekvencie srdca na viac ako 90/min
- zvýšenie frekvencie dýchania nad 20/ min, alebo PaCO<sub>2</sub> menej ako 32 mmHg (4,25kPa)
- abnormálne počty Le (viac ako 12 000/μL, alebo ich zníženie pod 4 000/ μL), viac ako 10% mladých vývojových foriem Le, prípadne prítomnosť tyčiek

Hoci krvný tlak nie je zahrnutý v 4 diagnostických kritériách, je dôležitým markerom závažnosti SIRS. Pretrvávajúca hypotenzia, alebo hypotenzia slabo reagujúca na liečbu môže byť príznakom progresie ochorenia.

SIRS je teda nešpecifická reakcia na akútne ohrozenie organizmu, obrannou odpoveďou organizmu so snahou lokalizovať a eliminovať endogénne, alebo exogénne inzulty vedúce k jeho iniciovaniu. Ide teda o **intenzívnejšiu reakciu v porovnaní s reakciou akútnej fázy**. Môže viesť k komplexnému narušeniu homeostázy a potenciálne deštruktívnym pôsobením na organizmus v podstate vplyvom vlastnej obrannej reakcie v prípade, že nie je regulovaná a dôjde k jej generalizácii.

SIRS nie vždy musí byť spojená s infekciou – myslí sa tým prítomnosť mikroorganizmov v tkanivách alebo telových dutinách, ale môžu k nej viesť aj iné procesy ako trauma, ischémia, hemolýza a podobne. V súvislosti s definovaním pojmu SIRS je potrebné definovať aj ďalšie pojmy ako bakteriémia, sepsa, septický šok a syndróm multiorgánového zlyhania Tab. 1.

## Príčiny SIRS

Za najčastejšie uvádzané príčiny SIRS v spojení s **infekciou** sa považujú nasledovné patologické procesy (Tab. 2).

**Tab. 1**

SIRS	Dva alebo viac symptómov 1. teplota tela > 38°C or <36°C 2. tachykardia > 90 úderov/min 3. frekvencia dýchania > 20 dychov/min alebo PaCO <sub>2</sub> < 4.3 kPa 4. Le > 12 x 10 <sup>9</sup> /l or < 4 x 10 <sup>9</sup> /l or > 10% nezrelých foriem
Sepsa	SIRS spôsobený závažnou infekčnou príčinou, musí byť dôkaz, že mikroorganizmy sú prítomné v krvi, pozitívna hemokultúra
Bakteriémia	prítomnosť mikroorganizmov /baktérií v krvi, avšak bakteriémia nemusí viesť vždy k vzniku SIRS, alebo sepsy
Sepsou indukovaná hypotenzia	zníženie hodnoty systolického tlaku krvi pod 90 torr, alebo o viac ako 40 torrov u hypertonikov pri absencii inej jednoznačnej príčiny hypotenzie
Septický šok	klinický syndróm vznikajúci ako komplikácia sepsy, vyplývajúci z poškodenia mikrocirkulácie v dôsledku perzistujúcej hypotenzie rezistentnej na substitúciu tekutín a podávanie vazopresorov
MODS	syndróm multiorgánového zlyhania – klinický prejav dysfunkcie viacerých orgánov a systémov spôsobený poškodením mikrocirkulácie a dôsledkami neadekvátnej perfúzie tkanív

**Tab 2**

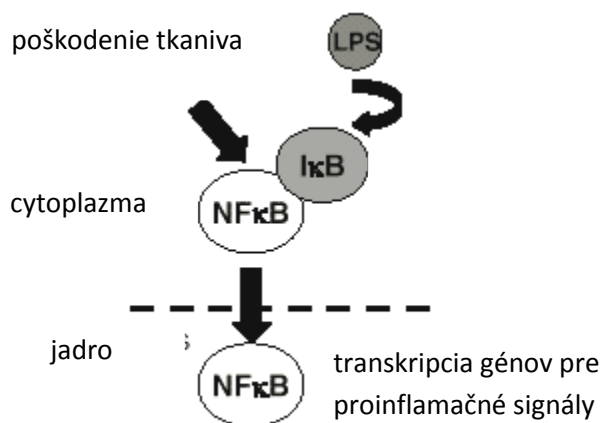
Infekčné príčiny SIRS	Neinfekčné príčiny SIRS
bakteriálna sepsa infekcie rán - popáleniny, chirurgické rany, diabetická noha a jej infekčné komplikácie cholecystitída cholangitída iné vnútrob brušné infekcie pneumónie nozokomiálne ako aj komunitné urogenitálne infekty plynová gangréna meningitída a iné infekčné ochorenia	akútna črevná ischemia pankreatitída krvácanie z gitu autoimunitné ochorenia popáleniny, aspirácia cirhóza neprimeraná reakcia na lieky kokaín, amfetamíny teofylín vo vysokej dávke infarkt myokardu, traumy

## Iniciovanie SIRS

Zápalová kaskáda sa aktivuje prostredníctvom **endo**, alebo **exotoxínov** produkovaných mikroorganizmami, predovšetkým baktériami. Produkty, alebo stavebné komponenty mikroorganizmov vedú k aktivácii tkanivových makrofágov, monocytov, mastocytov a

doštičiek. Okrem endo a exotoxínov dokážu SIRS iniciovať aj komplexy antigén+ protilátka, alebo niektoré zložky komplementu. Aktivované imunitné bunky produkujú celý rad cytokínov, (cytokíny sú rozpustné nízko molekulové glykoproteíny, ktoré regulujú imunitné procesy, v nízkych koncentráciách majú parakrinné efekty, avšak vo vysokých koncentráciách môžu mať endokrinný efekt – čiže ich účinky sa prejavia na systémovej úrovni a nie na lokálnej) z nich sú najdôležitejšie **TNF  $\alpha$  a interleukín 1 (IL-1)**. Pri vírusových ochoreniach SIRS býva menej intenzívny, a k jeho iniciovaniu dochádza predovšetkým po uvoľnení **IFN $\gamma$**  z vírusom napadnutých buniek.

Dôležitým krokom pri progresii zápalu je aktivácia **NF $\kappa$ B (obr.č. 1) prostredníctvom rôznych signálnych dráh** a v organizme sa začínajú produkovať látky s prozápalovým pôsobením. **IL-6, IL-8, a interferón gama** sú primárne proinflamačné mediátory indukované NF $\kappa$ - B. Je známe, že glukokortikoidy sprostredkujú svoj imunosupresívny účinok práve prostredníctvom zníženia produkcie NF $\kappa$ - B. **TNF $\alpha$ - and IL-1** sú produkované vo zvýšenom množstve v časovom horizonte 1 hod po inzulte a majú súčasne lokálne ako aj systémové účinky – pričom ich účinky sa navzájom potencujú.



**Obr. 1** Obrázok znázorňuje NF $\kappa$ B - primárny transkripčný faktor existujúci v neaktívnej forme v cytoplazme vo forme komplexu s inhibičnou podjednotkou I $\kappa$ B. Odpoveďou na vonkajšie stimuly, ako aj na prítomnosť lipopolysacharidu, je prerušenie väzby s inhibičnou podjednotkou, transport do jadra a začatie transkripcie príslušných génov.



Iné cytokíny, hlavne IL-6, stimulujú tvorbu proteínov akútnej fázy ako sú C-reaktívny proteín (CRP). Prozápalové interleukíny priamo alebo cestou druhých poslov aktivujú **koagulačnú kaskádu, komplementovú kaskádu, produkciu NO, produkciu doštičkového faktora, produkciu prostaglandínov a leukotriénov.**

Množstvo prozápalových polypeptidov pochádza z aktivácie komplementu. C3a a C5a zložky komplementu **sú zodpovedné za vazodilatáciu a zvýšenie vaskulárnej priepustnosti**, prostaglandíny a leukotriény spôsobujú **poškodenie endotelu**, čiže je to viacero spolupôsobiacich mechanizmov vedúcich potenciálne až k multiorgánovému zlyhaniu.

Pre pochopenie progresie SIRS je dôležité vysvetlenie vzťahov medzi **zápalom a koagulačnou kaskádou**. IL-1 and TNF- $\alpha$  **priamo poškodzujú povrch endotelových buniek**, čo vedie k expresii tkanivového faktora, tkanivový faktor ďalej vedie k produkcii trombínu, čím sa posúva rovnováha medzi prokoagulačnými a antikoagulačnými faktormi v prospech koagulácie. Fybrinóza je pri zápale porušená pretože IL-1 a TNF- $\alpha$  stimulujú **produkciu PAI 1** - plasminogen activator inhibitor-1.

Prozápalové mediátory taktiež rozkladajú prirodzene sa vyskytujúci antikoagulačný mediátor **anititrombín III** a aktivovaný **proteín C (APC)**. Porušenie rovnováhy v koagulačnom systéme vedie pri SIRS ku komplikáciám v zmysle diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, ktorá môže tiež prispievať k rozvoju multiorgánového zlyhania.

## Patofyziológia SIRS

Patomechanizmy podieľajúce sa vzniku SIRS zahŕňajú humorálnu a celulárnu odpoveď, reakciu komplementu, cytokínovú kaskádu a mnohé ďalšie

**I. fáza:** nasleduje bezprostredne po, alebo v krátkom časovom slede od pôsobenia vyvolávajúceho stimulu, **dochádza k lokálnemu uvoľneniu cytokínov (IL-1, TNF  $\alpha$ )** s cieľom iniciovať zápalovú odpoveď, aby došlo k odstráneniu poškodeného tkaniva a reparácii defektu spôsobeného vyvolávajúcim inzultom

**II. fáza:** **malé množstvo cytokínov** uvoľnených lokálne v tkanive **sa dostáva do cirkulácie** s cieľom zlepšiť – „zefektívniť“ zápalovú odpoveď. Ďalej dochádza k uvoľneniu rastových faktorov, rekrutmentu makrofágov a doštičiek. Rozsah zápalu a intenzita zápalovej odpovede je regulovaná **poklesom hladiny proinflamačných faktorov a produkciou endogénnych**

**antagonistov týchto proinflamačných faktorov** (IL-4, IL-10, kortikoidy). Týmto mechanizmom sa udržuje homeostáza v zmysle kontroly intenzity zápalového procesu

**III. fáza: porušenie homeostázy** sa prejaví **rozšírením zápalovej reakcie na systémovú úroveň – vzniká SIRS**. Produkcia cytokínov potom stráca svoj protektívny potenciál a skôr sa prejavuje tendencia k ich deštruktívnemu pôsobeniu v zmysle negatívneho ovplyvnenia cirkulácie až prejavom MODS

### **Mechanizmus vzniku symptómov a znakov SIRS**

**Horúčka**, ako nešpecifická obranná reakcia organizmu vzniká ako dôsledok pôsobenia exo a endogénnych pyrogénov. Exogénne pyrogény stimulujú imunitné bunky k produkcii endogénnych pyrogénov. Tieto účinkujú na termoregulačné centrum v hypotalame, ktoré sa „prestaví“ na vyššiu hodnotu centrálnej telesnej teploty a termoregulácia sa udržiava na tejto novej úrovni, až dovtedy, dokým nepoklesne hladina pyrogénov v organizme.

**Hypotenzia** vzniká v dôsledku poklesu periférnej cievnej rezistencie (vazodilatácia) vplyvom cytokínov a NO, čiastočne aj kardioinhibičnými vplyvmi zápalových cytokínov. Krvný tlak má dva základné determinanty a to je systolický vývrhový objem a periférna cievna rezistencia. V prípade že sa jeden (alebo oba) znižujú, dochádza k poklesu laterálneho tlaku na stenu cievy.

**Tachykardia** je jeden z kompenzačných mechanizmov, ktorý sa môže podieľať na zvyšovaní dodávky kyslíka do tkanív. Pri poklese TK krvi dochádza k inhibícii baroreceptorov v oblúku aorty a prejaví sa prirodzene vysoká aktivita sympatického centra v predĺženej mieche. Vplyv sympatika na srdce sa prejaví zvýšením frekvencie srdca a zvýšením sily kontrakcií. Ak je súčasne aj horúčka – zvyšuje sa intenzita bazálneho metabolizmu a je nutné zvýšiť dodávku kyslíka pre oxidatívne procesy. Tachykardia má však aj limitujúce prvky a to je vyčerpanie myokardu, skrátenie diastoly s relatívnou koronárnou insuficienciou, ako aj pôsobenie kardioinhibičných faktorov produkovaných v priebehu SIRS.

**Zvýšená frekvencia dýchania a hypokapnia.** Stimulácia dýchania je komplexný proces, na ktorom sa podieľa viacero mechanizmov. Napríklad pri horúčke je zvýšená spotreba kyslíka

a zvýšená produkcia oxidu uhličitého, čo stimuluje ventiláciu (elimináciu  $\text{CO}_2$ ). Zmena  $\text{PaCO}_2$  závisí od charakteru dychového vzoru, progresie SIRS, ako aj prítomných orgánových komplikácií. Rýchle a plytké dýchanie, ktoré v niektorých prípadoch sprevádza horúčku nemusí viesť k vzniku hypokapnie, pretože v tomto prípade je ventilovaný prevažne mŕtvy priestor. K hypokapnii dochádza v prípade skutočnej hyperventilácie (dychový vzor, ktorý vedie k eliminácii väčšieho množstva  $\text{CO}_2$ , než sa vytvorilo v metabolizme). Na podklade hyperventilácie sa môže vyvíjať respiračná alkalóza.

**Zmeny počtu bielych krvných buniek** sú dôsledkom pôsobenia cytokínov s prozápalovým účinkom. Dochádza k mobilizácii bieleho krvného radu z kostnej drene a tým sa zvyšuje počet leukocytov v periférnej krvi. V niektorých prípadoch je stimulácia cytokínmi intenzívna a do periférnej krvi sa vyplavia aj mladé formy leukocytov s nesegmentovaným jadrom tzv. tyčky. V tomto prípade sa vyšetrením zistí zvýšenie počtu leukocytov nad 12 tis. V priebehu SIRS leukocyty prestupujú do tkanív a ich pool v krvi sa nestačí doplniť zo zdrojov v kostnej dreni, čo sa prejaví pri vyšetrení poklesom počtu leukocytov.

### **Rovnováha zápalovej a protizápalovej odpovede organizmu**

Intenzita a priebeh systémovej zápalovej odpovede je regulovaná rovnováhou v pôsobení prozápalových a protizápalových faktorov na lokálnej i systémovej úrovni. Proti systémovej zápalovej odpovedi organizmus **disponuje systémom, ktorý „antagonizuje“ systémovú zápalovú odpoveď**, v anglosaskej literatúre sa nazýva - counter inflammatory response syndrome (**CARS**). Tento proces je indukovaný súčasne so SIRS a **prebieha súčasne s ním**.

Predstavuje súčasť mechanizmu negatívnych spätných väzieb cytokínovej a endokrinnej siete (kam patrí aj os hypotalamus-hypofýza-nadoblička) a limituje rozsah a trvanie systémovej zápalovej odpovede. Rovnováha medzi SIRS a jeho prirodzeným endogénnym antagonistom CARS určuje rovnováhu medzi obrannou zápalovou odpoveďou a mierou imunosupresie.

#### **Kompenzačná protizápalová odpoveď zahŕňa:**

- cytokíny s protizápalovým pôsobením IL-4 a IL-10 - zodpovedné za zníženie produkcie  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6, a IL-8
- produkciou antagonistov receptorov pre  $\text{TNF-}\alpha$ , a IL-1, ktoré sa buď naviažu cytokín a tým ho inaktivujú alebo blokujú receptor pre cytokín a jeho biologický signál

- aktivácia osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička s nadprodukciou glukokortikoidov, ktoré účinkujú ako inhibítory aktivácie NFκB.

Aktuálny stav pacienta, prípadne komorbidity môžu ovplyvniť funkciu tohto CARS a teda pacientov stav sa môže zhoršovať v zmysle progresie SIRS. Rovnováha medzi SIRS a CARS determinuje pacientovu prognózu po pôsobení primárneho inzultu.

Ako sme už uviedli, súčasne s aktiváciou systémovej zápalovej odpovede sa aktivuje aj jej antagonistický systém, pričom zmyslom tohto procesu je udržať rovnovážny stav v cytokínovej sieti teda udržať rovnováhu v pôsobení prozápalových a protizápalových cytokínov. Ak sa nevytvorí rovnováha, môžu nastať dve extrémne situácie z hľadiska ich systémového pôsobenia.

1. pri masívnom vzostupe prozápalových cytokínov sa vyvíja prehnaná systémová zápalová odpoveď, ktorá býva príčinou včasnej mortality (hyperkinetický SIRS)
2. pri prevahe antagonistického systému CARS – teda protizápalových cytokínov sa rozvíja imunosupresie s mortalitou v neskoršej fáze klinického priebehu

### **Syndróm multiorgánového zlyhania MODS (Multiple organ dysfunction syndrome)**

Multiorgánová dysfunkcia sa môže vyvíjať v **prípade nepriaznivého priebehu SIRS**, a neznamena to, že všetci pacienti so SIRS sa dostanú do fázy multiorgánového zlyhávania. K tomu dochádza najčastejšie v prípade, ak je poškodenie tkaniva rozsiahle, prípadne infekcia je masívna, komplikovaná septickým stavom, ďalej ak nie je dostatočne zabezpečená funkcia systému negatívnych spätných väzieb (CARS). Multiorgánové zlyhanie sa najčastejšie týka obličiek, pečene, pľúc, mozgu a srdca.

#### **Mechanizmy vedúce k vzniku multiorgánovej dysfunkcie sú:**

1. vazodilatácia – abnormálna distribúcia cirkulujúceho objemu krvi vedie k hypoperfúzii mikrocirulácie s nedostatočným transportom kyslíka a substrátov
2. generalizované zvýšenie priepustnosti kapilár – vedie k úniku tekutiny z kapilár
3. poškodenie endotelu, s tvorbou adhezívnych molekúl a malých trombov – rozvoj DIC
4. produkcia reaktívnych foriem kyslíka neutrofilmi
5. produkcia proteáz neutrofilmi
6. produkcia NO indukciou NOS, refraktérna vazodilatácia

Produkcia reaktívnych foriem kyslíka, proteáz a NO má význam na lokálnej úrovni, a môže byť nebezpečná, ak nie je správne regulovaná a dôjde k jej generalizácii.

**Obličky:** Poškodenie obličiek v rámci MODS sa prejaví vznikom **akútnej renálnej insuficiencie** – neschopnosťou obličiek udržiavať homeostázu vnútorného prostredia za daných podmienok. Tento proces sa prejaví znížením tvorby moču – oligúriou/anúriou, ak pretrváva dlhšie, dochádza v organizme k hromadeniu draslíka, dusíkatých látok, látok kyslej povahy, rozvratu vodného a minerálového hospodárstva. **Mechanizmov podieľajúcich sa na vzniku dysfunkcie obličiek je viac.** Dôležitú úlohu to zohráva **porušená autoregulácia prietoku krvi obličkami a relatívna hypovolémia** pri SIRS. Renálne autoregulačné mechanizmy reagujú na zmeny v systémovej cirkulácii vyplavením renínu a aktiváciou osi RAA. Hemodynamické zmeny v systémovej a renálnej cirkulácii vedú k zníženiu glomerulárneho filtračného tlaku a filtrácia sa zníži/zastaví. Ide o funkčnú poruchu obličiek. V prípade, že hypoperfúzia bola závažná a došlo k hypoxickému poškodeniu tubulárnych buniek rozvíja sa akútna tubulárna nekróza s morfológickým poškodením. Tento stav je vážnejší (intrarenálna renálna insuficiencia) a vyžaduje si dialýzu pacienta počas doby, kým oblička po adekvátnej terapii neobnoví svoje funkcie.

**Pľúca:** Kľúčovým mechanizmom je poškodenie pľúcneho endotelu produktami aktivovaných neutrofilov. Narušenie endotelu vedie k nerovnováhe medzi Starlingovými silami, a tekutina z pľúcnych kapilár prestupuje do intersticiálneho priestoru až do alveol. Keďže ide o závažné poškodenie endotelií, edémová tekutina obsahuje aj bielkoviny, dokonca aj imunitné bunky. Následne dochádza k poškodeniu pneumocytov II typu, čím sa zníži produkcia surfaktantu a rozvíjajú sa mikrotelektázy.

Prítomnosť mikrotelektáz a edémovej tekutiny znižuje pľúcnu poddajnosť, čím sa zvyšuje tlak potrebný na dosiahnutie zmeny objemu pľúc v inšpiriu - nádych sa stáva náročnejší. Narušenie mechaniky dýchania, ako aj prítomnosť atelektáz a edémovej tekutiny v alveoloch vedie k narušeniu oxygenácie a eliminácie CO<sub>2</sub>. U pacientov so systémovým zápalom sa rozvíja syndróm dychovej tiesne dospelých – ARDS.

**Kardiovaskulárny systém: KVS** zohráva dôležité miesto pri SIRS, a jeho ochorenia (existujúce choroby srdca, hypertenzia, ICHS, zlyhávanie srdca) môžu byť limitujúcim faktorom prežívania pacientov so SIRS. Srdce aj cievy sú citlivé na pôsobenie prozápalových cytokínov a vazoaktívnych látok. Typicky sa u pacientov so SIRS rozvíja hypotenzia, navodená vplyvom zápalových mediátorov a NO. Odpoveďou na pokles krvného tlaku je stimulácia baroreceptorov, aktivácia sympatika a vylúčenie katecholamínov z drene nadobličiek ako aj postgangliových vlákien sympatického nervstva. Vplyvom tejto reakcie dochádza k zvýšeniu minútového objemu ( $\uparrow$  frekvencie srdca a  $\uparrow$  sily kontrakcií), aby sa krvný tlak vrátil na pôvodné hodnoty a baroreflexná signalizácia ukončila. U pacientov so SIRS môže dochádzať k tomu, že periférna rezistencia odpovedá obmedzene na sympatikovú aktivitu a pretrváva hypotenzia. Hypotenzia negatívne ovplyvňuje preload, takže sa minútový objem následne **znižuje**. Hypotenzia ovplyvňuje aj plnenie koronárneho obehu.

Tachykardia ako kompenzačný mechanizmus má tiež svoje limity. Ide o skrátenie diastoly pri súčasne zvýšených požiadavkách myokardu na kyslík. Perfúzia myokardu je možná len počas diastoly, a dĺžka diastoly tiež ovplyvňuje end – diastolický objem v komore. Vzniká relatívna koronárna insuficiencia s hypoxiou, acidózou, a znížením kontrakility, čím sa stráca pozitívny kompenzačný efekt tachykardie. Okrem toho prozápalové cytokíny, ako aj endotoxíny majú **depresorický efekt na myokard, čím sa stav zhoršuje a hypoperfúzia môže progredovať do MODS**.

**GIT:** Tráviaci systém sa označuje za „motor“ multiorgánového zlyhania. V prípade hypoperfúzie tráviaceho systému, ktorá sa rozvíja pomerne skoro dochádza k narušeniu bariérovej funkcie sliznice. Následne dochádza k prestupu mikroorganizmov - translokácii baktérií, prípadne endotoxínov do portálnej a aj systémovej cirkulácie. V tomto kroku má dôležité miesto pečeň a jej retikuloendotelový systém (Kupfferove bunky), ktoré za fyziologických okolností filtrujú portálnu krv a tak limitujú prestup toxínov a baktérií do systémovej cirkulácie. Pri generalizovanej hypoperfúzii dochádza k obmedzeniu funkcie Kupfferových buniek a do dolnej dutej žily sa dostáva portálna krv aj s prímiesou mikroorganizmov a toxínov.

Väčšina látok bakteriálneho pôvodu stimuluje imunitný systém, poškodzuje endotel a pôsobí kapilarotoxicky. Toto môže viesť k rozvoju septických komplikácií aj u pacientov, kde primárnou príčinou SIRS nebola infekcia.

**Metabolické zmeny**, ktoré sú prítomné u pacienta s MODS sú dôsledkami tkanivovej hypoperfúzie. Periférne tkanivá nemajú dostatok kyslíka a substrátov vzhľadom k svojim metabolickým požiadavkám a rozvíja sa **tkanivová hypoxia**. Nedostatok kyslíka vedie k nahromadeniu redukovaných prenášačov, tvorbe kyseliny mliečnej – laktátu, ktorá tak sa hromadí v tkanivách so vznikom **laktátovej acidózy**.

Hypoxia v bunkách sa prehlbuje aj mechanizmom zníženej extrakcie v mitochondriách, kde je blokovaný dýchací reťazec – dôsledkom je nedostatok energie v bunke a produkcia reaktívnych foriem kyslíka v mitochondriách

**Hematologické komplikácie** SIRS môže byť komplikovaný poruchami koagulácie, na ktoré je nutné vždy myslieť v prípade, že v organizme je hypoperfúzia. Tá vždy vedie k spomaleniu toku krvi v mikrocirkulácii a poškodeniu endotelu aj u subjektov, ktorí primárne nie sú postihnutí SIRS. Pri SIRS je situácia komplikovaná tým, že niektoré cytokíny majú priamy prokoagulačný účinok. Tento sa za spoluúčasti poškodenia endotelu podieľa na vzniku diseminovanej intrvaskulárnej koagulácie (DIC).

DIC je charakterizovaná masívnou tvorbou mikrotrombov v mikrocirkulácii ako odpovedi **na poškodenie endotelu, spomalenie toku krvi a prevahu prokoagulačných procesov**. V procesom masívnej koagulácie – ktorá nie je pre organizmus opodstatnená v zmysle straty krvi sa spotrebujú **koagulačné faktory**. Toto je prvá fáza DIC. V druhej fáze DIC sa prejavujú dôsledky deficitu koagulačných faktorov - a to je krvácanie. Objavuje sa krvácanie do kože, slizníc, krvácanie z venózných vstupov, katétrov a rozvíja sa stav, ktorý má vysokú mortalitu.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

**SIRS spojený so šokom a ARDS u pacientky so Stillovou chorobou (forma juvenilnej reumatoidnej artritídy)**

29-ročná žena sa sťažovala na pocit zimnice, vysoké teploty počas uplynulých 4 týždňov spojené s artralgiou, myalgiou a petechiálnym výsypom. Z anamnézy boli významné faryngitídy, bolesti kĺbov a horúčky neznámeho pôvodu počas posledných 9 rokov. Rozsiahle vyšetrenia však

nepriniesli uspokojivú odpoveď a ako možné diagnózy boli stanovené juvenilná artritída alebo akútna reumatická horúčka. Bola liečená penicilínom. Pred hospitalizáciou bola u pacientky intenzívne vyšetrovaná príčina FUO. Dlhodobejšie užívala kombinovanú orálnu antikoncepciu, APC (acetylsalicyláty, paracetamol, kofeín) a ibuprofén.

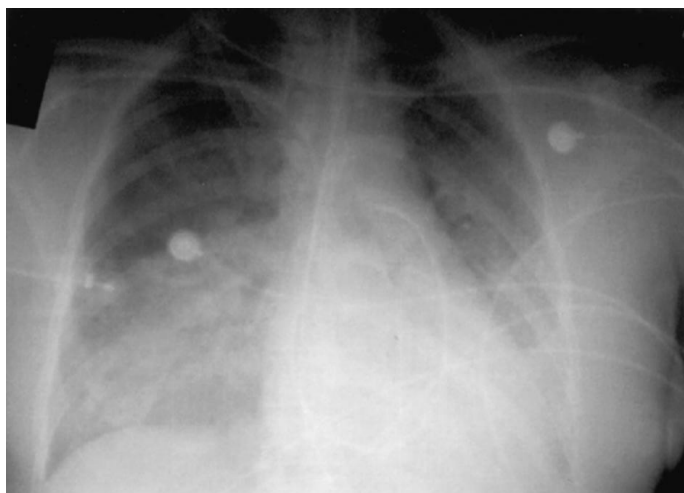
### **Fyzikálne vyšetrenie**

TT: 40°C, Pulz: 118/min, TK: 85/56 mmHg, Počet dychov: 22/min, Saturácia HbO<sub>2</sub>: 80% (100% O<sub>2</sub> maskou). U pacientky bol prítomný petechiálny výsyp aj na dolných končatinách, difúzne rachoty pri vyšetrení hrudníka, mierna palpačná citlivosť v pravom hornom kvadrante s miernou hepatomegáliou. Pacientka rýchlo dekompenzovala a kvôli zhoršujúcemu sa respiračnému distresu a hypotenzii vyžadovala endotracheálnu intubáciu, ventilačnú podporu a vazopresorickú terapiu.

### **Laboratórne a pomocné vyšetrenia**

Leukocyty: 16 600/μl, 38% tyčíniek, Hemoglobín: 101 g/l, FW sedimentácia: > 100 mm/hod  
Trombocyty: 142 000/μl, LDH: 508 IU/l (105-330), AST: 28 IU/l (10-34), ALT: 32 IU/l (10-40), Bilirubín, celkový: 13 μmol/l, Laktát: 0,555 mmol/l

**Astrup** (kontrolovaná ventilácia, 100% frakcia O<sub>2</sub>, PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O): pH: 7,40, PaCO<sub>2</sub>: 3,5 kPa, PaO<sub>2</sub>: 6,5, Bikarbonát: 17 mmol/l, SatO<sub>2</sub>: 85%





## Otázky a úlohy

1. Zistíte, či sú u pacientky prítomné všetky kritériá systémovej zápalovej odpovede
2. Ako by ste vysvetlili prítomnosť 38% nezrelých neutrofilných buniek?
3. Ak by pacientka dlhšiu dobu hyperventilovala, k akej poruche ABR by mohla dôjsť?
4. K akej poruche respiračného systému dochádza často u pacientov so SIRS?

## Kazuistika 2

### SIRS po autovakcinácii

18-ročná pacientka bol prijatá na infekčné oddelenie s pretrvávajúcou vysokou teplotou (do 41,5°C) od predchádzajúceho dňa, progredujúcou malátnosťou a makulohemoragickým výsypom, pred hospitalizáciou trpela subfebrilitami a faryngitídou. Pred 2 mesiacmi boli robené bakteriologické testy - hemokultúra negatívna, v hrdle prítomný *Staphylococcus aureus* a *Citrobacter freundii*. Na oddelení mikrobiológie bola pripravená autovakcína z kultúry stafylokoka a pacientke bola podaná v 4 dávkach (0. deň – 0,1 ml, 7. – 0,2 ml, 14. – 0,3 ml, 21. – 0,3 ml). Poslednú dávku dostala 3 dni pred nástupom symptómov. V detstve (vo veku 7-12 r.) mala atopickú dermatitídu.

### Fyzikálne vyšetrenie

TK: 70/40, P: 130/min, TT: do 38,6°C, pacientka bola bledá, na koži mala generalizovaný hemoragický výsyp (priemer 5 až 25mm), prítomný aj na sliznici úst, bez pruritu. Farynx vykazoval známky zápalu, krčné a submandibulárne lymfatické uzliny boli zväčšené. Okrem slabosti, sa sťažovala na bolesti svalov lýtk.

### Laboratórne vyšetrenia

WBC 18 000/ $\mu$ l (15% tyčíniek), KREA: 177  $\mu$ mol/l, PLT 299 000/ $\mu$ l, 219 a 189 na ďalšie dva dni antitrombín III: 72%, INR: 65%, Na<sup>+</sup>: 132 mmol/l, FW sedimentácia: 140/hod, CRP: 147 mg/l

Po 15 minútach od príjmu sa pacientke výrazne pohoršilo (TK: 70/40, P: 130/min), kožu pokrýval studený pot, vyústilo to až do synkopy. Bol podaný hydrokortizón 100 mg i.v., F1/1 500 ml, 0,5 g metronidazolu 2x denne. Diuréza bola podporená podaním cca 1 300 ml roztoku elektrolytov. Počas nasledujúcich dvoch dní dostala 6 TU mrazenej plazmy. Všetky hemokultúry,

kultivácia z moču a stery z faryngu vyšli negatívne, HBV a leptospiroza boli vylúčené. Röntgen hrudníka a echokardiografia neukázali patologické zmeny.

**Otázky a úlohy:**

1. Sú u pacientky prítomné kritériá pre SIRS? Aká je podľa Vás jeho príčina?
2. Prečo sú pacientke opakovane sledované hodnoty trombocytov a prečo sa ich množstvo na druhý a tretí deň postupne znižuje?
3. Prečo je nutné u pacientov so SITS podporovať diurézu?
4. Aký význam malo podľa Vás podanie kortikosteroidov? Aký účinok sa očakával?
5. Čo je to NFkappa B a aká je jeho úloha v iniciovaní zápalovej odpovede?

## 5. kapitola

### PORUCHY TERMOREGULÁCIE

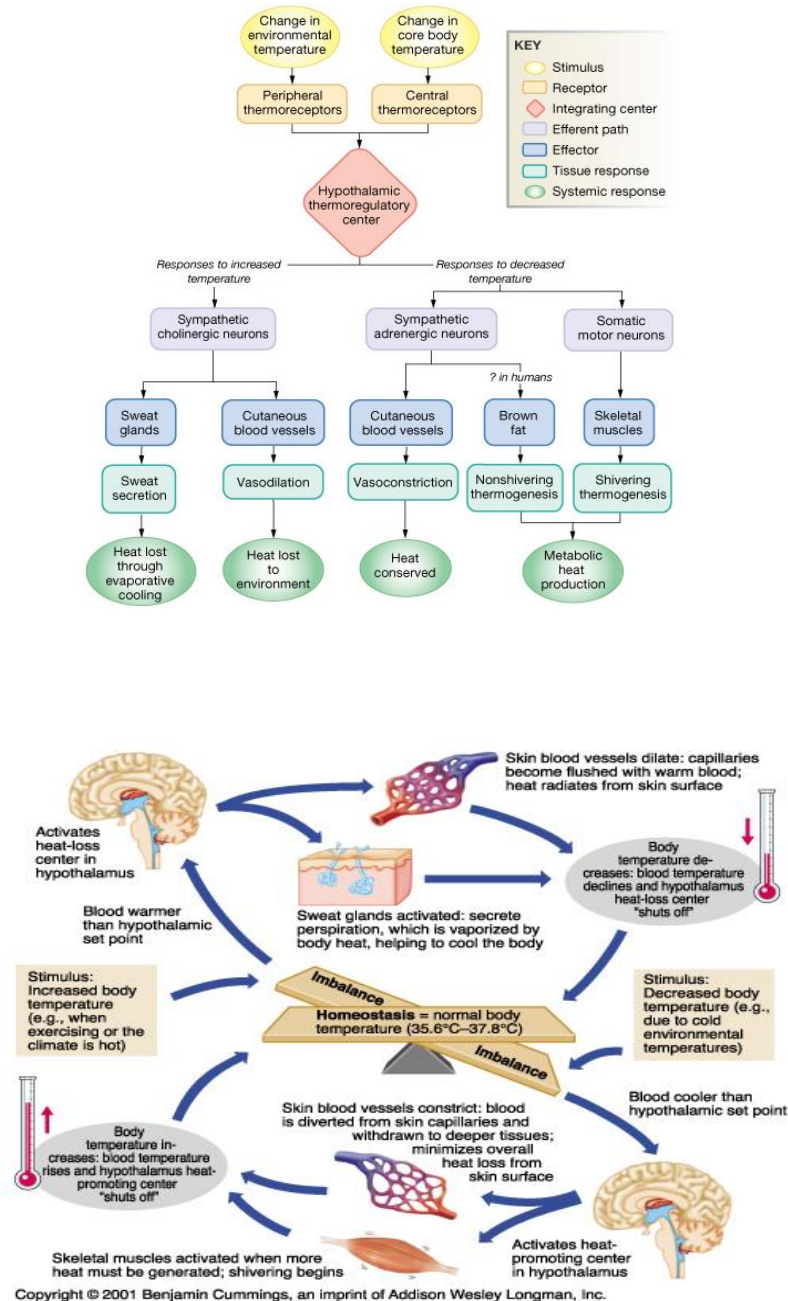
Mariana Brozmanová

Termoregulácia ako jeden z aspektov homeostázy vnútorného prostredia zabezpečuje stálu teplotu organizmu človeka. Termoregulačné mechanizmy sa aktivujú pri porušení dynamickej rovnováhy medzi produkciou a výdajom tepla. Teplota tela je regulovaná výlučne nervovým spätno-väzobným kontrolným mechanizmom a funguje cez termoregulačné centrum v preoptickej časti hypotalamu, ktoré zahŕňa špecifické termosenzitívne neuróny – centrálné termoreceptory. Tie sú citlivé na zmenu teploty pretekajúcej krvi. Signály z periférnych termoreceptorov (teplotné a chladové termoreceptory kože a vnútorných orgánov) sú prenášané do zadného hypotalamu a spolu so signálmi z *area preoptica* sú integrované do konečného eferentného signálu určeného na reguláciu produkcie a výdaja tepla. Celkový termoregulačný kontrolný mechanizmus v hypotalame je označovaný ako „*hypotalamický termostat*“. Na termoregulačných mechanizmoch sa zúčastňuje autonómny a motorický nervový systém ako aj endokrinný systém.

**Pri zvýšení teploty tela** sa aktivujú mechanizmy, ktoré **zvyšujú výdaj tepla** (aktiváciou cholinergných nervových vlákien, zvýšenou aktivitou potných žliaz, inhibíciou sympatikových centier (vznik vazodilatácie v koži), čím sa zvýši odvádzanie tepla z organizmu radiáciou, vedením, prúdením a vyparovaním, zvyšuje sa minútový objem srdca a respirácia (cez ústa), **intenzita produkcie tepla je znížená** (inhibícia hormonálnych vplyvov, inhibícia metabolických procesov v pečeni, útlm svalového tonusu).

**Pri znížení teploty tela** sa aktivujú mechanizmy, ktoré **zvyšujú produkciu tepla a znižujú straty tepla** (aktivácia sympatika cez alfa adrenergne signály vedie k periférnej vazokonstrikcii, potenie je zastavené, je prítomná piloerekcia, u novorodencov je zvýšený metabolizmus v hnedom tukovom tkanive prostredníctvom stimulácie beta adrenergných receptorov, zvyšuje sa svalový tonus, môže vzniknúť svalová triaška, je zvýšený metabolizmus vplyvom aktivácie endokrinného systému - uvoľňovanie adrenalínu –uplatňuje sa u novorodencov s hnedým tukovým tkanivom, zvýšená produkcia hormónov štítnej žľazy

spojená s tzv. kalorigénnym efektom, pri nízkych teplotách sa uplatňujú aj účinky glukokortikoidov a glukagónu, ktoré zvyšujú produkciu glukózy). (Obr. 1)



Obr. 1 Schémy mechanizmov termoregulácie

## Poruchy termoregulácie

K poruchám termoregulácie dochádza, keď vnútorné alebo vonkajšie podmienky prekračujú limity termoregulácie. Patrí tu hypertermia a hypotermia.

## Hypertermia

Hypertermia je proces, pri ktorom organizmus nie je schopný zbaviť sa nadbytočného tepla z dôvodu zlyhania termoregulácie.

### Príčiny hypertermie

#### 1) neadekvátne odovzdávanie tepla z dôvodov:

- zvýšenia teploty okolia s vysokou vlhkosťou (postihnutí vykonávajú intenzívnu fyzickú námahu bez doplnenia tekutín, fyzikálne mechanizmy odovzdávania tepla sú nefunkčné následkom vysokej teploty a vlhkosti vzduchu – pot sa neodparuje, ale steká po koži),
- zlyhania periférneho termoregulačného mechanizmu: nedostatočná/neefektívna vazodilatácia, nedostatočná tvorba potu (blokáda potných žliaz) a jeho odparovania, srdcová nedostatočnosť, dehydratácia

**2) metabolické ochorenia** – napr. feochromocytóm (neuroendokrinný, katecholamíny produkujúci tumor), hypertyreóza, hyperpituitarizmus - vedúce k zvýšenej produkcii tepla

**3) lieky** – napr. amfetamín – zvyšuje metabolizmus, inhalačná anestézia – vznik malígnej hypertermie (pri geneticky podmienenom ochorení kostrového svalstva môže inhalačná anestézia kombinovaná so sukcinylcholínom viesť k nekontrolovanému uvoľneniu vápnika s následnou svalovou rigiditou a hypermetabolizmom). Z patofyziologického hľadiska ide hlavne o dysreguláciu intracelulárneho metabolizmu kalcia na úrovni ryanodínového receptora, po aktivácii ktorého dochádza k zvýšenému a prolongovanému uvoľňovaniu  $\text{Ca}^{2+}$  zo sarkoplazmatického retikula do cytoplazmy. Taktiež bola zistená vyššia hladina a zvýšený metabolizmus inozitol-3-fosfátu, ktorý ako druhý posol spôsobuje uvoľnenie  $\text{Ca}^{2+}$  z cytoplazmatických vezikúl.

**4) porucha CNS** – lézia hypotalamu: krvácanie, nádor, chirurgický výkon

### Patofyziológia hypertermie

Prehriatie vznikne, ak telo vytvára alebo prijíma viac tepla ako je schopné odovzdať do okolia. V počiatkovej fáze regulačné mechanizmy presúvajú krv z centrálnych častí organizmu do

kože (splanchnická a renálna vazokonstrikcia s kožnou vazodilatáciou). Postupom času dochádza k zlyhávaniu termoregulačných mechanizmov. Teplo sa prestane odvádzať z centra, teplota sa zvyšuje a vzniká tepelný úpal.

### **Celkové účinky hypertermie**

Hypertermia sa prejavuje zvýšením minútového objemu srdca, periférnou vazodilatáciou a potením. Pri intenzívnom potení dochádza k veľkým stratám vody a elektrolytov s následnou dehydratáciou, poklesom tlaku krvi, ktorý sa môže vyvinúť až do kolapsu. Hypovolémia spôsobuje nedostatočné prekrvenie kože, čím sa znemožňuje odovzdávanie tepla vazodilatáciou a potením. Vplyvom výraznej straty vody dochádza k hypertonickej dehydratácii s následným zlyhaním obličiek.

**Pri vysokých teplotách vonkajšieho prostredia nad 41°C dochádza priamym účinkom vysokej teploty a sekundárne aj narušením homeostázy tekutín a elektrolytov k ireverzibilnému poškodeniu mozgu, preto je v takomto prípade nutné rýchlo konať – rýchlo začať ochladzovať postihnutého!**

### **Symptómy a príznaky hypertermie**

- červená horúca koža (dilatácia ciev, aktívna hyperémia) suchá alebo vlhká, podľa stupňa hypertermie, potenie prítomné, zastavenie potenia je charakteristické pre tepelný úpal ako neskorý príznak, hypertermie
- nauzea, zvracanie, bolesti hlavy, slabosť (dôsledok dehydratácie a priameho účinku vysokej telesnej teploty)
- ortostatické zmeny tlaku krvi (dehydratácia a pokles krvného tlaku), slabosť a závraty pri náhlom postavení sa z horizontálnej polohy
- tachykardia a tachypnoe s respiračnou alkalózou, pri závažnej dehydratácii dochádza k zníženiu TK, čo reflexne vedie k vazokonstrikcii a farba kože sa mení z červenej na bledú
- funkčné zmeny CNS: kŕče (aj opistotonus), zmeny mentálneho stavu, zmätenosť, halucinácie, poruchy rovnováhy, delírium, kóma
- zvýšená náplň cerebrálnych ciev (hyperémia), edém mozgu, vzostup intrakraniálneho tlaku s následným stlačením mozgových ciev a znížením prietoku - dysfunkcia CNS

- poškodenie tkanív vzniká pri teplote vyššej ako 42 °C. Dochádza k poškodeniu proteínov (denaturácia) a zvýšeniu permeability membrán
- močový systém: hematúria, oligúria až anúria ako príznaky akútneho renálneho zlyhania.

## Úrazy spôsobené teplom

### • Tepelné prehriatie, kolaps

- je akútne poškodenie organizmu teplom, vzniká pri vysokej okolitej teplote. Uplatňuje sa tu termoregulačné úsilie s výraznou vazodilatáciou a profúznym potením, čo má za následok dehydratáciu so zníženým objemom plazmy a hypotenziou. Hypotenzia vedie cez karotické baroreceptory (ich zníženú stimuláciu) k desinhibícii centrálného sympatika so vznikom vazokonstrikcie. Dehydratácia a hypotenzia môžu spôsobiť zníženie prietoku krvi mozgom. Sprevádzajúce symptómy zahŕňajú slabosť, závraty, nauzeu. Hemodynamickou odpoveďou na hypovolémiu je už spomenutá aktivácia sympatikoadrenálneho systému s vazokonstrikciou aj v obličkách, zníženie renálnej perfúzie a následnej aktivácie systému renin-angiotenzín-aldosterón

- kompenzuje straty telových tekutín a elektrolytov.

### • Kŕče z tepla

- ťažké spazmodické kŕče kostrového svalstva, vyvolané profúznym potením s veľkými stratami sodíka pri fyzickej záťaži a vysokej okolitej teplote

### • Tepelný úpal

- ide o vyšší stupeň prehriatia organizmu so zlyhaním termoregulácie pri zvýšení telesnej teploty nad 40°C. Aktiváciou kompenzačných mechanizmov dochádza ku zvýšeniu prietoku krvi v oblasti hlavy – intra– aj extracerebrálne, v oblasti tváre, so zvýšeným potením ako obranou pred prehriatím mozgu. Pri ďalšom zvyšovaní telovej teploty sa intenzita potenia znižuje, koža na tvári je suchá a červená. Zastavenie tvorby potu je charakteristické pre tepelný úpal ako dôsledok intenzívnej dehydratácie, patrí teda k neskorým príznakom tepelného úpalu. Komplikáciou tepelného úpalu je edém mozgu a poškodenie mozgových buniek.

### • Slniečny úpal

- ide o lokálne prehriatie hlavy vedúce k termálnej meningitíde a encefalitíde (lokálne prehriatie nervového systému, teplo spôsobuje cerebrálnu vazodilatáciu, hemoragie a edém). Prejavuje sa stuhnutosťou šíje a bolesťou v tejto oblasti pri predklone hlavy – opozícia šíje, pacient nedokáže

pritlačiť bradu k sternu a Brudzinského reflexom – pacient v ležiacej polohe pri pokuse o flexiu hlavy pokrčí DK v kolenách. Sú to prejavy podráždenia meningov.

## **Hypotermia**

Ide o proces, pri ktorom klesne teplota tela pod 35°C. Hypotermia je patologický proces, pri ktorom organizmus stráca viac tepla, ako ho v rovnakom čase vyprodukuje.

### **Klasifikácia hypotermie**

- mierna - telesná teplota: 33–35°C
- stredne ťažká - telesná teplota: 29–32°C
- ťažká - telesná teplota pod 28°C

### **Príčiny hypotermie**

Sú viaceré a pri jej vzniku sa uplatňujú tieto mechanizmy/procesy:

- 1) indukovaná hypotermia - ide o riadenú hypotermiu využívanú pri dlhšie trvajúcich operáciách v kardio-pulmonálnej chirurgii ako aj pri závažných ochoreniach nechirurgického typu: ide o vyradenie termoregulačného centra podaním analgetík, neuroleptik a myorelaxancií ako aj použitím iných technológií
- 2) spôsobená chladom zvonku – pri expozícii studenému vzduchu alebo studenej vode
- 3) spôsobená zníženým metabolizmom, napr. znížením aktivity štítnej žľazy a nadobličiek, hypoglykemiou
- 4) vyvolaná príjmom liekov a návykových látok, napr. barbiturátov, alkoholu, ako aj celkovou anestéziou
- 5) spôsobená dysfunkciou hypotalamu a ďalších častí CNS (nádor, cerebrovaskulárne ochorenie)

### **Patofyziológia hypotermie**

Pri hypotermii dochádza k zmenám funkcií na úrovni buniek, tkanív, orgánov a systémov. Intenzita týchto zmien závisí od stupňa, rýchlosti nástupu a trvania hypotermie.

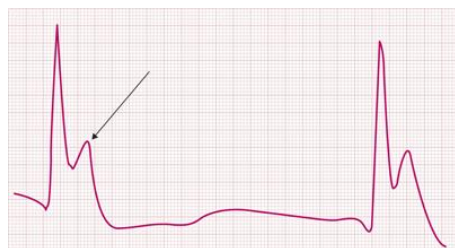
#### **Kardiovaskulárne zmeny**

**Mierna hypotermia** – iniciálna tachykardia a periférna vazokonstrikcia s následným zvýšením srdcového výdaja, tlak krvi sa mierne zvyšuje.

**Stredne ťažká hypotermia** – progresívna bradykardia ako výsledok zníženia rýchlosti spontánnej diastolickej depolarizácie sinoatriálnych buniek. Pokles srdcového výdaja je kompenzovaný zvýšením systémovej vaskulárnej rezistencie autonómnou reflexnou



odpoveďou (uvoľnením katecholamínov). Zvýšená systémová rezistencia je podporovaná aj hemokoncentráciou a zvýšenou viskozitou krvi. Na EKG je pozorovaná J-vlna (Obr. 2). Rozšírenie QRS komplexu indikuje spomalenie vedenie myokardu v kombinácii buď so zvýšením alebo depresiou ST segmentu a inverznou T-vlnou. Tieto zmeny na EKG môžu súvisieť s acidózou a ischémiou. Oneskorená repolarizácia sa prejavuje predĺžením QT intervalu. Takýto stav pretrváva aj po ohriatí organizmu ešte niekoľko hodín až dní, atrioventrikulárna blokáda sa môže vyskytnúť pri úprave teploty.



**Obr.2 Ukážka J-vlny pri hypotermii na EKG**

**Ťažká hypotermia** – je sprevádzaná extrémnou bradykardiou - frekvencia srdca je 30–40 /min pri 28°C, s poklesom teploty sa progresívne znižuje a pri 20°C klesne až na 20/min. Systémová vaskulárna rezistencia sa znižuje (znížené uvoľňovanie katecholamínov, znížená reaktivita hladkých svalov ciev), srdcový výdaj sa ďalej znižuje. Predpokladá sa, že asystolia je výsledkom extrémnej hypotermie, zatiaľ čo ventrikulárna fibrilácia vzniká pri ohrievaní pacienta, teda návrate telesnej teploty k norme.

### **Hematologické zmeny**

Zahŕňajú zvýšenie hladiny fibrinogénu a hodnoty hematokritu – výsledkom je zvýšenie viskozity krvi, prítomná je aj koagulopatia. Zmeny vaskulárnej permeability vedú k stratám plazmy do extravaskulárneho priestoru, výsledkom je hemokoncentrácia. Výsledná hypovolémia je aj dôsledkom chladovej diurézy. Hypotermia poškodzuje aj endotel, čo sa prejavuje znížením syntézy prostacyklínu (PGI<sub>2</sub>) a jeho inhibičný efekt na agregáciu krvných doštičiek sa oslabuje, čo zvyšuje tendenciu k vzniku trombózy.

### **Neuromuskulárne vplyvy**

Centrálne neurologické efekty chladu sa spočiatku klinicky manifestujú ako konfúzia, niekedy sa môžu prejavovať vo forme amnézie - najmä pri miernom stupni hypotermie. So znižovaním teploty nasleduje apatia, poruchy súdnosti, poruchy reči. Bezvedomie nastupuje pri poklese teploty pod 30°C. Strata cerebrovaskulárnej autoregulácie vzniká pri teplote 25°C a je doprevádzaná poklesom prietoku krvi cez mozgové cievy. Pri ťažkej hypotermii je zjavná ischémia mozgu, výrazná redukcia mozgového metabolizmu a strata elektrickej aktivity mozgu. Svalový tras je prítomný pri miernom stupni hypotermie, ale s poklesom teploty postupne ustupuje. Ataxia a dysfunkcia motorickej kontroly sú pozorované v iniciálnom štádiu hypotermie, pri stredne intenzívnej hypotermii nasleduje hyporeflexia, pupilárny reflex je oslabený, strata reflexov sa objavuje pri teplote pod 28°C. Pri ťažkej hypotermii je zjavné stuhnutie svalstva a kĺbov. Tieto zmeny možno pripísať poškodeniu elektrickej vodivosti periférnych nervov účinkom chladu.

### **Respiračné zmeny**

Pri vzniku miernej hypotermie sa objavuje plytké dýchanie s redukciou minútovej ventilácie a poklesom spotreby kyslíka. Pri dýchaní chladného vzduchu sa objavuje bronchospazmus, ale ochladzovanie organizmu vedie skôr ku „chladovej bronchodilatácii“. Pri stredne ťažkej hypotermii ochranné reflexné mechanizmy sú znížené, ciliárna aktivita je znížená, čo môže vyústiť až do vzniku pneumónie. Významný pokles spotreby kyslíka a produkcie CO<sub>2</sub> sa prejaví pri teplote 30°C. Telová teplota pod 34°C znižuje senzitivitu centrálnych a periférnych chemoreceptorov, čo sa prejaví aj zníženou aktivitou dýchacieho centra – spomalením dýchania. Hypotermiou sa zvyšuje pľúcna vaskulárna rezistencia, čo môže byť príčinou vzniku porúch ventilačno - perfúzných pomerov. Pri ťažkej hypotermii nastupuje progresívna hypoventilácia a pri 24°C sa dýchanie zastaví (apnoe).

Asociačno-disociačná krivka Hb pre kyslík je posunutá doľava s čím súvisí zhoršené odovzdávanie kyslíka do tkanív. Laktátová acidóza, ktorá pri tejto poruche v tkanive vzniká však môže intenzitu tejto poruchy znížiť. Stupeň acidózy sa zvyšuje kombináciou metabolickej a respiračnej acidózy - svalový tras významne zvyšuje produkciu laktátu, jeho eliminácia z organizmu je však obmedzená (zníženie funkcie obličiek aj dýchacieho systému). Pri ťažkej hypotermii je pozorovaný vysoký stupeň acidózy. Pri rozvoji hypotermie sa aktivujú kompenzačné mechanizmy na úpravu vznikajúcej acidózy, rýchle ohrievanie pacienta späť na

normálnu teplotu má za následok vývoj závažnej metabolickej alkalózy v dôsledku pretrvávania dôsledkov predchádzajúcej aktivity antiacidotických kompenzačných mechanizmov.

### **Renálne a metabolické zmeny**

Pri hypotermii nastupuje chladová diuréza, ktorá je spôsobená zníženou produkciou ADH vplyvom chladu. Pri stredne ťažkej hypotermii sa glomerulárna filtrácia znižuje, je redukovaná aj tubulárna funkcia, ako aj renálny klírens glukózy, znižuje sa sekrécia vodíkových iónov. Výsledkom je akútne zlyhanie obličiek zapríčinené ischemickým poškodením obličiek.

Ak sa hypotermia vyvíja rýchlo, aktivujú sa procesy, výsledkom ktorých je hyperglykémia, sekrécia inzulínu je inhibovaná zvýšenou hladinou kortikosteroidov. Aktivácia sympatika zvyšuje hladinu noradrenalínu a hladinu voľných mastných kyselín, glykogenolýza a glukoneogenéza prispievajú k hyperglykémii.

### **Gastrointestinálne zmeny**

Črevná motilita sa znižuje pri 34°C a jej ďalšie zníženie (na cca 28°C) môže vyústiť do manifestácie ilea. V žalúdku sa objavujú erózie, submukózne hemoragie a ulcerácie ako následok akútneho chladového stresu. Veľmi nebezpečná je pankreatitída, ktorá je pravdepodobne spôsobená trombotickými zmenami v mikrocirkulácii pankreasu.

## **Horúčka**

Je považovaná za obranný mechanizmus a patrí k nešpecifickým klinickým príznakom. Je charakterizovaná zvýšenou telesnou teplotou a radom ďalších symptómov a príznakov. Horúčka vzniká na základe nastavenie termoregulačného centra na vyššiu úroveň. Termoregulačné mechanizmy (tvorba a výdaj tepla) sú zachované, ale ich fungovanie je posunuté na vyššiu teplotu ako za fyziologických podmienok. Zmenou nastavenia termoregulačného centra sa horúčka odlišuje od hypertermie, pri ktorej sa nastavenie nemení.

### **Patofyziológia horúčky**

Horúčku indukujú substancie, označované ako pyrogény. Exogénne pyrogény tvoria baktérie, vírusy, kvasinky, ich produkty, časti ich tiel, napr. lipopolysacharidy ich membrán, ako aj nemikrobiálne látky - komplexy antigén-protilátka, produkty neinfekčného zápalu. Exogénne

pyrogény aktivujú monocyty (makrofágy) neutrofilné Le (mikrofágy), dendritické bunky (všetky tieto typy buniek patria k antigén prezentujúcim bunkám) a lymfocyty, ktoré následne produkujú endogénne pyrogény – cytokíny: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF $\alpha$  a iné.

### **Centrálne mechanizmy horúčky**

Uvedené cytokíny však nemôžu preniknúť cez hemato-encefalickú bariéru (HEB), nemôžu sa teda dostať k nervovým bunkám preoptickéj arey hypotalamu (POAH) - tu sa nachádza aj organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) s bohatou sieťou kapilár. Tieto časti hypotalamu sú podstatné pre reguláciu telesnej teploty. Mikroby a cytokíny však vplývajú na endotelové bunky mikrociev POAH, ktoré ako odpoveď na stimuláciu tvoria prostaglandín E<sub>2</sub> a ten cez HEB prechádza. Na tvorbe PGE<sub>2</sub> sa výrazne podieľa cyklooxygenáza – 2, ktorú možno efektívne zablokovať kyselinou acetylosalicylovou (acylpyrin). Endotelové bunky po stimulácii endogénnymi pyrogénmi stimulujú fosfolipázu A<sub>2</sub> a metabolizmus kyseliny arachidonovej. Prostaglandín E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) priamo alebo cez cAMP iniciuje nastavenie „centrálneho termostatu“. Signály z takto prebudovaného centra sú prenášané sympatikovými eferentnými nervami k periférnym cievam, kde vyvolávajú vazokonstrikciu. Z termoregulačného centra vychádzajú aj signály do mozgovej kôry, ktoré vyvolávajú zmeny správania sa jedinca.

### **Priebeh horúčky**

Horúčka je dynamický proces, ktorý možno rozdeliť do 4 štádií.

- 1) prodromálne štádium** – iníciaľne štádium, ešte bez zmeny teploty, dochádza k nastaveniu centrálneho termostatu účinkom pôsobiacich pyrogénov na vyššiu teplotu.
- 2) štádium horúčky (incrementi, effervescens)** – ide o zvýšenie telesnej teploty aktiváciou termoregulačných mechanizmov, keď prevládajú mechanizmy zvýšenej produkcie tepla a zníženia strát teploty nad opačnými procesmi
- 3) štádium vyvrcholenia – (akme, febrilná fáza)** - rovnováha mechanizmov produkcie a výdaja tepla, ale na vyššej úrovni ako v norme
- 4) štádium zostupu telesnej teploty – (decrementi, deffervescens)** - vplyvom degradácie pyrogénov dochádza k prestaveniu termoregulačného centra na bazálnu úroveň, prevládajú mechanizmy znižujúce tvorbu a zvyšujúce straty tepla.

### **Pozitívne účinky horúčky**

Horúčka stimuluje imunitný systém, obmedzuje rast, rozmnožovanie a virulenciu baktérii, zvyšuje fagocytárnu a baktericídnu aktivitu leukocytov, zvyšuje proliferáciu T-lymfocytov a tvorbu protilátok.

### **Vplyv horúčky na orgány a systémy organizmu**

**1) Metabolizmus.** Horúčka je doprevádzaná zvýšeným metabolizmom so zvýšenou spotrebou kyslíka, zvýšenou produkciou CO<sub>2</sub>, zvýšeným katabolizmom bielkovín, hyperglykémiou s následnou metabolickou acidózou a hyperkalémiou.

**2) Obličky.** V obličkách sa znižuje glomerulárna filtrácia, diuréza sa znižuje, v moči sa objavuje zvýšené množstvo bielkovín ako dôsledok zvýšenej permeability glomerulárnej membrány.

**3) Tráviaci systém.** Tvorba tráviacich štiav a enzýmov sa znižuje, je porušená peristaltika a vstrebávanie. V ústnej dutine je znížená sekrécia slín, rezorbcia vody v hrubom čreve je tiež narušená (zvýšená alebo znížená). Ďalším prejavom je nechutenstvo, nauzea, dyspepsia (aj ako dôsledok kachektínu (TNF) a iných endogénnych pyrogénov).

**4) Respiračný systém.** Respiračný systém reaguje na horúčku zvýšením ventilácie – zrýchlením (tachypnoe) aj prehĺbením (hyperpnoe) dýchania, s následným vývojom hypokapnie a respiračnej alkalózy.

**5) Kardiovaskulárny systém.** Horúčka aktivuje kardiovaskulárny systém, čo sa prejavuje tachykardiou, zvýšením minútového vývrhového objemu srdca, môžu vzniknúť dysrhythmie. Tento efekt je zvlášť nebezpečný pre pacientov s už existujúcimi kardiovaskulárnymi poruchami, kde sa môže vyvinúť až cirkulačná insuficiencia.

Napriek zníženiu diurézy, vplyvom zvýšených strát vody potením a perspiráciou dochádza k dehydratácii ako aj výrazným stratám sodíka a kálie. Rad cytokínov podieľajúcich sa na patogenéze horúčky má potenciál senzitivizovať periférne nociceptory (nervové zakončenia senzitivných nervov), čo sa prejavuje hyperalgéziou manifestujúcou sa bolesťami hlavy a svalov. Vzostup telesnej teploty nad 40°C je nebezpečný pre organizmus, pretože vznikajú funkčné poruchy CNS (zvýšená dráždivosť-kŕče, alebo apatia), zvyšuje sa motorická aktivita (celkový nepokoj, svalové záškľby). Teplota nad 41°C má celý rad nepriaznivých účinkov na organizmus a môže ohrozovať život človeka, hlavne z dôvodu poškodenia CNS.

## Komplikácie horúčky

Pri vysokej horúčke je najväčším rizikom, zvlášť u detí, **dehydratácia a febrilné kŕče**. Prehlbujúca sa dehydratácia znižuje perfúziu kožou a podieľa sa na udržiavaní zvýšenej telesnej teploty. V závažnejších prípadoch môže dôjsť až k fatálnemu rozvratu vnútorného prostredia. Ďalšou špecifickou komplikáciou horúčky v detskom veku sú febrilné kŕče. Manifestujú sa takmer výlučne vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov, s maximom výskytu medzi 12. – 18. mesiacom života. Febrilné kŕče majú generalizovaný, tonicko-klonický charakter s trvaním do 15 minút (pri výskyte v sériách do 30 minút). U týchto pacientov sa v neskoršom veku môže vyvinúť epilepsia. Znižovanie horúčky antipyretikami (tlmia aktivitu cyklooxygenázy a tak blokujú syntézu prostaglandínov z arachidonovej kyseliny) a podávanie diazepamov zo skupiny benzodiazepínov (sedatívny, anxiolytický a myorelaxačný účinok) už v priebehu včasných fáz vzostupu telesnej teploty je účinnou prevenciou vzniku recidív febrilných záchvatov.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

M.B. je 60 ročná žena, bola nájdená v bezvedomí záchranou zdravotnou službou vo svojom nevykúrenom dome, v dychu bolo cítiť alkohol.

#### Osobná anamnéza:

Odobratá od príbuzných: alkoholické excesy, vylúčenie: diabetes mellitus, hypertenzia, cerebrovaskulárne príhody a ischemická choroba srdca. Neužívala žiadne lieky.

Sociálna anamnéza: vdova, býva v dome, dôchodkyňa

#### Fyzikálne vyšetrenie:

Bradykardia, pulz 44/min, TK 140/100 mmHg, frekvencia dýchania 22 dychov/min, tympanická teplota 27°C. Kóma bez fokálneho neurologického defektu.

EKG – výrazná J-vlna, bradykardia potvrdená 44/min, RTG hrudníka v norme, CT brucha: nepotvrdená obštrukcia uretry ani pankreatitída

#### Biochemické testy:

Glukóza 1,1 mmol/l (200mg/l), urea 22 mmol/l, kreatinín 298 mmol/l, kreatín kináza 4066  $\mu$ mol/l, pankreatická amyláza (pAMS) 503 U/l.

### **Hematologické testy**

Arteriálne krvné plyny indikujú metabolickú acidózu s pH 7,13; BE -20, anion gap 41 mmol/l

Iniciálna liečba pacientky: intravenózne vitamíny B a C, 50% dextróza, jemné ohrievanie a následne 5% dextróza na udržanie hladiny glukózy. Počas tejto fázy pacientka bola hypotenzná a oligurická. Opakované biochemické parametre ukázali zhoršenie hladiny urey (298 mmol/l) a kreatínu (356 mmol/l), zvýšenie koncentrácie kreatín kinázy na 26833  $\mu$ mol/l. Intravenózne jej bol podaný adrenalín (inotropný efekt) a následne infúzia manitolu. Biochemické parametre a somatický stav pacientky sa upravili za 10 dní.

### **Otázky a úlohy**

- 1) O akej diagnóze môžete uvažovať na základe výsledkov vyšetrenia lekárom záchrannej zdravotnej služby?
- 2) Ako ovplyvňuje alkohol patogenézu hypotermie?
- 3) Aký stupeň hypotermie predpokladáte u tejto pacientky?
- 4) Zhrňte všetky relevantné symptómy a príznaky zistené u tejto pacientky a vysvetlite mechanizmus ich vzniku.
- 6) Vyšetrené parametre potvrdili acidózu. Bližšie špecifikujte jej druh podľa laboratórnych výsledkov. Aké zmeny krvných plynov predpokladáte?
- 7) Ktoré ďalšie biochemické parametre sa líšia od fyziologických a na aké komplikácie poukazujú už pri známej alkoholicko-ketoacidóze s hypotermiou?
- 8) Starší ľudia a novorodenci sú náchylnejší na vznik hypotermie ako mladší. Vysvetlite prečo.

### **Kazuistika 2**

45 ročná žena J.P. prišla na oddelenie urgentného príjmu nemocnice s horúčkou, sťažovala sa na hnačku, zvracanie a celkovú nevoľnosť.

Rodinná anamnéza: mama mala cholecystolitíazu, otec diabetes mellitus II. typu, deti sú zdravé

**Osobná anamnéza:** prekonala bežné detské ochorenia, opakovane bola liečená na infekcie močových ciest. Za posledné roky uvádzala bolesť chrbta spojenú s dysfunkciou platničiek, príležitostne brala ibuprofen a diclofenac. Alergia: senná nádcha, zvyrazňuje sa na jar.

**Sociálna anamnéza:** vydatá, býva v rodinnom dome, úradníčka

**Epidemiologické údaje:** v piatok večer navštívila reštauráciu v centre Prahy spolu s manželom a priateľmi. Dala si tatársky biftek (surové mäso a surové vajcia).

Súčasný ochorenie: nasledujúci deň, v sobotu poobede o 16.00 dostala horúčku 38° C a zvracala. Od nedele ráno sa sťažovala na silné kŕče v bruchu, s frekventnou vodnatou stolicou, na začiatku bola sfarbená na žltu-hnedo, neskôr bola zelená s obsahom hlienu a krvi. Horúčka sa zvýšila na 39°C. Poobede pacientka skolabovala a manžel ju priviezol na oddelenie internej medicíny, odkiaľ bola odporučená na infekčné oddelenie.

**Fyzikálne vyšetrenie:** telesná teplota 38,8°C, pacientka pri vedomí, orientovaná, výrazne unavená, bledá, jemne spotená, eutrofická. Anikterická koža, bez exantému. Oči, uši a nos bez sekrécie. Hrdlo bez zápalu, suchá sliznica ústnej dutiny, hnedastý jazyk. Submandibulárna lymfadenopatia nie je prítomná. Eupnoická, 12 dychov/min, pľúca v norme a srdcové ozvy v norme. Frekvencia srdca - 104/min, TK - 80/50. Brušná stena mäkká, s difúznou citlivosťou na palpáciu, bez rezistencie, bez hepatomegálie a splenomegálie. Meningeálne príznaky negatívne. Laboratórne vyšetrenie: sedimentácia erytrocytov 12/20, krvný obraz - Leu 14.000, Ery 4,8, Hb 144, Hkt 0,45, Trom 234.000, sérum: urea 29,3 mmol/l, kreatinín 168 mmol/l, Na<sup>+</sup> 129 mmol/l, K<sup>+</sup> 3,6 mmol/l, Cl<sup>-</sup> 95 mmol/l, AMS 2,4 ukat/l (žlčové), CRP (C-reaktívny proteín) 150 mg/l (referenčná hodnota < 5mg/l, moč: proteín +, acetón +, negatívne: glukóza, krv, bilirubín, urobilinogén

### Otázky a úlohy

- Identifikujte a zapíšte si všetky symptómy a príznaky, ktoré sú u pacientky prítomné.
- Objasnite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- Vysvetlite mechanizmus vzniku horúčky u tejto pacientky.
- Akú etiológiu zdravotných problémov pacientky predpokladáte?
- Ktoré z vyšetrení pacientky podporujú vami predpokladanú etiológiu ochorenia?



## 6. kapitola

### VŠEOBECNÁ ETIOPATOGENÉZA CHORÔB

Ján Hanáček

Pojem **etiopatogenéza** spája v sebe náuku o príčinách a podmienkach vzniku chorôb = etiológia, a náuku o mechanizmoch vzniku, vývoja a ukončenia chorôb = patogenéza.

Pojem **všeobecná** etiopatogenéza znamená, že ide o všeobecné, pre viaceré choroby spoločné a platné príčiny, podmienky a patogenetické mechanizmy.

#### Etiológia chorôb

Na vzniku a vývoji chorôb sa podieľa celý rad príčin. Tieto príčiny nazývame **noxy** (patogenetické faktory). Podľa nich delíme choroby na:

- a) monofaktorové
- b) polyfaktorové.

**Monofaktorové choroby** sú také, na vznik a vývoj ktorých stačí jedna veľká príčina a ich vznik podporuje jedna alebo viac podmienok, napr. vznik infekčných ochorení, z nich povedzme tuberkulóza: na jej vznik stačí adekvátne množstvo a kvalita Kochových bacilov a vnímavý organizmus (s oslabenou imunitou a podvýživou podmienenou sociálnym postavením človeka, alkoholizmom, resp. inými podmienkami).

**Polyfaktorové choroby** sú také choroby, ktoré vznikajú a vyvíjajú sa vplyvom viacerých príčin a ich vznik podporujúcich podmienok, napr. ateroskleróza.

K príčinám jej vzniku patria: zvýšené hodnoty LDL a TG, znížené hodnoty HDL v sére, fajčenie, vysoký systémový tlak krvi.

K podmienkam jej vzniku patria: zvýšená genetická predispozícia, znížená fyzická aktivita, zvýšená úroveň a trvanie najmä psychického stresu.

Pri monofaktorových chorobách je relatívne ľahko odlíšiť príčiny a podmienky vzniku chorôb, pri polyfaktorových to nie je vždy jednoduché a jednoznačne možné. Všeobecne je platné tvrdenie, že čím viac faktorov sa na vzniku určitej choroby podieľa, tým viacej z týchto faktorov sú skôr podmienky ako príčiny choroby.

Podľa etiológie delíme choroby na:

### 1) etiologicky homogénne

### 2) etiologicky heterogénne

**Etiologicky homogéne choroby** sú tie, ktoré spôsobuje vždy tá istá príčina alebo komplex príčin, napr. pertusis, týfus, otrava muchotrávkou zelenou, otrava oxidom uhoľnatým.

**Etiologicky heterogénna choroba** môžu vzniknúť vplyvom viacerých príčin, resp. viacerých komplexov príčin. K tomuto druhu chorôb patrí **napr. cukrovka**. Poznáme viacero príčin vedúcich k cukrovke. Podľa týchto príčin delíme cukrovku na viacero typov – DM typ 1, DM – typ 2, gestačný DM, špecifické typy DM. Každý z uvedených typov cukrovky má svoje špecifické príčiny, teda príčin je viacero, ale výslednou chorobou je vždy cukrovka. Iným príkladom môže byť **napr. hypoxia tkanív**. Tento patologický proces môže byť dôsledkom niekoľkých typov príčin, napr.:

- zníženia prítoku artériovej krvi do tkaniva (ischemická hypoxia)
- zníženia odtoku venóznej krvi z tkaniva (stagnačná hypoxia)
- zníženia nasýtenia artériovej krvi kyslíkom v pľúcach (hypotenzná hypoxemická hypoxia)
- zníženia množstva funkčného hemoglobínu (normotenzná hypoxia)
- a ďalších typov príčin (sú popísané a vysvetlené v kapitole venovanej hypoxiám)

Vo všetkých prípadoch je výsledkom vznik hypoxie, ale príčiny, ktoré k nej vedú sú rozdielne.

Zdrojom príčin a podmienok vzniku chorôb môže byť **vonkajšie aj vnútorné prostredie** organizmu. K príčinám pochádzajúcim z **vonkajšieho prostredia** patria napr. ionizačné žiarenie, elektrina, mechanická energia, chemické a biologické látky. K **vnútorným príčinám** a podmienkam vzniku chorôb patria napr. zdedené genetické defekty, zdedená predispozícia k vzniku určitých typov/druhov chorôb, nahromadenie toxických metabolitov v organizme, enzymopatie, bludné kruhy a iné. Na vzniku a vývoji chorôb sa podieľajú faktory z jednej aj druhej skupiny, ale u rôznych druhov chorôb rôznou mierou.

## Hlavné skupiny príčin a podmienok vzniku chorôb pochádzajúce z vonkajšieho prostredia

### 1) Fyzikálne noxy

- a) mechanická energia,
- b) akcelerácia, decelerácia, gravitácia,
- c) vibrácie, hluk, ultrazvuk,
- d) vysoká a nízka teplota vonkajšieho prostredia,

- e) ionizačné žiarenie,
- f) elektrický prúd a elektromagnetické vlnenie,
- g) klíma a počasie.

## 2) Chemické noxy

- a) anorganické – prvky ( Hg, Pb, As ...), zlúčeniny (SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, HCN, NH<sub>3</sub>, CO, O<sub>3</sub> a iné,
- b) organické – kyseliny, zásady, organofosfáty, rastlinné a živočíšne toxíny, organický prach,
- c) biologické – baktérie, vírusy, plesne, parazity, prióny, nedostatok alebo nadbytok živín

## 3) Spoločenské a sociálne noxy

psychické, sociálne a spoločenské stresory

## Mechanizmy pôsobenia mechanickej noxy na človeka

**Všeobecný mechanizmus:** - výsledkom pôsobenia neadekvátne silnej mechanickej energie na tkanivá organizmu je poškodenie ich anatomickej a funkčnej integrity.

Dôsledky sú jednak priame poškodenia, napr.: poranenia/rany (odreniny, pomliaždeniny, zlomeniny, bodné, strelné a sečné rany, strata zubov, alebo/aj nepriame poškodenia (ischémia, denervácia, dislokácia orgánov alebo ich častí).

## Niektoré druhy poškodenia organizmu mechanickou energiou

### Crush syndróm

Ide o komplex symptómov a príznakov, ktoré sú vyvolané dlhšie trvajúcim intenzívnym tlakom na mäkké tkanivá organizmu, najmä na svaly (zasypanie zemou, pieskom, snehom, ruinami domov, stlačenie pri spánku v zlej polohe tela). Dôsledkom trvajúceho tlaku je **hypoperfúzia** v stlačených tkanivách vedúca k **ischémii a hypoxickému poškodeniu buniek, krvných ciev a nervov**. Hypoxia až anoxia spôsobí **rozpad svalových buniek** (rabdomyolýzu) a uvoľnenie myoglobínu, enzýmov, kálie, sulfátov a fosfátov do extracelulárneho priestoru, vrátane krvi. V hypoxickom tkanive prebieha **anaeróbny metabolizmus** sprevádzaný zvýšenou tvorbou kyseliny mliečnej (vznik acidózy). Po odstránení tlaku na tkanivá sa **cirkulácia krvi v takomto tkanive obnoví** (čiastočne), uvoľnený myoglobín a ďalšie súčasti svalových buniek, splodiny anaeróbneho metabolizmu sa dostanú **do systémovej cirkulácie** a ňou aj do mozgu, srdca, obličiek a ďalších orgánov. V obličkových kanálikoch myoglobín precipituje a blokuje ich, čím obmedzuje až **zastavuje činnosť obličiek**. Toxické metabolity, ktoré vznikli v

ischemickom tkanive sa cirkuláciou dostávajú do celého organizmu a ohrozujú jeho funkcie. Cievny (kapiláry a venuly) v poškodenom tkanive sú poškodené, čo vedie k ich **zvýšenej permeabilite** a nasledujúcemu **úniku plazmy/krvi do tkaniva**. Vzniká **hypovolémia** a jej negatívne dôsledky pre celý organizmus – **vzniká šok, vyvíja sa multiorgánové zlyhanie**.

### Preležaniny (dekubity)

Vznikajú v dôsledku **poškodenia až odumretie mäkkých tkanív organizmu vplyvom tlaku spôsobeného fixovanou polohou tela**. V stlačenom tkanive vzniká ischemia, ktorá vedie k poškodeniu buniek s ich nasledujúcou nekrózou a vznikom najskôr kožného, potom aj svalového defektu, ktorý môže byť infikovaný a pri nedostatočnej terapii/ošetrovateľskej starostlivosti môže viesť k sepe.

### Commotio cordis

Je to názov pre poškodenie funkcie srdca **vyvolané vplyvom mechanickej energie**, napr. silným úderom na hrudnú stenu, nárazom hrudníka na volant pri havárii auta. Výsledkom je zastavenie činnosti srdca (asystólia) z dôvodu prerušenia jeho elektrickej aktivity, alebo vznik chaotickej elektrickej aktivity srdcových komôr (fibrilácia), čo vedie k zastaveniu cirkulácie krvi a z toho plynúcimi dôsledkami.

### Dekompresná choroba

Ide o chorobu vyvolanú rýchlymi zmenami tlaku, ktorý pôsobí na organizmus človeka. Takéto náhle zmeny môžu vzniknúť **u potápačov a pracovníkov v kesónoch**, keď nedodržia zásady správneho postupu najmä pri výstupe z väčších vodných hĺbok, resp. pri rýchlom opustení priestoru kesónu. Princíp vzniku symptómov a príznakov dekompresnej choroby sa podobá prejavom vznikajúcim pri otvorení fľaše s nápojom syteným napr. oxidom uhličitým pod vyšším tlakom ako je atmosférický tlak. Po náhlom otvorení fľaše pri normálnom atmosférickom tlaku je efekt zrejmý – v otvorenej fľaši vzniká množstvo bubliniek obsahujúcich oxid uhličitý, ktorý sa uvoľnil z nápoja. Takýto efekt je pri pití niektorých nápojov žiadaný a príjemný (pivo, šumivé víno). Ak však ide o hĺbkových potápačov alebo pracovníkov v kesónoch, ktorí sa nachádzajú v prostredí s vyšším tlakom ako je atmosférický, v ich krvi sa rozpúšťa viac plynov obsiahnutých vo vdychovanom vzduchu (spomeňte si na fyzikálne zákony týkajúce sa plynov). Vo

vdychovanom vzduchu je najvyššie percento dusíka (pokiaľ potápač nedýcha špeciálnu zmes plynov), **preto sa tento plyn pri náhlom výstupe potápača/pracovníka v kesóne do prostredia s normálnym atmosférickým tlakom rýchlo a vo veľkom množstve uvoľňuje v bunkách, tkanivách aj v krvi a vytvára bublinky.** Tieto bublinky poškodzujú bunky, **obturujú čiastočne alebo úplne najmenšie arterioly a kapiláry**, čím znižujú prívod krvi a s ňou aj kyslíka a živín do tkaniva – **vzniká ischémia**. Tieto poškodenia sa prejavujú rôznymi symptómami a príznakmi (pozri nižšie) jednak **celkovými**, napr. únavou, slabosťou, potením sa, nechutenstvom, ako aj **lokálnymi**, napr. bolesťou kĺbov, šliach, chrbta. Z tohto hľadiska rozlišujeme **2 podtypy nekompresnej choroby: Typ 1** – generalizovaná slabosť a bolesti, bolesť brucha so zvracaním. **Typ 2** – systémové dysfunkcie, napr. kardiovaskulárneho (tachykardia, hypotenzia...) a nervového systému (paraplégia a dysfunkcia močového mechúra). Tu sú niektoré zo symptómov a príznakov:

- psychické – zmätenosť, bezvedomie, zmeny správania sa;
- očné – diplopia, skotómy, neostré a tunelové videnie, paréza viečok;
- ušné prejavy – tinnitus, čiastočná strata sluchu, náhle vertigo, nauzea, bolesti ucha, hluchota, strata orientácie;
- kožné prejavy – svrbenie, mramorovanie;
- pľúcne príznaky – dýchavica, neproduktívny kašeľ, hemoptýza;
- kardiálne prejavy – substernálna páľivá alebo ostrá bolesť pri nádychu;
- GIT – zvieravá bolesť brucha, inkontinencia stolice, nauzea, vracanie;
- urologické – inkontinencia alebo retencia moča;
- neurologické – parestézie, hlavne nad kĺbmi, paréza, paralýza, migrenózna bolesť hlavy, vertigo, dysartria, ataxia.

### **Mechanizmy pôsobenia elektrického prúdu na organizmus**

Závažné poškodenie tkanív a orgánov človeka spôsobuje striedavý prúd zo siete alebo blesk. Poškodenie vzniká 3 mechanizmami:

- termickým poškodením: vznik popálenín
- depolarizáciou bunkových membrán: vznik fibrilácie komôr srdca, bezvedomie, kŕče kostrových svalov
- mechanickým poškodením: ruptúra kože v mieste vniknutia prúdu do organizmu

Najnebezpečnejšie sú dôsledky vplyvu na srdce a mozog, pretože fibrilácia srdcových komôr znamená bezprostredné zastavenie cirkulácie a v dôsledku depolarizácie mozgových buniek vzniká paralýza dôležitých mozgových centier so vznikom apnoe, vazodilatácie a totálnej dezintegrácie mozgových funkcií. Obe poruchy ohrozujú život človeka.

### **Mechanizmy pôsobenia chemických nox na organizmus**

Účinok heterogénnej skupiny chemických nox na bunky, tkanivá, orgány a systémy organizmu závisí od niekoľkých faktorov:

- a) od veľkosti dávky a rýchlosti vstupu noxy do organizmu
- b) od trvania expozície danej noxe
- c) od miesta vstupu do organizmu
- d) od schopnosti organizmu detoxikovať danú noxu
- e) od vlastností noxy – stupňa jej toxicity

### **Dôsledky pôsobenia chemických nox na bunky**

- 1) inaktivujú a denaturujú bunkové bielkoviny
- 2) viažu sa na aktívne súčasti bunky – vznik inaktívnych komplexov, napr. kyanid + Fe = inaktívny komplex – zastavenie oxidačných procesov v bunkách (bunkového dýchania).
- 3) indukcia toxicity chemickej látky jej metabolizovaním, napr. metabolizmom metanolu po jeho požití (oxidáciou) vzniká formaldehyd a ten sa premieňa na kyselinu mravčiu, ktorá je silne toxická a spôsobuje ireverzibilné poškodenie bielkovín, najviac v tkanivách, kde je vysoká aktivita alkoholdehydrogenázy (pečeň, zrakový nerv, retina).
- 4) väzba chemickej látky na dôležité komplexné látky, napr. väzba CO na Hb = karboxyHb, ktorý nie je schopný prenášať kyslík = hypoxia až anoxia. Alebo väzba fenacetínu, dusitanov, anilínu na Fe v Hb = metHb, ktorý tiež stráca schopnosť prenášať a odovzdávať kyslík tkanivám.

Výsledkom pôsobenia chemickej noxy na bunky je ich rôzne intenzívne poškodenie. Intenzitu poškodenia vyjadrujeme týmito termínmi:

- a) cytopatický efekt – funkcia bunky je obmedzená, ale jej základné funkcie sú zachované
- b) cytostatický efekt – delenie bunky je poškodené, ale existencia samotnej bunky nie je ohrozená
- c) cytotoxický efekt – všetky dôležité funkcie bunky sú vážne poškodené, bunka preto zaniká.

### Endogénne chemické noxy

Sú produkované metabolizmom, za patologických podmienok v množstvách, ktoré organizmus nedokáže kompletne detoxikovať resp. vylúčiť z organizmu, čo vedie k ich akumulácii a negatívnemu vplyvu na bunky. K takýmto chemickým noxám patria:

- ketolátky pri DM alebo hladovaní
- $\text{NH}_3$ , falošné neurotransmitery pri insuficiencii pečene
- akumulácia káliových, vodíkových iónov a laktátu pri ischemii tkanív
- akumulácia bilirubínu pri ikteroch a iné

### Mechanizmy pôsobenia biologických nox na organizmus človeka

Týmto druhom mechanizmov sa zaoberá hlavne mikrobiológia a imunológia, preto spomenieme len tie, ktoré, ako predpokladáme, nie sú súčasťou výučby uvedených predmetov. Sem patria živočíšne toxíny rôznych druhov živočíchov – hmyzu, plazov, obojživelníkov a pavúkov. Toxíny, ktoré živočichy tvoria delíme na:

- vazoaktívne, spôsobujú vazodilatáciu alebo poškodením integrity cievnej steny aj krvácanie (hemoragíny)
- hemolytické, vyvolávajú rozpad červených krviniek, vznik hemolytického syndrómu
- prokoagulačné alebo antikoagulačné, spôsobujú zrážanie krvi alebo opačne, znižujú koagulačnú schopnosť krvi
- neurotoxické, spôsobujú blokádu nervovo-svalového spojenia alebo paralýzu funkcií CNS, napr. dýchania
- enzýmy, podporujú prienik jedu do hĺbky tkaniva (hyaluronidáza), spôsobujú proteolýzu a nekrózu v mieste pôsobenia

### Poruchy autoregulačných mechanizmov a ich význam v patogenéze chorôb

Stabilita vnútorného prostredia organizmu je základná podmienka pre normálnu funkciu buniek, orgánov a systémov organizmu. **Autoregulačné mechanizmy** hrajú v jej udržovaní významnú úlohu. Sú to mechanizmy, ktoré patria k základnej „výbave“ organizmu a ich úlohou je minimalizovať rozdiely medzi reálnou hodnotou určitého regulovaného parametra (štruktúry, funkcie) a jeho optimálnou (fyziologickou) hodnotou. Tieto mechanizmy existujú na všetkých

úrovniah organizácie živých systémov, teda na subbunkovej, bunkovej, tkanivovej, orgánovej a systémovej úrovni.

Na bunkovej úrovni sa autoregulácia uskutočňuje kontrolou intenzity metabolických procesov, reguláciou bunkového cyklu, reguláciou produkcie rôznych druhov molekúl a reguláciou objemu bunky.

Na úrovni tkanív sa autoreguláciou upravuje napr. bunkové zloženie tkanív (množstvo, kvalita, funkcia).

Orgánové a systémové autoregulačné mechanizmy zabezpečujú integráciu funkcie všetkých orgánov a systémov, napr. funkcie pravej a ľavej srdcovej komory, funkcie pľúc a srdca, metabolizmu a obličiek v záujme adaptácie organizmu na meniac sa podmienky, v ktorých sa organizmus aktuálne nachádza. Normálne fungovanie týchto systémov zabezpečuje stabilitu vnútorného prostredia – **homeostázu**. K autoregulačným mechanizmom patria napr. **endogénny zosilňovací systém bunky, antagonistická regulácia štruktúr a funkcií, systémy spätnej väzby (pozitívne a negatívne), regulácia acido-bázických parametrov a rad ďalších.**

### **Endogénny zosilňovací systém bunky (EZSB) a jeho poruchy**

Je to systém, ktorý dokáže mnohonásobne zosilniť efekt signálu prichádzajúceho na bunku, napr. naviazanie inzulínu na príslušný receptor efektorovej bunky spôsobí v bunke silný metabolický efekt, alebo naviazanie katecholamínov na adrenergne receptory vyvolá silnú adrenergnú reakciu v senzitivných tkanivách. Tento systém nie je „nezničiteľný“, jeho funkcia závisí od toho, či je bunka zdravá. Ak je, potom je aj funkcia EZSB primeraná potrebám samotnej bunky a príslušného tkaniva. Ak je bunka poškodená, potom aj funkcia EZSB je zmenená a to v smere jej nadmernej aktivity alebo opačne, neadekvátne nízkej aktivity.

Zníženie aktivity EZSB môže byť spôsobené napr. nízkou aktivitou enzýmu/enzýmov na post-receptorovej úrovni bunky (napr. post-receptorový enzýmový defekt buniek pacientov s DM typ 2), čo vedie k zníženiu a kvalitatívnej zmene metabolizmu bunky.

Príkladom zvýšenia aktivity tohto autoregulačného mechanizmu môže byť iniciácia syndrómu systémovej zápalovej reakcie organizmu (SIRS), ktorý je výsledkom veľkého nárastu tvorby prozápalových cytokínov vplyvom deinhibície Nf kapá B v cytoplazme s následným enormným zvýšením tvorby pro-zápalových cytokínov.



## Antagonistický systém regulácie štruktúr a funkcií organizmu a ich poruchy

Základným princípom antagonistickej regulácie funkcií organizmu je to, že každá funkcia, každý proces prebiehajúci v organizme má svoj protipól.

### Príkladmi antagonistických funkcií sú:

podráždenie – útlm  
depolarizácia – repolarizácia  
nocicepcia – antinocicepcia  
stres – antistres  
spánok – bdenie  
svalová kontrakcia – svalová relaxácia  
SIRS – CARS

### Príkladmi antagonistických štruktúr sú:

sympatikus – parasympatikus  
 $\alpha$ -adrenergné receptory –  $\beta$ -adrenergné receptory  
flexory – extenzory  
nocicepčný systém – antinocicepčný systém  
inzulín – glukagon  
prozápalový systém – protizápalový systém  
stresový systém – antistresový systém

## Antagonistická regulácia

Tento typ regulácie určitej funkcie/štruktúry funguje v princípe tak, že oba protichodne pôsobiace systémy sú aktivované tým istým signálom, napr. stresor aktivuje súčasne stresový aj antistresový systém, čo sa prejaví vazokonstrikciou kožných artérií a dilatáciou artérií vo svaloch, teda opačnými reakciami. Iný príklad - systém (napr. svalové flexory) a antisystém (svalové extenzory) sú integrované do systému vyššej úrovne – do lokomočného systému. Porušenie rovnováhy medzi aktivitou systému a antisystému vedie k disfunkcii, v prípade lokomočného systému k poruchám pohybu a postoja.

**Antisystémy** sa podieľajú aj na prevencii vzniku, resp. progresie už vzniknutého patologického procesu (ohraničenie, zníženie jeho intenzity). Uplatňujú sa napr. ako dôležitý faktor rezistencie organizmu proti noxám, majú teda význam v **prevencii vzniku chorôb a v sanogenéze**. Preto sa

stále častejšie vynárajú v oblasti terapie metódy, ktoré sú založené na **aktivácii antisystémov**.

Vznik choroby a jej nepriaznivý priebeh môžu byť dôsledkom nielen samotnej primárnej príčiny, ktorá chorobu vyvolala, ale aj **insuficiencie antisystémov**, napr. jeden z mechanizmov participujúcich na zvýšení produkcie IgE je aj znížená aktivita/deficiencia špecifických supresorových buniek tlmiacich produkciu IgE, čo je základ jedného z typov hyperreaktivity organizmu..

Prevenia vzniku chorôb teda spočíva nielen v odstránení etiologického faktora (**etiologická profylaxia**), ale aj v posilňovaní funkcie antisystémov (**patogenetická profylaxia** - základ etiológie zdravia).

### Dysregulačné choroby

Ide o choroby, ktorých vznik je spôsobený **primárnou poruchou regulačných systémov organizmu**. Delíme ich na:

**1) choroby spôsobené zmenou/poruchou funkcie regulačných systémov**

**2) choroby spôsobené stratou funkcie regulačných systémov**

Do prvej skupiny patria také syndrómy a choroby ako sú poruchy dýchania, napr. Pickwickov syndróm, poruchy regulácie vaskulárneho systému, napr. esenciálna systémová hypertenzia, nádorový rast.

Príkladmi chorôb/patologických procesov spôsobených stratou regulačných systémov sú napr. zmeny metabolizmu a vývoja buniek v denervovanom tkanive, centrálny typ apnoe a iné.

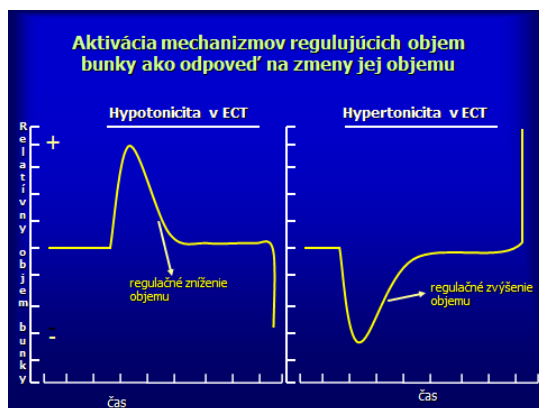
### Regulácia a dysregulácia objemu bunky – význam pre patogenézu chorôb

Homeostáza bunky ako základnej štruktúry tkanív, orgánov a systémov organizmu, je nevyhnutná pre ich normálnu funkciu. Udržanie fyziologického objemu bunky patrí k základným predpokladom jej normálnej funkcie. Za fyziologických, najmä však za patologických podmienok je objem bunky exponovaný prostrediu (napr. zmeny osmotického tlaku), ktoré môže jej objem zmeniť a tým zmeniť aj jej funkcie. Bunka teda musí mať k dispozícii systém, ktorý takýmto zmenám zabráni, resp. ich intenzitu zmierni. Tento systém v bunke existuje vo forme **špecifických intracelulárnych metabolických alebo membránových transportných mechanizmov**. Tento systém je schopný meniť – zvyšovať alebo znižovať koncentráciu osmoticky aktívnych solútov v bunke a tým „vtiahnuť do“ alebo „vypuďiť z“ bunky adekvátne

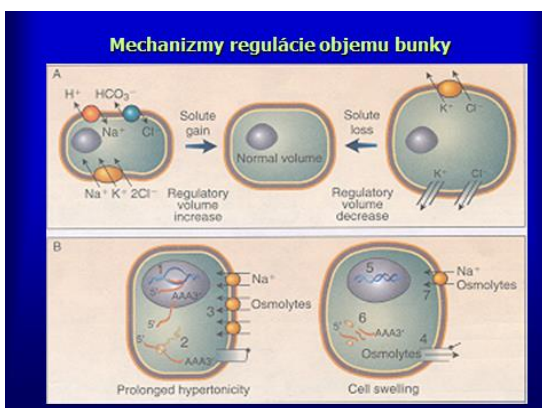
množstvo vody cez bunkovú membránu, ktorá cez ňu voľne difunduje na základe **transmembránového osmotického gradientu**. Všetky membrány voľne prepúšťajú vodu, preto ak vznikne osmotický gradient medzi intra- a extracelulárnym prostredím je tento rýchlo **vyrovnaný tokom vody z hypoosmolárneho do hyperosmolárneho prostredia**. Časť z týchto osmoticky aktívnych solútov – kálium, chlór (**anorganické osmolyty**) - sú okamžite k dispozícii a sú v prípade potreby aktívne a rýchlo transportované cez membránu. Iné solúty – napr. sorbitol, myoinositol, aminokyseliny, metylamíny musí bunka najskôr vytvoriť (**organické osmolyty**) a na to treba čas, nie sú teda okamžite k dispozícii. Ak teda dôjde k náhlemu zmenšeniu objemu buniek vplyvom extracelulárnej hyperosmolarity, reaguje bunka okamžite zvýšením transportu KCl a NaCl do bunky, aby nedošlo k výraznému zmenšeniu objemu bunky (regulačné zvýšenie objemu) V opačnom prípade, teda pri náhlom zväčšení objemu bunky, sú ihneď aktivované mechanizmy, ktoré transportujú kálium a chlór a s nimi aj vodu z bunky (Obr. 1,2,3 ). Ak je funkcia uvedených mechanizmov poškodená, napr. nedostatkom energie, potom bude ich schopnosť reagovať na zmeny osmolarity v okolí alebo v bunke samej zoslabená a zmeny objemu bunky budú výraznejšie – dôjde k výraznému zmenšeniu ich objemu (scvrknutiu) alebo naopak, k zväčšeniu ich objemu (opuchu).

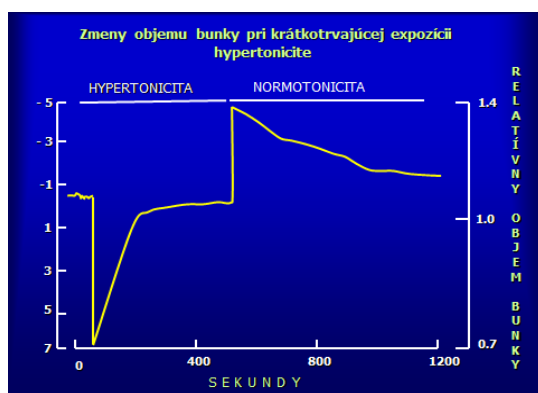
Pri chronických zmenách osmolarity extracelulárneho prostredia, napr. pri nedostatočne kontrolovanom DM, je chronicky zvýšená hladina glukózy v extracelulárnej tekutine, čo ohrozuje objemovú homeostázu buniek. Na obranu stálosti jej objemu už nestačia anorganické osmolyty, preto si bunka vyrába organické osmolyty, ktoré ani pri zvýšenej intracelulárnej koncentrácii nie sú pre bunku toxické. Tieto zabránia scvrkávaniu sa buniek v hypertonickom prostredí a ochránia ich funkcie. Problém však nastane vtedy, keď agresívnou

Obr. 1

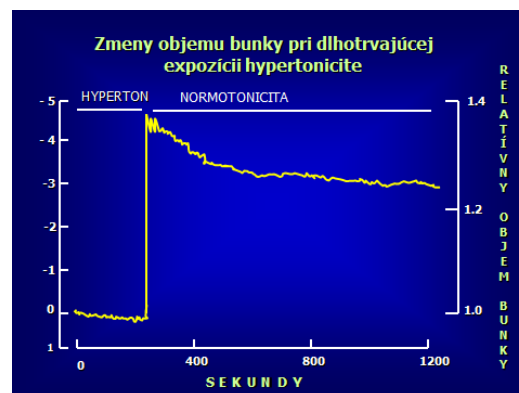


Obr. 2





Obr. 3



Obr. 4

terapiou rýchlo znížime hladinu extracelulárnej glukózy a teda aj osmolaritu extracelulárnej tekutiny, ale bunka sa nevie rovnako rýchlo zbaviť organických osmolytov, ktoré si predtým vytvorila, pretože tieto osmolyty sú veľké a ťažko prechádzajú cez bunkovú membránu. V takomto prípade hrozí, že vnútro bunky sa stane hyperosmotické oproti extracelulárnemu prostrediu a dôsledok je zrejímavý – voda bude prúdiť do buniek, vznikne ich opuch (intracelulárny edém). Ak tento proces prebieha v bunkách CNS, potom hrozí vznik intrakraniálnej hypertenzie s možnými vážnymi následkami pre funkciu mozgu – herniácia, kóma, smrť (vysvetlenie v handoute na webe ÚPF).

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

Na oddelenie urgentného príjmu nemocnice bol rýchlou záchrannou službou (RZS) privezený 23-ročný pacient potom, čo ho našla v byte ležať na podlahe jeho matka. Podľa informácií získaných členmi tejto služby tohto pacienta nevidel nikto v priebehu posledných 24 hodín. Postihnutý bol nájdený v kuchyni bytu v ležiacej polohe, bol letargický a zmätený. Glasgowské skóre (určovanie intenzity poruchy vedomia) bolo 13/15 (vysoká hodnota). Pacient ležal na ľavom boku s ľavou nohou extrémne skrútenou pod jeho telom. Pacient si sťažoval na bolesť v ľavej nohe, no vôbec si nepamätá, čo sa s ním stalo, ako sa dostal domov a ako sa ocitol na podlahe. Nepamätá si ani na to, čo sa s ním dialo predchádzajúci deň.

Pri prijatí boli u pacienta zistené tieto parametre vitálnych funkcií: telová teplota: 37,2<sup>0</sup> C, srdcová frekvencia: 150/min, TK: 150/70 mmHg, frekvencia dýchania: 16/min, SatHb kyslíkom: 99% (pri dýchaní vzduchu).

**Fyzikálne vyšetrenie:** krvné podliatiny v okolí ľavej očné, početné poranenia kože na ľavej strane hrudníka a brucha.

Ľavá DK: macerované dysrupcie kože na postero-laterálnej časti ĽDK, ktorá bola v kontakte s podlahou, v okolí dysrupcií sú prítomné pľuzgieriky podobné tým, ktoré vznikajú pri popáleninách, končatina je chladná a je veľmi citlivá na palpáciu. Pulz je nehmatný a opätovné naplnenie kapilár po predchádzajúcom zatlačení na kožu nie je prítomné.

**Laboratórny nález:** Le: 26.000x10<sup>9</sup>, Hb: 19,4g/dl, Hk: 59,3%, Tr: 183.000/mm<sup>3</sup>, Na: 132 mmol/l, K: 5,4 mmol/l, Cl<sup>-</sup>: 105 mmol/l, Bikarbonáty: 14 mmol/l, Močovina v krvi: 22mmol/l, Kreatinin: 1,4 μmol/l, Glukóza: 128 mmol/l, Laktát: 2,8 mmol/l, Kreatinkináza: 41,669 IU/l.

**Toxikologické vyšetrenie:** alkohol negat, iné drogy negat. CT hlavy a chrbtice: negat. Terapia: Traumatický tím začal ihneď podávať fyziologický roztok (celkove až 2,0l) a indikoval u pacienta vykonanie fasciotómie na ĽDK. Po jej vykonaní bol pacient premiestnený na jednotku intenzívnej terapie, kde bola zistená obnovená pulzácia na operovanej končatine. Ďalej pokračovali v agresívnej rehydratácii podávaním 200-500 ml fyziologického roztoku/hod (na zabezpečenie diurézy minimálne 200 ml/h), čo viedlo k zníženiu kreatinnu v krvi až na 0,64μmol/l, vznikol však pľúcny edém, preto bol následne znížený prívod tekutín na 100ml/h. Bol podávaný aj noradrenalin na udržanie stredného TK viac ako 65 mmHg.

Nasledujúci deň: kreatinkináza: 50,867IU/l, myoglobín v moči: 32,9μg/ml (referenčná hodnota = 0,025μg/ml). Pľúcny edém sa podarilo zvládnuť v priebehu nasledujúcich 3 dní. Bol podávaný manitol a Lasix.

Napriek iniciálnemu zlepšeniu prekrvenia ĽDK po vykonanej fasciotómii zostali mäkké tkanivá intenzívne poškodené a ich ischemizácia pokračovala, čo viedlo nakoniec k amputácii ĽDK v podkolennej časti, život pacienta však bol zachránený.

### Otázky a úlohy

- Identifikujte všetky symptómy a príznaky, ktoré boli v kazuistike tohto pacienta uvedené.
- Vysvetlite mechanizmy vzniku uvedených symptómov a príznakov.
- Uveďte možné príčiny vzniku prezentovaných zdravotných problémov pacienta.

d) Pokúste sa stanoviť diagnózu u tohto pacienta.

## Kazuistika 2

Mladý muž, 20-ročný študent, bol prijatý na neurologickú jednotku intenzívnej terapie s epizodickými záchvatmi kŕčov a poruchami vedomia. Nikdy predtým podobné problémy nemal. Niekoľko dní pred vznikom uvedených problémov pricestoval z vidieka do mesta. Príbuzní nepripúšťajú možnosť, že by chlapec požil nejaký jed alebo liek. V čase hospitalizácie bol pacient nepokojný, nachádzal sa vo fáze relatívneho pokoja po predchádzajúcom záchvate kŕčov a poruchy senzorických funkcií.

**Vitálne funkcie pri prijatí:** pulz 62/min, TK- 120/80 mmHg, frekvencia dýchania 14/min, je afebrilný, v dutine ústnej má veľa sekrétov.

**Neurologické vyšetrenie:** Glasgowské skóre (GCS) 6/15 so zníženou pohyblivosťou všetkých končatín. Zrenice obojstranne výrazne zúžené (veľkosť špendlíkovej hlavičky) bez pozitivity „bábikinho pohybu očí“. Plantárny (Babinského) reflex je pozitívny, hlboké šľachové reflexy sú spomalené.

**Vyšetrenie hrudníka a ďalších orgánov:** bilaterálne krepitácie na pľúcach, funkcia obličiek a pečene je v norme, sérové hladiny Na, K, Ca, Mg sú v norme, krvný obraz ukazuje leukocytózu. Rtg hrudníka ukazuje obraz syndrómu akútnej respiračnej tiesne. Ultrasonografia odhalila akumuláciu tekutiny (hnisu?) v ľavej hornej končatine, bola urobená drenáž s vypustením cca 250 ml hnisu.

V tejto fáze diagnostiky sa uvažovalo o nasledujúcich možných diagnózach/príčinách pacientových problémov: o metabolickej encefalopatii, toxickej encefalopatii spôsobenej sepsou, ochorení mozgového kmeňa a o otrave organofosfátmi/predávkovaní liekov. CT a MR mozgu boli negatívne, lumbálna punkcia a analýza CS moku boli negatívne. EKG, kardiálne enzýmy a echokardiografia boli v norme. Kultivácie krvi, moču a hnisu boli sterilné. Skrining na benzodiazepín a anti- epileptiká bol negatívny. Hladina cholinesterázy v sére bola 1234 jednotiek (referenčná hodnota je 5.000 až 9.000 jednotiek).

Druhý deň po prijatí sa u pacienta zhoršoval syndróm respiračnej tiesne dospelých (ARDS), PaCO<sub>2</sub> bol 54 mmHg, preto bol pacient pripojený na respirátor. V tomto čase boli vylúčené ako možné príčiny pacientových problémov metabolické zmeny ako aj štrukturálne poškodenie mozgu. Nakoniec zostalo podozrenie na otravu organofosfátmi. zlyhania dýchania a

značného množstva tekutiny v dýchacích cestách. Po nasadení vhodnej liečby (atropín, pralidoxim - znižuje intenzitu otravy organofosfátmi, a širokospektrálne ATB) sa stav pacienta v nasledujúcich 5 dňoch postupne pomaly zlepšoval. Pacientovi bol podávaný aj phenytoil sodium (antiepileptikum) z dôvodu krčov. Aj keď sa sýtenie Hb kyslíkom a RTG pľúc zlepšilo, v prvých 3-4 dňoch boli prítomné výkyvy v kvalite aj kvantite senzorických funkcií pacienta, pokračovala však neuroparalýza, slabosť krčných svalov a respiračné úsilie bolo slabé. Nepokoj pacienta bol kontrolovaný diazepamom. Pacient stále potreboval podporu dýchania respirátorom. Lekári sa znova pokúsili komunikovať s príbuznými v snahe zistiť, či pacient mohol zobrať nejaké organofosfáty, ale výsledok bol negatívny. Plazmatická cholinesteráza klesala – až na hodnotu 934 jednotiek. Nepokoj pacienta sa zmiernoval, bol čulejší a neuroparalýza sa tiež začala zmiernovať. Pacientov zdravotný problém sa vyriešil (?) na 6. deň jeho hospitalizácie, keď sa priznal (písomne), že si pichol metacid (methyl parathion) počas jeho cesty vlakom do mesta so suicidálnym úmyslom. Po 12 dňoch na podpornej liečbe respirátorom sa pacient kompletne uzdravil.

### Otázky a úlohy

- Vypíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré boli u pacienta zistené.
- Vysvetlite mechanizmy, ktoré sa podieľali na vzniku uvedených symptómov a príznakov.
- Ktoré symptómy a príznaky viedli lekárov k záveru, že ide o otravu organofosfátmi?

### Kazuistika 3

Ide o 40-ročného muža pracujúceho v stavebnej firme ako potápač mnoho rokov. Jeho práca spočívala v pravidelnom potápaní sa do hĺbky 20-30m pod hladinu mora, aby kontroloval kvalitu mostných pilierov. Je chronický fajčiar a doteraz netrpel žiadnou poruchou sluchu ani neurologickým ochorením.

**Terajšie ochorenie:** 8. apríla 2008 sa ponoril do vody ako obvyčajne a kontroloval mostný pilier. Vynoril sa však neobvykle rýchlo - v priebehu niekoľkých sekúnd. Už počas výstupu z hĺbky ku hladine pociťoval silné bolesti v chrbte a krku, slabosť v DK a bolesť vo svaloch v celom tele. Po vynorení sa bol ihneď prevezený do zdravotníckeho zariadenia, kde mu ako terapiu podali nesteroidné antiflogistiká a i.v. fyziológ. Bolesti chrbta, krku a DK však

pokračovali a objavili sa aj problémy so sluchom a následne aj komunikácia s pacientom bola zhoršená. Nasledovali bolesti brucha, závrate a zvracanie.

Pre podozrenia na závažné poškodenie zdravia bol pacient prevezený do špecializovaného zdravotníckeho zariadenia (10-12 h po začiatku pacientových problémov).

Pri prijatí do tohto zariadenia sa sťažoval na silnú bolesť v chrbte, krku a DK. Nemohol sa vymočiť (retencia moču). TK 80/60, frekvencia srdca 140/min, frekvencia dýchania 30/min, bol zistený aj mierny stupeň zmätenosti. Na pľúcach neboli počuteľné žiadne patologické zvukové fenomény. Srdcové ozvy boli normálne. Bola zistená hypotónia oboch DK s lokalizovanými ostrovčekmi straty citlivosti až po umbilikálnu úroveň, areflexia a retencia moču. Kraniálne nervy – bez prejavov poruchy, kognitívne funkcie boli v norme.

Laboratórne vyšetrenie: Hb 14,2 g/dl, Le 14.900/mm<sup>3</sup>, Tr – 92.000/mm<sup>3</sup>, plazmatická glukóza 126mg/l, urea v krvi 42mg/dl, sérový kreatinin 0,89mg/dl, sérové elektrolyty v norme, sérová kreatínfosfokináza 1.192U/l (vysoká), krvné plyny v norme, EKG a RTG hrudníka v norme, audiometria ukázala bilaterálnu senzoricko-neurálnu hluchotu. Bola zisťovaná neurokonduktivita/elektromyografia – boli zistené prejavy radikulo-neuropatie, hlavne axónovej neuropatie. Aj napriek liečbe v tomto zariadení zostali pacienti trvalé zdravotné následky – paraparéza a hluchota.

### **Otázky a úlohy**

- a) Identifikujte a zapíšte si všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u tohto pacienta vyskytli.
- b) Vysvetlite mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku uvedených symptómov a príznakov.
- c) Ktoré z uvedených symptómov a príznakov sú pre stanovenie správnej diagnózy najdôležitejšie?

### **Pomôcka pri analýze symptómov a príznakov**

Trombocytopenia sa považuje za marker intenzity dekompresného sy, Tr sa viažu na dusíkové bublinky v krvi, čo vedie k trombocytopenii. Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy je pripisovaná rabdomyolýze. Prejavy poškodenia miechy sú výsledkom narušenia jej bielej hmoty alebo ischémiou spôsobenou doštičkovými mikrotrombami v spinálnej cirkulácii.



## 7. kapitola

### PORUCHY VODNÉHO A ELEKTROLYTOVÉHO METABOLIZMU

Miloš Tatár

#### Poruchy objemu a zloženia telesných tekutín

Ľudský organizmus je vystavovaný neustálym zmenám, pričom vďaka homeostatickým mechanizmom sú jeho vnútorné parametre udržiavané vo veľmi stálych rozmedziach nevyhnutných pre správnu funkciu jednotlivých orgánov.

Vnútorné prostredie – tekuté prostredie obklopujúce bunky ľudského organizmu. Základom je voda s iónmi, v tekutine sú obsiahnuté ďalšie látky, ktoré jednak bunky potrebujú k svojej existencii (kyslík, živiny) ako aj tie, ktoré sú splodinami ich látkovej výmeny. Na homeostáze sa podieľajú hlavne krv a krvný obeh, obličky, pľúca a metabolizmus.

Poruchy vnútorného prostredia nie sú samostatné ochorenia, ale sprevádzajú väčšinu závažných stavov a zahŕňajú poruchy iónového zloženia, poruchy hydratácie a poruchy acidobázickej rovnováhy.

#### Telesná voda a jej oddiely (kompartmenty)

Voda je hlavnou zložkou vnútorného prostredia. Celková telesná tekutina (CTV) tvorí u dospelého človeka asi 60% telesnej hmotnosti. Závisí od veku (novorodenec 75-80%, dojča 70%, starnutím sa znižuje podiel svalovej hmoty a zvyšuje sa podiel tuku, t.j. CTV klesá pod 60%), pohlavia (u žien asi 50% - vyšší podiel telesného tuku, úloha estrogénov) a množstva telesného tuku (nielen žena ale aj obézny jedinci majú nižší podiel CTV).

#### Hlavné kompartmenty CTV

**Intracelulárna tekutina (ICT)** – voda a v nej rozpustené ióny a solúty v bunkách tvoria 40% telesnej hmotnosti (ióny = častice s nábojom, solúty = molekuly bez náboja).

**Extracelulárna tekutina (ECT)** tvorí 20% telesnej hmotnosti. ECT sa ďalej delí na:

Intravaskulárnu tekutinu (IVT), ktorú tvorí krvná plazma a predstavuje asi 4-5% telesnej hmotnosti.

Intersticiálnu tekutinu (IST) (tiež tkanivový mok), ktorá tvorí 15% telesnej hmotnosti.

Transcelulárnu tekutinu (TCT), ktorá sa nachádza v serózných dutinách a za fyziologických okolností nepredstavuje viac ako 1% telesnej hmotnosti.

## ECT

Hlavné kompartmenty, t.j. tkanivový mok a krvnú plazmu oddeľuje vysoko priepustná kapilárna membrána pre malé molekuly, a preto zloženie IVT a IST je veľmi podobné až na množstvo bielkovín. Hlavným katiónom je sodík a hlavnými aniónmi chlór a hydrogénuhličitan. Makromolekuly bielkovín sú nabité negatívne a to spôsobuje malé zvýšenie v koncentrácii katiónov v plazme oproti tkanivovému moku (asi o 2% - anióny bielkovín priťahujú sodík a ďalšie katióny). Naopak v tkanivovom moku je trochu vyššia koncentrácia aniónov (bielkoviny odpudzujú chlór a ďalšie anióny).

## ICT

Od ECT je oddelená semipermeabilnou plazmatickou membránou. Jej „polopriepustnosť“ spolu s existenciou aktívnych transportérov vedie k značným rozdielom v zložení medzi ECT a ICT. Hlavnými katiónmi sú draslík a magnézium a hlavnými aniónmi sú fosfáty, sulfáty a organické anióny. Plazmatická membrána je priepustná pre vodu a relatívne nepriepustná pre ióny, pričom permeabilita sa líši pre jednotlivé ióny (pre draslík je 50-100-krát vyššia ako pre sodík a v prípade vzrušivých membrán (myokard, svaly, neuróny) sa v závislosti od stimulácie mení v čase. Pre organické fosfáty a anióny bielkovín je za fyziologických podmienok nepriepustná.

## Bilancia telesnej vody a solí

Stabilita telesných tekutín je zaistená vďaka schopnosti organizmu udržiavať rovnováhu medzi príjmom a vylučovaním vody a iónov v čase.

Príjem vody

1. **Voda obsiahnutá v tekutinách a potravinách** prijímaná prostredníctvom gastrointestinálneho traktu – 2,0 – 2,5 l/deň.

2. **Metabolická voda** vznikajúca v priebehu chemických reakcií – asi 0,3 l/deň

### Vylučovanie vody

3. **Vylučovanie moču** je najvýznamnejšou stratou vody počas telesného pokoja – 1,5 – 2,0 l/deň.
4. **Stolicou** sa stráca normálne zanedbateľné množstvo – 0,1 l/deň.
5. **Normálne ventilujúci** dospelý jedinec vydychuje asi 0,3-0,4 l/deň.
6. Z **kože** sa jednoduchým odparovaním (nezávislé na činnosti potných žliaz) stráca taktiež 0,3-0,4 l/deň. Celkové straty evaporáciou vody z kože a dýchacieho traktu predstavujú asi 0,7 l/deň – tzv. **perspiratio insensibilis**.
7. **Perspiratio sensibilis** je naproti tomu aktívny proces vylučovania potu potnými žľazami a pri bežnej teplote miestnosti predstavuje asi 0,1-0,2 l/deň.

### Príjem a vylučovanie solí

**Soľ prijímame** podobne ako vodu perorálne v jedle a tekutinách. Soľ ľudský organizmus metabolicky nevyrába. Soli sa vylučujú močom, stolicou a potom. Pre stabilitu telesných tekutín postačuje denný príjem 0,5 g, avšak bežne je príjem 10-15 g/deň, čo je nadbytočný príjem.

### Vylučovanie vody a iónov obličkami

**Obličky predstavujú hlavnú cestu vylučovania vody a iónov z organizmu a súčasne sú hlavným regulačným orgánom homeostázy telesných tekutín.**

**Glomeruly.** Voda, ióny a malé nepolárne molekuly voľne difundujú cez glomerulárnu membránu na základe filtračného tlaku. Normálna glomerulárna filtrácia (GF) je **2 ml/s**, t.j. 170-180 l ultrafiltrátu denne.

**Tubuly.** Späť sa resorbuje 99% vody. Zdravé obličky sú však schopné v závislosti na meniacich sa potrebách organizmu vytvoriť menej ako 0,5 l hypertonického definitívneho moču

za deň, alebo naopak vylúčiť až 18 l hypotonického moču za deň. Osmolarita moču môže dosiahnuť rozpätie od 50 do 1200 mosmol/l.

Proximálny tubulus je dobre priepustný pre vodu aj pre ióny. Resorpcia vody je pasívna na základe transtubulárneho osmotického gradientu, ktorý vytvára aktívna resorpcia sodíka a ďalších iónov a solútov. Zvýšený hydrostatický tlak v peritubulárnych priestoroch vyvolá zmenu Starlingových kapilárnych síl a dochádza k prestupu tekutiny do peritubulárnych kapilár. Resorpcia vody iónov a solútov je proporcionálna (izoosmolárna) a predstavuje približne 70% objemu glomerulárneho filtrátu.

**Henleho kľučka.** Tenká zostupná časť je priepustná pre vodu (rezorpcia asi 15% GF) ale nie je priepustná pre ióny. Ide o pasívnu resorpciu na základe hyperosmolarity drene vytvorenej protiprúdovým multiplikačným mechanizmom. Vzostupná časť kľučky je nepriepustná pre vodu a dochádza tu k aktívnej resorpcii sodíka a chlóru (Na-K-Cl-kotransport). Na vrchole Henleho kľučky (papila) je osmolarita 1200 mosmol/l. Spätná resorpcia iónov v vzostupnej časti dosahuje 20% z celkového obsiahnutého v GF. Tekutina opúšťajúca Henleho kľučku je hypoosmolárna.

**Distálny tubulus.** Stočená časť je nepriepustná pre vodu, soľ sa aktívne resorbuje Na-Cl-kotransportom. V koncovej časť distálneho tubulu sa voda a soľ môže a nemusí resorbovať, tento proces je pod hormonálnou kontrolou (viď nižšie). Obvyklá resorpcia je asi 5%. Tekutina opúšťajúca distálny tubulus ostáva hypoosmolárna.

**Zberací kanálik.** Zodpovedá za finálnu úpravu množstva moču podľa potrieb organizmu. Spätná resorpcia vody je pod kontrolou ADH, ktorý otvára vodné kanály – aquaporíny. Na základe osmotického gradientu medzi interstíciom v dreni a osmolaritou tubulárnej tekutiny v zberacom kanáliku voda prechádza do interstícia. Prevažne kortikálna časť je pod kontrolou aldosterónu, kde sa stimuluje spätná resorpcia sodíka a vylučovanie draslíka do tubulárnej tekutiny. Celkove sa resorbuje asi 4% prefiltrovaného sodíka a asi 9% prefiltrovannej vody.

O zložení finálneho moču rozhodujú finálne časti nefrónu, pričom sú oddelené regulácia exkrécie vody od regulácie exkrécie iónov. Nevyhnutnou podmienkou správneho fungovania obličiek je dostatočný prietok krvi, asi 20-25% minútového srdcového výdaja. Obličky okrem toho majú výraznú schopnosť autoregulácie svojho prietoku krvi. Najlepšie je prekrvená kôra (90% prietoku).

## Osmotické sily, celková a efektívna osmolarita

Voda je elektroneutrálna molekula a voľne prechádza biologickými membránami. **Hnacou silou presunu vody medzi ECT a ICT je OSMOTICKÝ GRADIENT.** Podstatou osmotických síl je rozdiel v látkovej koncentrácii **osmoticky aktívnych častíc** v danom priestore oproti priestoru susednému. Výsledkom je **osmotický tlak**, ktorý ženie vodu do priestoru s vyššou koncentráciou osmoticky aktívnych častíc. Ak sa zvýši koncentrácia osmoticky aktívnych častíc v ECT, potom voda rýchlo difunduje z buniek a ich objem sa zmenšuje.

**Osmotické sily závisia iba na počte častíc** v danom kompartmente, nezávisia od iných vlastností (náboj, veľkosť). Napr. osmolarita 1 litra roztoku 1 mol glukózy je 1 osmol/l, osmolarita 1 litra roztoku 1 mol NaCl je 2 osmol/l. Z toho vyplýva, že hlavnými osmoticky aktívnymi časticami sú ióny sodíka a chlóru. Naopak bielkoviny, ktoré majú oproti iónom vysokú hmotnostnú koncentráciu predstavujú v plazme osmolaritu len 1 mosmol/l.

**Celková osmolarita** je daná súčtom látkových koncentrácií všetkých rozpustených solútov v telesnej tekutine. **Efektívna osmolarita** je však tá časť celkovej osmolarity, ktoré spôsobuje presuny vody medzi jednotlivými kompartmentmi. Je podmienená tými iónmi alebo solútmí, ktoré ťažko prechádzajú biologickými membránami. **Príkladom efektívneho solútu je sodík**, ktorý dominuje v ECT a len minimálne prechádza do ICT. Pri hypernatrémii prestupuje voda z buniek do ECT a naopak. Neefektívne solúty sú tie, ktoré síce môžu zvyšovať celkovú osmolaritu, ale pretože ľahko prechádzajú biologickými membránami sa ich koncentrácia medzi ECT a ICT vyrovnáva, napr. močovina. Zvláštne postavenie má glukóza. Normálne pri postprandiálnej hyperglykémii pod vplyvom inzulínu a vďaka glukózovému transportéru sa rýchle presúva do buniek a chová sa ako neefektívny solút. Iná situácia je pri DM, kedy vstupuje do buniek ťažko a stáva sa solútom efektívnym, čím prispieva k hyperosmolarite plazmy.

**Celková osmolarita plazmy** je normálne  $290 \pm 10$  mosmol/l. Percentuálny podiel jednotlivých osmoticky aktívnych častíc je nasledovný:

1. Ióny 96%
2. Glukóza a urea 3%
3. Aminokyseliny a proteíny 1%

Rozhodujúcimi sú **IÓNY** a hlavne sodík a chlór – zodpovedajú za  $\frac{3}{4}$  celkovej osmolarity. Najbežnejšie používané výpočty osmolarity plazmy v mosmol/l:

$$2 \times \text{Na} + \text{glukóza} + \text{urea (v mmol/l)}$$

$$2 \times (\text{Na} + \text{K}) + 5$$

Osmolarita plazmy pod 280 mosmol/l znamená **hypoosmolárny stav** a voda sa presúva do buniek a objem ICT sa zväčšuje. Jej zvýšenie nad 300 mosmol/l vedie k **hyperosmolárnej poruche** a objem ICT sa zmenšuje. Ak sa zmení objem telesných tekutín bez zmeny omolarity. Potom ide o **izoosmolárnu poruchu** a objem ICT sa nemení.

### Kontrolovanie stavu telesných tekutín

**Efektívna osmolarita.** Jej zmeny monitorujú **osmoreceptory**. Mechanizmus registrovania zmeny vyplýva zo zmeny ich objemu. Centrálné osmoreceptory sa nachádzajú v hypotalame. Periférne osmoreceptory sa nachádzajú v pečeni a sú dôležité v monitorovaní osmolarity v portálnej cirkulácii a tým v predchádzaní výkyvov osmolarity ECT po prijímaní tekutín a potravy, kedy ešte nemôže dôjsť ku stimulácii centrálnych osmoreceptorov.

**Efektívny cirkulujúci objem.** Je to tá časť celkového objemu ECT, ktorá zaisťuje náležitú perfúziu tkanív a tak dostačujúca pre ich metabolické požiadavky. Za fyziologických okolností závisí od objemu krvi v cirkulácii a na srdcovom výdaji a arteriálnom tlaku. Na rozdiel od efektívnej osmolarity nemáme volumoreceptory, ktoré by priamo merali objem telesných tekutín alebo absolútnu náplň riečiska. Máme iba **baroreceptory**, ktoré monitorujú relatívnu náplň riečiska, t.j. pomer objemu náplne ku kapacite riečiska t.j. krvný tlak – reagujú na tlakom indukovanú zmenu napätia steny orgánu, v ktorom sú uložené. **Vysokotlakové baroreceptory** menia aktivitu sympatika. **Nízkotlakové baroreceptory** monitorujú centrálny žilový tlak. Ďalšie baroreceptory sa nachádzajú v kľúčovom orgáne objemovej rovnováhy, v obličkách. Sú to **juxtaglomerulárne bunky vas afferens**. Na zmenu renálneho perfúzneho tlaku odpovedajú a) zmenou sekrécie renínu a b) myogénny reflexom ktorým sa mení tonus vas afferens a tým aj GFR. Ďalšou možnosťou monitorovania sú **chemoreceptory v macula densa**. Sú citlivé na množstvo sodíka a chlórú v tubulárnej tekutine na začiatku distálneho tubulu. Odpoveďou je a) zmena sekrécie renínu a b) zmena tonusu vas afferens prostredníctvom tubuloglomerulárnej spätnej väzby, čím sa vyrovnávajú oscilácie v GFR.

## Regulácia efektívnej osmolarity

### Antidiuretický hormón (ADH)

ADH alebo **vazopresín** syntetizovaný v hypotalame a skladovaný v neurohypofýze. Prostredníctvom  $V_1$  receptorov v odporových cievach zvyšuje intracelulárnu koncentráciu vápnika a spôsobuje **vazokonstrikcia**. V tubulárnych bunkách koncovej časti distálneho tubulu a v zberacích kanálikoch prostredníctvom  $V_2$  receptorov aktivuje aquaporíny, čím zvyšuje permeabilitu buniek pre vodu. Voda sa vplyvom osmotického gradientu presúva do hypertonickej drene obličiek. Výsledkom je malý objem (až pod 0,5 l/deň) hyperosmolárneho moču (1200-1400 mosmol/l). Proces sa nazýva **antidiuréza**.

**Hlavným podnetom pre sekréciu ADH je ZVÝŠENIE EFEKTÍVNEJ OSMOLARITY.**

Osmotický prah od ktorého sa začína vylučovanie ADH je u zdravého jedinca 280 mosmol/l.

**Druhým fyziologickým podnetom pre sekréciu ADH je ZNÍŽENIE EFEKTÍVNEHO**

**OBJEMU.** Zníženie o 5-10% je podnetom. Sekréciu zvyšujú aj bolesť, stres, hypoxia, hypoglykémia. Sekréciu znižujú etanol, glukokortikoidy, pokles teploty. Ak ADH nie je prítomný, zberacie kanáliky nie sú priepustné pre vodu a vytvára sa veľké množstvo (až 20 l/deň) hypotonického moču (50-100 mosmol/l). Hovoríme o **vodnej diuréze**.

**Sekrécia a účinnosť ADH** je nevyhnutnou podmienkou **koncentračnej schopnosti obličiek**.

Táto ďalej závisí na **hypertonicite drene obličiek**, ktorá je daná:

1. aktívnou resorpciou sodíka v vzostupnej hrubej časti Henleho kľučky,
2. protiprúdovým usporiadaním Henleho kľučiek a vasa recta,
3. malým prietokom krvi dreňou obličiek (len 10% celkového prietoku obličkami), tak aby nedošlo k odplavovaniu solútov z drene,
4. recirkuláciou močoviny medzi nefrónom a interstíciom.

**Močovina** vstupuje do tubulárnej tekutiny glomerulárnou filtráciou. Väčšia časť nefrónu je pre močovinu slabo priepustná, takže resorpciou voda sa jej koncentrácia v priebehu nefrónu zvyšuje. ADH zvyšuje permeabilitu zberacieho kanáliku aj pre močovinu a táto prechádza do drene po osmotickom gradiente. Časť močoviny spätne difunduje do tenkej časti Henleho kľučky, ale tým sa opäť dostáva cez zberací kanálik späť do drene. Výsledkom je „uväznenie“, recirkulácia močoviny v dreni obličiek.

## Pocit smädu

Je druhým homeostatickým mechanizmom korigujúcim vzostup efektívnej osmolarity. Centrum je uložené v prednom hypotalame, ale je oddelené od centier osmorecepce. **Hlavným podnetom pre stimuláciu smädu je ZVÝŠENIE EFEKTÍVNEJ OSMOLARITY.** Silný pocit smädu vyvoláva už vzostup natrémie o 2-3%. Osmotický prah pre pociťovanie smädu je medzi 290-295 mosmol/l. Podobne ako pre ADH druhým stimulom je **pokles efektívneho objemu**, ale tento musí klesnúť o 15-20%. Smäd podporuje aj angiotenzín II, naopak ho tlmí rozpätie žalúdka.

## Regulácia efektívneho objemu

Korigovanie výchyliek efektívneho objemu možno dosiahnuť v podstate dvomi spôsobmi:

1. **Zmenou kapacity riečiska** prostredníctvom vazokonstrikcie alebo vazodilatácie. Patria tu „poplachové“ reflexy spojené s baroreceptormi, sympatikom a katecholamínmi. Tieto **odpovedajú rýchlo na vzniknutú zmenu, ale ich účinnosť je obmedzená**, pretože sa postupne adaptujú na novú zmenu efektívneho volumu a krvného tlaku.
2. **Zmenou náplne riečiska** presunom tekutiny medzi intra- a extravazálnym priestorom alebo znížením/zvýšením diurézy. Prvý mechanizmus súvisí so zmenou Starlingových kapilárnych síl. Druhý vyplýva z viacerých regulačných obvodov týkajúcich sa funkcie obličiek. Patrí sem systém renín-angiotenzín II-aldosterón, atriálny natriuretický faktor (ANF), urodilatín a tiež ADH. Z časového hľadiska je **účinnok týchto systémov stredne až dlhodobo pôsobiaci**, t.j. nástup je pomalší, ale zdravé obličky regulujú efektívny objem a tým aj krvný tlak s vysokou presnosťou. Do tejto skupiny patrí aj mechanizmus, ktorý rýchlo reaguje na zmeny efektívneho objemu zmenou perfúzneho tlaku v obličkách – **tlaková diuréza**.

## Zvýšenie efektívneho objemu

**Neurohumorálne systémy** reagujú na pokles efektívneho objemu buď znížením kapacity riečiska alebo zvyšujú jeho náplň:

**1) Sympatikus a katecholamíny** udržiavajú perfúziu vitálnych tkanív aj na úkor iných orgánov – tzv. **centralizácia objemu**. Tento systém je nadstavený nad systém lokálnej autoregulácie perfúzie na základe metabolických potrieb. Okrem toho sympatikus má aj účinky pozitívne chronotropné a inotropné, čím sa **zvyšuje minútový srdcový výdaj**. Tento možno však udržiavať



len na základe zvýšeného žilového návratu, ktorý je práve daný „periférnym“ účinkom sympatika na cievy. **Renálne účinky sympatika** majú základ vo zvýšenej spätnej resorpcii sodíka v celom priebehu nefrónu:

- a) zvýšením sekrécie renínu v juxtaglomerulárnom aparáte  $\beta_1$  receptormi,
- b) vazokonstrikciou vas afferens  $\alpha_1$  receptormi sa znižuje GFR,
- c) priamym zvýšením reabsorpcie sodíka tubulárnymi bunkami prostredníctvom  $\alpha_2$  receptorov.

2) **Podnety pre zvýšenú tvorbu renínu** sú tri: a) znížený prívod NaCl tubulárnou tekutinou do macula densa pri znížení GFR, b) zvýšená aktivita sympatika cez  $\beta_1$  receptory, c) pokles perfúzneho tlaku v obličkách; juxtaglomerulárne bunky patria medzi baroreceptory. Tvorba **angiotenzínu II** prebieha jednak na systémovej úrovni (prevažne v pľúcach prítomnosťou ACE) ale aj na úrovni obličiek – v endotelových bunkách renálnych ciev, pričom obličková koncentrácia je asi 1000x vyššia ako v systémovej cirkulácii. Angiotenzín II má tieto účinky:

- a. všeobecná vazokonstrikcia arteriol a vén,
- b. zvyšuje resorpciu sodíka v proximálnom tubule,
- c. zvyšuje tvorbu aldosterónu a tým zvyšuje resorpciu sodíka v koncovej časti nefrónu,
- d. zvyšuje odpor vas efferens, čím stabilizuje GFR pri hypoperfúzii obličiek,
- e. stimuluje pocit smädu,
- f. stimuluje aktivitu sympatika,
- g. zvyšuje sekréciu ADH.

Súhrnne, **R-A-S** aktivovaný poklesom efektívneho objemu vedie vazokonstrikciou ku zníženiu kapacity cirkulácie a retenciou soli a vody ku zvýšenému objemu ECT a tým k normalizácii efektívneho objemu.

3) Najvýznamnejším podnetom pre tvorbu a sekréciu **aldosterónu** je **hyperkalémia** a **angiotenzín II**. Aldosterón zvyšuje spätnú resorpciu sodíka a súčasne exkréciu draslíka v distálnom nefróne:

- h. zvyšuje kapacitu sodikovo-draslíkovej ATP-ázy v bazolaterálnej membráne,

- i. zvyšuje permeabilitu apikálnej membrány pre sodík (zvyšuje počet Na kanálov); zvýšená resorpcia sodíka je hnacou silou zvýšenej sekrécie draslíka.

### **Zníženie efektívneho objemu**

**Neurohumorálne systémy** reagujú na vzostup efektívneho objemu nad normu buď zvýšením kapacity riečiska alebo znižujú jeho náplň:

**1) Útlm aktivity sympatika** nastáva reflexne po aktivovaní baroreceptorov. Dochádza k zníženiu tonusu hladkej svaloviny ciev a tým aj periférneho odporu a k zvýšeniu kapacity riečiska. Súčasne sa aktivuje parasympatikus, ktorý negatívnym inotropným a chronotropným účinkom znižuje minútový srdcový výdaj.

**2) Tlaková diuréza – natriuréza** predstavuje rozhodujúci fyziologický mechanizmus regulácie efektívneho objemu a tým krvného tlaku. Obličky udržiavajú krvný tlak prispôbením objemu krvi v cirkulácii kapacite krvného riečiska. K nárastu natriúrey a diúrey dochádza za 30-60 sekúnd aj napriek tomu, že prietok krvi glomerulárnym systémom je udržiavaný na konštantnej úrovni autoreguláciou. Presný mechanizmus tlakovej diúrey nie je známy. Za hlavného kandidáta sa považuje oxid dusnatý, ktorý parakrinným spôsobom inhibuje spätnú resorpciu sodíka tubulárnymi bunkami. Pokiaľ v organizme dôjde k poruche rovnováhy príjmu a výdaja vody a soli, bude krvný tlak „obetovaný“ na normalizáciu bilancie, pretože nerovnováha príjmu a výdaja tekutín vedie rýchle k smrti organizmu.

**3) ANF** sa tvorí pri zvýšenom napätí steny srdcových predsiení pri zvýšenom efektívnom cirkulujúcom objeme. Mechanizmy zvýšeného vylučovania sodíka a vody:

- a. dilatácia vas afferens a konstriktória vas efferens zvyšuje GFR,
- b. zníženie resorpcie sodíka a vody v distálnom tubule a kortikálnej časti zberacieho kanálíka,
- c. zníženie sekrécie renínu a aldosterónu,
- d. zvýšenie prietoku krvi cez vasa recta, čím klesá tubulárna resorpcia tekutín.

**4) Prodiuretiky** pôsobia v obličkách aj **dopamín a urodilatin**.

## Záverom:

1. Hlavným ECT iónom je **sodík**. Určuje objem ECT, pretože voda sa bez soli v organizme „neudrží“. Pomer medzi iónmi (hlavne sodík) a solútmi na jednej strane a množstvom vody na druhej určuje **celkovú osmolaritu ECT**.
2. Hlavným ICT iónom je draslík, ale zmeny objemu ICT sú prakticky vždy sekundárnym následkom zmeny osmolarity v ECT, tzn. **plazmatická koncentrácia sodíka určuje aj objem buniek**, pretože sodík je osmoticky aktívny ión, ktorý minimálne prestupuje cez biologické membrány a nemôže dôjsť k vyrovnaniu jeho koncentrácií pokiaľ sa v ECT zmení jeho hladina.
3. Homeostázu telesných tekutín zabezpečuje celý rad regulačných okruhov. Ako vstupné veličiny figurujú **efektívna osmolarita a efektívny objem**.
4. **Regulácia efektívne osmolarity** sa deje zmenou príjmu vody a zmenou vylučovania vody v obličkách. Základné mechanizmy sú **ADH** a **smäd**.
5. **Regulácia efektívneho objemu** sa akútne deje hlavne zmenou kapacity riečiska, dlhodobo potom prispôbením náplne riečiska. Nástrojmi regulácie sú **tlaková diuréza, katecholamíny, sympatikus, R-A-S, aldosterón, ANF** a ďalšie.
6. Kľúčovým orgánom, ktorý jediný z dlhodobého hľadiska je schopný zaistiť vyrovnanú bilanciu telesných tekutín sú **obličky**.

## PORUCHY TELESNÝCH TEKUTÍN

Základné delenie porúch telových tekutín závisí od toho či:

- a) Straty alebo hromadenie vody a elektrolytov v organizme sú vzájomne proporcionálne. V takom prípade ide o **poruchy objemu telových tekutín**. Pri proporcionálnej strate vody a elektrolytov sa nemení osmolalita, a preto sa znižuje len objem ECT, čo sa klinicky veľmi rýchlo prejaví v znížení IVT (**hypovolémia**). Proportionálne hromadenie vody a elektrolytov taktiež nemení osmolalitu a zväčšuje sa len objem ECT (**systémové edémy**).
- b) Strata alebo hromadenie vody prevažuje nad stratou alebo hromadením elektrolytov (platí to aj naopak). V takýchto prípadoch ide o **poruchy osmolality telových tekutín**. Väčšia strata vody ako elektrolytov znamená **zvýšenie koncentrácia sodíka v ECT** a hyperosmolalitu ECT. Voda prúdi z ICT do ECT a v konečnom dôsledku sa

stráca tekutina zo všetkých kompartmentov CTT (**dehydratácia**). Jednoduchšie povedané, dehydratácia je stav, kedy sa z organizmu stráca hlavne voda. Je potrebné upozorniť, že termín dehydratácia sa v praxi a literatúre často používa voľnejšie pre všetky typy strát tekutiny. Väčšie hromadenie vody ako elektrolytov vedie k **zníženiu koncentrácie sodíka v ECT** a hypoosmolalite ECT. Voda prúdi do buniek a dochádza k **intracelulárnemu edému**.

- c) Objem a osmolalita TT sa nemenia, ale významne sa menia koncentrácie iónov, ktoré sa minimálne zúčastňujú na celkovej osmolalite ECT. V tomto prípade hovoríme o **poruche zloženia telových tekutín**. Týka sa to strát alebo hromadenia draslíka, kalcia, magnézia a fosfátov v ETC.

Toto striktné delenie je samozrejme z didaktického hľadiska, v klinických podmienkach sa tieto poruchy často kombinujú.

## DEHYDRATÁCIA A HYPOVOLEMICKÉ STAVY

### Dehydratácia

Je definovaná ako znížený objem celkovej telesnej tekutiny (CTT). Primárne sa znižuje objem ECT, zatiaľ čo objem buniek (ICT) môže byť zmenšený, alebo sa nemení, dokonca sa môže zväčšiť. Zmeny objemu ICT sú sekundárne a vznikajú len vtedy, pokiaľ je prítomný osmotický gradient medzi bunkami a ich okolím.

*(V rôznych učebniciach sa používajú rôzne označenia pre zníženie objemu CTT. Niektorí autori uprednostňujú delenie porúch objemu CTT na hypohydratáciu a hyperhydratáciu. Často sa nerozlišuje medzi dehydratáciou a hypovolémiou. Z klinického hľadiska sa však rozlišuje dehydratácia a hypovolémia. Dehydratácia najčastejšie predstavuje hyperosmolárnu hypohydratáciu, zatiaľ čo hypovolémia isoosmolárnu hypohydratáciu).*

Všeobecná etiopatogenéza

Dehydratácia vzniká ako následok **negatívnej bilancie telesných tekutín**, straty prevažujú nad príjmom:

1. znížený príjem tekutín do organizmu
2. zvýšené straty tekutín z organizmu (renálne alebo extrarenálne)
3. kombinácia zníženého príjmu a zvýšených strát tekutín.

Ióny a solúty (na prvom mieste sodík a jeho aniónoví súputníci) sú zodpovedné „zadržiavanie“ vody v organizme. Z tohto dôvodu **k dehydratácii vedie negatívna bilancia sodíka, na rozdiel od negatívnej bilancie čistej vody, ktorá za predpokladu, že je zachovaná sekrécia a účinnosť ADH a vnímanie pocitu smädu, k dehydratácii nevedie.** Dehydratácia vo väčšine klinických prípadov vzniká následkom negatívnej bilancie soli a vody súčasne. Na vzájomnom pomere vody a soli potom závisí výsledná osmolarita vnútorného prostredia. Na základe toho rozlišujeme tri základné typy dehydratácie

- **izoosmolárna dehydratácia**
- **hyperosmolárna dehydratácia**
- **hypoosmolárna dehydratácia**

### **Izoosmolárna dehydratácia**

Osmolarita ECT a ICT je rovnaká, t.j. **neexistuje osmotický gradient** pre presun vody medzi ECT a ICT. Na jednej strane je to výhodné pre udržiavanie bunkového objemu a preto, že spočiatku nevznikajú poruchy CNS. Na druhej strane ale izoosmolarita neumožňuje kompenzovať zníženie objemu ECT presunom vody z ICT a to vedie k rýchlemu rozvoju **hemodynamických príznakov** tohto typu dehydratácie (často v klinických podmienkach označované ako hypovolémia = znížený objem IVT). Pri značnom poklese efektívneho cirkulačného objemu nakoniec aj napriek centralizácii obehu dochádza k hypoperfúzií mozgu s neurologickou symptomatológiou a finálne k rozvoju **hypovolemického šoku**.

Príčiny straty izoosmolárnej tekutiny:

1. **Krvácanie.** Môže ísť o vonkajšie krvácanie po úrazoch alebo o vnútorné krvácanie (tupé poranenie brucha, pažerákové varixy, vredová choroba), kedy je diagnostika a odhad straty krvi sťažený. Strata krvi znamená nielen efektívnu hypovolémiu ale aj zníženie transportnej kapacity pre kyslík. Oba mechanizmy sa zúčastňujú na rozvoji šokového stavu.
2. **Straty kožou – popáleniny.** Riziko rozvoja popáleninového šoku je dané veľkosťou popálenej plochy. Patomechanizmy: (1) objemová strata plazmy presakujúca popálenou plochou z ECT na povrch kože, (2) bolesť a (3) zníženie onkotického tlaku pre stratu plazmatických bielkovín popálenou plochou.

3. **Straty z GIT-u.** hnačka alebo zvracanie vedú skôr k hyperosmolárnej dehydratácii (trávacie šťavy sú obyčajne hypoosmolárne), avšak pri ťažkých hnačkách alebo značnom vracaní vzniká izoosmolárna porucha. Súčasne je prítomná hypokalémia a porucha acido-bázickej rovnováhy. K takémuto stavu môže dôjsť aj cez pooperačné dreny a črevné fistuly.
4. **Straty tekutiny z tretieho priestoru.** Iatrogénne môžeme navodiť izoosmolárnu dehydratáciu náhlým vypustením väčšieho množstva ascitickej tekutiny. Dôjde k poruche rovnováhy Starlingových síl a z obehu sa rýchlo filtruje tekutina do brušnej dutiny.
5. **Renálne straty izotonického tekutiny.** Polyurické stavy rôznej etiológie môžu vyvolať izoosmolárnu dehydratáciu: neoligurické akútne renálne zlyhanie, polyurická fáza akútneho renálneho zlyhania, postobštrukčné stavy. Pri tomto je potrebné počítať s premenlivosťou vylučovaného pomeru sodíka a vody, normonatremická dehydratácia môže prejsť do hyponatremickej dehydratácie. Diuretiká, ktoré blokujú Na-K-Cl-kotransport v hrubej časti vzostupného ramienka Henleho kľučky, zablokujú resorpciu sodíka a chlór, čím sa naruší koncentračná schopnosť obličiek. Výsledkom je masívna diuréza s viac menej proporcionálnou stratou vody a soli.

### Hyperosmolárna dehydratácia

Je to dehydratácia so zvýšenou osmolaritou vnútorného prostredia, osmolarita ECT je vyššia ako ICT. Voda sa pohybuje von z buniek a objem ICT sa znižuje. Takto sa čiastočne koriguje úbytok objemu ECT, ale kombinácia hyperosmolarity a hypovolémie vedie k intenzívnemu pocitu smädu a k rozvoju príznakov, ktoré sú dané exsikáciou mozgových buniek. Všeobecné príčiny sú: nedostatočný príjem vody, strata hypoosmolárnej tekutiny (stráca sa viac vody ako iónov a solútov). Podľa hladiny plazmatického Sodíka rozoznávame hypernatremickú hyperosmolárnu dehydratáciu a non-hypernatremickú (hyperosmolaritu vytvára nejaký solút).

Príčiny straty hypoosmolárnej tekutiny

1. **Nedostatočný príjem vody:** a) pacient má smäd, ale nemá prístup k vode (malé deti, imobilný pacient, prehĺtacie ťažkosti), b) znížený pocit smädu u starých jedincov, c) pacient smäd nepociťuje (lézie v hypotalame, bezvedomie).

2. **Straty z GIT-u.** Infekčná hnačka s ľahším priebehom vedie k strate hypotonickej tekutiny. Podobne je to aj pri osmotickej hnačke (deficit laktázy).
3. **Straty kožou a respiráciou.** Perspiráciou insensibilis ako aj zvýšené potenie pri horúčke. Z dýchacích ciest sa môže zvýšene strácať voda pri tachypnoe.
4. **Osmotická diuréza** vzniká pri dvoch situáciách:
  - a. **Zvýšená glomerulárna filtrácia osmoticky efektívneho solútu.** Tento faktor v tubuloch viaže na seba vodu a zrýchľuje prietok tubulárnej tekutiny v distálnom nefróne čím sa znižuje spätná rezorpcia sodíka a vody. Typickým predstaviteľom je diabetická ketoacidóza, kde osmoticky efektívnym solútom je glukóza a ketolátky. Hyperosmolarita plazmy je spojená s hyponatrémiou, pretože voda prúdi z buniek von.
  - b. **Porucha spätnej resorpcie fyziologických solútov v tubuloch.** Je následkom štrukturálneho poškodenia tubulov, napr. ischémiou obličiek, toxickým poškodením tubulov.
  - c. **Vodná diuréza.** Ku strate „čistej“ vody obličkami dochádza pri poruche koncentračnej schopnosti obličiek, kedy je porušená resorpcia vody v distálnom nefróne. Typickým príkladom je diabetes insipidus, buď zníženou sekréciou ADH (centrálny DI), alebo jeho zníženou účinnosťou (nefrogénny DI). Príznakom obidvoch typov je polyúria a ak sa nekompenzuje príjmom vody vzniká dehydratácia.

### Hypoosmolárna dehydratácia

Je to dehydratácia so zníženou osmolaritou vnútorného prostredia, ktorá je vždy spojená s **hyponatrémiou**. Osmolarita ECT je nižšia ako ICT a voda vstupuje do buniek. Tento presun jednak prehľbuje stratu objemu ECT s manifestáciou hemodynamických príznakov ale súčasne edém buniek má nepriaznivý vplyv na funkciu CNS.

Príčiny sú renálne straty hypertonickej tekutiny:

1. **Diuretiká**, ktoré priamo inhibujú spätnú resorpciu soli v priebehu tubulov. Sú to najmä tie, ktoré inhibujú Na-Cl-transportér v stočenej časti distálneho tubulu.
2. **Zápal obličiek spojený so stratami soli.**

3. **Deficit mineralokortikoidov.** Znížená sekrécia alebo znížený účinok aldosterónu ako primárny hypokortikalizmus.
4. Často vzniká **druhotným vývojom z dehydratácie izo- alebo hyperosmolárnej vtedy**, ak sú straty vody a solútov hradené iba vodou.

### **Symptómy a príznaky dehydratácie**

**Hemodynamické.** Tachykardia, hypotenzia, sklon k ortostatickej synkope, znížená náplň krčných žíl, finálne sa vyvíja šokový stav a tiež poruchy vedomia.

**Kožné a slizničné.** Suchosť s ústach, povlečený jazyk, bledá koža, znížený turgor kože, spomalený kapilárny návrat, zvýšenie teploty z dôvodu zníženého potenia.

**Nervové.** Hyperosmolárny a hypoosmolárny typ dehydratácie vedie ku zmenám objemu mozgových buniek. Nepokoj, zmätenosť, nauzea, zvracanie, bolesti hlavy, apatia, somnolencia, kŕče, kóma. Nervové bunky sú schopné sa na vzniknutú poruchu osmolarity adaptovať zmenou svojej intracelulárnej osmolarity. Podstatou je zmena obsahu iónov a solútov. Významná je zmena obsahu hlavných iónov, najmä draslíka, mení sa aj obsah malých organických molekúl (glutamát, glutamín, keratín, taurín, inozitol a ďalšie). Kľúčovým faktorom tejto adaptácie je čas. Pri rýchlo sa vyvíjajúcej poruche osmolarity ECT je táto adaptácia neúčinná, pri chronickej poruche môže mať až 100% účinnosť.

**Obličkové.** Závisia od príčin vzniku dehydratácie.

1. **Extrarenálne príčiny.** Ak sú obličky zdravé, kompenzujú dehydratáciu zadržovaním tekutín:
  - a. Oligúria (objem moču menej ako 0,5 l/deň),
  - b. Hypertonický moč – obvykle nad 700 mosmol/l,
  - c. Centralizácia obehu môže viesť k ischémií obličiek, pri výraznej dehydratácii sa rozvíja prerenálne akútne zlyhanie obličiek - vzostup hladiny močoviny a kreatininu v plazme.
2. **Renálna príčina dehydratácie.** Postihnutie obličiek alebo regulačných mechanizmov:
  - a. **Polyúria,**
  - b. **Osmolarita moču závisí od toho, či ide o vodnú alebo osmotickú diurézu**



## EDÉMY A ICH PATOGENÉZA

### Mikrocirkulácia

Po stránke funkčnej zabezpečuje metabolické nároky jednotlivých tkanív (zníženie  $pO_2$ , zvýšenie  $pCO_2$  a zníženie pH spôsobuje **arteriolodilatáciu**, opačné zmeny **arteriolokonstrikciu**) a pomáha udržiavať dostatočný perfúzny tlak v celej cirkulácii.

### Výmena tekutiny medzi krvou a interstíciom

**Kapilárna membrána** predstavuje hranicu medzi IVT a IST. V IVT je veľké množstvo bielkovín v porovnaní s tkanivovým mokom. Výmena malých molekúl sa deje prostredníctvom pórov a transcelulárne dvomi mechanizmami:

1. **Difúzia** je presun po koncentračnom gradiente, prebieha po celej dĺžke kapiláry obidvoma smermi – takto dochádza k „premiešavaniu“ plazmy a intesciálnej tekutiny a k vyvrovnávaniu rozdielov nutrientov, dýchacích plynov a metabolitov v rámci ECT. Po kvantitatívnej stránke sa takto presúva veľký objem látok, ale pre vlastnú tvorbu tkanivového moku je rozdujúci druhý mechanizmus.
2. **Filtrácia/rezorpcia** je proces na základe rozdielu Starlingových síl. Na arteriálnom konci mikrocirkulácie tekutina vystupuje navonok do interstícia, zatiaľ čo na venóznom konci sa vracia späť do mikrocirkulácii.

### Starlingove kapilárne sily

**Hydrostatický tlak v kapiláre** ( $P_c$ ) podporuje filtráciu. Jeho hodnota sa v priebehu kapiláry znižuje. Na arteriálnej časti dosahuje **30-35 mmHg** a na venóznom konci **10-15 mmHg**. Podstatné vplyvy sú:

- Pri arteriolokonstrikcii sa  $P_c$  znižuje, naopak arteriolodilatácia ho zvyšuje,
- Zvýšený stredný arteriálny tlak  $P_c$  zvyšuje a naopak.
- Zvýšenie žilného tlaku zvyšuje  $P_c$ .

**Hydrostatický tlak v interstíciu** ( $P_i$ ) tlačí tekutinu do kapiláry. Jeho hodnota sa fyziologicky pohybuje okolo **0 mmHg**, preto lebo väčšina prefiltrovannej tekutiny sa vracia späť do kapiláry a zbytok je odvedený lymfatickým systémom.

**Onkotický tlak v kapiláre** ( $\Pi_c$ ) „drží“ tekutinu v kapiláre. Určuje ho množstvo plazmatických bielkovín (80% zabezpečuje albumín). Je to vlastne osmotický tlak makromolekúl, ktoré sa voľne

nepresúvajú do interstícia. Hodnota je podobná aj na arteriálnom aj na venóznom konci mikrocirkulácie a je okolo **25 mmHg**.

**Onkotický tlak v interstíciu** ( $\Pi_i$ ) drží tekutinu v interstíciu. Pretože prienik plazmatických bielkovín do interstícia je minimálny a aj tie sú odvádzané lymfatickým prietokom, tento je nízky, do **5 mmHg**.

**Filtračný tok** ( $Q_f$ ) závisí od kapilárneho filtračného koeficientu ( $K_f$  - určuje permeabilitu a veľkosť plochy kapilár v danom tkanive) a od gradientu tlakov hydrostatických a onkotických.

$$Q_f = K_f \times [(P_c - P_i) - (\Pi_c - \Pi_i)]$$

Na arteriálnom konci kapiláry prevažuje gradient tlakov hydrostatických nad gradientom tlakov onkotických a tekutina prúdi do interstícia, na venóznom konci naopak prevyšuje gradient tlakov onkotických nad gradientom tlakov hydrostatických, a preto tekutina smeruje späť do kapiláry. Za normálnych okolností sa 90% filtrátu vracia späť do mikrocirkulácie a 10% sa odvádza lymfou.

### Definície a delenie edémov

Edém vzniká nahromadením tekutiny v tkanive. Edémy delíme na **lokalizované** a **generalizované** (až anasarka).

Iné delenie je podľa úlohy obličiek. Máme **primárne edémy**, pri nich sú obličky príčinou edému, pretože nie sú schopné vylúčiť dostatočné množstvo vody a soli. Pri **sekundárnych edémoch** sú obličky v poriadku. Tekutina uniká z obehu do interstícia alebo do tretích priestorov, čo vedie ku kompenzačnej odpovedi obličiek. Retinuje sa soľ a voda a „doplňuje sa“ chýbajúca IVT. Takto sa celkové množstvo ECT a CTT zvyšuje.

Ďalej edémy delíme na **intracelulárne** a **extracelulárne**.

### Patogenéza intracelulárnych edémov

Na zväčšovaní objemu buniek sa podieľajú:

1. **Hypotonická extracelulárneho priestoru** s následným prestupom vody po osmotickom gradiente do bunky. Typickou príčinou sú **hyponatremické stavy** alebo pri neadekvátne rýchlej liečbe hyperosmolárnych stavov.

2. **Deplécia intracelulárnych zásob ATP** pri útlme alebo zablokovaní energetického metabolizmu bunky, najčastejšie pri hypoxii/ischémii a hypoglykémii. Oslabením membránovej Na-K-ATP-ázy sa hromadí sodík v bunkách.
3. **Zvýšenie permeability bunkovej membrány**, napr. pri zápale vplyvom prozápalových cytokínov.

### Patogenéza extracelulárnych edémov

Základným predpokladom je porucha rovnice kapilárnej rovnováhy:

$$\text{FILTRÁCIA} > \text{REZORPCIA} + \text{ODTOK LYMFY}$$

Uplatňujú sa štyri základné mechanizmy:

- **Vzostup rozdielov kapilárnych hydrostatických tlakov**

1. **Zvýšenie  $P_c$**

- a) Arterioldilatácia – lieky, horúce prostredie
- b) Zvýšená retencia tekutín obličkami – renálne zlyhanie, hyperaldosteronizmus
- c) Zvýšenie žilného tlaku – zlyhanie srdca, flebotrombóza

2. **Zníženie  $P_i$**  – vystavenie tkanív nižšiemu atmosferického tlaku (dekompresia kabíny lietadla)

- **Pokles rozdielu onkotických tlakov**

1. **Pokles  $\Pi_c$**  (znížená koncentrácia plazmatických proteínov)

- a) Proteínová malnutícia
- b) Znížená proteosyntéza v pečeni
- c) Zvýšená spotreba bielkovín spojená so stresom – šokové stavy, multiorgánové zlyhanie, stavy s vystupňovaným katabolizmom
- d) Straty bielkovín z organizmu – popáleniny, nefrotický syndróm

2. **Zvýšenie  $\Pi_i$**  – typicky vzniká pri deštrukcii alebo rozpade tkanív (úraz, ischemia, zápal)

- **Vzostup kapilárnej permeability** – typicky sprevádza infekčné a neinfekčné zápaly, alergické reakcie, prolongovaná ischemia (únik plazmatických bielkovín do interstícia)
- **Porucha lymfatickej drenáže** – lymfedém (útlak lymfatických ciest nádorom, parazitmi, prerušenie lymfatických ciest chirurgickou liečbou nádorov).

## Literatúra:

1. Veselý O., Adamus M., Veselý J.: Patofyziologie a klinická fyziologie vnitřního prostředí. Univerzita Palackého Olomouc, 2013, 150 s.

## KAZUISTIKY

Jana Plevková

### Kazuistika 1

58 ročný muž, dlhoročný fajčiar, bol prijatý do nemocnice pre exacerbáciu chronickej bronchitídy s auskultačným nálezom svedčiacim pre pneumóniu, ktorá sa potvrdila aj na RTG hrudníka. Okrem nálezu pneumónie sa v strednom pľúcnom poli vpravo nachádza aj okrúhle suspektné zatienenie.

### Laboratórne parametre a RTG hrudníka



Na = 116 mmol/l  
K = 2,8 mmol/l  
Cl = 74 mmol/l  
močovina = 2,4 mmol/l  
kreatinín = 54  $\mu$ mol/l  
PaCO<sub>2</sub> = 6,9 kPa  
PaO<sub>2</sub> = 8,0 kPa  
pH = 7,4  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 29 mmol/l

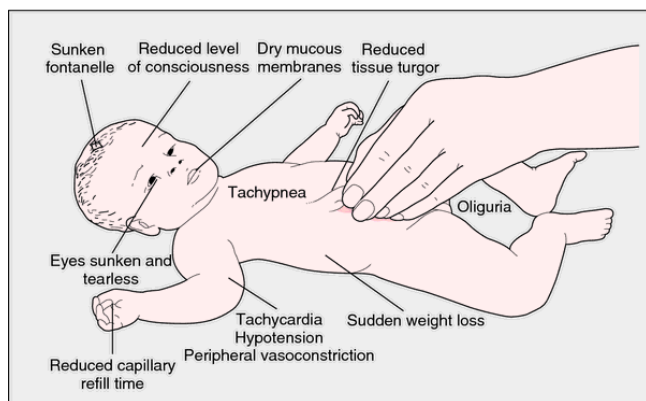
### Otázky a úlohy

1. Ktoré laboratórne parametre sa odlišujú od fyziologických hodnôt?
2. Vysvetlite, aké mechanizmy sa podieľajú na vzniku tejto poruchy?
3. Vysvetlite o akú poruchu acidobázickej rovnováhy ide v tomto prípade, a uveďte, či je správne hovoriť o „poruche“ keďže pH je v norme
4. Akými mechanizmami môže byť ovplyvnená hladina K<sup>+</sup> v tomto prípade?

### Kazuistika 2

Štvrtýždňové dieťa bolo prijaté v službe na detské oddelenie intenzívnej starostlivosti. Dieťa celý deň bolo letargické, neplakalo (zdravý novorodenec sa živo pohybuje, kričí, dožaduje sa

krikom pozornosti, dojčenia), málo a slabo salo mlieko z dojčenskej fľaše (asi 30 ml pri každom kŕmení). Matka uvádza že deň predtým bolo dieťa v poriadku, trochu viac podráždené, pretože matka nemala dostatok mlieka a dieťa včera prešlo na umelú formulu. Dieťa je z prvej tehotnosti s fyziologickým priebehom, pôrod prebehol spontánne v 39. týždni s dobrou popôrodnou adaptáciou, a pôrodná hmotnosť dieťaťa bola 3800 g.



### Výsledky objektívneho vyšetrenia

- dieťa má hmotnosť 3000 g t.j. váhový úbytok oproti p.h. je zvýšený
- je hypotonické
- má suchú kožu a sliznice, turgor kože je znížený
- veľká fontanela je pod úrovňou lebečných kostí
- diuréza je znížená (len 2 premočené plienky/24 hodín)

### Laboratórna parametre

Na = 170 mmol/l

pH = 7,29

K = 4,8 mmol/l

p CO<sub>2</sub> = 5,4 kPa

Cl = 135 mmol/l

p O<sub>2</sub> = 10,7 kPa

glukóza = 5,0 mmol/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 13,5 mmol/l

Hbg = 189 g/l

BE = - 11,2

Htk = 56,3

### Otázky a úlohy

1. Ktoré laboratórne parametre sa odlišujú od fyziologických?
2. Uveďte, ktoré mechanizmy viedli k vzniku hypertonickej dehydratácie u tohto konkrétneho prípadu?
3. V klinickom obraze hypertonickej dehydratácie dominujú neurologické symptómy a znaky, uveďte, aký mechanizmus sa podieľa na ich vzniku.
4. Uveďte, aké mechanizmy smerujúce k udržaniu objemu buniek v hypertonickom prostredí sa aktivujú v prípade krátko trvajúcej hypertonicity?

5. Analyzujte, aká porucha acidobázickej rovnováhy je prítomná a aké mechanizmy viedli k jej vzniku?

### Kazuistika 3

72 ročná žena bola nájdená v bezvedomí vo svojom byte. Podľa nepriamych anamnestických údajov môže byť príčinou bezvedomia cievna mozgové príhoda (nakolko ju pani prekonala už aj v minulosti) a ležala v byte bez pomoci asi 2 dni. Byt bol vykúrený, takže nedošlo k jej výraznému podchladeniu.

#### Výsledky objektívneho vyšetrenia

- pacientka v bezvedomí, nereaguje na oslovenie, flekčné odpovede na bolestivé podnety
- príznaky dehydratácie – suchý povlečený jazyk, suché sliznice, znížený kožný turgor,
- krvný tlak je 140/80 torr
- pulz 100/min
- diuréza – po katetrizácii močového mechúra zisťujeme oligoanúriu

#### Laboratórne vyšetrenie

Na = 169 mmol/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 28 mmol/l

K = 3,4 mmol/l

močovina = 37,5 mmol/l

Cl = 124 mmol/l

kreatinín = 280 mmol/l

glukóza = 7,2 mmol/l

Množstvo Na v moči je znížené a špecifická hmotnosť moču je zvýšená

#### Otázky a úlohy

1. Ktoré hodnoty sa odlišujú od fyziologických?
2. Ako by ste vysvetlili mechanizmus zvýšenia hladín Na a Cl, pričom hladina K<sup>+</sup> je mierne znížená?
3. Ako by ste vysvetlili zvýšené hodnoty urey a kreatinínu? Aké procesy v obličkách mohli viesť ku „koncentracii moču a zníženému množstvu sodíka v moči“?
4. Možno takejto pacientke podať na rýchlu rehydratáciu roztok 5% glukózy? Vysvetlite prečo.

## 8. kapitola

### PORUCHY ACIDOBÁZICKEJ ROVNOVÁHY

Miloš Tatár

Poruchy acidobázickej rovnováhy (ABR) sú bežným klinickým problémom, ktoré sa prejavujú od ľahkých foriem až po stavy ohrozujúce život. Poruchy ABR nie sú samostatné ochorenia, ale sú dôsledkom porušenej funkcie viacerých orgánových systémov, najčastejšie obličiek, gastrointestinálneho traktu, respiračného systému, kardiovaskulárneho systému a žliaz s vnútornou sekréciou. Bežné zákroky v ústnej dutine nevedú k závažným zmenám ABR. Je však potrebné myslieť na niektoré situácie, ktoré k takým poruchám môžu viesť. Jednou z nich je **intenzívny strach zo zákroku** prípadne až panická reakcia, ktoré môžu viesť z dôvodu alveolárnej hyperventilácie k ťažkej respiračnej alkalóze s tetanickými kŕčmi kostrového svalstva. Iným príkladom sú bolesti zubov alebo iné patologické procesy v ústnej dutine, ktoré môžu u pacienta s diabetes mellitus viesť k nedostatočnému príjmu potravy. **Hladovanie** a emocionálny stres môžu potom vyústiť do ketoacidózy.

Táto kapitola sa bude zaoberať len **jednoduchými poruchami ABR**, kedy je v organizme prítomný len jeden patologický proces spôsobujúci zmenu koncentrácie  $H^+$  v krvi. V klinických podmienkach u kriticky chorých pacientov sú častejšie kombinované poruchy ABR, kedy sú súčasne prítomné metabolické ako aj respiračné poruchy. V takýchto prípadoch pre diagnostiku nestačí poznať len zmeny pH,  $PaCO_2$  a  $HCO_3^-$  (tieto postačia pre orientáciu pri jednoduchých poruchách), ale dôležitým sa stáva analýza najmä sérových elektolytov, krvných plynov, zloženia moča a symptómov respiračných a kardiovaskulárnych porúch, porúch gastrointestinálneho traktu a obličiek.

#### **$H^+$ ión**

ABR sa týka regulácie koncentrácie vodíkových iónov v telových tekutinách. **Koncentrácia vodíkových iónov** ( $[H^+]$ ) v telových tekutinách sa udržiava vo veľmi úzkom rozmedzí, ktorá je za fyziologických podmienok okolo **40 nmol/l**. V klinických podmienkach sa

koncentrácia  $H^+$  vyjadruje pomocou pH (záporný dekadický logaritmus  $[H^+]$ ). Zo vzťahu pH a  $[H^+]$  vyplýva, že relatívne malá zmena pH, napr. zo 7,4 na 7,1 predstavuje nárast koncentrácie  $H^+$  zo 40 na 80 nmol/l. (obr. v prednáške)

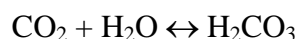
Oproti tomu **koncentrácia hydrogénuhličitanov** ( $[HCO_3^-]$ ) sa udržiava okolo hodnoty **24 mmol/l**, čo je asi 600 000-krát vyššia koncentrácia ako  $[H^+]$ . Striktná regulácia takejto nízkej koncentrácie  $H^+$  je rozhodujúca pre **udržiavanie normálnej aktivity buniek**, pretože  $H^+$  vo vyšších koncentráciách sa rýchlo viaže na proteíny s negatívnym nábojom, včítane enzýmov, a tým významne zhoršuje ich funkciu.

### Zdroje $H^+$

V priebehu **fyziologických metabolických pochodov** sú v tkanivách neustále produkované látky schopné uvoľňovať  $H^+$ , t.j. kyseliny. Najčastejšie sú to metabolity základných metabolických procesov.

### Prchavá kyselina

Najdôležitejším koncovým metabolitom, ktorý vzniká pri aeróbnom metabolizme glukózy, aminokyselín a mastných kyselín, je **CO<sub>2</sub>**. Jeho denná produkcia predstavuje asi 20 000 mol. CO<sub>2</sub> difunduje z buniek do telových tekutín a v erytrocytoch sa stáva kyselinou pri reakcii s vodou za prítomnosti enzýmu **karbonátdehydratázy**:



### Fixné kyseliny

Síra a fosfor (dôležitá zložka niektorých aminokyselín, zložených cukrov a lipidov a nukleových kyselín) sa metabolizujú na soli silných kyselín, najmä na sírany a fosfáty.

### Organické kyseliny

Za fyziologických podmienok vznikajú z glukózy a mastných kyselín vedľajšími metabolickými dráhami v malom objeme **kyselina mliečna a ketolátky**, ktoré sa však normálnou funkciou pečene opäť dostávajú do metabolizmu. Tieto metabolity sa hromadia v organizme pri patologických procesoch:

- kyselina mliečna (laktát) pri anaeróbnom metabolizme glukózy,



- ketokyseliny (ketolátky) pri poruchách glukózového a lipidového metabolizmu, napr. pri dekompenzovanom diabetes mellitus.

## Acidóza

Bežne sa v učebniciach zvýšená  $[H^+]$  (pokles pH) označuje ako acidóza. Pre lepšie pochopenie problému je dobré rozlišovať medzi acidózou a acidémiou. Zatiaľ čo **acidémia** je zvýšená koncentrácia  $H^+$  v krvi nad 44 nmol/l (pokles pH pod 7,34), **acidóza** predstavuje patologický proces v organizme, ktorý zvyšuje obsah  $H^+$  v organizme a toto vedie k acidémii. Avšak v prípade, kedy je časový priestor pre kompenzačné mechanizmy upravujúce pH v krvi, acidóza nemusí byť sprevádzaná acidémiou napriek tomu, že patologický proces pokračuje a naďalej zvyšuje dodávku  $H^+$  do extracelulárnej tekutiny.

**Kompenzačné mechanizmy** zabezpečuje jednak regulácia alveolárnej ventilácie a/alebo regulácia hladiny hydrogénuhličitanov v krvi obličkami. Napríklad pri metabolickej poruche je acidémia kompenzovaná buď alveolárnou hyperventiláciou (zvýšené odventilovanie  $CO_2$ ) alebo zvýšeným vylučovaním  $H^+$  obličkami, čím sa zvyšuje hladina hydrogénuhličitanov v krvi. Pri respiračnej poruche môžu acidémiu kompenzovať len obličky zvýšením hladiny hydrogénuhličitanov v krvi. Pre lepšie pochopenie kompenzačných mechanizmov je potrebné analyzovať Hendersonovu-Hasselbalchovu rovnicu (viď prednáška).

## Alkalóza

Znížená koncentrácia  $H^+$  v krvi pod 36 nmol/l (zvýšenie pH nad 7,44) sa nazýva **alkalémia**. Patologický proces, ktorý ju spôsobuje je **alkalóza**. Vzťahy medzi alkalémiou a alkalózou sú podobné ako medzi acidémiou a acidózou. Napríklad pri metabolickej poruche je alkalémia kompenzovaná buď alveolárnou hypoventiláciou (znížené odventilovanie  $CO_2$ ) alebo zníženým vylučovaním  $H^+$  obličkami, čím sa znižuje hladina hydrogénuhličitanov v krvi. Pri respiračnej poruche môžu alkalémiu kompenzovať len obličky znížením hladiny hydrogénuhličitanov v krvi.

## Regulácia ABR

Za normálnych okolností sa do extracelulárnej tekutiny konštantne pridávajú kyseliny a v menšej miere aj bázy, preto na udržiavanie fyziologickej koncentrácie  $H^+$  musia kontinuálne fungovať nasledovné vzájomne regulované procesy:

- **Pufrovanie** pomocou extracelulárnych a intracelulárnych nárazníkových systémov.
- **Alveolárna ventilácia**, ktorá reguluje hladinu  $PaCO_2$ .
- **Exkrécia  $H^+$  obličkami**, ktorá reguluje plazmatickú koncentráciu  $HCO_3^-$ .

### Nárazníkové systémy (tlmivé systémy, pufre)

Sú zložené zo slabých kyselín alebo báz, ktoré sú schopné minimalizovať zmeny pH krvi buď elimináciou alebo uvoľnením  $H^+$ . Nárazníkové systémy fungujú ako prvá línia pri utlmení zmien pH, ktoré môžu vzniknúť z konštantnej dennej dodávky prchavej, fixnej alebo organickej kyseliny alebo báz do telových tekutín. Z toho vyplýva, že nárazníkové systémy sa zúčastňujú regulácie ABR neustále aj za fyziologických podmienok. Za patologických podmienok sa ich hladina môže významne znížiť, pretože dochádza k ich nadmernému spotrebovaniu.

### $HCO_3^-/H_2CO_3$ nárazníkový systém

Hlavným extracelulárnym nárazníkovým systémom je hydrogénuhličitanový systém; jeho funkciu ilustruje nasledujúca reakcia:



Táto rovnica predstavuje základný vzťah ABR z hľadiska hydrogénuhličitanového pufrovacieho systému. Jeden z najdôležitejších faktorov, ktorý robí tento systém veľmi efektívnym sú **zmeny ventilácie**, ktoré regulujú  $PaCO_2$ . Z rovnice vyplýva, že zvýšenie  $CO_2$  ju posúva doprava, zatiaľ čo zníženie  $CO_2$  ju posúva doľava. Z toho vyplýva, že pridanie kyseliny do telových tekutín spôsobí spotrebovanie  $HCO_3^-$  formovaním kyseliny uhličitej (pufrovanie); nasledovne sa zvýši tvorba vody a  $CO_2$ . Pretože sa hladina  $CO_2$  neustále udržiava alveolárnou ventiláciou na stabilnej úrovni, dôjde zvýšeným ventilačným úsilím k odventilovaniu zvýšenej tvorby  $CO_2$ . Okrem toho **obličky regenerujú spotrebované hydrogénuhličitaný**. Pretože zmeny  $HCO_3^-$  a  $PaCO_2$  možno regulovať nezávisle, tento systém je veľmi efektívny.

Vzťah medzi pH,  $HCO_3^-$  a  $CO_2$  vyjadruje Hendersonova-Hasselbalchova rovnica, podľa ktorej zmeny pH vyplývajú viac zo vzájomného pomeru  $PaCO_2$  ku koncentrácii  $HCO_3^-$

(prednáška) ako z ich absolútnych zmien. Inými slovami, ak sa obidve zložky zmenia proporcionálne v rovnakom smere, ich pomer je rovnaký a pH zostáva relatívne stabilné. Toto je podstata kompenzačných reakcií pri zmenách pH z dôvodu patologických procesov.

Okrem tohto nárazníkového systému dôležitú úlohu hrajú aj systémy hemoglobínový, fosfátový a krvných bielkovín. Sú dôležité pre komplexné posúdenie celkovej pufrovacej aktivity krvi.

### Úloha respiračného systému a obličiek v regulácii AB stavu

Ako už bolo uvedené **alveolárna ventilácia** je dôležitým regulačným mechanizmom. Respiračný systém **dokáže v relatívne krátkom čase kompenzovať primárne poruchy ABR**, avšak je limitovaný v tomto účinku, pretože zmeny alveolárnej ventilácie vedú aj ku zmenám hladiny kyslíka v krvi. Následne zmena hladiny kyslíka upraví ventiláciu nezávisle od požiadaviek regulácie ABR. Intenzívne metabolické poruchy sa kompenzujú respiračným systémom len čiastočne, pričom sa pH nevracia úplne do normy.

**Obličky** sa zúčastňujú na regulácii ABR viacerými mechanizmami:

- V **proximálnom tubule** sa musia reabsorbovať všetky hydrogénuhličitaný, ktoré sa v glomerulárnom systéme filtrovali do tubulárnej tekutiny v takej istej koncentrácii ako v plazme. Tento proces závisí od aktivity buniek proximálneho tubulu vylučovať  $H^+$  pomocou **výmenníkového systému medzi Na a  $H^+$**  (prednáška). Takto sa udržiava stabilná hladina hydrogénuhličitanov v plazme.
- Ďalšou exkrečnou funkciou obličiek je **vylučovanie  $H^+$  v distálnom tubule a zbernom kanáliku**, pomocou ktorého obličky môžu zvyšovať hladinu  $HCO_3^-$  v plazme nad fyziologické hladiny. V tomto procese sa zúčastňuje dôležitý pufrovací systém tubulárneho systému, ktorým je tvorba  $NH_3$  (prednáška). Vylučovanie  $H^+$  do tubulárnej tekutiny v distálnej časti nefrónu je podstatou kompenzovania pH v krvi obličkami.
- **Fixné kyseliny** (metabolity bielkovín a nukleových kyselín) môžu vylučovať len obličky.

Pri zlyhaní obličiek sa fixné kyseliny v sére akumulujú a spôsobujú metabolickú acidózu. Z vyššie uvedených funkcií vyplýva, že obličky sú dôležitým miestom regulácie ABR. Obličky môžu kompenzovať nielen respiračnú acidózu (zvyšovanie hladiny  $HCO_3^-$  v plazme) a respiračnú alkalózu (zoslabenie vylučovania  $H^+$  a tým zníženie resorpcie  $HCO_3^-$  a ich zníženie v plazme), ale aj metabolické poruchy ABR, pri ktorých obličky nie sú poškodené. **Kompenzačný proces je**

**pomalý**, trvá niekoľko dní až týždeň, ale obličky môžu vykompenzovať pH krvi až do fyziologických hodnôt.

## PORUCHY ABR

Z Hendersonovej-Hasselbalchovej rovnice vyplýva, že k poruche ABR môže dôjsť principiálne z 3 príčin (obr. prednáška):

1. Akumulácia fixných alebo organických kyselín.
2. Strata alebo zvýšenie koncentrácie hydrogénuhličitanov v plazme.
3. Hyperkapnia alebo hypokapnia z dôvodu primárne porušenej alveolárnej ventilácie.

### Metabolická acidóza

Metabolická acidóza je klinická porucha charakterizovaná zvýšenou plazmatickou aciditou.

Príčiny:

1. **Akumulácia organických kyselín** z dôvodu metabolických patologických procesov.  
**Laktátová acidóza** vzniká najčastejšie z porušenej funkcie mitochondrií pri tkanivovej hypoxii; anaeróbnou glykolýzou končí energetický metabolizmus tvorbou laktátu.  
**Ketoacidóza** vzniká najčastejšie pri zvýšenej dodávke voľných mastných kyselín do pečene pri dekompenzovanom diabetes mellitus 1. typu, kedy sa mastné kyseliny zvýšene metabolizujú na ketolátky.
2. **Insuficiencia obličiek** – znížený počet funkčných nefrónov výrazne zníži exkrečnú funkciu obličiek. Jednak sa oslabí reabsorpcia hydrogénuhličitanov, ale významne sa zníži aj exkrécia fixných kyselín.
3. **Strata  $\text{HCO}_3^-$  z gastrointestinálneho traktu.** Najčastejšou príčinou je hnačka, pri ktorej sa strácajú hydrogénuhličitaný, ktoré sa dostávajú do črevnej šťavy z biliárnej, pankreatickej a duodenálnej sekrécie.
4. **Tubulárna acidóza.** Vzniká pri vrodenej alebo získanej poruche sekrécie  $\text{H}^+$  v jednotlivých častiach tubulárneho systému obličiek. Z toho vyplýva znížená reabsorpcia hydrogénuhličitanov obličkami a následne ich znížená hladina v plazme.

## Metabolická alkalóza

Metabolická alkalóza je porucha ABR spôsobená zvýšením plazmatickej koncentrácie hydrogénuhličitanov.

Najčastejšou príčinou je **strata HCl z gastrointestinálneho traktu** z dôvodu intenzívneho vracania. Z dôvodu hypochlorémie (strata najdôležitejšieho aniónu plazmy) sa pre zachovanie rovnakého počtu aniónov a kationov v plazme zvyšuje koncentrácia hydrogénuhličitanov. Pomer  $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$  sa zvyšuje a pH stúpa.

## Respiračná acidóza

Respiračná acidóza je klinická porucha z dôvodu **alveolárnej hypoventilácie**. Táto vedie k hyperkapnii, pretože vydychovanie  $\text{CO}_2$  pľúcami je nižšie ako je jeho metabolická produkcia v tkanivách. Pomer  $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$  sa znižuje a pH klesá. Respiračná acidóza môže byť akútna alebo chronická. Akútna je spojená s poklesom pH, pri chronickej býva pH normálne alebo blízke norme. Rozdiel je spôsobený pomalou kompenzačnou reakciou obličiek.

Najčastejšími príčinami **akútnej respiračnej acidózy** je útlm respiračného centra v predĺženej mieche liekmi alebo obštrukcia horných dýchacích ciest, kedy sa pacient dusí. Z hľadiska zubnej medicíny takúto situáciu môžu spôsobiť cudzie telesá alebo manipulácia v hypofaryngu. **Chronická respiračná acidóza** je najčastejšie súčasťou respiračnej insuficiencie pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc. U týchto pacientov je potrebné myslieť na možnosť vzniku akútnej exacerbácie chronickej respiračnej acidózy, kedy dôjde u pacienta k náhlemu poklesu pH a acidémii. Príčinou môže byť hypoventilácia spôsobená zákrokom v ústnej dutine, ktorá akútne prehĺbi chronickú hyperkapniu.

## Respiračná alkalóza

Respiračná alkalóza je klinická porucha v dôsledku **alveolárnej hyperventilácie**, ktorá vedie k hypokapnii. Pomer  $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$  sa zvyšuje a pH stúpa. Panické stavy sú častou príčinou tohto stavu. Závažnou komplikáciou je zníženie hladiny ionizovaného kalcia v plazme z dôvodu jeho zvýšeného naviazania na albumíny. Jej prejavom sú **tetanické kŕče**, ktoré môžu mať závažné dôsledky.

## KAZUISTIKY

Jana Plevková

### Kazuistika 1

Pacientka je 25 ročná žena, ktorá trpí panickou poruchou (psychická porucha charakterizovaná stavmi úzkosti, strachu, sprevádzaná hyperventiláciou). Počas rutínnej lekárskej prehliadky jej bola vyšetrená krv a vybrané laboratórne parametre boli nasledovné:

Na = 135 mmol/l	pH = 7,42
K = 3,5 mmol/l	Pa CO <sub>2</sub> = 5,2 kPa
Cl = 96 mmol/l	

O niekoľko dní neskôr bola pacientka hospitalizovaná z dôvodu výskytu kŕčov a krátkodobého bezvedomia, ku ktorému došlo počas jedného z jej panických záchvatov.

Laboratórne parametre v čase prijatia boli:

Na = 145 mmol/l	pH = 7,64
K = 3,1 mmol/l	PaCO <sub>2</sub> = 3,5 kPa
Cl = 100 mmol/l	Pa O <sub>2</sub> = 13,3 kPa

### Otázky a úlohy

1. Ktoré z laboratórných parametrov sa odlišujú od fyziologických?
2. Na akú poruchu vnútorného prostredia poukazuje anamnéza a laboratórne výsledky?
3. Vysvetlite pravdepodobný mechanizmus vzniku krátkodobého bezvedomia
4. Vysvetlite mechanizmus vzniku kŕčov u tejto pacientky
5. Akým mechanizmom by bolo možné vysvetliť vyššie hodnoty Na a Cl zistené pri druhom vyšetrení znížené hodnoty K<sup>+</sup>?

### Kazuistika 2

Predtým zdravý 45 ročný muž bol prijatý na hospitalizáciu so 4-dňovou anamnézou nauzey, a vracania s diagnózou akútnej gastritídy v dôsledku konzumácie kontaminovanej potravy. Pacient už 4 dni neprijímal potravu a málo pil, lebo „nič neudrží v žalúdku“. Je letargický a udáva pocit slabosti.

**Objektívnym vyšetrením ste zistili:**

pulz: 110/min, dychová frekvencia 14/ min, tlak krvi 120/80 torrov v ľahu a 90/60 torrov v sede, znížený turgor kože a slizníc, suchý jazyk, hmotnosť pacienta je 64 kg (pred ochorením 70 kg)

Laboratórny nález:

Na<sup>+</sup> = 150 mmol/l

pH = 7,52

Cl<sup>-</sup> = 82 mmol/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 30 mmol/l

K<sup>+</sup> = 3,1 mmol/l

PaCO<sub>2</sub> = 5,3 kPa

**Otázky a úlohy**

1. Ktoré laboratórne parametre sa odlišujú od fyziologických hodnôt?
2. K akej poruche acidobázickej rovnováhy u pacienta došlo? Prečo dochádza zároveň k zmene koncentrácie K<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup>?
3. Ako môže oblička nepriaznivo zasahovať do progresie tohto patologického procesu?
4. Analyzujte, prečo je frekvencia srdca u pacienta zvýšená a nachádzame rozdiel artériového tlaku krvi meraného v ľahu a v sede?
5. Ako by sme potvrdili, že u pacienta sa aktivoval systém renín-angiotenzín-aldosterón?

**Kazuistika 3**

Pacient je prvý deň po cholecystektómii hospitalizovaný na jednotke intenzívnej starostlivosti. Operácia prebehla bez komplikácií a pacient sa cíti dobre, až na mierne bolesti v mieste operačnej rany. Prekvapivé boli výsledky laboratórných vyšetrení, realizované v tento deň, ktoré poukazovali na výrazné zmeny v homeostáze, napriek tomu, sa pacient cíti dobre.

Laboratórne výsledky

Na = 117 mmol/l

močovina = 7,7 mmol/l,

K = 6,0 mmol/l

kreatinin = 92 μmol/l,

Cl = 90 mmol/l

glukóza = 18 mmol/l.

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 14 mmol/l

**Otázky a úlohy**

1. Ktoré hodnoty sa odlišujú od fyziologických?

2. Vysvetlite mechanizmy, ktoré sa môžu podieľať na zmene hladiny glukózy u konkrétneho pacienta?
3. Vysvetlite mechanizmy, ktoré sa podieľajú na zvýšení hladiny kálie a vysvetlite, prečo je hyperkaliémia nebezpečná?
4. Vysvetlite príčinu vzniku hyponatriémie u konkrétneho pacienta.
5. Môže sa uvedený nález u pacienta do určitej miery považovať za fyziologický?

#### Kazuistika 4

Pacient je 56 ročný muž, lieči sa na DM typ 2, berie lieky a je na diéte. V poslednom období sa sťažuje na bolesti hlavy, slabosť, smäd, a časté močenie. Ťažkosti sa zhoršili po dopravnej nehode, pred dvoma dňami, ktorej bol účastníkom. Objektívnym vyšetrením ste zistili:

- pacient sa intenzívne potí, má teplú, dobre prekrvenú kožu
- má objektívne znaky dehydratácie, znížený kožný turgor, suchý jazyk a sliznice
- je z neho cítiť zápach acetónu
- TK je 100/60, pulz 110/min

#### Laboratórne vyšetrenie

pH = 7,19

Na = 130 mmol/l

Pa CO<sub>2</sub> = 5,0 kPa

K = 6,9 mmol/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 12 mmol/l

Cl = 112 mmol/l

BE = -7mmol/l

glukóza = 30 mmol/l

#### Otázky a úlohy

1. Ktoré laboratórne hodnoty sa odlišujú od fyziologických?
2. Na akú komplikáciu diabetu poukazujú uvedené symptómy, objektívne zistenia a laboratórny nález? Ako by ste vysvetlili výskyt tejto komplikácie u diabetika s DM typ 2?
3. Prečo je hladina CO<sub>2</sub> znížená?
4. Analyzujte, aké mechanizmy sa podieľajú na zmene hladín Na, K a Cl v tomto konkrétnom prípade.
5. Ako by bolo možné určiť, či sa do kompenzácie metabolickej acidóza zapojili aj renálne mechanizmy?



## 9. kapitola

### PATOFYZIOLOGIA PORÚCH VÝŽIVY

Jana Plevková

Organizmus potrebuje na udržanie homeostázy **dostatok energie vo forme ATP** a túto získava predovšetkým aeróbnou oxidáciou substrátov privádzaných potravou, pričom základné zložky potravy, ktoré organizmus potrebuje sú cukry, tuky a bielkoviny. Okrem nich sú pre priebeh niektorých fyziologických procesov potrebné aj látky, ktoré nie sú primárne zdrojom stavebných prvkov, alebo energie, ale sú z hľadiska nemožnosti ich syntézy v rámci organizmu nenahraditeľné – **esenciálne** (vitamíny, stopové prvky, aminokyseliny a podobne).

Pri posudzovaní energetickej hodnoty potravín a jej potrebe pre organizmus hovoríme o **kvantitatívnom aspekte výživy**, v prípade analýzy zloženia potravy a obsahu esenciálnych prvkov hovoríme o **kvalitatívnom aspekte výživy**.

#### Kvantitatívne poruchy výživy – podvýživa

K podvýžive (hyponutricii) dochádza pri deficite energetických substrátov, prípadne v potrave chýbajú kvalitné bielkoviny pri relatívne dostatočnom energetickom krytí (deficit bielkovín). Tieto dva procesy vedú k dvom typom hyponutricie – podvýživy. Prvým typom je **marasmus – energetická malnutricia** kedy človek vychudne kosť a koža. Podkožný tuk chýba, koža je tenká, pergamenovitá, kožné riasy nad tricepsom minimálne, u ležiaceho pacienta je brucho vpadnuté, sú badateľné rebrá, panva, na tvári preminuje sánka, a horná čeľusť, oči sú vpadnuté. Na druhej strane **kwashiorkor – proteínová malnutricia** – je typ podvýživy s nedostatkom kvalitných bielkovín je charakteristický rozvojom edémov. **Kwashiorkor like syndróm** je proces, pri ktorom výrazne viazne proteosyntéza v tkanivách. Ide o **neschopnosť organizmu využívať aminokyseliny**, ktoré sú presmerované do procesu glukoneogenézy u pacientov s intenzívnym priebehom stresovej reakcie a môže sa vyskytnúť aj u kriticky chorých pacientov vo vyspelých krajinách v podmienkach urgentnej starostlivosti. **Skutočný kwashiorkor** (chýbanie bielkovín) je charakterizovaný spomaleným rastom, neprospievaním, mentálnym útlmom, hypotermiou, vzhľadovo tenkými končatinami a vyklenutým bruškom (ascites u hladujúcich detí v málo rozvinutých krajinách) a steatózou pečene. Dôvodom je

chýbanie bielkovín s poklesom onkotického tlaku a narušením Starlingovej rovnováhy, keďže tekutina je v kapilárach udržiavaná precíznou reguláciou rozdielov tlakov na arteriálnom a venóznom konci mikrocirkulácie.

### **Primárna malnutrícia – jednoduché hladovanie**

Ide o výživu s významne zníženým alebo úplne zastaveným energetickým príjmom. Častejšie vidíme jednoduché hladovanie u pacientov, ktorí sa snažia o redukciiu hmotnosti – nejedia, lebo nechcú (diéta). Pri neadekvátnom príjme energie organizmus využíva zdroje ktoré má vo forme zásob a toto využívanie zdrojov má určitú hierarchiu. Je fyziologickou odpoveďou organizmu na hladovanie. Regulačné mechanizmy pri jednoduchom hladovaní fungujú správne a jednoduché hladovanie, či už krátkodobé (do 72 hodín) alebo dlhodobé (nad 72 hodín) **nie je sprevádzané „stresovým“ katabolizmom a nedochádza tu k vážnemu narušeniu metabolizmu proteínov.**

- 1) Glykogén sa využíva ako prvý zdroj. Pri úplnom hladovaní sú pečeňové zásoby glykogénu dostatočné približne na 12-24 hodín. Klesá koncentrácia inzulínu a stúpa koncentrácia glukagónu, čím sa sprístupnia ďalšie energetické zdroje – v tomto prípade nastúpi lipolýza.
- 2) Lipidy sú štiepené na glycerol a vyššie mastné kyseliny, ich spracovaním vzniká acetyl – CoA, ktorý je využitý ako vstup do Krebsovho cyklu, ale aj ako substrát na tvorbu ketolátok. Týmto sa získava energia bez narušenia telových proteínov. V stave dlhodobého hladovania dokáže ketolátky využívať aj mozog.
- 3) Proteíny nie sú zatiaľ využívané, lebo prítomnosť lipolýzy poskytuje dostatok energie. Ak by došlo k situácii, kedy sa zvýši koncentrácia kortizolu – stres, interkurentné ochorenie – došlo by aj ku proteokatabolizmu tak, ako je tomu pri sekundárnych malnutričných a katabolických stavoch.

Problémom z hľadiska dlhodobej regulácie využitia energie a regulácie tukových zásob je, že počas hladovania dochádza k expresii **tzv. šetriacich génov**, ktoré znížia metabolickú rýchlosť a v prípade obnovenia príjmu potravy dochádza k neprimeranému ukladaniu zásob (jo-jo efekt po rôznych diétach).

### **Sekundárna malnutrícia**

Na rozdiel od jednoduchého hladovania vzniká sekundárna malnutrícia ako dôsledok primárnych ochorení, či patologických procesov, v dôsledku ktorých dochádza buď:

1. Zvýšeniu nutričných požiadaviek (horúčka, chirurgický výkon, trauma)
2. Zvýšeniu strát energie a/alebo substrátov (hnačky, krvácanie, exudatívne eneteropatie)
3. Zníženým príjmom potravy (nechutenstvo, nauzea, ochorenia tráviaceho traktu)
4. Kombináciou uvedených mechanizmov

Ak je príčinou malnutrície už existujúce ochorenie, **regulačné mechanizmy vo využívaní energetických zdrojov sú narušené**, a dochádza k proteokatabolizmu a v extrémnych prípadoch až ku katabolickým stavom. Vždy je dôležité zabezpečiť energetický príjem pacienta per os, ak je to možné, alebo inou formou (gastrostomia, parenterálny prívod), aby sa udržiavala energetická bilancia na pozitívnych hodnotách. Realimentácia, a podpora výživy sú aj súčasťou liečby týchto ochorení.

### **Katabolické stavy – stresové hladovanie – kwashiorkorový typ malnutrície**

Katabolické stavy sú charakterizované narušením metabolických dejov, neefektívnym nadmerným využívaním energie a spravidla sú vyvolané vážnym patologickým procesom. Na rozdiel od jednoduchého hladovania, sa energetický a proteínový deficit vyvíja rýchlo a dramaticky, s oveľa horšou prognózou, lebo regulácia metabolizmu je porušená. Špecifickým príkladom katabolizmu sú onkologické ochorenia.

**Onkologické ochorenia v terminálnom štádiu** majú svoje zvláštnosti, čo sa týka výživy. Jednak, pacientova negatívna prognóza vyvoláva psychické zmeny, ktoré sú často spojené so zníženou chuťou do jedla, ktorá sa úplne stratí v terminálnych štádiách, kedy organizmus smeruje k smrti a nemá potrebu dopĺňovania energie. Anorexia a zvracanie sú aj časté dôsledky chemoterapie. Okrem týchto faktorov ku katabolizmu prispievajú signálne molekuly produkované samotnými bunkami nádoru. Ide hlavne o TNF $\alpha$  (nazývaný aj kachektín), IL-1 a IL-6. Tieto látky aktivujú imunitný systém, ale priamo aj os hypotalamus – hypofýza – nadoblička, kde je finálnym produktom aktivácie tejto osi kortizol. Má katabolické účinky na proteíny, a negatívne ovplyvňuje dostupnosť glukózy pre bunky (navodzuje IR), čím je nutné spracovávať tuky (lipolýza), aby boli bunkám ponúkané optimálne zdroje energie vo forme vyšších mastných kyselín, prípadne ketolátok.

**Horúčka** - je nešpecifická obranná reakcia organizmu, ktorá napomáha imunitným procesom pri udržiavaní homeostázy. Pri horúčke dochádza k zvýšeniu spotreby kyslíka a bazálneho metabolizmu. Súčasne vzniknutá anorexia (vplyv pyrogénov) a supresia činnosti tráviaceho traktu pri horúčke napomáhajú prechodu organizmu do katabolického stavu. Toto je zvlášť nebezpečné, ak je horúčka dlhodobá, alebo ak je súčasťou závažných, život ohrozujúcich procesov, akými sú **septický šok, či hyperkinetický SIRS**. U týchto pacientov sú zvýšené hladiny katecholamínov, glukokortikoidov a glukagónu, čím sa dosiahne katabolický efekt. Podobne je to aj počas **intenzívnej a dlhodobej stresovej reakcie**. Ku katabolizmu tiež dochádza u pacientov s tyreotoxikózou, pričom vysoké hladiny hormónov štítnej žľazy **zrýchľujú bazálny metabolizmus** a pri ich pôsobení dochádza aj k stratám energie (ATP) vo forme tepla, nakoľko majú tieto hormóny podporujú tvorbu tepla a nie tvorbu ATP. Katabolizmom sú sprevádzané aj ťažké traumy, rozsiahle popáleniny, závažné infekcie, bolestivé stavy a tiež aj „wasting syndróm“ pri AIDS a mnohé iné.

### **Vplyv energetického a proteínového deficitu na organizmus ako celok**

Energetický a proteínový deficit sa prejaví vplyvom na organizmus ako celok, pričom dochádza k nasledovným zmenám: Vzniká váhový úbytok, dochádza k zmenšeniu **adipocitov** a atrofii tkanív, objem extracelulárnej tekutiny sa relatívne nemení, čím dochádza k poklesu **onkotického tlaku** a narušeniu Starlingovej rovnováhy s tendenciou k úniku tekutín do interstícia. V **myokarde** spôsobí atrofia myofibríl a zníženie obsahu v kardiomyocytoch pokles systolického vývrhového objemu. Podvýživa ovplyvňuje aj **funkcie respiračného systému**, kde atrofia dýchacích svalov vedie k redukcii objemov a kapacít pľúc.

V **tráviacom trakte** dochádza k zníženiu motility žalúdka, i sekrécie, atrofii sliznice čreva a strate črevných klkov, postihnutá je obnova enterocytov. Exokrinná činnosť pankreasu je znížená, pri zachovanej endokrinnej produkcii. **Obličky** strácajú capsula adiposa, atrofujú a môže sa znížiť i koncentračná schopnosť obličiek z dôvodu zníženia osmotického gradientu v dreni. **Pečeň** atrofuje, znižujú sa zásoby pečeňového glykogénu, proteosyntetická aktivita sa znižuje a u subjektov s proteínovým deficitom – kwashiorkor – vzniká hepatomegália z dôvodu steatózy. V **endokrinnom systéme** sa znižuje produkcia hormónov, klesá hladina testosterónu u mužov a FSH a LH u žien, je porušená konverzia T4 na T3. Všetky zložky, bunková i humorálna imunita sú znížené, granulocyty majú zníženú schopnosť migrácie a usmrcovania baktérií, pri zachovalej

schopnosti fagocytózy. **Porušujú sa bariéry** pre atrofiu kože a slizníc tráviaceho traktu. **Významne sa zhoršuje hojenie rán.**

## Obezita

Štatistické údaje, ktoré svedčia pre závažnosť medicínskeho významu obezity dokumentujú, že až 65% obyvateľstva žije v krajinách, kde na následky obezity zomiera viac ľudí ako na následky podvýživy. Nadváha, či obezita vedú k vzniku závažných dôsledkov, jednak somatických, ako aj psychosociálnych, a je potrebné sa tejto problematike venovať.

### Definícia a klasifikácia obezity a nadváhy

Obezita a nadváha sú definované ako **nadmerná akumulácia tukového tkaniva v organizme** spôsobená nerovnováhou medzi príjmom potravy (energie) a jej nedostatočnou utilizáciou. Pri obezite je množstvo tuku v organizme nad 30% u žien a 20% podielu tuku u mužov (% vo vzťahu k hmotnosti tela). Táto porucha trvá zvyčajne dostatočne dlho na to, aby viedla k poruche regulačných mechanizmov podieľajúcich sa udržiavaní množstva tukového tkaniva v organizme. Tukové tkanivo sa zhromažďuje v **podkoží a v oblasti viscerálnych orgánov**. Z pohľadu patologickej fyziológie je obezita multifaktoriálne ochorenie s genetickou predispozíciou, ktoré je následne rizikovým faktorom pre multiorgánové postihnutie – má vplyv na organizmus ako celok. Existujú metodické postupy, ktoré umožňujú zhodnotiť množstva tukového tkaniva v organizme a na základe výsledku zaradiť pacientov do jednotlivých kategórií, pričom vyjadrujú aj **závažnosť problému a riziko vzniku komplikácií**. Najčastejšie využívanou metódou aj v klinických podmienkach je stanovenie BMI – **body mass indexu**. Z hľadiska distribúcie tuku v organizme (brucho vs boky) sa meria obvod pásu a obvod bokov vyšetrovanej osoby a určuje sa aj ich **vzájomný pomer**. Takto sa dá určiť, či ide o tzv. androidný typ, alebo gynoidný typ obezity. Ďalej je možné merať hrúbku kožných rias na rôznych miestach tela kaliperom, prípadne použiť špeciálne metódy, ktoré sa zatiaľ využívajú na vedecko-výskumné účely.

$$\text{BMI} = \frac{\text{hmotnosť tela (v kg)}}{\text{výška (v m)}^2}$$

podvýživa: BMI <18, podváha: BMI 18 -19, normálna hodnota: BMI = 19 – 25, nadváha: BMI =26 – 30, obezita: BMI > 30, „maligna, závažná” obezita: BMI > 40

Ku klasifikácii obezity možno pristupovať z viacerých hľadísk. Z patogenetického hľadiska môže ísť o **primárnu, alebo sekundárnu obezitu**. Kým pri **primárnej obezite** ide predovšetkým o narušenie vzťahu medzi príjmom a výdajom energie a z toho vyplývajúcej akumulácie energie vo forme zásobného tukového tkaniva, **sekundárna obezita** vzniká ako dôsledok iných primárnych ochorení či účinku farmák ovplyvňujúcich príjem potravy.

Z hľadiska patologicko-anatomického je možné klasifikovať **hypertrofický typ** obezity, pri ktorom ide o zväčšenie adipocytov pri ich nezmenenom počte, alebo **hypetroficko-hyperplastický typ**, ktorý vzniká najčastejšie v detstve, kedy sa zvyšuje množstvo buniek a aj ich objem. Pri redukcii hmotnosti sa už počet tukových buniek nemení, vždy sa mení len objem tuku v nich uložený.

Z klinického hľadiska je dôležitá klasifikácia obéznych pacientov do dvoch skupín a to tých, ktorý majú tuk uložený hlavne na trupe a bruchu – tu ide o tzv. **androidný typ obezity**, alebo sa nazýva aj „typ jablko“. Je typický pre mužov, pričom za distribúciu tuku zodpovedajú androgény a ich účinky. Tento typ obezity je rizikovejší z hľadiska vzniku KVS a metabolických komplikácií. Obezita s predilekčným ukladaním tuku v gluteálnej oblasti, bokoch a stehnách je typická viac pre ženy - **gynoidný typ** a nazýva sa aj „typ hruška“. Opäť za distribúciu tuku do uvedených oblastí zodpovedajú estrogény. Tento typ obezity predstavuje záťaž pre nosné kĺby organizmu.

## Patogenéza obezity

### Primárna obezita

Patogenéza obezity je komplexný a multifaktoriálny proces, avšak základný problém pri vzniku obezity je nerovnováha medzi energiou prijatou vo forme kalórií a energiou vydanou vo forme fyzickej aktivity. Obezita vzniká buď:

- a) **vysokým príjmom potravy**, ktorá je bohatá na energiu
- b) **nízkou fyzickou aktivitou**
- c) **kombináciou oboch uvedených faktorov**

Dôležitú úlohu zohráva **genetická predispozícia** – expresia génov regulujúcich príjem potravy a rýchlosť metabolizmu. Podľa niektorých údajov prispieva genetická predispozícia k vzniku obezity približne v 25%. Tieto genetické faktory sa týkajú génov, ktorých expresia, alebo chýbanie vedú k vzniku **leptínovej deficiencie**, či **leptínovej rezistencie**. Existujú aj presne definované syndrómy, kde obezita je konštantným nálezom. Ako príklad uvádzame Prader-Williho syndróm, Bardet-Biedel syndróm a mnohé iné. Vo väčšine prípadov ide o polygénovo podmienenú predispozíciu – narušenie viacerých génov, ktoré kódujú enzýmy, signálne molekuly, či receptory pre ne v „dráhach regulujúcich príjem potravy a dráhach regulujúcich množstvo tuku v organizme“.

K vzniku primárnej obezity významne prispievajú zmeny v spoločnosti, ktoré sa týkajú stravovacích návykov ako **fast food**, ďalej večerné, či nočné jedenie – (**night eating**) pri nedostatočnom príjme potravy cez deň (časová tieseň, atd) sa príjem kompenzuje večer nekontrolovaným prejedaním. Ďalším nezdravým návykom je **nibbling** – zobkanie - opakované jedenie malých množstiev potravín typicky pri sledovaní TV. Zo spoločenských zmien je negatívnym faktorom aj **nedostatočná fyzická aktivita, možnosti mestskej dopravy a všeobecne pohodlný sedavý životný štýl**, kde sa športovanie a pohyb na čerstvom vzduchu postupne nahrádza nezdravým používaním technológií.

## Sekundárna obezita

Sekundárna obezita vzniká ako dôsledok narušenia rovnováhy medzi príjmom a výdajom energie avšak v dôsledku už existujúceho patologického procesu, či ochorenia. Ako príklady je možné uviesť ochorenia nervového a endokrinného systému:

- zápal, tumory, či iné lézie v oblasti ventromediálneho hypotalamu Cushingov syndróm, hyperprolaktinémia, hypergonadizmus u mužov, syndróm polycystických ovárií u žien (Stein-Leventhalov syndróm), inzulinóm, DM typ 2 s inzulinorezistenciou, hypotyreóza

Špecifickou situáciou je tzv. **iatrogénna obezita** – obezita navodená liečbou látkami, ktoré ovplyvňujú príjem potravy, alebo utilizáciu energie. Napríklad antipsychotiká, antidiabetiká, inzulín, B blokátory či kortikosteroidy.

## Reguláciu príjmu potravy

Príjem potravy je regulovaný viacerými mechanizmami a za fyziologických okolností je v rovnováhe s rýchlosťou metabolických procesov. Tieto sú pod kontrolou autonómnych centier vo **ventromediálnom hypotalame** (VMH). Experimentálne štúdie u zvierat potvrdzujú, že arteficiálne poškodenie nc. arcuatus vo VMH vedie ku hyperfágii a v konečnom dôsledku k zvyšovaniu hmotnosti pravdepodobne preto, že došlo k nastaveniu set pointu v hypotalame na "vyššie" hodnoty pre zásoby tuku. VMH obsahuje dva typy neurónov s recipročnou aktivitou. Prvá skupina - **anorexigenické neuróny** (ich aktivácia znižuje príjem potravy) – senzitivne na ghrelín, leptín a  $\alpha$  MSH tlmia chuť do jedla a znižujú príjem potravy, sú zodpovedné za signál „**prestaň jesť**“. Druhou skupinou neurónov sú **orexigenické neuróny** (ich aktivácia zvyšuje príjem potravy), ktoré sú aktivované poklesom hladiny glukózy, aminokyselín, a ATP, a sú zodpovedné za **signál jedz**. Tiež odpovedajú na neuropeptid Y.

Regulácia príjmu potravy je **krátkodobá a dlhodobá** v závislosti od relevancie signálov pre neuróny VMH. Krátkodobá regulácia **tzv. od jedla po jedlo** závisí na priamej dostupnosti substrátov pre orexigenické neuróny a to glukózu, aminokyseliny a množstva ATP priamo v neuróne. Ak po jedle stúpne hladina uvedených látok v krvi, neuróny nesignalizujú potrebu ďalšieho príjmu potravy, avšak, pri poklese hladiny glukózy a energie vo forme ATP v neuróne, tieto neuróny budú aktivované a jedinec bude pociťovať hlad, a bude vyhľadávať a konzumovať potravu. Medzi signálmi s krátkou dobou pôsobenia patrí aj **ghrelín**. Je to peptid, ktorý sa vylučuje pri distenzii žalúdka – teda po jedle. Jeho účinkom na anorexigenické neuróny dôjde k **vyvolaniu pocitu sýtosti a príjem potravy sa zastaví**. Ako sa žalúdok po jedle postupne vyprázdňuje do duodena, dochádza k poklesu hladiny ghrelínu v krvi, neuróny prestanú byť aktivované a preváži aktivita orexigenických neurónov s prevahou signálu „jedz“!. Podobne účinkuje aj cholecystokinín.

Z dlhodobého hľadiska je jedným za najdôležitejších signálov regulácie príjmu potravy a masy tukového tkaniva **leptín**. Ide o peptid (167 AMK), ktorého štruktúra je kódovaná tzv. „**ob**“ **génom** nachádzajúcim sa na 7. chromozóme. Leptín má charakter hormónu, tvorí sa v tukovom tkanive pri jeho dostatočných zásobách. Vylučuje sa v pulzoch do krvi a je transportovaný do hypotalamu, kde pôsobí. Ak sú v organizme primerané zásoby tukového tkaniva, **bazálna sekrécia leptínu** znižuje príjem potravy a zvyšuje energetický výdaj. Aj na základe klinických skúseností je zrejmé, že obézni jedinci naďalej prijímajú potravu vo zvýšenom množstve, čo nie je v súlade s predpokladaným mechanizmom uvoľňovania a účinku



leptínu. Boli identifikované geneticky podmienené stavy, kde leptínový receptor chýba (**leptínová deficiencia**), prípadne je prítomný, ale nie je dostatočne senzitívny na to, aby potlačil chuť do jedla a zvýšil rýchlosť metabolizmu a jedince neprimerane priberá na hmotnosti (**leptínová rezistencia**). Na regulácii príjmu potravy a rýchlosti metabolizmu sa podieľajú aj informácie z n. vágus, ktoré sú spracované a interpolované na vyššie centrá v CNS v nucleus tractus solitarius. Dôležitú úlohu zohráva aj vplyv mozgovej kôry a kognitívne faktory – napr. už nebudem jesť, lebo som večeral.

### **Obezita a jej vplyv na organizmus ako celok**

Ako už bolo uvedené, obezita predstavuje závažný rizikový faktor pre vznik mnohých ochorení. Hoci nie je vždy možné jednoznačne stanoviť, ktorý patologický proces sa u pacienta vyskytuje ako priamy, prípadne nepriamy dôsledok obezity.

- 1. Ochorenia kardiovaskulárneho systému** (hlavne **ischemická choroba srdca, hypertenzia, cievna mozgová príhoda**) ako priame dôsledky aterosklerózy tepien. U obéznych pacientov sa predpokladá vysoká hladina lipidov v plazme, čo vedie k progresii aterosklerózy a postupnému narastaniu aterosklerotických plátov.
- 2. Diabetes mellitus typ 2** – vyvolaný inzulínovou rezistenciou a poruchou činnosti B buniek. Tukové tkanivo je zdrojom hormonálne pôsobiacich látok, medzi inými, produkuje látku **rezistín, ktorá ovplyvňuje senzitivitu inzulínového receptora** a následne aj proces vstupu glukózy do buniek. Tento mechanizmus sa považuje za priamy vzťah medzi obezitou a vznikom inzulínovej rezistencie.
- 3. Hypercholesterolémia a dyslipidémia** – u pacientov s vysokým BMI dochádza často k zvýšeniu hladiny cholesterolu a narušeniu spektra plazmatických lipoproteínov s prevahou LDL častíc a častíc obsahujúcich triacylglycerol, čím sa zvyšuje aterogénny index a zvyšuje sa riziko aterosklerotického postihnutia tepien.
- 4. Syndróm spánkového apnoe** – poruchy dýchania v spánku sú častým dôsledkom obezity, spolu so syndrómom hypoventilácie tzv. Pickwickovým syndrómom. Pacient má habitus (nahromadenie tuku na hrudníku a bruchu) ktorý limituje pohyby bránice a rebier - títo pacienti „nevládu“ dýchať, z čoho vyplýva aj narušená výmena plynov.
- 5. Choroby žlčníka a žľových ciest** – u pacienta s obezitou dochádza vplyvom zvýšeného obratu cholesterolu k tvorbe tzv. litogénnej žlče, ktorá precipituje okolo kryštalizačných

jadier so vznikom žlčových kameňov.

6. **Steatóza pečene/ steatohepatitída** – zvýšený obrat lipidov v hepatocytoch a ich zvýšený prísun prostredníctvom kaloricky bohatej potravy vedie k ukladaniu lipidov do zásoby v pečenej bunkách.
7. **Dna** - u pacientov s vysokým BMI dochádza k zvýšeniu metabolizmu purínov. Zvyšuje sa plazmatická hladina kyseliny močovej a u predisponovaných jedincov dochádza k jej precipitácii a tvorbe solí (močan sodný), ktoré sa vo forme kryštálov ukladajú do okolia malých kĺbov so vznikom veľmi bolestivej formy zápalu.
8. **Gastroezofágová refluxná choroba** – zvýšené množstvo tuku v peritoneálnej dutine, ako aj na brušnej stene vedie k insuficiencii antirefluxných mechanizmov a dochádza k spätnému návratu obsahu žalúdka, prípadne až duodéna do pažeráka. Refluxát vyvoláva funkčné poškodenie pažeráka, a prostredníctvom chronických zápalových zmien môže viesť k vzniku metaplázie, prekancerózy, a až onkologických ochorení distálneho pažeráka.
9. **Depresia, psychologické a emocionálne problémy** – tieto sú vyvolané negatívnymi emóciami a prežívaním nízkeho seba hodnotenia samotným obéznym jedincem, prípadne postojom okolia k jeho obezite.
10. **Muskulo-skeletálne ochorenia** - hlavne ide o opotrebovanie, degeneráciu a následnú osteoartrózu nosných kĺbov organizmu v dôsledku zvýšenej telesnej hmotnosti.
11. **Niektoré typy nádorov** (karcinóm endometria, prsníka a hrubého čreva), amenorea, sterilita a iné

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

Pacient je 48 ročný muž, ktorý je obézny od detstva. Meria 167 cm a váži 150 kg. V poslednom období nevládze vykonávať každodenné bežné aktivity, ani prejsť z jednej izby do druhej bez toho, aby sa zadýchal. Cíti sa abnormálne ospalý, spí sa mu veľmi zle, lebo v ležiacej polohe nevládze dýchať, potom pospáva počas dňa a v noci sa často strháva zo spánku. Trápia ho aj bolesti hlavy, ktoré sa vyskytujú čoraz častejšie.

## Objektívne vyšetrenie

Hyperstenický habitus – ťažká obezita, orientovaný, pri vyšetrení sa zadýchava, cor akcia pravidelná, 87/min, ozvy ohraničené bez šelestov, TK 160/100 torr, frekvencia dýchania 24/min, pulmo auskultačne dýchanie vezikulárne bez patologických fenoménov. Brucho nepriehmatné pre obezitu, dolné končatiny bez patologického nálezu.

**Spirometria:** reštrikčná ventilačná porucha stredného stupňa s VC 65% prediktívnych hodnôt.

**Astrup:** pH 7,35; PaCO<sub>2</sub> 8,8 kPa, PaO<sub>2</sub> 7,6 kPa, Sat O<sub>2</sub> 88%, Hbg 168 g/l, Htk 0,48

## Otázky a úlohy

1. Akou poruchou dýchania v spánku podľa Vás trpí pacient? Čo je jej príčinou?
2. Akou poruchou dýchania je postihnutý počas dňa (aj v noci)?
3. Aký mechanizmus vedie k vzniku hyperkapnie a hypoxémie u nášho pacienta?
4. Vypočítajte BMI nášho pacienta.
5. Vysvetlite, prečo má pacient zvýšené hodnoty hemoglobínu a zvýšený hematokrit.

## Kazuistika 2

75 ročná pacientka prijatá v službe pre anamnestický údaj jednorazovej hemoptýzy. Liečila sa pred 15 rokmi pre vred žalúdka, pred 8 rokmi resekcia ileocekálného spojenia pre cievny ileus, ako 45 ročná hysterektómia s adnexektómiou pre karcinóm s následnou rádioterapiou cielenou na malú panvu, t.č. už len sporadické gynekologické vyšetrenie, osteoporóza. chuť do jedla dobrá, na cielenú otázku odpovie, že schudla cca 4 kg za posl. 3 mesiace, stolica denne 1x, občas hnačkovitá ( na cielenú otázku udáva možný súvis s mliečnou stravou), močí bez ťažkostí, lieky: Quamatel, Ca, vit.D

**Objektívne vyšetrenie:** výška 174 cm, hmotnosť 55 kg, lucídna, orientovaná, chodiaca v miernom predklone, astenický habitus, koža suchšia, so šupinkami, bledší kolorit, spojivky bledoružové, DÚ- protéza, na laterálnej strane jazyka možné stopy po krvi, inak sliznica bez známk krvácania, kardiopulmonálne kompenzovaná

**Laboratórne vyšetrenia:** Hb 94 g/l, RBC  $3,1 \times 10^{12}$  mikrocyty, alb 30 g/l, koagulačné parametre v norme, Fe v sére 7,9, celková väzobná kapacita zvýšená, stolica na okultné krvácanie negatívna, tuky, škrob, sval. vlákna v stolici pozit.

#### **Pomocné vyšetrenia**

**RTG hrudníka** bez lož. zmien, **USG brucha** bez lož. zmien na parenchym. orgánoch, pankreas sa javí normálnej štruktúry, **ORL vyšetrenie** nepreukázalo možnú príčinu krvácania, **gastrofibroskopia:** atrofická gastritída s achlorhydriou, **stomatologické vyšetrenie:** zle sediaca zubná protéza, otlačené 2 miesta na sliznici d'asien, jedna z lokalít aj zapálená + možné známky po krvácaní

#### **Otázky a úlohy**

1. Vypočítajte BMI pacientky
2. Ktoré fyzikálnych nálezov a laboratórnych parametrov poukazujú na problémy s výživou ?
3. Analyzujte príčiny zhoršeného nutričného stavu pacientky
4. Aký typ anémie má pacientka? Akú úlohu pri vzniku mikrocytárnej anémie má poruchy výživy?

## 10. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA DIABETES MELLITUS

Jana Plevková

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku absolútneho, alebo relatívneho nedostatku inzulínu pri poruche jeho sekrécie a/alebo zníženej citlivosti tkanív voči inzulínu ako signálu. Rozvíja sa porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, vody a minerálov. Dlhodobý priebeh ochorenia s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou glykémie vedie k vzniku multiorgánového poškodenia.

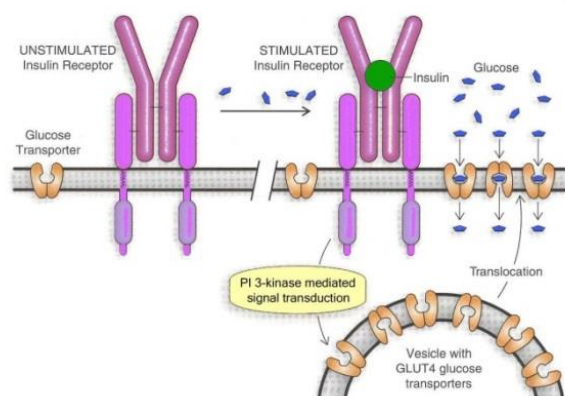
Hladina glukózy v plazme je regulovaná vo fyziologickom intervale (3,9 -5,6mmol/l nalačno). Je výsledkom vzájomného vzťahu **prísunu glukózy** do plazmy a jej odsunu do tkanív. **Prísun glukózy** prebieha jednak postprandiálne, kedy sa štiepením poly a disacharidov uvoľňuje a vstrebáva glukóza do krvi, ďalej to môže byť prísun v podobe i.v. podaných glukózových roztokov a endogénna produkcia glukózy buď glukoneogenezou alebo glykogenolýzou. **Odsun glukózy** do tkanív je zabezpečovaný mechanizmami závislými i nezávislými od inzulínu. Od inzulínu nezávislá je facilitovaná difúzia glukózy cez glukózové transportéry GLUT 1, 2, 3, 5 do tkanív ako sú napr. erytrocyty, mozog, testes, endotelové bunky. Transport závislý na inzulíne prebieha predovšetkým postprandiálne a to prostredníctvom inzulínom vyvolanej aktivácie GLUT 4 transportéra v bunkách tukového tkaniva, pečene a svalov.

Inzulín je syntetizovaný ako proinzulín, a je uložený v sekrečných granulách  $\beta$  buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Pri jeho premene na inzulín sa z molekuly odštiepuje sekvencia aminokyselín tzv. **C peptid**, ktorý sa nachádza v plazme v ekvimolárnej koncentrácii ako inzulín a využíva sa diagnosticky na stanovenie koncentrácie inzulínu. Podnetom pre vylúčenie inzulínu z  $\beta$  buniek pankreasu je zvýšenie hladiny glukózy v plazme.

Inzulín ako anabolický hormón a ako signál v cieľových tkanivách sprostredkuje okamžité (rýchle), strednedobé (minúty) a neskoré účinky (hodiny). Z okamžitých je najdôležitejším vstup glukózy a aminokyselín do buniek. Terapeuticky dôležité je že inzulín facilituje aj vstup kálie do buniek, čo je možné využiť pri zvládaní hyperkalémie. Táto informácia má význam aj v uvedomení si rizika vzniku hypokalémie pri podávaní infúzií glukózy s inzulínom !!! Stredne dobré účinky sú hlavne na sval, tukovú bunku a pečeň.

TUKOVE TKANIVO	SVAL	PEČEŇ
↑ vstupu glukózy ↑ syntéza mastných kyselín ↑ syntéza glycerolfosfátu ↑ syntéza TAG aktivácia lipoproteinlipázy ↑ vychytávanie K <sup>+</sup> inhibícia hormón-senzitívnej lipázy	↑ vstupu glukózy ↑ syntéza glykogénu ↑ vychytávanie aminokyselín ↑ proteosyntéza v ribozómoch ↓ katabolizmus bielkovín ↓ uvoľňovanie glukoneogenetických AMK ↑ vychytávanie ketolátok <sup>+</sup> ↑ vychytávanie K <sup>+</sup>	zníženie ketogenézy ↑ proteosyntézy ↑ syntézy lipidov ↓ výdaja glukózy

Dlhodobé účinky sú prevažne prolipogénne – facilituje sa činnosť enzýmov tvoriacich lipoproteíny a tiež ide o rastové účinky inzulínu. Inzulín v tkanivách účinkuje tak, že sa naviaže na svoj receptor. Ide o tetramérický proteín v membráne inzulín senzitívnych tkanív a tento receptor sa po naviazaní inzulínu aktivuje. Dochádza k jeho fosforylácii v tyrozínkinázovej oblasti, čím sa aktivujú ďalšie vnútrobunkové signálne a efektorové procesy. Ich výsledkom je translokácia GLUT 4 transportérov a ich internalizácia do membrány, čím sa umožní, aby glukóza prechádzala do buniek.



**Obr. 1 Schéma nestimulovaného a stimulovaného inzulínového receptora**

Deficit inzulínu alebo necitlivosť tkanív na tento signál sa prejaví ako ochorenie diabetes mellitus. Ochorenie diabetes mellitus (DM) sa v súčasnosti klasifikuje na 4 skupiny

1. **Diabetes mellitus 1. typu**, ktorý môže byť autoimunitný, alebo idiopatický
2. **Diabetes mellitus 2. typu** vyvolaný kombináciou inzulínovej rezistencie a porušenej sekrécie inzulínu

3. **Gestačný diabetes mellitus**
4. **Iné, špecifické typy diabetu**

### **Patogenéza DM typ 1**

Diabetes 1. typu je charakterizovaný absolútnym deficitom inzulínu, ktorý vzniká z dôvodu deštrukcie  $\beta$  buniek autoimunitným procesom (zápalom), alebo idiopaticky, kedy sa nezistí prítomnosť protilátok. **Autoimunitný typ** vzniká u geneticky predisponovaných jedincov, nositeľov HLA antigénov typu HLA DR, DP, DQ. Predpokladá sa, že **genetická predispozícia** v kombinácii s environmentálnymi faktormi ako sú **vírusy** (Coxsackie B, EBV a ďalšie), **niektoré zložky potravy** (konzervanty, nitrozluččeniny, ktoré pôsobia ako toxíny) poškodia  $\beta$  bunky tak, že ich imunitný systém začne rozpoznávať ako cudzie. V literatúre sa tiež uvádza súvislosť medzi vznikom DM typu 1 a alergie na bielkoviny kravského mlieka.

Prvá fáza ochorenia je **latentná** a dieťa (rodičia) nemajú najmenšie podozrenie, že v organizme prebieha patologický proces. Imunitný systém iniciuje reakciu proti zmeneným (poškodeným)  $\beta$  bunkám a tá spočíva v tvorbe protilátok, ktoré sa dajú dokázať v krvi dieťaťa, a infiltrácii Langerhansových ostrovčiek imunitnými bunkami. Protilátky sa tvoria proti ostrovčekom ICA (islet cells antibodies), proti inzulínu IAA (insulin auto antibodies) a dokonca aj proti niektorým intracelulárnym antigénom ako je dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD, anti GAD). Prebieha tu autoimunitný zápal – **insulitída** (insula = ostrovček), ktorý je spoiatku nedeštruktívny, avšak neskôr sa mení na deštruktívny, pričom dochádza k zániku  $\beta$  buniek. Choroba sa plne prejaví vtedy, keď je deštruovaných približne 90% všetkých  $\beta$  buniek. V krvi chýba inzulín (C peptid) a je možné detegovať vyššie uvedené protilátky.

Absolútny deficit inzulínu vedie k vzniku symptómov a znakov typických pre diabetes ako sú **únava a nevykonnosť dieťaťa, zhoršený prospech v škole, polyúria, polydipsia, strata hmotnosti pri nezmenenej, alebo dokonca zvýšenej chuti do jedla**. Nie je zriedkavé, že z dôvodu absolútneho chýbania inzulínu je prvým prejavom diabetu rovno **ketoacidóza** s vážnym metabolickým postihnutím a rozvratom vnútorného prostredia.

Zvláštnym príkladom autoimunitného typu diabetu je **LADA (latent autoimmune diabetes of adults)**. Je to autoimunitný typ, avšak deštrukcia ostrovčiek prebieha veľmi pomaly, a kým sa klasický DM typ 1 prejavuje vo veku 10 -11 rokov, LADA sa môže v závislosti od rýchlosti deštrukcie prejavovať v akomkoľvek veku.

### Mechanizmus vzniku symptómov a príznakov

**a) Slabosť, nevykonnosť, únava, zhoršenie prospechu v škole** – uvedené symptómy a znaky sú dôsledkom energetickej deplécie. V plazme je síce hyperglykémia, ale glukóza sa do buniek v dostatočnej miere nedostáva, čo vedie k zníženiu dostupnosti energie.

**b) Chudnutie napriek normálnemu alebo dokonca zvýšenému príjmu potravy** - opäť ide o dôsledok deplécie energie. Z dôvodu nedostatku glukózy ako zdroja energie pre svalové bunky dochádza k lipolýze a štiepenie tukov poskytuje mastné kyseliny na oxidáciu ako alternatívny zdroj energie. Tým dochádza k zníženiu zásob tuku v organizme. Tukové tkanivo je zdrojom dôležitého hormónu leptínu, ktorý inhibuje príjem potravy. Ak je tukových zásob málo, leptín sa neprodukuje a pacient má potrebu jesť, aby tieto zásoby doplnil. Okrem toho, glukóza, ako dôležitý energetický substrát sa stráca močom, čo tiež negatívne prispieva do energetickej bilancie organizmu.

**c) Polyúria** – glukóza je osmoticky aktívna látka, ktorá sa v glomerulárnom filtráte nachádza v rovnakej koncentrácii ako v plazme. Mechanizmy tubulárnych buniek sú dostatočne efektívne na spätnú reabsorpciu glukózy do koncentrácie 10 mmol/l (tubulárne maximum resorpcie). Po prekročení tubulárneho maxima dochádza k osmotickej diuréze, lebo glukóza zostáva v tubulárnej tekutine a „strháva“ so sebou vodu.

**d) Polydipsia** – glukóza je osmoticky aktívna látka, a pri zvýšení koncentrácie glukózy v extracelulárnej tekutine dochádza k aktivácii osmoreceptorov v hypotalame, ktoré signalizujú potrebu prijať čistú vodu – smäd. Polydipsia je aj dôsledkom straty vody z organizmu ku ktorej dochádza pri osmotickej diuréze.

### Patogenéza DM typ 2

Diabetes mellitus typ 2 je charakterizovaný hyperglykémiou, **inzulínovou rezistenciou a poruchou sekrécie inzulínu**. Vzniká spravidla u starších jedincov s vyšším BMI, ale nemusí to byť pravidlo. Genetická predispozícia pre vznik DM typ 2 je vyššia ako u DM typ 1.

Hlavným patogenetickým mechanizmom druhého typu diabetu je **inzulinorezistencia (IR)**. IR je definovaná ako proces (stav) kedy na presun glukózy do inzulín dependentných tkanív je potrebné vyššie množstvo inzulínu, pretože na dosiahnutie požadovaného účinku je nutná vyššia „intenzita signálu“. Závažnosť IR je možné zistiť prostredníctvom clampu



(euglykemický clamp), pri ktorom sa zisťuje koľko jednotiek inzulínu je potrebných na udržanie euglykémie pri parenterálnom prívode glukózy.

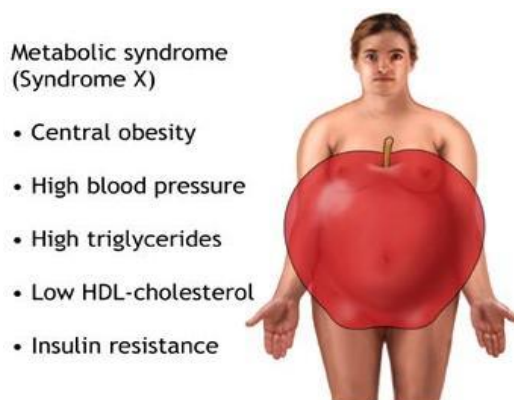
Porucha citlivosti tkanív na inzulín môže byť na **prereceptorovej, receptorovej alebo postreceptorovej úrovni**. Mechanizmy vzniku inzulínovej rezistencie nie sú presne známe avšak existujú viaceré hypotézy, ktoré vysvetľujú vznik tohto fenoménu. U pacientov s inzulínovou rezistenciou môže ísť o mutáciu samotného receptora, mutácie génov kódujúcich vnútrobunkové signálne dráhy, či transportéra glukózy (receptorová a postreceptorová úroveň).

Vplyv na IR má **obezita**. Obezita – hlavne androidného typu je rizikový faktor pre vznik inzulínovej rezistencie a diabetu typ 2. Zníženie hmotnosti obézneho človeka vedie k zlepšeniu odpovede tkanív na inzulín a vice versa. Tukové tkanivo je zdrojom mnohých hormonálne aktívnych molekúl. Jednou z nich je **rezistín** – molekula, ktorá navodzuje vznik IR na postreceptorovej úrovni. O obéznych s androidným typom obezity dochádza k zvýšeniu ponuky vyšších mastných kyselín pre pečeň, pretože tukové tkanivo lokalizované vo viscerálnej oblasti má vysokú metabolickú aktivitu. Tento proces znižuje citlivosť pečenejších buniek na inzulín. Vplyv na rozvoj IR stavu má aj samotná hyperglykémia, kedy pri dlhodobo zvýšených koncentráciách glukózy dochádza k tzv. **down regulácii** – zníženiu množstva inzulínových receptorov v tkanivách, čo ďalej zhoršuje podmienky pre vstup glukózy do tkanív a jej utilizáciu.

Znížená citlivosť tkanív na inzulín vedie k pretrvávaniu vyšších hladín glykémie, čo nepretržite stimuluje  $\beta$  bunky k produkcii ďalšieho inzulínu. Vzniká situácia charakterizovaná **hyperglykémiou a hyperinzulinémiou**, ktorá sa ďalej podieľa na zhoršovaní sekrécie inzulínu.

**Porušená sekrécia inzulínu** môže súvisieť so zvýšenými nárokmi organizmu na jeho produkciu (pri pretrvávajúcej hyperglykémii) a takto dochádza k vyčerpaniu  $\beta$  buniek pankreasu. Tak sa pacient dostáva do situácie kedy je deficit inzulínu absolútny. Na poruche sekrécie inzulínu sa podieľa aj depozícia peptidu **amylínu**, ktorý sa z ostrovčekov uvoľňuje spolu s inzulínom. Pri nadmernej sekrécii oboch uvedených sa amylín ukladá a precipituje v intersticiálnom priestore medzi bunkami a kapilármi, čím sa pravdepodobne naruší funkcia senzora pre glukózu a množstvo produkovaného a vylúčeného inzulínu sa znižuje. Takže v priebehu trvania ochorenia DM typ 2 sa u pacienta mení koncentrácia inzulínu z hyperinzulinémie v začiatkoch ochorenia až po zníženie množstva inzulínu pri progresii ochorenia čomu napomáha poškodenie  $\beta$  buniek a zmena v produkcii a sekrécii inzulínu.

Výskyt **hyperglykémie, hyperinzulinémie, hyperlipidémie, hypertenzie, obezity androidného typu a hirsutizmu** u žien sa dlho pokladal za náhodný nález u pacientov s diabetom typu 2. Výskumy priniesli dôkazy o tom, že asociácia týchto klinických a laboratórnych nálezov nie je náhoda. Spoločným menovateľom, zodpovedným za „**syndróm 5 H**“ alebo „**Reavenov metabolický syndróm**“ je IR. U pacienta s IR sa postupne rozvinú a zhoršujú všetky uvedené „H“ – **hyperglykémia** ako dôsledok nedostatočného účinku inzulínu, **hyperinzulinémia**, ktorou sa kompenzuje nedostatočný účinok tak, že sa produkcia inzulínu pankreasom zvyšuje. **Hyperlipidémia** je dôsledkom zmeny vo využívaní zdrojov energie v organizme a **hypertenzia** vzniká ako dôsledok poškodenia ciev hyperglykémiou a hyperlipidémiou. Poškodením ciev sa zvýši periférna cievna rezistencia. **Hirsutizmus** – zvýšené ochlpenie na tvári u žien je dôsledkom zvýšenia koncentrácie testosterónu, ktorý vzniká preto, že tukové tkanivo vo viscerálnej oblasti je zdrojom enzýmu aromatázy, ktorá premieňa steroidné hormóny cestou DHEA na testosterón. Výskyt Reavenovho metabolického syndrómu signifikantne zvyšuje riziko pre vznik a závažný priebeh kardiovaskulárnych ochorení.



**Obr. 2 Základné symptómy a príznaky metabolického syndrómu**

Keďže v organizme je prítomný inzulín, tvorba ketolátok je inhibovaná a nie je typickým prejavom DM typ 2. K vzniku katoacidózy u diabetika typ 2 môže dôjsť v prípade zvýšenia hladín kontraregulačných hormónov (počas silného stresu – trauma, operácia, ťažké životné situácie).

Príznaky a symptómy diabetu typ 2 nie sú také typické. Hoci pacienti môžu mať **polyúriu a polydipsiu**, často sa diabetes typ 2 diagnostikuje napríklad u pacienta s hypertenziou, infarktom myokardu, alebo opakovanými infekciami z dôvodu **sekundárneho imunodeficitu**, ktorý je

spôsobený diabetom. Nie zriedka je diabetes náhodným nálezom pri **preventívnej prehliadke** u praktického lekára.

### **Gestačný diabetes mellitus**

Porucha tolerancie glukózy alebo až gestačný diabetes vzniká u tehotných žien s vyšším BMI. Gravidné sú v 20 gestačnom týždni vyšetrované pomocou orálneho glukózotolerančného testu na prítomnosť tejto poruchy. Za jej vznik zodpovedá prítomnosť hormónov, ktoré majú opačné účinky ako inzulín a tak antagonizujú jeho efekt. Za najdôležitejší sa považuje ľudský placentárny laktogén, ktorý navodzuje vznik inzulínovej rezistencie.

### **Iné, špecifické typy diabetu**

Táto skupina je pomerne heterogénna a obsahuje poruchy, ktoré nie je možné kategorizovať inak. Patria sem poruchy ako genetické defekty  $\beta$  buniek, mutácie inzulínového receptora (MODY) či ochorenia exokrinného pankreasu.

### **Akútne komplikácie diabetu**

**Ketoacidóza** je typickou komplikáciou DM typ 1 s absolútnym chýbaním inzulínu. Glukóza nevstupuje do buniek a vzniká hyperglykémia. Aby bunky pokryli svoje energetické požiadavky, organizmus štiepi tuky a využíva vyššie mastné kyseliny ako sekundárny zdroj energie. Ich oxidáciou vznikajú ketolátky – **k. acetoctová,  $\beta$  –hydroxymaslová a acetón**. Tieto látky majú schopnosť odštepovať protón a teda sa správajú v organizme ako kyseliny. Pri ich nahromadení v organizme vzniká metabolická acidóza s rozšírenou anionovou medzerou, a rozvrat vodného a minerálového hospodárenia. V klinickom obraze dominuje **polyúria, dehydratácia, smäd, vazodilatácia kožných ciev, acetónový „dych“ s Kussmaulovým dýchaním**, ktorým pacient kompenzuje acidózu. Z dôvodu nerušenia homeostázy môže mať pacient poruchy vedomia. V laboratórnom obraze **hyperglykémia, hyperkalémia, prítomnosť ketolátok v krvi a moči, a nález metabolickej acidózy**.

U diabetikov typu 2, kde je prítomné malé množstvo inzulínu ketolátky nevznikajú, lebo inzulín inhibuje ketogénu. Pri stúpaní hladiny glukózy v plazme v dôsledku jej nedostatočného vstupu do buniek a využitia dochádza postupne k vzniku hyperosmotického prostredia. Prispieva k tomu aj dehydratácia pacienta, ktorý má polyúriu vyvolanú osmotickou diurézou. Hyperosmolárne prostredie vedie k pohybu vody von z buniek, čo vyvoláva intracelulárnu

dehydratáciu. Najzávažnejšou formou tejto poruchy je **hyperosmolárna hyperglykemická neketogénna kóma**.

Komplikáciou liečby diabetu perorálnymi antidiabetikami a inzulínom býva **hypoglykémia**. Pri liečbe diabetu je dôležitý správny pomer medzi množstvom prijatej potravy, množstvom inzulínu a spotrebou energie (aktivitou, ktorú pacient vykonáva). V prípade nepomeru (spravidla vysokej dávky inzulínu alebo liekov) dochádza k poklesu hladiny glukózy pod 3 mmol/l. Tento pokles koncentrácie glukózy vyvoláva aktiváciu sympatikového nervového systému, pretože hypoglykémia je pre organizmus silný stresor. **Sympatoadrenálne štádium** hypoglykémie je charakterizované príznakmi ako pocit **hladu, potenie, palpitácie, zblednutie, tras, poruchy videnia**. Tieto príznaky varujú pacienta, pretože zásoby glukózy v neurónoch sú len približne na 10 – 15 minút a potom dochádza k ich ireverzibilnému poškodeniu. Ak si pacient v tomto štádiu nedoplní glukózu, hypoglykémia prechádza do druhého – **neuroglukopenického štádia so vznikom bezvedomia**.

**Fenoménu nevedomenia si hypoglykémia** patrí k relatívne častým prejavom abnormálnej reakcie pacientov s DM na hypoglykémiu. Jeho podstatou je to, že pri vzniku hypoglykémie nedôjde k aktivácii centrálnych kontraregulačných mechanizmov, resp. je znížená citlivosť tkanív na normálne secernované neurotransmitery, čo môže viesť k ťažkej hypoglykémii a poškodeniu nervových buniek.

### Chronické komplikácie diabetu

Chronické komplikácie diabetu sú dôsledkom nedostatočne kompenzovanej hyperglykémie. O hladinách cukru v krvi z dlhodobého hľadiska sa lekár informuje vyšetrením tzv. **glykovaného hemoglobínu HbA1c**, ktorého hodnota je u diabetikov zvýšená a poukazuje spravidla na hodnoty glykémie v uplynulých troch mesiacoch (životnosť erytrocytov je 120 dní). Zdravý jedinec má túto hodnotu od 2,8 do 4%. U diabetikov sú hodnoty zvýšené a vyjadrujú aj riziko vzniku chronických komplikácií. Hodnota <6,5% znamená bežné riziko, od 6,5 do 7,5% zvýšené riziko makrovaskulárneho postihnutia a nad 7,5% glykovaného hemoglobínu predstavuje zvýšené riziko mikrovaskulárnych komplikácií.

Glukóza, ktorá nemôže pre nedostatok inzulínu, alebo inzulínovú rezistenciu vstupovať do buniek inzulín senzitívnych tkanív je v organizme diabetika spracovávaná inými, od inzulínu nezávislými procesmi. **Extracelulárne** biochemické procesy prebiehajú v zmysle „glykácie“ –

neenzymatickej adície glukózy na aminokyselinové zvyšky štrukturálne, alebo funkčných proteínov so vznikom tzv. pokročilých produktov glykácie (**AGEs – advanced glycosylation endproducts**). Tieto produkty poškadzujú endotel ciev, ukladajú sa do cievnej steny a iniciujú zápal – migráciu imunitných buniek s následnou „reparačnou“ fázou, ktorej výsledkom je nadprodukcia medzibunkovej matrix, hyalinizácia, fibrotizácia a sklerotizácia. Tieto procesy prispievajú k vzniku orgánového postihnutia.

Niektoré tkanivá (neuróny, Schwanove bunky, endotélie) nepotrebuje inzulín, aby mohli transportovať glukózu intracelulárne a tento proces u prebieha tzv. facilitovanou difúziou. V prípade **trvalej hyperglykémie** je neustále udržiavaný biochemický gradient, ktorý zabezpečuje presun glukózy do uvedených buniek. Keďže väčšina enzýmov podieľajúcich sa na fosforylácii a klasickom spracovaní glukózy je inhibovaná u diabetikov, glukóza sa utilizuje tzv. **alternatívnou polyolovou cestou**. Aktivuje sa aldózoreduktáza, ktorá premieňa glukózu na **sorbitol** a ten je ďalej oxidovaný na **fruktózu**. Oba uvedené produkty sú osmoticky aktívne, čo vedie k presunom vody cez membránu daných buniek smerom dovnútra a objem buniek sa zväčšuje. Hoci bunky majú obranné a adaptačné mechanizmy regulujúce ich objem, v akútnej fáze ide hlavne o iónové pumpy, ktoré sú závislé od plynulej dodávky ATP, ktorá i napriek hyperglykémii viazne (sú blokované enzýmy na získavanie energie – hovoríme, že bunky aj napriek nadbytku glukózy nemajú energiu a „hladujú“). Osmotické nasávanie vody tiež vedie k poškodeniu buniek a prispieva k vzniku multiorgánového postihnutia.

### Diabetická angiopatia

Poškodenie ciev u diabetikov je komplexné. Za najdôležitejšie pri rozvoji cievneho poškodenia sa považuje poškodenie endotelu vplyvom neenzymatickej glykácie a tiež aj osmotického nasávania vody. U diabetikov sa rozvíjajú cieve komplikácie typické a špecifické len pre diabetes (diabetická **mikroangiopatia** – postihnutie kapilár a arteriol) V iniciálnej fáze cievneho poškodenia sa zvyšuje priepustnosť cievnej steny pre plazmatické proteíny, ktoré sa tu deponujú a prebieha tu ich ireverzibilná glykácia. AGEs sa ukladajú do cievnej steny, čo iniciuje zápalovú reakciu s nadprodukciou medzibunkovej hmoty, hyalinizáciou fibrotizáciu a sklerotizáciu ciev. Na úrovni **kapilár** vedie tento proces k zhoršeniu výživy tkanív, čo v kombinácii s postihnutím veľkých ciev vážne ovplyvňuje dodávku kyslíka a substrátov periférnym tkanivám. Na úrovni **arteriol** sa rozvíja predovšetkým hyalinizácia, a tento typ

poškodenia je typický pre vas afferens a vas efferens glomerulov. Poškodenie artérií s väčším priemerom sa nazýva **makroangiopatia**.

Toto poškodenie sa týka všetkých tepien v organizme, avšak najviac závažných dôsledkov má poškodenie mozgových, koronárnych tepien, a tepien dolných končatín. Makroangiopatia patrí medzi tzv. nešpecifické komplikácie cukrovky, často sa hovorí, že ide o akcelerovanú aterosklerózu s čím je možné principiálne súhlasiť. Postihnutie je však komplexnejšie a posunuté do vekovo mladších kategórií v porovnaní s aterosklerózou nediabetikov. Základom je poškodenie cievnej steny – endotelu a to neenzymatickou glykáciou ako aj osmotickým nasávaním vody z dôvodu intracelulárnej akumulácie sorbitolu a fruktózy. Rovnako dochádza aj k depozícii AGEs do cievnej steny. Okrem tohto typu poškodenia dochádza k tvorbe a rýchlemu narastaniu aterosklerotických plátov, na ktorom sa podieľa dyslipidémia a hyperlipidémia. Ide o sprievodné metabolické dôsledky deficitu inzulínu. **Aterosklerotické pláty** svojou prítomnosťou v cievach jednak limitujú dodávku kyslíka a substrátov do tkanív, ale aj predisponujú k vzniku komplikácií ako je ruptúra plátu, krvácanie do plátu, embolizácia časti plátu do periférie, vznik aneuryziem na poškodených cievach a najzávažnejšou komplikáciou je vznik akútnej trombotickej oklúzie (trombu) v mieste dysrupcie aterosklerotického plátu. Tento proces je dôležitým patomechanizmom pri vzniku infarktu myokardu či cievnej mozgovej príhody. Atrofia tkanív sa prejavuje v prípade dlhodobého zníženia prívodu kyslíka a substrátov hlavne na tkanivách dolných končatín (svaloch) a znížené prekrvenie výrazne zhoršuje hojenie rán.

### **Diabetická nefropatia**

Je jednou z najzávažnejších mikrovaskulárnych komplikácií diabetu – glomerulus ako aj vas afferens a vas efferens sú poškodené patologickými procesmi uvedenými vyššie. Prebieha v niekoľkých štádiách a jej progresia závisí od kompenzácie glykémie a krvného tlaku, ktorý determinuje ultrafiltračný tlak na glomerulárnej membráne. Hyperglykémia a hypertenzia urýchľujú progresiu nefropatie až do renálneho zlyhania.

Diabetická nefropatia sa prejavuje **mikroalbuminúriou**, ktorá vzniká v dôsledku zvýšenia permeability poškodenej glomerulárnej membrány a postupne progreduje do závažnejšej **proteinúrie**. Poškodenie glomerulov iniciuje „reparačné“ procesy, ktorých následkom je fibrotizácia a sklerozitácia glomerulov. Tá môže byť difúzna, pričom tento typ nie

je špecifický pre diabetes, alebo nodulárny, ktorá je práve pre DM typická. Postupné znižovanie počtu funkčných nefrónov vedie najprv k hyperfiltrácii v tzv. reziduálnych nefrónoch, čo však prispieva k progresii nefropatie do terminálneho renálneho zlyhania s rozvojom uremického syndrómu a nutnosti hemodialyzačnej liečby.

### Diabetická retinopatia

Táto komplikácia je dôsledkom postihnutia drobných ciev vyživujúcich sietnicu. Tým dochádza k zhoršeniu zraku a v najzávažnejších prípadoch až úplnej slepote. Morfologicky sa rozlišujú neproliferatívna, preproliferatívna a proliferatívna forma retinopatie. Hypoxia sietnice vedie k produkcii rastových faktorov, ktoré stimulujú neovaskularizáciu - novotvorbou ciev z už existujúcich ciev. Tieto cievy, ktoré sa vytvárajú sú však menejcenné, ich štruktúra oslabená a preto často praskajú. Následkom ruptúry týchto novotvorených ciev je preretínálne krvácanie, alebo krvácanie do sklovca. Z očných komplikácií je nutné spomenúť aj kataraktu – zákal šošovky, ktorá je dôsledkom akumulácie sorbitolu a fruktózy v šošovke. Tým dochádza k skaleniu a zmene jej optických vlastností.

### Diabetická neuropatia

Ide o špecifickú komplikáciu diabetu, ktorá postihuje autonómne, senzitivné i motorické nervy. Na jej vzniku sa podieľajú dva dôležité faktory a to metabolické abnormality v dôsledku diabetu a poškodenie vasa nervorum. Nervy sú vyživované týmito drobnými kapilármi (vasa nervorum), ktoré však podliehajú zmenám v zmysle diabetickej mikroangiopatie a preto je výživa nervového tkaniva znížená. Nedostatok energie vo forme ATP sa podieľa na zníženej funkcii nervov. Predpokladá sa, že na vzniku dysfunkcie periférnych nervov sa podieľa aj poškodenie Schwanových buniek. Tieto bunky majú transport glukózy nezávislý od inzulínu a preto glukóza v nich podlieha polyolovej metabolickej premene na sorbitol a fruktózu. Osmotické nasávanie vody do buniek a ich dysfunkcia sa môže podieľať aj na znížení vodivosti nervových vlákien.

Poškodenie **autonómneho nervového systému** sa prejaví vymiznutím respiračnej sínusovej arytmie, zmenou citlivosti kašľového reflexu, poruchou motility gastrointestinálneho systému, poruchami močenia, erektilnou dysfunkciou a podobne. **Senzorická neuropatia** sa prejavuje zníženou citlivosťou na taktilné podnety, neskôr aj nociceptívne podnety. Je obvyčajne symetrická a postihuje periférne časti končatín (ponožkového alebo rukavicového typu).

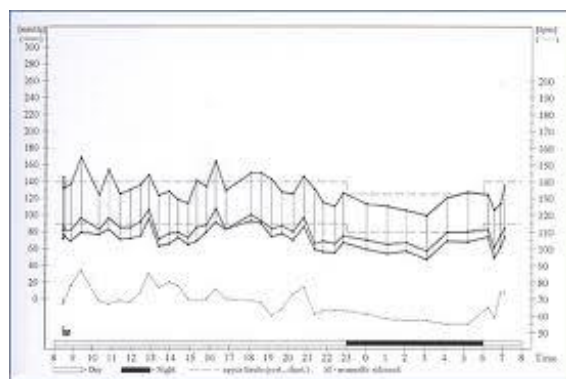
Nebezpečný je tzv. fenomén nevedomia si traumy na dolných končatinách, kedy aj malé poranenie kože môže viesť k vznik hlbokého ťažko sa hojaceho defektu mäkkých tkanív. Porušenie **motorických nervov** je zriedkavejšie, a obyčajne sa vyskytuje ako **asymetrická obrna motorického nervu** (n. peroneus, n. ulnaris), postihnuté môžu byť aj hlavové nervy.

## KAZUISIKY

### Kazuistika 1

45 ročný pacient s BMI vyšším ako 33 bol na pravidelnej prehliadke u svojho obvodného lekára, ktorý mu nameral zvýšené hodnoty krvného tlaku 160/100. Pacient sa subjektívne na nič nestážuje, avšak pre pozitívnu rodinnú anamnézu (matka exitus na infarkt myokardu a otec na cievnu mozgovú príhodu) lekár odporučil odber krvi a opakované meranie krvného tlaku.

Odber krvi realizovaný nad druhý deň nalačno ukázal: Na 146 mmol/l, K 4,5 mmol/l, Cl 97 mmol/l, AST, ALT v norme, GMT a ALP mierne zvýšené, GLU 8,4 mmol/l, KREAT 97 umol/l, UREA 4,8 mmol/l, cholesterol 6,7 mmol/l, TAG 3,2 mmol/l. Celodenný záznam krvného tlaku (Holter) poukázal na to, že pacient má zvýšené hodnoty tlaku počas celého dňa s poklesom počas spánku.



**Obr. 3 Záznam TK uskutočnený Holterom**

Pre výskyt obezity androidného typu, vysoký krvný tlak, hypercholesterolémiu a hypertriacylglycerolémiu a so zvýšenou hladinou glukózy nalačno bol pacient odoslaný do odbornej diabetologickej ambulancie na ďalšie vyšetrenia.

### Otázky a úlohy



- 1) Definujte syndróm inzulínovej rezistencie
- 2) Vysvetlite, ako sa môže hyperinzulinémia podieľať na zvyšovaní krvného tlaku
- 3) Aké dôsledky na organizmus ako celok môže mať kombinácia vysokej hladiny lipidov a vysoký krvný tlak? Aký typ cievnych komplikácií by sme u daného pacienta očakávali?
- 4) Znamená nález hladiny glukózy 8,4 nalačno že pacient má diabetes?
- 5) Definujte vzťahy medzi obezitou – inzulínovou rezistenciou a hypertenziou

## Kazuistika 2

Pacient je 56 ročný muž, lieči sa na DM typ 2, berie lieky a je na diéte. V poslednom období sa sťažuje na bolesti hlavy, slabosť, smäd, a časté močenie. Ťažkosti sa zhoršili po dopravnej nehode, pred dvoma dňami, ktorej bol účastníkom. **Objektívne vyšetrenie**

- pacient sa intenzívne potí, má teplú, dobre prekrvenú kožu
- má objektívne znaky dehydratácie, znížený kožný turgor, suchý jazyk a sliznice
- je z neho cítiť zápach acetónu
- TK je 100/60, pulz 110/min

### Laboratórne vyšetrenie

pH = 7,19	Na = 130 mmol/l
Pa CO <sub>2</sub> = 5,0 kPa	K = 6,9 mmol/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = 12 mmol/l	Cl = 112 mmol/l
BE = -7mmol/l	glukóza = 30 mmol/l

### Otázky a úlohy

- 1) Ktoré laboratórne hodnoty sa odlišujú od fyziologických?
- 2) Na akú komplikáciu diabetu poukazujú uvedené symptómy, objektívne zistenia a laboratórny nález? Ako by ste vysvetlili výskyt tejto komplikácie u diabetika s DM typ 2?
- 3) Prečo je hladina CO<sub>2</sub> znížená?
- 4) Analyzujte, aké mechanizmy sa podieľajú na zmene hladín Na, K a Cl v tomto konkrétnom prípade.
- 5) Ako by bolo možné určiť, či sa do kompenzácie metabolickej acidóza zapojili aj renálne mechanizmy?

## 11. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA STRESU

Mariana Brozmanová

Pojem stres sa v modernej spoločnosti oprávnene používa veľmi často, pretože je súčasťou každodenného života miliónov ľudí a negatívne ovplyvňuje kvalitu ich života. Mnoho faktorov pôsobiacich na organizmus človeka z vonkajšieho prostredia považujeme za neškodné alebo pozitívne pôsobiace, podporujúce vývoj jeho schopností a jeho zdravie. Viaceré z takýchto faktorov človek vyhľadáva, pretože ich pôsobenie vyvoláva u neho príjemné pocity – radosť, šťastie, pohodu, úspech, splnenie stanoveného cieľa. Naopak, existuje celý rad faktorov, ktoré z dôvodu ich neadekvátnej kvantity alebo kvality (pre konkrétneho jedinca), pociťuje človek ako nepríjemné a na prekonanie ich negatívneho vplyvu musí intenzívne mobilizovať energetické a intelektuálne rezervy a upravovať svoje správanie sa.

Takéto faktory nazývame **stresory** a reakciu organizmu na ich pôsobenie **stres**. V prvom prípade ide o vznik **eustresu** (dobrý stres) – je to pozitívna kognitívna odpoveď človeka na stresor sprevádzaná stresovou reakciou, ktorá má pozitívne efekty (fyzické aj duševné). Jej vznik závisí hlavne od toho, ako jedinec percipuje aktuálny stresor. Dlhodobé pôsobenie eustresu môže vyústiť do vzniku . V druhom prípade ide o vznik **distresu** (zlý stres) – jeho výsledkom je rad negatívnych dôsledkov pre organizmus.

Problematiku stresu začal po prvýkrát systematicky sledovať americký fyziológ Walter B. Cannon a r. 1915 popísal reakciu „**boj alebo útek**“ (fight or flight). Predmetom jeho štúdia bola hlavne funkcia adrenergného autonómneho nervového systému počas stresu. Na výsledky jeho prác nadviazal Hans Selye, ktorý v roku 1936 popísal **všeobecný adaptačný syndróm** ako nešpecifickú odpoveď organizmu na rôzne záťažové podnety. Na pomenovanie tohto syndrómu začal používať **termín stres** a noxy, ktoré ho vyvolávajú nazval **stresory**.

#### Stresory a stres

Doteraz neexistuje jednotná a všeobecné platná definícia stresu, ale existuje mnoho čiastkových, niekedy subjektívnych definícií. Je to preto, že stres je výsostne subjektívny fenomén. Selye definoval stres ako súbor nešpecifických regulačných mechanizmov a reakcií

organizmu, ktoré nastupujú pri ohrození vnútornej homeostázy pôsobením stresora. Výsledná stresová odpoveď je podmienená integrovanou funkciou centrálného nervového systému, autonómneho nervového systému, endokrinného a imunitného systému.

### Typy stresorov

- **somatické** (fyzikálne - chlad, teplo, hluk, vibrácie, a patologické procesy - hlad, smäd, imobilizácia, krvácanie, zápal, extrémna fyzická námaha, hypoglykémia a iné),
- **psychické** (dočasné napätie, verejné vystúpenie, deprivácia spánku, pracovné preťaženie, strata zamestnania, strach, frustrácia, neistota, strata blízkeho človeka, odchod do dôchodku, napätie v spoločnosti, významná životná udalosť - hlavne negatívna, ale aj pozitívna, bolestná spomienka).

Väčšina somatických stresových podnetov má aj určitú psychickú zložku. Celková odpoveď organizmu na stresory závisí od ich kvality a kvantity, od veku, fyzickej a psychickej odolnosti jedinca, ako aj jeho osobných skúseností, schopností a zdravotného stavu.

### Typy stresov

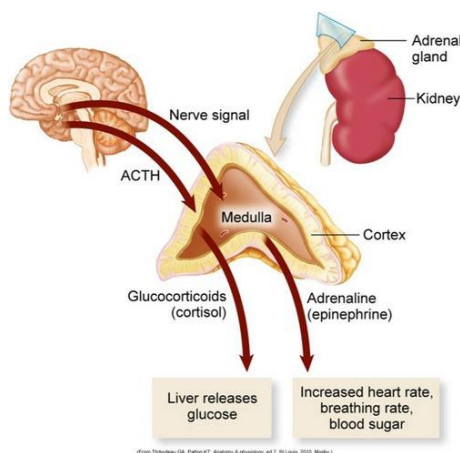
Existuje niekoľko klasifikačných kritérií, podľa ktorých delíme stres na niekoľko typov. Podľa časového kritéria existuje **akútny a chronický stres**. Podľa príčiny, ktorá stres vyvolala môže ísť o stres **somatický a psychogénny**. V predhistorickom období bol človek vystavený hlavne akútnemu a somatickému stresu. Jeho kvalitné fungovanie zabezpečovalo prežitie v podmienkach, keď bol exponovaný mnohým fyzickým ohrozeniam jeho života. V dnešnej dobe je človek exponovaný najmä chronickému, hlavne psychogénnemu stresu, ale organizmus reaguje na takýto stres tak, ako keby bol vystavený vplyvu fyzického stresu.

### Stresová odpoveď

Stresor z vonkajšieho prostredia pôsobí prostredníctvom zmyslových orgánov, stresor z vnútorného prostredia prostredníctvom interoreceptorov. Stresor pochádzajúci z vonkajšieho prostredia je privedený aferentnými nervovými dráhami najskôr do **amygdaly**, čo je štruktúra mozgu podieľajúca sa na emočných procesoch, odkiaľ je, ak je identifikovaná ako nebezpečná, „poslaná“ do **hypotalamu**. **Hypotalamus** je považovaný za riadiace centrum stresovej reakcie. Komunikuje s celým organizmom prostredníctvom **autonómneho nervového systému**.

Pozostáva z dvoch čiastočne antagonistických častí – **sympatika a parasympatika**. Sympatikus funguje v stresovej reakcii organizmu ako „plynový pedál v aute“ – teda spúšťa reakciu „boj alebo útek“ a dodáva organizmu energiu na uskutočnenie uvedených dejov. **Parasympatikus** sa uplatňuje, ak použijeme predchádzajúcu analógiu auta, ako brzda – je aktivovaný keď vplyv stresora pominie a podporuje návrat funkcií aktivovaných sympatikom späť do východiskovej úrovne.

Keď silný vzostup katecholamínov ustáva a vplyv stresora pretrváva, nasleduje ďalšia fáza stresovej reakcie – aktivuje sa os **hypotalamus-hypofýza-nadoblička**. Takto vzniká integrovaná reakcia CNS a endokrinného systému (ES), ktorá zohráva kľúčovú úlohu v prekonávaní záťažových situácií organizmu. Nervový systém koordinuje a kontroluje interakciu medzi jedincom a vonkajším prostredím. Základnou úlohou endokrinného systému je udržať vnútornú homeostázu. Hlavnou úlohou oboch systémov je maximalizovať odpoveď organizmu na stresové stimuly, inými slovami hlavnou úlohou nervových, endokrinných, cirkulačných a metabolických zmien počas akútnej stresovej reakcie je zabezpečenie mobilizácie živín a ich transportu ku tkanivám s prednostným zásobením mozgu, srdca a svalstva a zabezpečiť udržanie objemu telových tekutín, čím sa zabezpečí homeostáza vnútorného prostredia.



**Obr. 1. Poplachová fáza stresu**

Počas poplachovej fázy stresu uvoľnený kortizol sa dostáva do pečene, kde stimuluje produkciu glukózy a adrenalín uvoľnený z drene nadobličiek zvyšuje frekvenciu srdca, frekvenciu dýchania a zvyšuje hladinu glukózy.

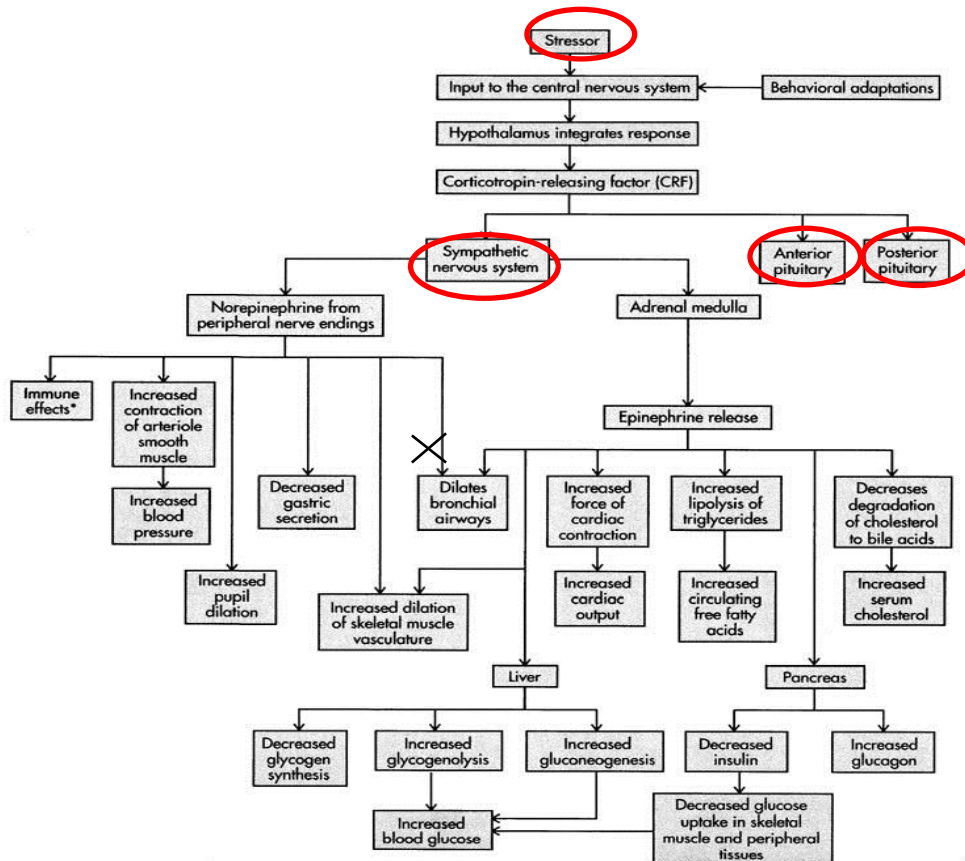
## Neuroendokrinná stresová odpoveď

V priebehu **poplachovej fázy** je aktivovaný **sympatikový-adrenomedulárny systém**, produkty ktorého – katecholamíny (noradrenalín uvoľňovaný hlavne z periférnych nervových zakončení a adrenalín, uvoľňovaný hlavne z drene nadobličiek), sú jeho najvýznamnejšími neurotransmitermi. Hladina katecholamínov sa zvyšuje nielen v periférnych tkanivách, ale aj v CNS. Väčšina buniek obsahuje adrenergne receptory, na ktoré sa tieto katecholamíny viažu a vyvolávajú v nich zmeny funkcie. Zvýšená hladina adrenalínu v centrálnych štruktúrach má za následok stimuláciu neurónov paraventriculárneho jadra hypotalamu s následným uvoľnením kortikoliberínu (CRH - Corticotropin Releasing Hormone), ktorý sa prostredníctvom hypotalamo-hypofyzárneho portálneho cievneho riečiska dostáva do adenohipofýzy, kde indukuje vylučovanie proopiomelanokortínu (prekurzora ACTH), ktorého jeden z aktívnych fragmentov je adrenokortikotropný hormón (ACTH). Cirkulujúci ACTH sa viaže na membránové receptory buniek kôry nadobličiek a vyvolá produkciu glukokortikoidov, u človeka kortizolu).

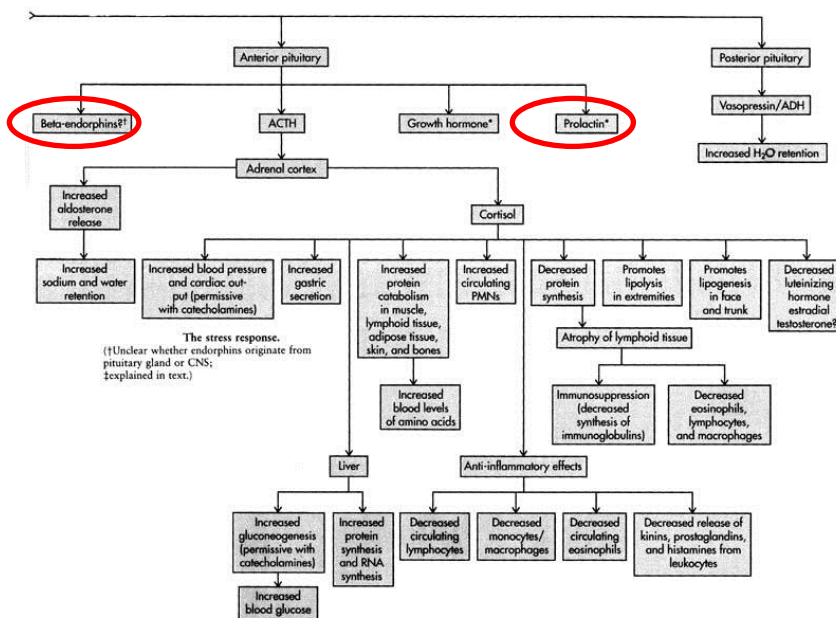
## Sympatikový nervový systém (SNS)

Katecholamíny uvoľnené aktivitou SNS pôsobia prostredníctvom stimulácie alfa a beta adrenergnych receptorov. Spôsobujú konstrikciju hladkých svalov ciev artériového systému všeobecne (ale dilatáciu svalových artérií), čím zvyšuje periférnu rezistenciu a zvyšuje krvný tlak. Majú, naopak, relaxačný účinok na hladké svaly dýchacích ciest, stimulujú dýchanie, vyvolávajú mydriázu, výrazne ovplyvňujú činnosť srdca – zvyšujú jeho minútový objem prostredníctvom zvýšenia kontrakility a frekvencie. Stimulujú glykogenolýzu a tým zvyšujú produkciu glukózy, stimulujú lipolýzu a uvoľňovanie mastných kyselín z tukového tkaniva, čo vedie k zvýšenej hladine cirkulujúcich voľných mastných kyselín, čo je ďalší významný zdroj energie. Znižujú sekréciu inzulínu, zvyšujú hladinu glukagónu a zabraňujú vychytávaniu glukózy kostrovým svalstvom a periférnymi tkanivami (Obr. 2)

Obr. 2 Neuroendokrinná odpoveď počas stresu (1. časť)



Obr. 3 Neuroendokrinná odpoveď počas stresu (2. časť)



V živočíšnej ríši je celkom bežný typ poplachovej fázy stresovej reakcie, ktorý sa nazýva „**Freeze or Feigned Death**“, čo môže v slovenčine znieť ako „hrať mŕtveho chrobáka“. Môže to byť aj forma adaptačnej/poplachovej reakcie u človeka, ktorý sa nemôže stresovej situácii vyhnúť alebo ju víťazne prekonať.

## 2. Úloha adenohipofýzy v stresovej odpovedi

V stresovej odpovedi sa z adenohipofýzy uvoľňuje adrenokortikotropný hormón (ACTH), beta endorfíny, rastový hormón a prolaktín. **ACTH** sa viaže na membránové receptory kôry nadobličky a zvyšuje ich aktivitu. Na stimuluje uvoľnenie mineralokortikoidov - aldosterónu, ktorý zvyšuje retenciu sodíka a vody v obličkách. ACTH stimuluje uvoľnenie **glukokortikoidov**, hlavne **kortizolu**. Účinky glukokortikoidov, ktoré dominujú hlavne v druhej fáze stresu, fáze rezistencie, majú mnohostranný účinok. Kortizol zvyšuje krvný tlak a srdcový výdaj s permissívnym účinkom katecholamínov. Primárnym účinkom kortizolu je stimulácia glukoneogenézy (tvorba glykogénu z aminokyselín a voľných mastných kyselín v pečeni). Kortizol prispieva k zvýšeniu hladiny glukózy s podporným účinkom adrenalínu, glukagónu a somatotropného rastového hormónu. Kortizol ovplyvňuje aj metabolizmus proteínov, zvyšuje syntézu proteínov v pečeni a na druhej strane má katabolický účinok vo svaloch, lymfoidnom tkanive, koži a kostiach. Tento katabolický proces vedie k negatívnej dusíkovej bilancii so zvýšenou hladinou cirkulujúcich aminokyselín. Kortizol má imunosupresívny efekt, potláča syntézu proteínov, vrátane imunoglobulínov, ďalej redukuje populáciu eozinofilov, lymfocytov a makrofágov, inhibuje uvoľnenie kinínov, prostaglandínov a histamínu z leukocytov, teda uplatňuje sa v mechanizme inhibície imunitného systému. V GITe kortizol stimuluje žalúdočnú sekréciu. Kortizol má vplyv na lipolýzu tukového tkaniva končatín a podporuje lipogenézu v tvárovej časti (mesiačikovitá tvár) a v oblasti trupu. Kortizol má supresívny účinok na hormóny štítnej žľazy, luteinizačný hormón, estradiol a testosterón.

Ďalšie hormóny uvoľnené počas stresu sú **beta endorfíny**, ktoré patria do skupiny endogénnych opiátov, majú protektívny účinok, zvyšujú prah bolesti, majú analgetický účinok a zároveň stimulujú pozitívne myslenie až eufóriu. **Glukagon**, hormón energetického nedostatku, antagonist inzulínu, zvyšuje glukoneogenézu a glykogenolýzu. **Somatotropný hormón (STH)** zvyšuje proteosyntézu a transport aminokyselín do svalov, čím chráni svaly pred katabolizmom. **Prolaktín** má podobné účinky ako STH, avšak má antigonadotropné pôsobenie. Najnovšie



poznatky ukázali, že prolaktín stimuluje syntézu a uvoľnenie imunomodulačných cytokínov a lymfocyty aktivujúcich faktorov (IL-1) makrofágmi v peritoneu, preto má imunoprotektívny význam počas stresu (Obr. 3).

### 3. Neurohypofýza v stresovej odpovedi

Súbežne s aktiváciou vyššie uvedených hormónov počas stresu, kortikoliberín stimuluje aj uvoľnenie antidiureticého hormónu (**ADH**) z neurohypofýzy, ktorý zvyšuje reabsorbciu vody v tubuloch obličiek. ADH alebo vazopresín podporuje vazokonstrikčný účinok (Obr. 3).

#### Regulácia intenzity stresovej reakcie

Aj pri regulácii intenzity stresovej reakcie sa uplatňuje **všeobecný fyziologický princíp antagonistickej regulácie funkcií**. Teda aj intenzita stresovej reakcie musí mať svoj horný limit. Sila stresovej reakcie reprezentovaná aktivitou osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička je regulovaná **nervovými a hormonálnymi mechanizmami**, ktoré môžeme nazvať „**antistresový systém**“. Tento systém je aktivovaný súčasne s aktiváciou stresového systému a výsledkom tohto antagonizmu je udržanie hladiny glukokortikoidov v tolerovateľnej výške. Antistresový systém pozostáva najmä z týchto troch negatívnych spätných väzieb:

- a) inhibícia aktivity adenohypofýzy, hypotalamu a hypokampu zvýšenou hladinou glukokortikoidov v sére,
- b) inhibícia hypotalamu zvýšenou hladinou CRH v sére
- c) inhibícia hypotalamu priamym vplyvom CRH.

#### Stres a allostáza

**Allostáza** je termín, ktorý bol uvedený do poznatkov o strese r. 1988 a znamená adaptačnú zmenu (úpravu) stresovej situácie tak, aby bol dosiahnutý stabilizovaný stav organizmu. Termín allostáza teda charakterizuje proces, ktorým sa udržiava stabilita vnútorného prostredia organizmu cestou jeho zmeny (prispôsobenia sa, adaptácie). Je to základný proces, ktorým sa organizmus aktívne prispôsobuje aktuálne existujúcim, v budúcnosti predpokladaným alebo nepredpokladaným dejom. Ide v podstate o fázu rezistencie vo vývoji stresu pomenovanú novým termínom. Allostáza znamená, že organizmus je adaptovaný na záťaž, dokáže v tejto záťaži normálne fungovať bez vzniku významných poškodení svojich orgánov a systémov.



**Allostatické pret'aženie** znamená, že adaptácia na danú záťaž nie je ďalej možná bez výrazného poškodenia orgánov a systémov organizmu. Výsledkom je vznik významných patofyziologických zmien v organizme vyúsťujúcich do chorôb.

### Stres ako rizikový faktor rozvoja niektorých ochorení

Hlavnou úlohou stresovej odpovede počas akútnej fázy je zvýšiť pohotovosť organizmu, zvýšiť jeho pripravenosť na fyzickú aktivitu, aktivovať obranné mechanizmy a zabezpečiť vhodné zdroje pri vzniku energetického deficitu, ktorý vzniká u zvierat vo voľnej prírode pri intenzívnej námahe a počas hladovania.

Človek vo vyspelej spoločnosti je najčastejšie vystavený **chronickému psychickému stresu**. S ním sú spojené pretrvávajúce vysoké hladiny hormónov, glukózy a lipidov v krvi, je často sprevádzaný nesprávnym životným štýlom (nedostatočná fyzická aktivita, nedostatok spánku, nadmerný príjem alkoholu a fajčenie). Tieto faktory majú za následok progresívny rozpad obranných a kompenzačných adaptačných mechanizmov, čo vyúsťuje do vzniku celej plejády tzv. civilizačných ochorení. Niektoré z nich sú uvedené v nasledujúcej časti tejto kapitoly.

### Kardiovaskulárne ochorenia

K nim patria napr. ischemická choroba srdca, systémová hypertenzia, dysrytmie a niektoré ďalšie.

Na mechanizme ich vzniku sa podieľajú jednak zvýšené hladiny katecholamínov, ktoré zvyšujú inotropný a chronotropný vplyv na srdce, zvyšujú spotrebu kyslíka v myokarde, spôsobujú aj poškodenie relaxácie kardiomyocytov a spazmy koronárnych tepien. Z dôvodu zvýšenej lipémie a poškodenia endotelu vzniká je zvýšené riziko predčasnej aterosklerózy. Katecholamíny zvyšujú aj riziko vzniku trombózy. Na vzniku systémovej hypertenzie vplyvom chronického stresu sa okrem katecholamínov podieľajú aj glukokortikoidy (cca 10% ich účinku je mineralokortikoidný) retenciou sodíka a vody účinkom aldosterónu. Dlhotrvajúci stres vedie k poškodeniu arteriálneho endotelu a predstavuje významný faktor urýchleného rozvoja aterosklerózy. Stresová aktivácia sympatika vedie k hemokoncentracii (stresová polyglobúlia) – vysoký hematokrit je nezávislý rizikový faktor ICHS a mozgovej ischémie. Psychosociálny stres môže byť spúšťačom infarktu myokardu u pacientov s ICHS. U vnímavých jedincov stresová hyperfágia (beta endorfíny, enkefalíny) zvyšuje riziko vzniku obezity a sekundárne ICHS.

## Svalové poruchy

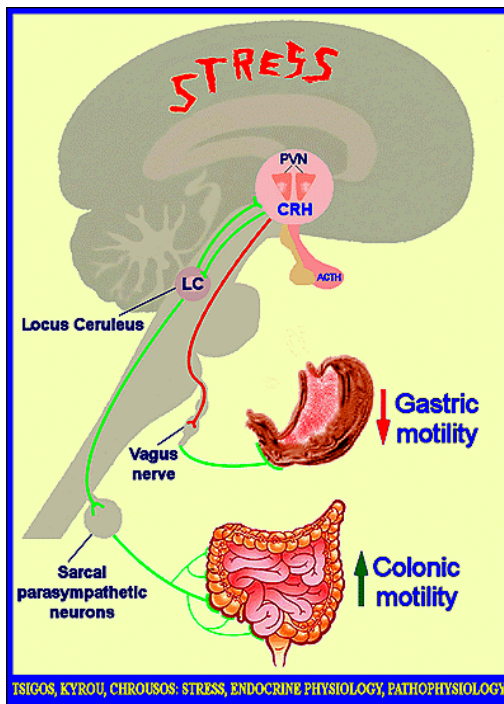
V dôsledku chronického stresu vzniká zvýšené napätie kostrových svalov (napr. svalov šije, chrbta) v dôsledku čoho sa zhorčuje prekrvenie týchto svalových skupín prejavujúce sa ich stuhnutosťou až ischemickou bolesťou.

## Poruchy imunity

Chronický stres negatívne vplyva na funkciu imunitného systému. Vzniká jeho dysfunkcia prejavujúca sa napr. opakovanými alebo chronickými infekciami dýchacích ciest, urogenitálneho systému a kože, ekzémami, alergickými ochoreniami, autoimunitnými chorobami, nehojacimi sa ranami, infekčnými postoperačnými komplikáciami.

Základom týchto porúch je imunosupresia a imunodeficiencia vyvolaná pôsobením kortizolu.

## Gastrointestinálne poruchy



Obr. 4 Vplyv stresu na GIT

Stres vyvoláva v GIT-e krátkodobé aj dlhodobé zmeny funkcie. Expozícia stresorom vedie k poruche interakcie medzi mozgom a GIT-om ("brain-gut axis"), výsledkom ktorej je rad patologických zmien v GIT-e, ako sú napr. zápalové ochorenia čreva, syndróm dráždivého tračníka, peptický vred, refluxná choroba pažeráka a ďalšie. Znižuje sa motilita žalúdka, v dôsledku čoho sa spomaľuje jeho vyprázdňovanie, a naopak – zvyšuje sa motilita hrubého čreva (Obr. 4).

Mentálny stres mení intenzitu sekrécie HCL v závislosti od typu osobnosti človeka - cholerici reagujú zvýšením a flegmatici znížením tvorby HCL. Stres znižuje tvorbu žalúdočného hlienu, ktorý chráni sliznicu pred natrávením kyselinou a pepsínom. Pôsobením stresu sa zvyšuje

permeabilita GIT-u a znižuje sa regeneratívna kapacita sliznice GIT-u. Znižuje sa tiež prietok krvi v cievach steny a negatívne je ovplyvnená aj mikrobiálna flóra GIT-u. Väčšina týchto dysfunkcií je podmienená aktiváciou mastocytov, ktoré sú dôležitým efektorom osy „mozog – GIT“. Mastocyty prenášajú stresový signál do GIT-u tak, že spúšťajú tvorbu radu neurotransmitterov a pľro-zápalových cytokínov.

### Poruchy funkcie gonád

Dysfunkcia gonád je výsledkom vplyvu stresu na os hypothalamus-hypofýza-nadoblička. Všeobecne platí, že aktivácia tejto osi inhybuje reprodukčný systém človeka. U mužov má najmä chronický stres negatívny vplyv na spermatogézu, dochádza k zníženiu, a v najzávažnejších prípadoch až k zastaveniu spermiogenézy (hypogonadotrofický hypogonadizmus). U žien vzniká vplyvom stresu amenorea (funkčná hypothalamická amenorea), infertilita, predčasný pôrod a iné zmeny funkcie.

### Ochorenia endokrinného systému

K ďalším poruchám funkcie endokrinného systému, ktoré môžu byť indukované chronickým stresom, patria napr. diabetes mellitus – typ 2 ako aj obezita (patogézu pozri v príslušných kapitolách tejto učebnice).

### Poruchy CNS

Stres má na mozog **pozitívne aj negatívne účinky**. Pri **akútnom strese** (miernej intenzity) sa mierne zvýši hladina glukokortikoidov v sére a tieto sa viažu najmä na typ-1 kortikosteroidných receptorov (najmä v hypokampe), čo vedie **posilneniu dlhotrvajúcej potenciácie synaptického prenosu** (long-term potentiation -LLP) s rezultom **konsolidácie pamäte**. Pri **chronickom** (najmä mentálnom) **strese** je hladina glukokortikoidov výrazne zvýšená a glukokorticoidy sa viažu najmä na typ-2 kortikosteroidných receptorov v hypokampe, čo vedie k **inhibícii LLP a poškodeniu pamäte** (LLP sa považuje za jeden z hlavných mechanizmov, ktoré sú základom učenia sa a pamäte). Teda chronickým mentálnym stresom je **ohrozený hlavne hypokampus** – mozgová štruktúra zodpovedná za učenie sa a pamäť, pretože na jeho bunkách sa nachádza veľké množstvo kortikoidných (glukokortikoidových) receptorov,

na ktoré sa viažu glukokortikoidy. **Glukokortikoidy vo vyššej koncentrácii sú pre tieto nervové bunky „toxické“ a spôsobujú ich zánik.**

Chronický stres ovplyvňuje vznik/intenzitu strát kognitívnych funkcií u ľudí trpiacich takými chorobami, ako sú: Cushingov syndróm, postraumatické stresové poruchy, hypotyreóza, Alzheimerova choroba a depresia (ďalšie informácie na adrese: [www.hindawi.com/journals/isrn/2013/806104/](http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/806104/)).

## KAZUISTIKA

### Kazuistika 1

Absolventka vysokej školy submisívnej povahy má prvé verejné vystúpenie s odbornou prednáškou na konferencii. Na prednášku sa podoivo pripravovala, ale tesne pred vystúpením pociťuje úzkosť a strach. Ráno mala hnačku, často chodila močiť, nemala chuť na jedlo. Počas prednášky bola stuhnutá, srdce jej búšilo, ruky mala studené, intenzívne sa potila, ruky a hlas sa jej triasli, niekoľkokrát sa pri prezentácii „zasekla“, mala sucho v ústach, nevedela si spomenúť na text a po skončení prednášky si vôbec nepamätala na diskusiu.

Absolventka vysokej školy má už dlhšiu dobu problém s trávením, bolesti žalúdka a taktiež má kožné problémy – akné, ktoré sú pre ňu veľkým hendikepom.

### Otázky a úlohy

- 1) Popíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky zistili.
- 2) Vysvetlite patomechanizmus jej stresového stavu.
- 3) Počas stresového preťaženia sa u absolventky objavuje triaška, porucha koncentrácie, porucha reči a porucha pamäte. Vysvetlite mechanizmus týchto príznakov.
- 4) Akými ďalšími symptómami a ochoreniami je ohrozená absolventka?
- 5) Častou funkčnou poruchou pri akútnom strese je hyperventilačný syndróm s bolesťou na hrudníku. Popíšte mechanizmus tohto syndrómu a vplyv na poruchu acidobázickej rovnováhy s dôsledkami.

## 12. kapitola

### CIRKULAČNÝ ŠOK

Miloš Tatár

Šokový stav, bez ohľadu na jeho príčinu, sa charakterizuje ako syndróm iniciovaný **akútnou systémovou hypoperfúziou**, ktorá vedie k tkanivovej hypoxii a dysfunkcii vitálnych orgánov.

#### Definícia

Pre všetky typy šokov je typická **neadekvátna perfúzia tkanív v porovnaní s ich metabolickými požiadavkami**. Hypoperfúzia orgánov spôsobuje hypoxiu buniek, nahromadenie metabolitov spôsobujúcich metabolickú acidózu a neskôr poškodenie orgánov, ktoré sa označuje ako multiorgánové zlyhanie.

Vznik a progresia šoku závisí od poruchy kardiovaskulárneho systému (KVS), ktorú môžeme definovať ako nepomer medzi objemom cirkulujúcej tekutiny a objemom cievneho riečiska. **Nepomer môže vzniknúť buď náhlou stratou intravaskulárnej tekutiny alebo náhlym zväčšením objemu ciev vazodilatáciou**. Progresia šoku a konečná fáza súvisia najmä s poruchou a dezintegráciou mikrocirkulácie. Avšak, ako vyplýva z definície cirkulačného šoku, poškodený nie je len KVS, ale aj ďalšie systémy, ktoré sú poškodené systémovou hypoperfúziou. V progresívnej fáze šoku sú značne poškodené najmä obličky, pľúca, črevný systém, mozog a srdce.

Závažnosť šoku vyplýva zo situácie, že ak progredujúci šok nie je korigovaný, vyústi k rozvratu energeticko-metabolických dejov (šok plodí závažnejší šok) a končí smrťou. Vyvíjajú sa nasledovné metabolické zmeny:

- energetické zlyhanie (↓ ATP),
- metabolická acidóza (↑ laktát),
- dominancia katabolizmu.

Od šoku je potrebné odlišovať **synkopu** (kolaps), ktorá je taktiež spôsobená akútnou cirkulačnou nedostatočnosťou. Rozdiel je v tom, že pri synkope vedie zlyhanie cirkulácie ku krátkotrvajúcej strate vedomia s pádom na podložku a po nadobudnutí vedomia sa cirkulačné pomery vrátia do normy. V porovnaní so šokom nie je dostatočný časový priestor na vytvorenie

tkanivovej ischémie s metabolickou acidózou. Najčastejšími príčinami synkopy sú ortostatický kolaps (pri náhlej zmene z ľahu do stoja sa insuficienciou vazomotorickej regulácie zadržiava krv v dolných končatinách a značne sa zníži venózný návrat) a krátkodobá porucha generovania srdcového rytmu so zastavením srdcovej činnosti.

### Klinické symptómy a príznaky

Pacient v šoku je popolavo bledý, má chladnú spotenú kožu, pulz je slabý a veľmi rýchly, povrchové vény sú kolabované. Pacient je veľmi slabý (často sa nedokáže z ľahu posadiť), sťažuje sa na smäd, je dezorientovaný, plytko a rýchlo dýcha a znižuje sa mu telesná teplota. Pacient má znížený krvný tlak, prestane močiť a vyvíja sa metabolická acidóza. V pokročilom štádiu postupne stráca vedomie, srdcová činnosť sa oslabuje, obličky prestanú úplne tvoriť moč, pľúca strácajú schopnosť oxygenovať arteriálnu krv a vylučovať CO<sub>2</sub>, žalúdok a črevá sú nefunkčné a ich bariérová funkcia medzi vonkajším a vnútorným prostredím sa stráca.

### Klasifikácia šokov

Šok sa u väčšiny pacientov diagnostikuje prítomnosťou arteriálnej hypotenzie a nedostatočného prekrvenia orgánov, ktoré môže byť spôsobené buď zníženým minútovým vývrhovým objemom srdca (výdaj srdca), alebo zníženou systémovou cievnu rezistenciou.

Na základe mechanizmu vzniku a charakteristických hemodynamických zmien sa šoky z patofyziologického hľadiska delia do 4 typov:

Typ šoku	Mechanizmus vzniku	Základná hemodynamická porucha
Hypovolemický	strata intravaskulárnej tekutiny	↓ venózný návrat
Septický (distribučný)	generalizovaná zápalová vazodilatácia	hyperdynamická cirkulácia s nízkym periférnym cievny odporom
Kardiogénny	zlyhanie čerpacej funkcie srdca	↓ minútový výdaj srdca
Obštrukčný	náhla obštrukcia veľkých ciev tesne okolo srdca	↓ minútový výdaj srdca

Napriek rozdielnemu mechanizmu vzniku a rozdielných hemodynamických porúch všetky typy šokov vedú k jednému závažnému dôsledku, ktorým je **obmedzenie a postupné zlyhanie mikrocirkulácie**.

### **Hypovolemický šok**

Stratu objemu intravaskulárnej tekutiny (viac ako 30%) môžu spôsobiť najčastejšie:

- a) Krvácanie, najčastejšie po traume a gastrointestinálnom krvácaní.
- b) Strata plazmy, prípadne intersticiálnej tekutiny, pri rozsiahlych popáleninách.
- c) Strata tekutín (voda s elektrolytmi) pri profúzných hnačkách a značnej polyúrii pri ochoreniach obličiek (diabetes insipidus, nefrotický syndróm), pričom sa straty nedostatočne hradia príjmom tekutín.

Rýchla strata intravaskulárneho objemu znižuje venózy návrat a plnenie srdcových komôr a následne sa zníži výdaj srdca. Dôsledkom je zníženie krvného tlaku (najmä systolického). Zapojením kompenzačnej sympatikovej vazokonstrikcie sa v úvodnej fáze šoku udržiava krvný tlak na takej úrovni, aby sa zabezpečila perfúzia mozgu a srdca. Naopak v ostatných tkanivách za významne zhorší perfúzia a dodávka kyslíka.

### **Septický šok (najdôležitejší podtyp distribučného šoku)**

Systémová zápalová vazodilatácia z dôvodu sepsy spôsobí zníženie periférnej cievnej rezistencie a otvorenie arterio-venózných anastomóz. Najčastejšie príčiny vedúce k sepse sú bakteriálna infekcia popálených tkanív, cholecystitída, peritonitída, pyelonefritída a gangréna. Pacient je červený s teplými končatinami v dôsledku vysokej horúčky (odlišnosť od iných typov šoku). Napriek zvýšenému výdaju srdca pacient je hypotenzný (najmä zníženie diastolického tlaku). Hypotenzia pretrváva aj napriek dostatočnej náhrady intravaskulárneho objemu, čo je ďalším typickým prejavom septického šoku. Systémové zápalové postihnutie mikrocirkulácie veľmi rýchlo progreduje k intravaskulárnej koagulopatii (tvorba fibrínových vlákien v mikrocirkulácii) a nasledovná ťažká tkanivová hypoxia vedie rýchlo k multiorgánovému postihnutiu.

## **Kardiogénny šok**

Náhle zníženie výdaja srdca je spôsobené primárnou dysfunkciou srdca ako čerpadla, pričom intravaskulárny objem nie je zmenený. Najčastejšou príčinou je poškodenie myokardu, ktoré významne znižuje kontraktilitu srdca. Akútny infarkt myokardu vedie k šoku, ak je aspoň 40-45% svaloviny ľavej komory postihnutej akútnou ischémiou. Čerpaciu funkciu srdca môže oslabiť aj poškodenie vodivého systému, ktoré vedie buď k extrémnej tachykardii (viac ako 180-200 cyklov za minútu) alebo značnej bradykardii (menej ako 20 cyklov za minútu). Kardiogénny šok môže spôsobiť aj náhle značné poškodenie srdcových chlopní.

## **Obštrukčný šok**

Náhla obštrukcia veľkých ciev okolo srdca spôsobí buď výrazný pokles diastolického plnenia komôr alebo značne zvýšenie cievneho odporu voči vyvrhnutiu krvi z komôr do pľúcnej alebo systémovej cirkulácie. Klinické symptómy sú podobné kardiogénnemu šoku, pretože obmedzenie prietoku krvi cievami vedie k náhlemu zníženiu výdaja srdca. Tento pokles však nie je spôsobený primárnym poškodením srdca. Náhle obmedzenie prietoku krvi dolnou dutou žilou najčastejšie spôsobuje tamponáda perikardiálneho vaku buď krvou alebo edémovou tekutinou. Iným mechanizmom je zaškrtenie dutej žily posunom mediastina pri tenznom pneumotoraxe. Náhle obmedzenie vývrhu krvi z pravej komory spôsobuje masívna embólia pľúcnice pričom dôjde k blokovaniu 50% pľúcnej cirkulácie. Podobné značné obmedzenie vývrhu krvi z ľavej komory môže spôsobiť disekujúca aneuryzma oblúku aorty.

## **Fázy šoku**

Nasledovné fázy šoku sú typické pre hypovolemický šok. Významne sa od tohto priebehu odlišuje septický šok. Príčiny šoku vedú ku kritickej nedostatočnosti cirkulácie, ktorá by u pacienta bez kompenzačných reakcií viedla nevyhnutne k smrti. Vo fáze šoku, kedy sa kompenzačné reakcie stávajú insuficientnými, šok progreduje a bez antišokovej terapie vedie k fatálnemu koncu.

## **Iniciálna fáza (kompenzovaná odpoveď)**

Hypotenzia spôsobená šokovým faktorom vyvolá kompenzovanú odpoveď aktivovaním baroreceptorového reflexu. Zvýšená sympatikoadrenálna aktivita spôsobí systémovú



vazokonstrikciu najmä v koži, kostrovom svalstve a orgánoch brušnej dutiny, vrátane obličiek. Vzniknutá **centralizácia obehu** je rozhodujúcim kompenzačným mechanizmom iniciálnej fázy. Prietok krvi srdcom a mozgom je zachovaný, pretože vazokonstrikcia sa netýka týchto orgánov. Okrem toho sa z dôvodu zníženej perfúzie obličiek aktivuje **systém R-A-A** (renín-angiotenzín-aldosterón), čím sa znižuje tvorba moča a výdaj tekutín z organizmu. Ďalšími kompenzačnými mechanizmami je intenzívny **smäd** a zvýšená **absorpcia tekutiny z intersticiálneho priestoru a gastrointestinálneho traktu do mikrocirkulácie**, pretože pri systémovej vazokonstrikcii sa významne znižuje hydrostatický tlak v kapilárach (bližšie vysvetlenie v kapitole telové tekutiny). Kompenzačné mechanizmy zvyšujú objem tekutiny v intravaskulárnom priestore a zriedkavo môžu viesť k upraveniu cirkulačných pomerov, čím sa ukončí šokový stav.

Avšak omnoho častejšie kompenzačné mechanizmy nie sú schopné samostatne bez liečebného zásahu upraviť cirkulačné pomery. Systémová vazokonstrikcia pretrváva a po určitom čase vedie k závažnej tkanivovej hypoxii a akumulácii metabolitov anaeróbného metabolizmu. Tieto sú podstatou lokálnej chemickej regulácie mikrocirkulácie, ktorá prevezme úlohu od centrálneho sympatikového systému. Takto dochádza k oslabeniu až znefunkčneniu kompenzovanej odpovede a šok sa postupne prehľbuje.

### **Progresívna fáza (reverzibilná dekompenzácia)**

Dôsledkom lokálnej chemickej regulácie mikrocirkulácie je **vazodilatácia** a zvýšenie hydrostatického tlaku v kapilárach. Na základe zmien Starlingových síl sa tekutina začne presúvať z intravaskulárneho kompartmentu do interstícia a nepomer medzi objemom intravaskulárnej tekutiny a objemom cievneho riečiska sa prehľbuje. Situáciu ďalej zhoršuje aj hypoxiou spôsobená **zvýšená permeabilita ciev mikrocirkulácie** a do interstícia sa filtrujú aj proteíny, ktoré ďalej nasávajú tekutinu z ciev. V tejto fáze sú **kompenzačné mechanizmy vyradené** (dekompenzácia) a šok možno vyriešiť len intenzívnou protišokovou terapiou (ešte reverzibilná fáza šoku).

Typickými patomechanizmami progresiu šoku je objavenie sa **bludných kruhov**, ktoré šok prehľbujú mechanizmom pozitívnej spätnej väzby. V dôsledku presunu intravaskulárnej tekutiny mimo ciev sa **oslabuje prekrvenie srdca a mozgu**, čo sa prejaví ďalším poklesom srdcového vývrhu a krvného tlaku. Hypoperfúzia mozgu zoslabuje centrálné kompenzačné mechanizmy a dokonca je ďalším zdrojom bludného kruhu. Najnebezpečnejším zdrojom

bludných kruhov je ischémia sliznice orgánov gastrointestinálneho traktu. Stratou slizničnej bariéry sa do cirkulácie dostávajú látky zhoršujúce cirkuláciu, z ktorých najzávažnejším je **endotoxín**. Má silný vazodilatačný a kardiodepresívny účinok a zvyšuje nároky tkanív na kyslík, ktorého sa im nedostáva.

### **Ireverzibilné zlyhanie**

Hypoxia a acidóza tkanív sa prehľbuje, čo spôsobuje funkčnú ako aj morfológickú stratu buniek v orgánoch. Poškodenie mikrocirkulácie je natoľko závažné, že mimo kapilár vystupujú aj erytrocyty, čo sa prejavuje **krvácaním do hypoxicky poškodených tkanív**. Tento typ krvácania sa stupňuje aj z dôvodu spotrebovania koagulačných faktorov počas **disseminovanej intravaskulárnej koagulácie**, ktorá postupne upcháva ešte funkčné kapiláry. Organizmus pacienta sa dostáva do situácie, v ktorej aplikácia akéhokoľvek liečebného postupu je neefektívna a pacient zomiera na **multiorgánové zlyhanie**. Toto sa definuje ako zlyhanie minimálne dvoch orgánov. Najcitlivejšími sú mozog, obličky, pľúca, srdce a črevný trakt.

## **KAZUISTIKY**

**Jana Plevková**

### **Kazuistika 1**

35-ročný motocyklista, sa vo vysokej rýchlosti čelne zrazil s autom, po zrážke letel asi 10 m. Záchranári prišli na miesto nehody rýchlo. Pacient ležal na chodníku, nereagoval na podnety, dýchanie bolo agonálne, pulz slabý, nitkovitý, tlak krvi nemerateľný. Zraneného muža imobilizovali, podali kyslík, podporili dýchanie BV (bag-valve) maskou a previezli do trauma centra. Podľa vstupného posúdenia dýchacie cesty boli priechodné, avšak spontánna ventilácia nebola prítomná, nitkovitý pulz na a. femoralis -,56/min, pacient bol hypotenzný s nemerateľným TK, koža chladná, bledá a suchá, GCS 3, zrenice anizokorické. Bol okamžite intubovaný, dychové ozvy boli oslabené, a aj napriek intubácii pretrvávali ťažkosti s ventiláciou pacienta. Zaviedli mu katéter do v. femoralis a zaistili sa ďalšie 2 periférne vstupy a podávali fyziologický roztok, pacient naďalej ostával hypotenzný a bradykardický. Utrpel úraz hlavy so zlomeninou okcipitálnej kosti, röntgen hrudníka potvrdil tenzný pneumotorax. Na bruchu boli prítomné početné kontúzie a oslabené črevné ozvy, panva bola nestabilná, vymizol tonus sfinkterov.

Končatiny boli chladné, s nehmatnou periférnou pulzáciou a spomaleným kapilárnym návratom. Bol zavedený Foleyho katéter. Laboratórne výsledky:

pH: 7,01, pCO<sub>2</sub>: 9,06 kPa, pO<sub>2</sub>: 5,06 kPa, BE: -13, HCO<sub>3</sub>: 11,7, SatO<sub>2</sub>: 59% (100% O<sub>2</sub>, 15l/min)

Pacient bol stále hypotenzný, pulz sa pohyboval od bradykardie 32/min až po tachykardiu 120/min. Po infúzii kryštaloidov, ery masy, čerstvej mrazenej plazmy sa systolický tlak stabilizoval na 102 mmHg a pulz 98/min. CT ukázalo uzavretú kraniotraumu s kontúziou parenchýmu, fraktúry krčnej a hrudnej chrbtice, zlomeninu panvy (open book) s poranením ciev a viacpočetné zlomeniny končatín.

### Otázky a úlohy

1. O aký typ šoku ide u daného pacienta? Môžu sa jednotlivé typy šoku u nášho pacienta aj kombinovať?
2. Ktoré znaky šoku boli prítomné u pacienta?
3. Ako reaguje organizmus na pokles artériového tlaku krvi?
4. Na základe laboratórnych výsledkov určite o aký typ poruchy acidobázickej rovnováhy ide u nášho pacienta.
5. AK by ste zaviedli pacientovi permanentný katéter, aké množstvo moču očakávate a aké budú podľa vás hodnoty sodíka a draslíka v moči? Vysvetlite.

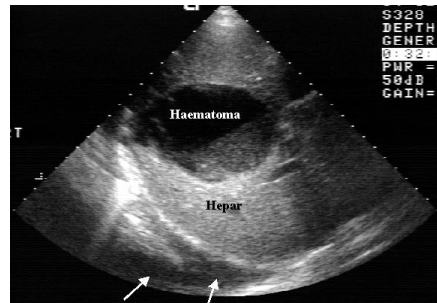
### Kazuistika 2

45 ročná pacientka bola privezená na pooperačnú izbu po plánovanej laparoskopickej cholecystektómii. Pacientka bola stabilizovaná, mala mierne bolesti, ktoré boli zmiernené podaním Tramal i.m. TK 120/80, P 75/min, f dýchania 14/min, hodinová diuréza 100 ml/hod. Drén odvádza prifarbenú tekutinu.

V popoludňajších hodinách sa pacientka preberá zo spánku a sťažuje sa na tupé bolesti v bruchu, drén od obeda neodvádza žiadnu tekutinu. (Zistené že drén je upchatý). Pacientka je bledá, vystrašená, brucho nafúknuté, palpačne citlivé, so známami peritoneálneho dráždenia. Pacientke boli skontrolované vitálne funkcie

TK 90/55 torr, P 110/min, f dýchania 14/min, hodinová diuréza klesla na 50 ml/hod napriek pomaly podávanému i.v. F1/1. Vykonaná urgentná USG brucha, ktorá odhalila prítomnosť hematómu

v lôžku cholecysty a tekutiny v peritoneálnej dutine. Pacientka okamžite prevezená na operačnú sálu za účelom laparotómie a revízie peritoneálnej dutiny.



### Otázky a úlohy

1. O aký typ šoku ide? Ktoré symptómy a znaky šoku sú u pacientky prítomné?
2. Vysvetlite prečo došlo k poklesu hodinovej diurézy u našej pacientky.
3. Vypracujte laboratórne výsledky tejto pacientky, odhadnite, aké by boli hodnoty hemoglobínu, hematokritu a počtu červených krviniek bezprostredne po krvácaní? Ako by sa zmenili hodnoty v prípade, že by sa straty hradili len kryštaloidmi, prípadne plazmou bez podania ERY masy?
4. Prečo bola koža pacientky studená?
5. Vysvetlite význam monitorovania vitálnych funkcií pacienta vo vzťahu k možnému vzniku a progresii šoku.

### Kazuistika 3

Na špecializované oddelenie popálenín bol privezený 40 ročný muž, hasič – záchranár, ktorý pri výkone služby utrpel rozsiahle popáleniny postihujúce takmer 50% povrchu tela. Pacient bol počas transportu hemodynamicky stabilný s hodnotami TK 110/75, P 78/min, zaintubovaný a ventilovaný pre inhalačné poškodenie dýchacích ciest, pre ktoré nevedel udržať saturáciu O<sub>2</sub> a hodnoty krvných plynov. Hodinová diuréza 100 ml/hod, laboratórne parametre v norme.

Na druhý deň po prijatí do popáleninového centra sestra zistila, že pacient nemočí. Jeho laboratórne výsledky boli:

Na 130 mmol/l, K 6 mmol/l, Cl 90 mmol/l, ATs, ALT v norme, GMT, ALP v norme, KREA 180 umol/l, UREA 8 mmol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16mmol/l, pH 7,2, hodnoty kyslíka a oxidu uhličitého v norme (UPV).

1. O aký typ šoku ide u pacienta, a aká je jeho hlavná príčina?
2. Po zistení oligoanúrie je zrejmé, že pacientove obličky nepracujú. Aká je príčina tohto stavu?
3. Ako sa dá laboratórnym rozborom moču zistiť či ide o prerenálny, alebo už intrarenálny typ akútneho renálneho zlyhania?
4. Ktoré parametre vnútorného prostredia nasvedčujú, že dochádza k rozvratu vnútorného prostredia pre zlyhanie obličky?
5. Prečo boli vyšetrené hodnoty AST, ALT, GMT, ALP, čo by mohlo toto vyšetrenie odhaliť?
6. K akej poruche acidobázickej rovnováhy došlo? Vypočítajte hodnotu anion gap. Ktoré anióny sa v organizme hromadia?

## 13. kapitola

### PATOFYZIOLOGIA BOLESTI

Ján Hanáček

Bolesť je jeden z najčastejšie sa vyskytujúcich symptómov v medicíne. Je dôsledkom normálnej funkcie ako aj dysfunkcie senzitívneho nervového systému. Bolesť je často sprevádzaná nepríjemnými pocitmi. Je to komplexný fenomén, ktorý nie je vždy jednoduché definovať, identifikovať a kvantifikovať. Každý človek prežíva bolesť ináč, bolesť jedinca je teda originálna a unikátna.

#### Definícia bolesti

Podľa International Association for Study of Pain je **bolesť nepríjemný pocit alebo emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkanív, resp. popisovaný termínmi takéhoto poškodenia.**

#### Dimenzie bolesti

V definícii bolesti sa uvádza, že bolesť je komplexný fenomén. Jeho komplexnosť charakterizujú tri dimenzie:

- 1) **senzitívno-diskriminačná** - jej základom je nocicepcia a percepcia. **Nocicepcia** znamená vznik elektrického signálu v nociceptoroch po ich podráždení adekvátnym podnetom. **Určuje lokalizáciu bolesti a jej šírenie sa z miesta jej vzniku do iných oblastí organizmu, podieľa sa aj na vytváraní jej intenzity a kvality.** **Percepcia** znamená identifikovanie uvedeného elektrického signálu ako bolestivého. Tento proces prebieha v CNS.
- 2) **afektívno-motivačná** – charakterizovaná je takými fenoménmi ako sú utrpenie, depresia, úzkosť a frustrácia.
- 3) **uvedomelo-hodnotiaca** – vyjadruje fakt, že pacient hodnotí význam v jeho organizme vznikajúcej bolesti pre seba, premýšľa o jej príčine a o jej možných dôsledkoch pre neho samého a pre jeho okolie.

K často používaným termínom popisujúcich bolesť patria aj tieto:

**Prah bolesti** – je to najnižšia intenzita podnetu pôsobiaceho na tkanivá organizmu, ktorú človek

vníma ako bolestivú.

**Tolerancia bolesti** – tento termín vyjadruje schopnosť jedinca zniesť bolesť určitej intenzity bez vzniku výrazných emocionálnych a somatických prejavov. Tolerancia bolesti sa mení vplyvom mnohých faktorov u toho istého jedinca a v tomto fenoméne existujú aj významné inter-individuálne rozdiely. V prahu bolesti nie sú také intenzívne intra- a interindividuálne rozdiely.

### Klasifikácia bolesti

Existuje viacero kritérií, podľa ktorých sa bolesť klasifikuje. Existujú rozdiely v pohľade na bolesť medzi neurofyziológmi, patofyziológmi a klinikmi, pretože svoju pozornosť sústreďujú na jej rôzne aspekty. K takýmto aspektom patria:

#### Trvanie bolesti

Podľa trvania bolesti rozlišujeme bolesť **akútnu**, **subakútnu** a **chronickú**.

**Akútnu bolesť** (trvanie obyčajne do 3 týždňov) môžeme považovať za **fyziológický ochranný a obranný fenomén**, pretože upozorňuje človeka na skutočné alebo možné poškodenie tkaniva, čo ovplyvní jeho ďalšie správanie sa smerované k zabráneniu progresie poškodzujúceho procesu.

**Subakútnu** (trvá obyčajne 3-6 týždňov), hlavne však **chronickú bolesť** (trvá viac ako 6 týždňov) treba považovať za **patologický fenomén**, ktorý poukazuje na závažné poškodenie tkanív organizmu. Chronická bolesť je považovaná za **samostatný chorobný syndróm alebo chorobu**.

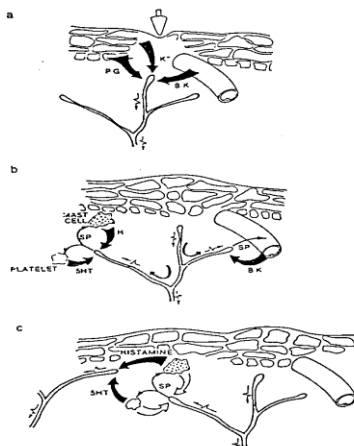
#### Miesto vzniku bolesti

Môže vzniknúť v **somatických štruktúrach**, v ich **povrchových** (koža, podkožie, sliznice) a v **hlbokých** štruktúrach (svaloch, kĺboch, šľachách, kostiach). Môže tiež vzniknúť vo **viscerálnych štruktúrach** (v stenách hrudných, brušných a retroperitoneálnych orgánov).

#### Mechanizmus vzniku bolesti

Tento aspekt zdôrazňuje **patomechanizmy** podieľajúce sa na vzniku a vývoji bolesti, teda vyjadruje **patofyziológiu bolesti**. Je základom pre pochopenie kliniky bolesti a východiskom pre jej efektívne terapeutické ovplyvnenie. Z tohto hľadiska rozlišujeme bolesť:

**1) nociceptívnu, 2) neuropatickú, 3) psychogénnu, 4) idiopatickú**



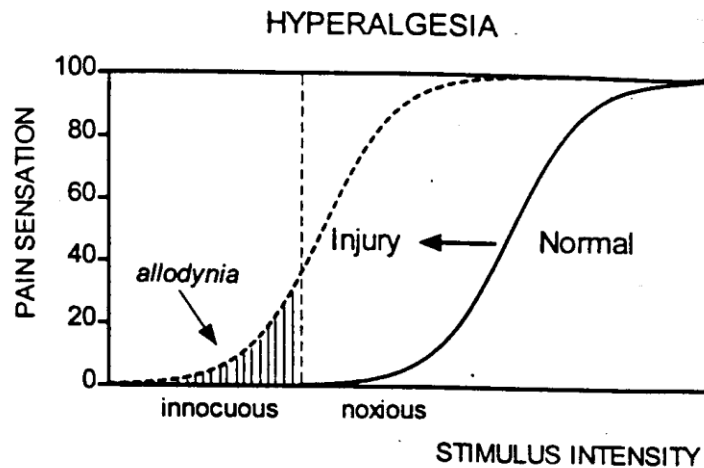
**Obr. 1 Patogenetický mechanizmus vzniku nociceptívneho typu bolesti**

**Nociceptívna bolesť** je taká bolesť, ktorá vzniká stimuláciou nociceptívnych nervových zakončení v tkanivách organizmu (Obr. 1). Tieto zakončenia ani aferentné nervové vlákna, ku ktorým zakončenia patria, nie sú obvyčajne pri tomto type bolesti poškodené. **Nociceptormi sú zakončenia senzitivných nervových vlákien typu A-delta (myelinizované) a C -vlákna (nemyelinizované).**

**Neuropatická bolesť** je druh bolesti, ktorý vzniká pri poškodení - funkčnom a/alebo štrukturálnom - senzitivného (nociceptného) nervového systému, pričom tkanivo, v ktorom sa takýto nerv nachádza môže, ale nemusí byť poškodené. **Tento typ bolesti je jednoznačne patologický**, neplní ochrannú, či obrannú funkciu a výrazne znižuje kvalitu života pacienta svojou intenzitou a dlhým trvaním. Z mechanizmov, ktoré sa na takomto poškodení nervového systému podieľajú možno spomenúť kompresiu, zápal, infiltrácia tumorom, mechanické poškodenia pri chirurgickom zákroku, rádioterapiou, chemoterapiou). Poškodenie je spojené s obmedzením až vyradením senzitivnej inervácie v danej oblasti. Poškodený nerv, resp. jeho novo tvorené regeneračné výrastky, sú extrémne citlivé nielen na nociceptívne stimuly – čo nazývame **hyperalgéziou**, ale aj na nenociceptívne (nebolestivé) stimuly, čo nazývame **allodýniou** (Obr.2). Zvýšená citlivosť je spôsobená nielen senzitiváciou periférnej časti nociceptného systému (**periférna senzitivácia**), ale aj jeho centrálnej časti (**centrálna senzitivácia**). Najčastejšími formami neuropatickej bolesti sú: bolesť v dolnej časti chrbta, bolesť pri diabetickej neuropatii, postherpetická neuralgia, bolesť pri rôznych druhoch rakoviny, bolesť po poškodení miechy,



neuralgia n. trigeminus, postamputačná fantómová bolesť.



Obr. 2 Schéma vysvetľujúca termíny hyperalgie a alodýnia

**Psychogénna bolesť** je bolesť, ktorá nesúvisí s morfológickým poškodením tkanív, vrátane nervového tkaniva, ale s poruchou spracovania nebolestivých aferentných informácií (anxiózných, naučených alebo vrodených signálov ohrozenia) v sieti štruktúr mozgu spracúvajúcich senzitivnu/nocicepnú informáciu. Je často súčasťou psychického ochorenia a je indukovaná psychogennými noxami (podnetmi).

### Regulácia bolesti a jej poruchy

Nociceptívna informácia prichádzajúca z poškodeného tkaniva do CNS vo forme elektrického signálu cez 1. aferentný neurón s telom bunky v dorzálnom miechovom koreni, cez 2. neurón, začínajúci v dorzálnom rohu miechy a končiaci v talame a subkortikálnych štruktúrach mozgu (spinothalamické dráhy) a cez 3. neurón – talamo-kortikálna dráha, je na svojej „ceste“ upravovaná (modulovaná). Modulácia tejto primárnej nociceptívnej informácie vedie buď k **zvýšeniu intenzity bolesti alebo naopak, jej zníženiu**. Zvýšenie intenzity bolesti prebieha v **nociceptívnom systéme**.

Zníženie jej intenzity je uskutočňované v **antinociceptívnom systéme (v endogénnom systéme analgézie)**. Ten má niekoľko častí, ktoré sa nachádzajú v rôznych úrovniach a v rôznych štruktúrach miechy a mozgu:

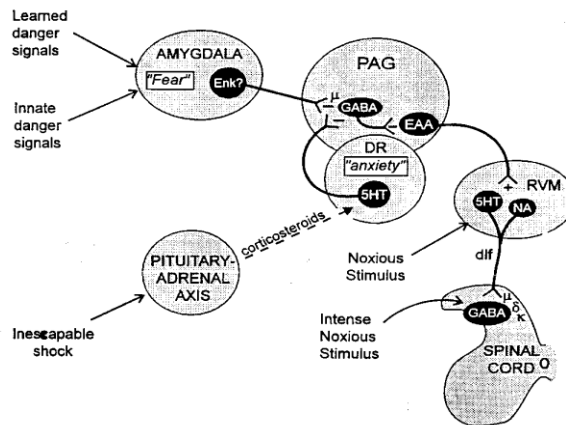
**1) v spinálnej mieche** (v zadnom rohu miechy) je to komplex buniek nazvaných **substantia**

**gelatinosa (SG).** V tejto časti miechy sa stretávajú aferentné informácie prichádzajúce z tkanív príslušnej časti organizmu cez nociceptívne aj nenociceptívne nervové vlákna a funguje ako **brána**, ktorá reguluje množstvo nociceptívnych signálov, ktoré cez ňu prejdú do vyššej časti nervového systému. Princíp tejto regulácie spočíva v tom, že elektrické signály prichádzajúce do SG cez nervové vlákna typu A -alfa, A -beta (nemociceptívne), **privierajú bránu** pre transport elektrických signálov prichádzajúcich sem cez A -delta a C -vlákna (nociceptívne – vedúce bolesť). Výsledkom je zníženie množstva nociceptívnych elektrických signálov vedených do CNS a zníženie intenzity bolesti. Ak však je nociceptívnych signálov omnoho viac ako nenociceptívnych, napr. pri intenzívnom poškodení tkanív, potom dochádza k **otvoreniu brány** a bolestivá informácia sa vo väčšom množstve dostáva do CNS a vyvolá intenzívnejšiu bolesť.

**2) v mozgovom kmeni** existuje jedinečná skupina štruktúr, ktoré sa podieľajú na ďalšej modulácii bolestivej informácie odchádzajúcej zo zadných rohov miechy a nazývajú sa **descendentný antinociceptívny systém**. Z nich uvedieme len dve - periaqueduktálnu šedú hmotu a nucleus raphe magnus. Tieto štruktúry obsahujú nervové bunky, ktoré prijímajú aferentné signály prichádzajúce z miechových ascendentných nociceptívnych dráh ako aj z kortikálnych a subkortikálnych štruktúr mozgu. Stimulovanie týchto buniek uvedenými aferentnými vstupmi sa zvyšuje ich aktivita a táto je vedená z nich vystupujúcimi aferentnými vláknami miechou smerom dole a inhibujú prenos bolestivej informácie na úrovni mozgového kmeňa aj na úrovni zadných rohov miechy. Tu vytvárajú synapsy na membráne 1.aferentného nociceptívneho neurónu, uvoľňujú endogénne opiáty, ktoré sa viažu na pre-synaptickú membránu synapsy medzi 1. a 2.nociceptívnym neurónom. Výsledkom je utlmenie uvoľňovania excitačných neurotransmiterov z 1.nociceptívneho neurónu a tým aj zníženie stimulácie 2. neurónu a utlmenie prenosu bolestivej informácie do CNS.

**3) v mozgovej kôre a v subkortikálnych štruktúrach** tiež existujú štruktúry patriace do antinociceptívneho systému. K nim patrí napr. aj amygdala.. Strach cez aktiváciu amygdaly a cez aktiváciu stresového systému inhibuje percepciu bolesti (Obr. 3).

Modulácia primárnej bolestivej informácie môže byť aj v smere zvýšenia jej sily. Deje sa to už vyššie spomenutými mechanizmami - **periférnou a centrálnou senzitivizáciou nociceptívneho systému**.



**Obr. 3 Nervové štruktúry endogenného analgetického systému**

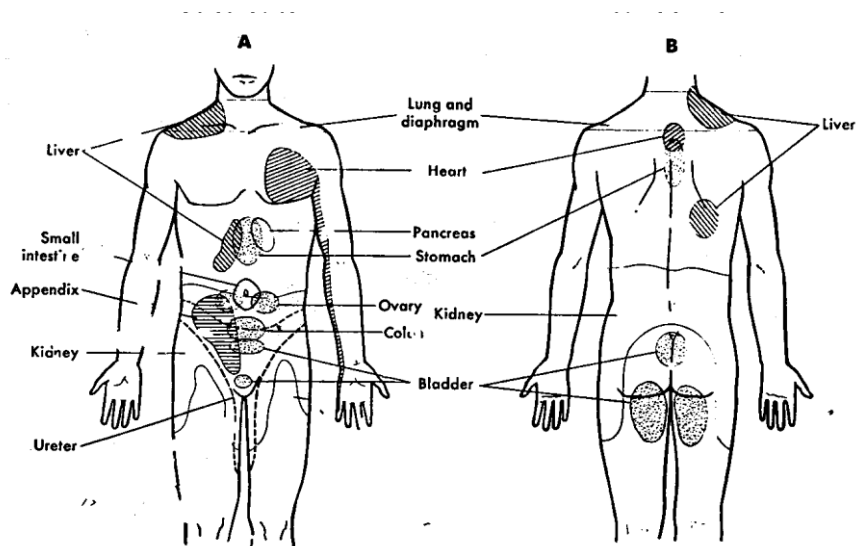
**Periférna senzitivácia** znamená zvýšenie citlivosti a reaktivity nociceptorov lokalizovaných v rôznych tkanivách vplyvom mediátorov uvoľňovaných z poškodených buniek. Tieto nociceptory/nervové zakončenia majú na svojom povrchu **viac nociceptných receptorov**, resp. môžu vytvoriť **nové druhy nociceptných receptorov**, čo je jeden z predpokladov pre zvýšenie intenzity bolestivej informácie vytvorenej a vedenej cez príslušné aferentné nervy do CNS.

**Centrálna senzitivácia** znamená zvýšenie citlivosti 2. a 3. neurónu nociceptívnej dráhy a/alebo oslabenie antinociceptívneho systému. Na 2. neuróne nociceptnej aferentnej dráhy sa zvyšuje napr. počet NMDA a AMPA receptorov (sú to receptory, ktoré sú aktivované glutamátom) vplyvom dlhodobého „bombardovania“ týchto neurónov nociceptívnymi stimulmi (menia sa tým vlastnosti nervového systému - plasticita nervového systému). Ďalšími mechanizmami, ktoré sa na vzniku centrálnej senzitivácie podieľajú sú: „pučanie“ nových nervových výbežkov z centrálného konca prerušeného aferentného nervu (sprouting) a vznik nových synáps. Všetky uvedené, ako aj ďalšie procesy, prispievajú k tomu, že **centrálna časť nociceptívneho systému je hypersenzitívna a hyperreaktívna**, čo sa prejaví vznikom nepríjemných senzitivných pocitov (dysestézia), bolesti aj na nebolestivé podnety (allodýnia) a výrazným zvýšením intenzity bolesti na podnety bolestivé (hyperalgézia).

### **Prenesená bolesť**

Je to bolesť, ktorú pacient pociťuje na inom, od jej zdroja vzdialenom, mieste organizmu. Takúto vlastnosť má najmä **viscerálna bolesť**, ktorá vzniká vo viscerálnom orgáne (napr. srdce,

pečeň, obličky) a pacient ju pociťuje a lokalizuje do somatických štruktúr. Takouto prenesenou bolesťou je napr. bolesť v ľavej strane krku, v oblasti mandibuly, v ľavom ramene a ľavej ruke pri ischemickej chorobe srdca (Obr. 4). Mechanizmus, ktorým sa prenos bolesti vysvetľuje je, sa nazýva **konvergencia**. Jej princíp spočíva v tom, že senzitívne (nociceptívne) nervové vlákna zo srdca a z vyššie uvedených somatických častí organizmu transportujú bolestivú informáciu do toho istého segmentu miechy, k tým istým nervovým bunkám 2. aferentného (nociceptívneho) systému (konvergencia). Ak teda prichádza do daného segmentu miechy a ďalej do CNS bolestivá informácia zo srdca, potom pri jej spracovaní v mozgu sa lokalizuje nielen do oblasti srdca, ale aj do somatických štruktúr, z ktorých prichádzajú aferentné (nociceptívne) informácie do toho istého segmentu miechy.



Obr. 4. Schéma lokalizácie prenesenej bolesti pri poškodení viscerálnych orgánov

### Kraniofaciálna bolesť (resp. orofaciálna bolesť)

Je to bolesť lokalizovaná do oblasti tváre, ústnej dutiny a príslušných štruktúr. Prevalencia tejto bolesti v dospeljej populácii sa odhaduje približne na 20%. Zdrojom bolesti môžu byť hlavne krvné cievy, nervy a dentálne štruktúry. Kraniofaciálna bolesť sa delí do troch skupín:

- 1) bolesť svalovo-ligamentového pôvodu (z mäkkých tkanív)
- 2) bolesť nervového a cievneho pôvodu
- 3) dentoalveolárna bolesť

### Príčiny, mechanizmy vzniku a charakteristiky vybraných druhov oro-faciálnej bolesti

## Neuralgia n. trigeminus

Ide o náhle a opakovane vznikajúcu, obyčajne jednostrannú, silnú, ale krátko trvajúcu bolesť v oblasti jednej alebo viacerých vetiev tohto nervu. Príčiny jej vzniku nie sú doteraz jednoznačne známe. K možným mechanizmom jej vzniku patrí kompresia jeho kmeňa pri edéme mozgu alebo kompresia niektorej z jeho vetiev tumorom.

Bolesť trigeminového pôvodu má **4 hlavné identifikačné charakteristiky**:

- ide o bolesť v oblasti tváre trvajúca od niekoľkých sekúnd do dvoch minút
- je distribuovaná v oblasti jednej alebo viacerých vetiev n. trigeminus
- vzniká náhle, je silná a ostrá, bodavá alebo pálivá pociťovaná v povrchových vrstvách tváre
- môže byť vyprovokovaná zo spúšťacích oblastí alebo bežnými dennými aktivitami, ako je príjem potravy, rozprávanie, umývanie tváre alebo zubov. Medzi paroxyzmami bolesti je pacient úplne asymptomatický, nemá žiadne neurologické defekty, pričom záchvat bolesti je stereotypný a individuálny pre každého pacienta.

## Bolesť temporo-mandibulárneho kĺba (TMK)

Ide o bolesť v oblasti temporo-mandibulárneho kĺba a v blízkych mäkkých tkanivách. Ani príčiny tohto typu bolesti nie sú jednoznačne známe. Ako možné príčiny (rizikové faktory) sa uvádzajú:

- psychogenne faktory, napr. depresia, úzkosť, psychogénne stresory
- bolesť v iných častiach tela, ženské pohlavie, svalová hyperreaktivita
- traumatické poškodenie kĺba (?)

K **charakteristickým znakom** tohto druhu bolesti patria:

- bolesť je lokalizovaná do TMK a okolitých svalov
- bolesť sa šíri aj do krku a spánkovej oblasti hlavy
- bolesť je tupá, je to skôr pobolievanie ako silná bolesť
- bolesť je dlhotrvajúca (týždne až roky), kontinuálna s možnosťou intermitentného zosilnenia po prebudení sa, a na konci dňa
- je často vyprovokovaná pohybom dolnej čeluste (žuvanie, rozprávanie) alebo stresom a k jej ústupu vedie znehybnenie čeľustí a rozsah otvorenia úst je limitovaný

## Bolesť zubov

Patria v našej dospelej populácii k bežným dôvodom, ktoré prinútiť človeka vyhľadať pomoc lekára. Je to aj najčastejšie sa vyskytujúca bolesť lokalizovaná do oro-faciálnej oblasti a jej riešenie spadá do kompetencie zubného lekára. Primárna bolesť zubov môže vyžarovať do okolitých štruktúr – do kože, pier, paranazálnych dutín, temporo-mandibulárneho kĺba a aj do zdravých zubov v blízkosti poškodeného zuba. **Bolesť pociťovaná v tejto oblasti však môže mať primárny zdroj aj inde, napr. v prínosových dutinách alebo v srdci.** V takomto prípade hovoríme o **vyžarujúcej bolesti** (z prínosových dutín) a o **prenesenej bolesti** (zo srdca).

### **Oro-faciálna bolesť srdcového pôvodu**

Ide o mimoriadne dôležitú informáciu hlavne z diferenciale-diagnostického hľadiska. Nebezpečné pre pacienta je, ak je zdrojom tejto bolesti srdce – **ischemická choroba srdca**. V prípade, že bude lekár považovať túto bolesť ako nekardiogénnu a bude ju takto aj liečiť, potom to môže mať pre pacienta fatálne dôsledky. Preto musí mať každý lekár základné poznatky o **prenesenej bolesti zo srdca do oblasti zubov a tváre**.

Prenos ischemickej srdcovej bolesti do krku, dolnej čeluste a zubov je známy už dlhú dobu, ale význam tohto fenoménu nie je stále docenený. Preto treba popísať a znova zdôrazniť charakteristické znaky bolesti prenesenej zo srdca do kranio-faciálnej oblasti. Sú to:

- a) kranio-faciálna prenesená bolesť je vyvolaná fyzickým stresom (fyzickou aktivitou), napr. chôdzou hore schodmi, je krátko trvajúca a jej intenzita sa zmierni až odznie vplyvom odpočinku. Ak je však príčinou bolesti akútny infarkt myokardu, tak bolesť pretrváva aj v pokoji
- b) kranio-faciálna prenesená bolesť a klasická lokalizácia ischemickej bolesti srdca sa vyskytujú súčasne asi u 40% pacientiek
- c) kranio-faciálna prenesená bolesť ako samostatný symptóm (teda bez bolesti v typických oblastiach) myokardiálnej ischemie alebo infarktu myokardu je takmer 10x častejšia u žien ako u mužov
- d) prenesenú ischemickú bolesť srdca môže pacient pociťovať v oboch stranách tváre a zubov
- e) približne u 6 % pacientov s ischemiou myokardu sa vyskytuje prenesená bolesť v kranio-faciálnej oblasti ako jediný symptóm a pacient ju môže cítiť: v hrdle, v ľavej alebo pravej strane mandibuly, v uchu, v temporo-mandibulárnom kĺbe, v zuboch.

Pri absencii bolesti na hrudníku je kranio-faciálny región najčastejším miestom, do ktorého sa ischemická bolesť srdca prenáša, a to 3x častejšie ako do ľavého ramena a 4x častejšie ako do

epigastria a chrbta.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

Koncom decembra r. 2008 volal do ambulancie lekára 57 ročný muž, ktorý sa sťažoval na zdravotné problémy trvajúce už niekoľko dní. Povedal, že pred 3 dňami sa zobudil ráno okolo tretej na intenzívny pocit plného žalúdka, mal pocit, že mu vôbec netrávi. Bezprostredne potom nasledoval pocit silného tlaku v hrudníku. Intenzitu tohto tlaku prirovnal k pocitu ako by mu niekto na hrudníku sedel a rukami mu stláčal srdce. Tento záchvat trval asi 20 minút. V tomto istom čase mal silné kŕče v oboch rukách a prstoch. Posadil sa a sadol si na svoje ruky, aby prerušil tieto kŕče. Uvedené symptómy a príznaky trvali niekoľko hodín. Pacient popísal aj ďalšie symptómy a príznaky, ktoré nasledovali bezprostredne po predchádzajúcich. K nim patril pocit strnulosti a necitlivosti celého tela, akoby mal na ňom navlečenú rukavicu. Pocit necitlivosti prirovnal k pocitu, ktorý mal po injekcii lokálneho anestetika v dolnej pere a v dolnej čeľusti pri zubnom zákroku. Pocit celotelovej strnulosti a necitlivosti trval 2 hodiny od začiatku srdcového záchvatu.

#### Otázky a úlohy

- a) Identifikujte symptómy a príznaky u pacienta a vysvetlite mechanizmus ich vzniku
- b) Vysvetlite o aký typ bolesti u pacienta ide.

### Kazuistika 2

Ide o 55 ročnú pacientku, ktorá bola rodinným lekárom v minulosti poslaná z dôvodu bolesti v tvárovej oblasti na oddelenie urgentného príjmu lokálnej nemocnice. Tam lekári rozhodli, že bolesti môžu súvisieť s dysfunkciou temporo-mandibulárneho kĺba, preto pacientku poslali zubnému lekárovi, aby zistil, či toto podozrenie je alebo nie je pravdivé. Pri zubnom vyšetrení sa zistilo, že horná čeľusť pacientky je úplne bez dentície a je nahradená zubnou protézou. V dolnej čeľusti chýba niekoľko zubov. Zubný lekár diagnostikoval problém vo funkcii temporo-mandibulárneho kĺbu, ale myslel aj na inú možnú príčinu uvedených problémov pacientky (pacientka uviedla, že bolesť je viazaná na fyzickú aktivitu), preto odporučil, aby

pacientka absolvovala kardiologické vyšetrenie. Tam zistili, že uvedená bolesť začína v hrudníku a vyžaruje do krku, tváre a ľavej temporálnej oblasti. Pozornejšou anamnézou získali informáciu o tom, že pacientka prekonala chirurgický zákrok na srdci z dôvodu ochorenia koronárnych artérií. Kardiológ následne diagnostikoval anginu pectoris, predpísal pacientke vhodné lieky, ktoré stabilizovali funkciu srdca a viedli k eliminácii symptómov a príznakov, ktoré pacientku predtým trápili.

### **Otázky a úlohy**

- a) Identifikujte hlavné symptómy a príznaky, ktoré pacientka uvádza.
- b) Uvažujte o možných príčinách zničujúcej bolesti ľavej polovice tváre pacientky.
- c) Vysvetlite, čo je to prenesená bolesť a ako vzniká.
- d) Ako súvisí terajšia bolesť tváre pacientky s predchádzajúcou operáciou srdca?

### **Kazuistika 3**

66 ročná žena trpí 5 rokov pretrvávajúcou bolesťou lokalizovanou do 6. medzirebria vpravo. Pred piatimi rokmi pacientka prekonala herpes zoster, ktorý liečil praktický lekár potieraním postihnutej oblasti tekutým púdom. Napriek uvedenej liečbe sa však bolesť nezmiernila a pretrvávala aj po vyhojení pásového oparu. Bolesť bola ďalej liečená Brufénom a neskôr aj Tramalom, ale bez úspechu. Bolesť bola prítomná aj počas odpočinku/pokoja pacientky, pacientka ju popisuje ako pálivú, občas rezavú. Pacientka nemohla z dôvodu bolesti spať. Bolesť je veľmi silná, každý dotyk s kožou v uvedenej lokalite, dokonca dotyk prádla, je veľmi bolestivý. Počas objektívneho vyšetrenia bola zistená silná allodýnia po nenociceptívnom dotyku s kožou v 6. medzirebří vpravo, kde bola koža depigmentovaná v miestach predchádzajúcich herpetických eflorescencií. Boli tiež zistené príznaky bolestivého správania sa pacientky- napr. nepokoj a depresia.

### **Otázky a úlohy**

- a) Zaznamenajte všetky dôležité symptómy a príznaky tejto pacientky.
- b) O aký typ bolesti u tejto pacientky ide?
- c) Popíšte patofyziologický mechanizmus tohto typu bolesti.



d) Akým mechanizmom vzniká allodýnia?

#### **Kazuistika 4**

Ide o 49-ročnú pacientku, ktorá trpí na skoliózu od detstva. Po komplikovanom pôrode ju trápia bolesti dolnej časti chrbta, ktoré trvajú už 27 rokov. Tieto bolesti jej liečili fyzikálnymi metódami (masážami), nesteroidnými protizápalovými liekmi (Brufénom, Diclofenacom a ďalšími, ale bez podstatného úspechu. Z jej zdravotnej karty ako aj z jej osobnej výpovede vyplýva, že nemala počas celého uvedeného obdobia komplexne vyšetrený myoskeletálny systém, nemala naordinovaný vhodný pohybový režim a adekvátnu výživu, posilňovanie svalového korzetu chrbtice a nebola upozornená na nevhodné pohybové aktivity. Analgetická terapia nebola systematická, boli vybraté nesprávne lieky a ich aplikácia tiež bola nevhodná. Po objektívnom vyšetrení pacientky v centre pre liečbu bolesti bola zistená silná porucha statodynamiky chrbtice s vyznačenou skoliózou torako-lumbálneho segmentu chrbtice so zúžením miechového kanála, porušenia svalového korzetu chrbtice v uvedenej lokalite, bolestivosť sakroiliakálnych bodov a mnohopočetné paravertebrálne svalové spazmy.

#### **Otázky a úlohy**

- a) Zaznamenajte všetky podstatné symptómy a príznaky uvedenej pacientky.
- b) Aký typ bolesti je popísaný v tejto kazuistike?
- c) Prečo nebola účinná v kazuistike uvedená terapia bolesti ?

#### **Záverom**

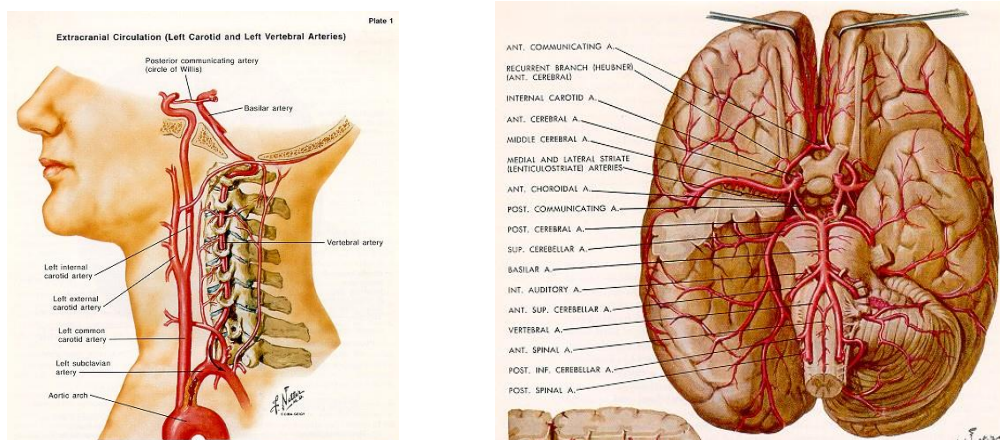
Z prvých 2 uvedených kazuistík je potrebné vziať si poučenie v tom zmysle, že kranio-faciálna bolesť je dôležitým varovným symptómom možných srdcových problémov hlavne u žien. Považuje sa za atypickú lokalizáciu kardiálnej bolesti. Tento fenomén je dôležitý najmä vtedy, keď pri ischémii myokardu chýba typická bolesť na hrudníku. V takomto prípade je identifikácia kranio-faciálnej bolesti ako bolesti prenesenej zo srdca mimoriadne dôležitá a často aj život zachraňujúca. Jedným z podstatných diagnostických prejavov, ktoré pomôžu lekárovi určiť, že ide o bolesť srdcovej proveniencie, je jej vzťah k záťaži, či už v súčasnosti alebo minulosti.

## 14. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA MOZGOVEJ ISCHÉMIE

Ján Hanáček

Ročne zomiera vo svete až 7 miliónov ľudí na zlyhanie srdca. Najčastejšími príčinami zlyhania sú hypertenzná choroba a ischemická choroba srdca. Mozog môže bez prívodu kyslíka a glukózy „prežiť“ len veľmi krátky čas (5-7 minút). Mozog je ústredným regulačným orgánom organizmu a bez jeho funkcie nemôžu normálne fungovať ostatné orgány a systémy organizmu. Je preto logické, že prívod kyslíka a živín k jeho bunkám je „istený“ sofistikovaným cievny systémom.. Ten pozostáva zo **4 prírodných artérií – pravej a ľavej karotickej artérie a pravej a ľavej vertebrálnej artérie.**



**Obr. 1 Schéma prírodných mozgových artérií**

Tieto artérie sú vzájomne prepojené **extrakraniálnym a intrakraniálnym kolaterálnym systémom**, ktorý zabezpečuje prívod krvi do všetkých častí mozgu aj v prípade, že jedna – dve z týchto artérií sa stanú z nejakého dôvodu nepriechodné (ostatné prírodné artérie však musia byť dostatočne priechodné). Je zrejmé, že funkčný kolaterálny cievny systém mozgu hrá dôležitú úlohu tak za fyziologických, ale najmä za patologických podmienok, v dodávke kyslíka a živín bunkám CNS. Z prírodných artérií vystupujú menšie artérie, ktoré vstupujú do mozgového

tkaniva – **penetrujúce artérie**, ktoré privádzajú krv priamo k bunkám mozgu. Aj medzi týmito artériami existujú prepojenia, ale ich efektívnosť je limitovaná.

Prietok artériovej krvi mozgom môže byť významne znížený aj inými mechanizmami, napr. nedostatočným odtokom krvi cez mozgový žilový systém, ako aj ďalšími mechanizmami.

### **Náhle cievne mozgové príhody (NMP)**

Sú definované ako **náhle poškodenie mozgu spôsobené znížením až zastavením prívodu kyslíka a živín do mozgu podmienené porušením funkcie mozgových ciev alebo srdca**. Podľa mechanizmu vzniku ich delíme na:

- 1) ložiskovú ischémiu mozgu** (cca 80% zo všetkých NMP v SR)
- 2) vnútromozgové krvácanie** (cca 15% zo všetkých NMP v SR)
- 3) subarachnoidálne krvácanie** (cca 5% zo všetkých NMP v SR)

**Ložisková ischémia mozgu** môže byť spôsobená:

- a) oklúziou a. cerebri media **trombom****, ktorý vznikol v a. carotis interna a „rástol“ v smere krvného prúdu až do uvedenej mozgovej cievy. Ischémiou je poškodené mozgové tkanivo v oblasti, ktorú táto artéria zásobuje krvou.
- b) fragmentom trombu (**embolus**)** odtrhnutého z trombu napr. v srdci alebo v karotickej artérii, ktorý je prúdom krvi zanesený až do niektorej vetvy mozgovej artérie
- c) systémovou hypotenziou**, ktorá vedie k ischémiu častí mozgu, ktoré sú od prívodnej artérie najvzdialenejšie. Je lokalizovaná na rozhraní veľkých prívodných intrakraniálnych artérií, čo znamená vznik lokalizovanej ischémie na viacerých miestach mozgu súčasne - **hraničná ischémia, alias border zone ischemia** (Obr. 2).

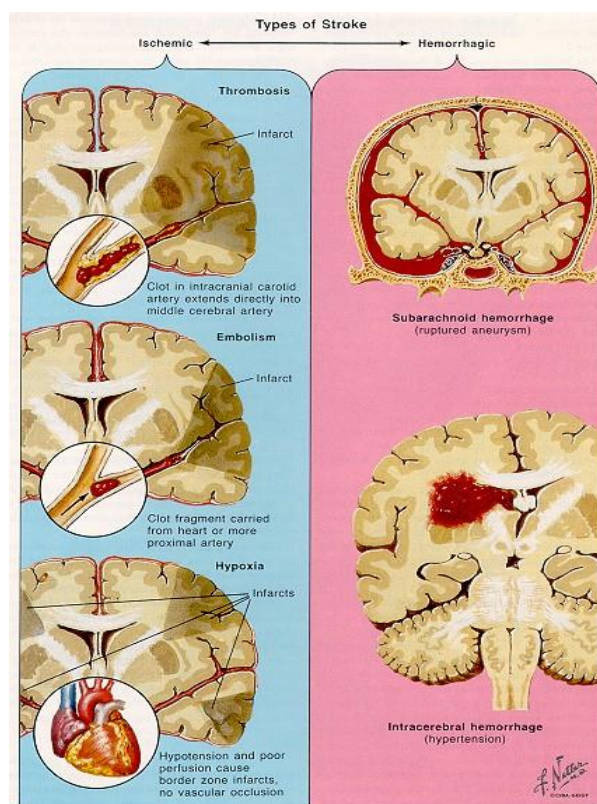
### **Vnútromozgové krvácanie**

Je dôsledkom ruptúry cievnej steny malých penetrujúcich artérií s vyliatím krvi do mozgového tkaniva a jeho poškodením, najčastejšie u pacientov s hypertenziou alebo pri inej príčine náhleho zvýšenia systémového TK, napr. pri náhlej a intenzívnej fyzickej záťaži

### **Subarachnoidálne krvácanie**

Ide o krvácanie do priestoru medzi arachoidálnou membránou a pia mater (membrána

pokrývajúca povrch mozgu). V tomto priestore sa nachádza bohatá sieť malých artérií, ktoré vyživujú povrchové štruktúry mozgu a vyskytujú sa tu aj patologické zmeny ich steny, napr. aneuryzmy (výdute), v ktorých je stena oslabená. Tieto cievy sa môžu spontánne (hlavne aneuryzmy) alebo vplyvom pôsobenia mechanickej energie na hlavu, roztrhnúť s vyliatím krvi do subarachnoidálneho priestoru (Obr. 2).



Obr. 2 Typy cievnych poškodení mozgu

### Definícia mozgovej ischémie

Pod pojmom mozgová ischémia rozumieme **potenciálne reverzibilné poškodenie mozgu** charakterizované **funkčných a biochemických parametrov** postihnutého tkaniva, ktoré vzniká na základe **úplného prerušenia alebo podstatného zníženia prívodu kyslíka a glukózy** do mozgu z dôvodu **artériovej stenózy alebo oklúzie**

### Etiopatogenéza mozgovej ischémie

Základnými etiopatogenetickými mechanizmami mozgovej ischémie sú:

### **1) mikroembolizácia do mozgových artérií**

Zdrojmi mikroembolov sú najčastejšie (Obr. X9):

- a) trombus vytvorený vo fibrilujúcich predsieňach srdca**, z ktorého sa uvoľňujú fragmenty vo forme mikroembolov
- b) subakútna bakteriálna endokarditída** – tvorba vegetácií na postihnutých miestach endokardu mitrálnej chlopne a ich odtrhnutie
- c) transmurálny alebo subendokardiálny infarkt steny ľavej srdcovej komory** s tvorbou nástenného trombu
- d) aneurizma ľavej komory po predchádzajúco infarkte myokardu** – v nej sa tvorí trombus, ktorý sa môže drobiť a vzniká tak viacero mikroembolov

### **2) Zúženie mozgovej artérie so súčasným znížením systémového TK**

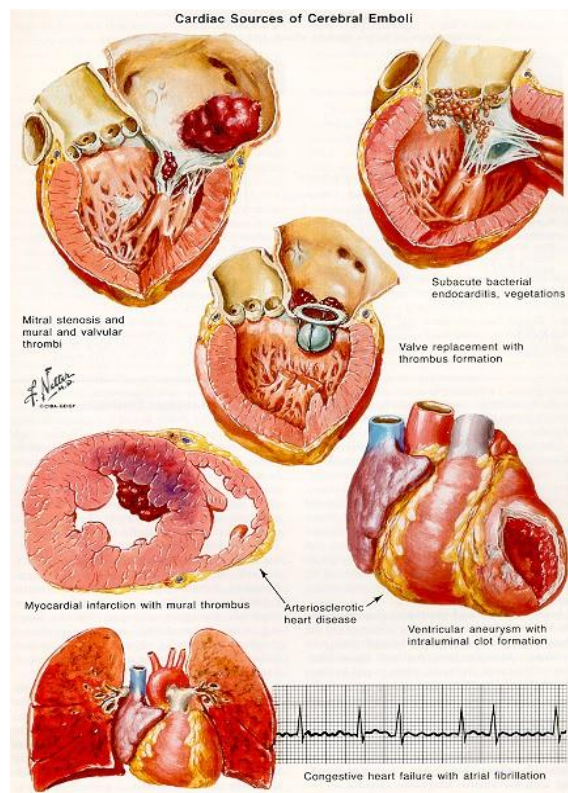
Samotné zúženie artérie nevedie k ischemii (subklinické zúženie), ale ak je skombinované so znížením systémového TK, tak zníženie prietoku krvi je také intenzívne, že ischemiu vyvolá (vznik klinických prejavov ischemie mozgu).

### **3) Trombo-embolické poškodenie veľkých mozgových artérií**

Väčšinou ide o zúženie mozgových artérií trombom (trombami) vznikajúcimi na poškodenej stene týchto ciev. Poškodzujúcim procesom je najčastejšie ateroskleróza. Tieto tromby sa môžu buď celé alebo ich časti odtrhnúť, alebo aterosklerotický plát praskne a jeho obsah sa vyleje do krvného prúdu a svojou vysokou viskozitou (sú tam tuky, penové bunky a tkanivová drť) upchá lumen cievy.

### **4) Intenzívne zníženie minútového objemu srdca**

Jeho príčinou môže byť napr. náhle zníženie kontrakility myokardu, náhla generalizovaná vazodilatácia, ako aj výrazné zníženie objemu cirkulujúcej krvi. V týchto prípadoch sa znižuje aj systémový TK a aj perfúzny tlak v mozgových artériách. Výsledkom je vznik ischemie v hraničných oblastiach „povodia“ veľkých mozgových artérií (border zone ischemia).



**Obr. 3 Srdcové zdroje embolov do cerebrálnych artérií**

Na vzniku a vývoji všetkých foriem ložiskovej mozgovej ischémie sa podieľajú aj ďalšie patogenetické mechanizmy. K nim patria hlavne:

- počet, priesvit a funkcia kolaterál
- viskozita krvi
- perfúzny tlak

Väčší počet, väčší priesvit kolaterál, dobrý perfúzny tlak v nich a nízka viskozita krvi vytvára predpoklad pre správnu funkciu kolaterál, čo vedie k zmenšeniu rozsahu pôvodne ischemizovaného tkaniva. Naopak, malý počet a úzke kolaterály, nízky perfúzny tlak v nich a vysoká viskozita krvi sú mechanizmy, ktoré rozsah ischémie zväčšujú. Ak sa cirkulácia v ischemickom tkanive mozgu obnoví, či už spontánne alebo terapeutickým zásahom, nemusí to vždy znamenať aj záchranu všetkých buniek v tomto ložisku. V niektorých častiach ložiska sa prietok krvi nemusí obnoviť, pretože tkanivo a aj v ňom lokalizované arterioly boli dlhšie trvajúcou ischémiou poškodené tak intenzívne, že sa pri reperfúzii neotvoria a bunky zostávajú

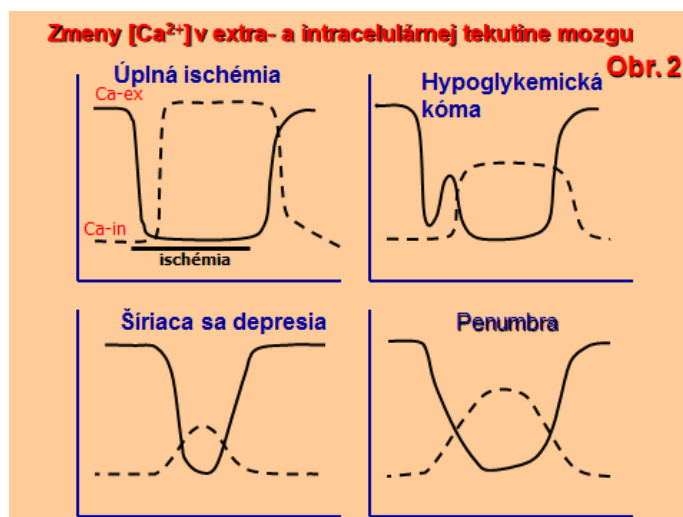


ischemické. Tento dej sa nazýva **no-reflow phenomenon** a znamená zhoršenie prognózy postihnutého tkaniva. V ischemizovanom mozgovom tkanive sa mení aj regulácia diametra arérií/arteriol (autoregulácia), ktoré sa tam nachádzajú. Tieto cievy nereagujú normálne na stimuly, ktoré ich funkciu ovládajú za fyziologických podmienok, teda na zvýšenie  $\text{PaCO}_2$  nereagujú dilatáciou, ale buď nereagujú vôbec alebo odpovedajú vazokonstrikciou; na zvýšene intraluminálneho tlaku nereagujú dilatáciou (myogenná autoregulácia), ale opačne, vazokonstrikciou. Tieto poruchy regulácie zhoršujú efektívnosť reperfúzie a sú patofyziologickým základom pre vznik takých fenoménov, ako sú postischemická hypoperfúzia, luxusná perfúzia a steal phenomenon (vysvetlenie v PP prezentácii ha webe ÚPF).

### Dôsledky ložiskovej ischémie mozgu – metabolické a elektrofyziologické

Ak ischémia mozgu trvá dostatočne dlho a je dostatočne intenzívna (termín „dostatočne“ nie je presne definovateľný, pretože závisí od viacerých vplyvov) vzniká poškodenie buniek rôznej intenzity. Dôvodom ich dysfunkcie a neskôr aj deštrukcie je **nedostatok energie** spôsobený nedostatočným prívodom kyslíka a glukózy. Nervové bunky nemajú dosť energie na **zabezpečenie ich základných životných funkcií a na zabezpečenie ich aktivít**. V ischemickom ložisku sa rozvíja celý rad zmien, ktoré negatívne ovplyvňujú jeho funkcie a to:

- **acidóza** – vzniká pri zmene aeróbného na anaeróbný metabolizmus, povedie k zvýšeniu tvorby laktátu
- **porušenie metabolizmu lipidov** – lipolýza, peroxidácia lipidov, čo vedie k poškodeniu funkcie a štruktúry bunkových membrán
- **porušenie metabolizmu proteínov** – fosforylácia proteínov vedúca k dysfunkcii receptorov a iónových kanálov, proteolýza spôsobuje konverziu enzýmov a podieľa sa na likvidácii cytoskeletu buniek
- **akumulácia  $\text{Ca}^{++}$  v cytosóle buniek** z dôvodu porušenia membránových transportných mechanizmov, čo podporuje aktivitu proteáz a lipáz (Obr. 4)



**Obr. 4 Zmeny hladiny kalcia v intra- a extracelulárnom priestore mozgu pri rôznych typoch poškodenia mozgu**

- **tvorba voľných radikálov**, ktoré svojou vysokou reaktivitou sa viažu na funkčné a štrukturálne molekuly bunky a poškodzujú ich
- **zníženie pokojového membránového potenciálu buniek až ich úplná depolarizácia** – vedie k narušeniu až zastavenia tvorby a vedenia elektrických impulzov v nervovom tkanive
- **uvolnenie excitotoxických neurotransmiterov** z poškodených nervových buniek (napr. glutamátu) vedie k zintenzívneniu procesov poškodzujúcich tieto bunky
- **vznik edému buniek** – v dôsledku zvýšenia permeability bunkovej membrány pre  $Na^+$ , ktorý preniká do bunky a s ním aj voda

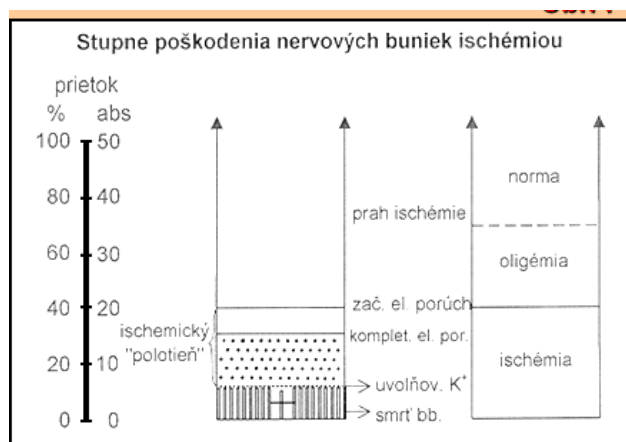
Uvedené procesy majú svoju **dynamiku**, ktorá závisí od:

- **intenzity ischemie** – čím je ischemia silnejšia, tým sa uvedené zmeny vyvíjajú rýchlejšie
- **trvania ischemie** – čím trvá ischemia dlhšie, tým sú uvedené zmeny silnejšie
- **polohy buniek v ischemickom ložisku** – v centrálnej časti ložiska je ischemia intenzívnejšia a aj uvedené zmeny nastupujú rýchlejšie; v periférnej časti ložiska je intenzita ischemie slabšia (vplyv kolaterálnej cirkulácie), preto aj uvedené zmeny nastupujú pomalšie a sú menej intenzívne
- **teploty v ischemickom tkanive** – vyššia teplota vedie k zosilneniu popísaných patologických procesov, naopak, ochladenie ischemického tkaniva spomaľuje nástup aj intenzitu týchto procesov



- **koncentrácie glukózy v ischemickom tkanive** – zvýšenie koncentrácie glukózy (napr. pri dekompenzovanom diabetes mellitus) zvyšuje rýchlosť a intenzitu tvorby laktátu (acidózu).

Poloha buniek v ischemickom ložisku (v centre, na periférii) ovplyvňuje **intenzitu ich poškodenia a dobu ich prežívania**. Nervové bunky nachádzajúce sa v periférnej časti ložiska, kde je intenzita ischémie nižšia, sú síce poškodené, ale sú stále „životaschopné“ a ich poškodenie je možné obnovením cirkulácie krvi zastaviť a obnoviť ich normálnu funkciu, teda ich poškodenie je **reverzibilné**. Oblasť ischemického tkaniva s takýmito bunkami sa nazýva **ischemický polotieň alebo penumbra**. Tieto bunky je možné skorým a kvalifikovaným terapeutickým postupom zachrániť a tým zachrániť aj dôležité funkcie mozgu.

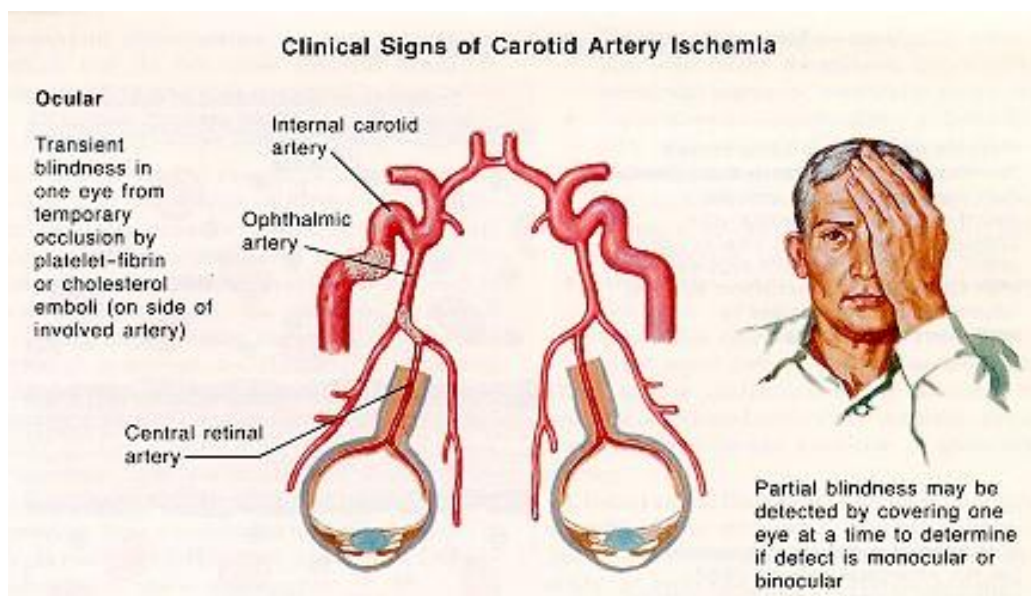


**Obr. 5 Schéma ukazujúca vzťah medzi perfúziou mozgu a vznikom poškodenia jeho buniek**

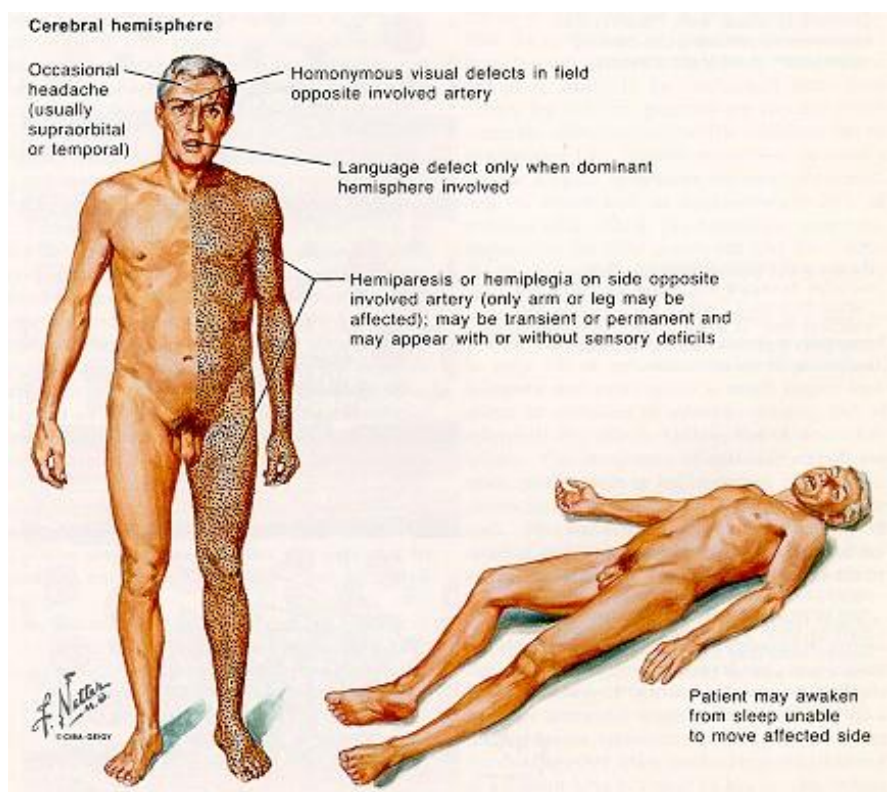
## Ďalšie dôsledky ischémie mozgu – klinické

### 1) Vznik neurologického defektu

Jeho kvantita a kvalita závisí od intenzity a rozsahu poškodenia mozgového tkaniva, a jeho kvalita (druh symptómy a príznak) závisí od miesta/miest mozgu, ktoré bolo/boli ischémiou poškodené. Sú to veľmi často **zmeny v motorike** (parézy, plégie), **v citlivosti** (parestézie, hypestézie, anestézie, dysestézie) postihujúce rôzne časti tela.



**Obr. 6 Klinický príznak podmienený obturáciou a. karotis interna a a. ophtalmica**



**Obr. 7 Klinické prejavy ischémie pravej mozgovej hemisféry**

## 2) Zmeny objemu a zloženia extracelulárnej tekutiny v ischemickom ložisku

Z poškodených buniek uniká do extracelulárnej tekutiny kálium – vzniká **hyperkaliémia**, a do buniek preniká na základe koncentračného gradientu  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{++}$ , v extracelulárnom priestore bude **hyponatrémia** a **hypokalcémia**, a naopak, v bunkách sa budú tieto ióny hromadiť. Spolu so sodíkom bude do buniek **vstupovať aj voda**, čo sa prejaví ich **edematóznym zväčšením**.

## 3) Vznik ischemického edému mozgu

Tekutina sa najskôr hromadí v poškodených bunkách vyššie popísaným mechanizmom – **vzniká intracelulárny edém**, neskôr ischemia poškodí aj kapilárnu stenu a tekutina bude prestupovať do extravazálneho priestoru – **vzniká extracelulárny edém**. Objem ischemického ložiska sa zväčší, čím sa zvýši aj intrakraniálny tlak, ktorý je príčinou vzniku **tzv. útlakových fenoménov** prejavujúcich sa tlakovým zúžením krvných ciev a ďalším zhoršením prekrvenia ischemickej oblasti, vtlačením mozgového kmeňa do foramen occipitale magnum, čo spôsobuje zvýšenie tlaku v tejto časti CNS a zhoršenie vitálnych funkcií organizmu, ktoré tu majú svoje regulačné centrá, teda dýchania a činnosti kardiovaskulárneho systému. Tieto procesy bezprostredne ohrozujú život človeka.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

Pacientka A.B., 54 rokov, bola dopravená do ambulancie nemocničného urgentného príjmu potom, čo u nej vznikli náhle tonické kŕče ľavostranných končatín a ľavej strany tváre. Nemala žiadnu poruchu vedomia a kŕče boli následne vystriedané slabosťou ľavej strany tela a bolesťou hlavy v pravej parietálnej oblasti. Pacienta nemala nikdy predtým podobné problémy a nikdy neutrpela úraz hlavy.

Rodinná a sociálna anamnéza pacientky sú bezvýznamné. Doterajšia farmakoterapia: Climonorm.

**Osobná anamnéza:** V detskom veku bol pacientke zistený srdcový šelest, ktorý neskôr vymizol.

Mala tiež strumu v čase, keď bola liečená na hypotyreózu, TK – tendencia k hypotenzii, 2 pôrody, menopauza v 48 roku, berie hormonálnu substitúciu, má varixy na oboch DK s edémami. Fajčí 15 cigariet denne, občas máva bolesti hlavy.

**Terajšie ochorenie/problémy:** Okolo 1 hodiny popoludní pocítila kŕče v ľavej hornej a dolnej končatine a na ľavej strane tváre, sadla si, pocítila bolesť v pravej parietálnej časti hlavy. Asi po 3 minútach od ukončenia kŕčov pocítila slabosť v ľavej polovici tela a súčasne jej poklesol ľavý ústny kútik. Nestratila vedomie. Bol zistený ľahký stupeň dyzestézie v ľavostranných končatinách. V priebehu času bola zistená tendencia k miernemu zlepšeniu jej stavu.

### **Klinické vyšetrenie:**

TK: 100/60, frekvencia srdca 92/min, frekvencia dýchania 15/min, Sat Hb kyslíkom: 98%, telesná teplota: v norme. Pacientka je pri plnom vedomí, je anxiózna, bez znakov afázie, oslabený pohľad doľava, veľká pravdepodobnosť prítomnosti kvadrantovej hemianopsie vľavo, centrálny typ lézie n. facialis, bez znakov meningeálneho dráždenia, symetrická pulzácia aa. carotis bez šelestu, ľavostranná hemiparéza 2. stupňa, viac vyznačená na hornej končatine a ruke. Pacientka je schopná zdvihnúť ľavú DK a udržať ju nad horizontálnou úrovňou. Ľahký stupeň ľavostrannej hemihypestézie. Ataxia ľavej hornej, ako aj dolnej končatiny. CT mozgu 2 hod po prijatí pacientky: hemorágia je vylúčená. Osmolalita: 305 mOsmol/kg.

### **Otázky a úlohy**

- Identifikujte a zapíšte všetky podstatné symptómy a príznaky pacientky.
- Aký je mechanizmus vzniku terajších zdravotných problémov pacientky?
- O akú diagnózu pravdepodobne ide?

### **Kazuistika 2**

Na urgentné oddelenie nemocnice prišiel 57-ročný muž – beloch, ktorý sa sťažoval, že má v posledných 2 týždňoch problémy s prvou rukou – ruka je nemotorná, nie je schopný vykonávať ňou jemné úkony. Začiatok týchto problémov bol náhly, ale ich intenzita neprogredovala. Nemal a nemá žiadne problémy s ľavou hornou a oboma dolnými končatinami. Z anamnestických

údajov je zrejmé, že nemal poruchy senzorických funkcií, neboli prítomné prejavy fokálnej slabosti alebo bolesti hlavy. Nemá ani dvojité, resp. rozmazané videnie, problémy s prehĺtaním, poruchu reči, negatívne odpovedal aj na otázku, či mal v nedávnej minulosti záchvaty porúch vedomia alebo kŕče. V minulosti mal však nefokálne bolesti hlavy, ktoré boli označené lekárom za migrenózne, ale tieto neboli spojené s poruchou pohyblivosti pravej ruky. Cestovná anamnéza, vrátane ciest do zahraničia, odhalila, že pri jednej z takýchto ciest daroval krv a bol informovaný, že má vysoký počet krviniek. Jeho manželka opakovane pozorovala, že má červené ruky a tvár. Zo sociálnej anamnézy vyplýva, že pacient je veľmi aktívny a v deň keď bol prijatý do nemocnice si zabehol cca 10 km. Je nefajčiar, nepije alkohol a neberie žiadne zakázané látky. V rodinnej anamnéze sa nezistilo nič dôležité, čo by malo vzťah k terajším zdravotným problémom pacienta (neurologického a hematologického charakteru).

**Fyzikálne vyšetrenie:** zdravo vyzerajúci muž, afebrilný, TK - normotenzia, EKG - sínusový rytmus. Neurologické vyšetrenie: mierna dysmetria pravej ruky pri teste prst – nos. Testovanie sily ukázalo jej intaktnú intenzitu bez známk akejkoľvek fokálnej atrofie alebo mimovôľových pohybov. Nedokáže vyťukať telefónne číslo do mobilného telefónu pravou rukou, ale dokáže to bez problémov svojou nedominantnou ľavou rukou. Kraniálne nervy 1-12 sú intaktné, reč je plynulá bez afázie a dysartrie a chôdza pacienta nevykazovala prejavy ataxie. Mentálny stav pacienta bol kompletne intaktný. Jeho ruky a tvár vykazovali prejavy kožnej pletory s miernym stupňom erytému.

**Laboratórne vyšetrenie:** Hb – 21,3 g/dl, HtK – 61,6%, Le-  $6,22 \times 10^3/\text{mm}^3$  so 75% neutrofilov, Tr –  $345 \times 1.000/\text{mm}^3$ , štandardné autoimunitné markery vrátane antinukleárných protilátok boli negatívne. Analýza nepreukázala zmutovaný factor V Leiden (jeho prítomnosť zvyšuje koaguabilitu krvi) a protrombínového G20210A génu (zmutovaný gén tiež zvyšuje koaguabilitu zvýšením tvorby faktora II - protrombínu). Nekontrastný CT-skan hlavy ukázal dve fokálne oblasti zníženia denzity v ľavom parietálnom laloku veľkosti cca 11mm. EF komôr srdca bola 55%, vegetácie na chlopniach neboli prítomné.

**Primárna terapia:** Pacientovi odobrali 2 jednotky krvi (2x500ml) a doplnili objem intravaskulárnej tekutiny 1 litrom fyziológu. Bol podaný Clopidogril per os. Bola uskutočnená

konzultácia s hematológom, ktorý stanovil predbežnú diagnózu Polycytemia vera a neskôr bola zistená mutácia génu JAK2 V617F (je asociovaná s myeloproliferatívnymi ochoreniami).

MRI mozgu ukázala 15 - 20 fokusov s obmedzenou difúziou veľkosti 3 – 14 mm, čo je v súlade s mnohopočetnou embolizáciou do oblasti ľavej hemisféry zásobovanej a. cerebri media. MR angiogram neukázal významné zúženie mozgových artérií. Vyšetrenie pomocou transesofageálnej echokardiografie vylúčilo otvorené foramen ovale, atriálny septálny defekt, atriálny trombus a pravo-ľavý skrat. Kardiálna telemetria nezistila žiadnu dysrytmiu a abdominálnou USG bola zistená mierna splenomegalia.

### Otázky a úlohy

- a) Identifikujte všetky symptómy a príznaky, ktoré súvisia s terajšími aj minulými zdravotnými problémami pacienta.
- b) Vysvetlite mechanizmy vzniku jednotlivých h symptómov a príznakov.
- c) Môžu zdravotné problémy pacienta súvisieť s jeho fyzickou aktivitou?
- d) Môže zvýšená hodnota hematokritu súvisieť so subjektívnym a objektívnym stavom pacienta?

### Kazuistika 3

Muž stredného veku bol privezený na oddelenie urgentného príjmu v bezvedomí. Bol sprevádzaný zdravotnou sestrou z lôžkového oddelenia tej istej nemocnice. Sestra uviedla, že ho videla sedieť pri stole jedálne na tomto oddelení, keď sa náhle zrútil zo stoličky na podlahu. Ihneď potom vznikli u pacienta generalizované tonicko-klonické kŕče. Preto zavolala pomoc a previezli pacienta na oddelenie urgentného príjmu. V tomto čase nemali tamojší lekári o uvedenom pacientovi žiadne anamnestické, či iné údaje.

**Fyzikálne vyšetrenie:** pacient je zmätený, nereaguje na pokyny lekára, dýchanie je pravidelné a pacient vdychuje kyslík cez nosové „okuliare“. Vitálne funkcie sú nasledujúce: telesná teplota – 38<sup>0</sup> C, TK – 170/90mmHg, pulz – 105/min, frekvencia dýchania – 18/min, saturácia Hb kyslíkom – 99% pri substitúcii 2l kyslíka/min.

**Neurologické vyšetrenie:** zrenice reagujú na osvit, reflex zvracania je intaktný, je znížená pohyblivosť ľavej strany tela, Babinského reflex je obojstranne pozitívny. Ostatné parametre získané pri vyšetrení nie sú významne zmenené.

### Otázky a úlohy

- a) Čo mohlo byť príčinou náhleho pádu pacienta zo stoličky?
- b) Aká mohla byť príčina náhlej straty vedomia pacienta?
- c) Čo sú to tonický- klonické kŕče a aké mohla byť príčina u tohto pacienta?
- d) Ako možno vysvetliť slabosť pravej strany tela pacienta?

### Kazuistika 4

Na urgentné oddelenie nemocnice bol privezený 72-ročný pacient s akútnym vznikom slabosti na pravej strane tela. Stalo sa to počas raňajok, keď pacient náhle pocítil stratu sily v pravej ruke a nebol schopný hýbať tak pravou HK ako aj s pravou DK. Stratil tiež citlivosť na oboch pravostranných končatinách a mal problémy s rečou. Jeho manželka zavolať RZP a tá ho priviezla do nemocnice.

**Osobná anamnéza:** dlhodobá systémová hypertenzia, hypercholesterolémia a nedávno mu bola diagnostikovaná aj choroba koronárnych artérií.

**Fyzikálne vyšetrenie:** TK – 190/100mmHg.

**Neurologické vyšetrenie:** bol zistený pokles mäkkých štruktúr pravej strany tváre, pravostranná hemiparéza, pozitívny Babinského reflex vpravo. CT mozgu nepreukázalo krvácanie do mozgu.

### Otázky a úlohy

- a) Identifikujte hlavné symptómy a príznaky u pacienta, vysvetlite mechanizmus ich vzniku.
- b) Aké príčiny mohli viesť k vzniku pacientových problémov?



## 15. kapitola

### ATÉRIOVÁ HYPERTENZIA

Miloš Tatár

Artérová hypertenzia sa definuje ako stále zvýšenie hodnôt artérového krvného tlaku, pri ktorom systolický tlak je vyšší ako 140 mmHg a diastolický tlak je nad 90 mmHg. Artérová hypertenzia je jednou z najčastejších príčin ochorení srdca, cievneho systému mozgu a obličiek. Označuje sa ako „tichý zabijak“, pretože rozvoj ochorenia je pomalý a veľmi často bezpríznakový. Asi 50 % pacientov s hypertenziou vôbec nevie, že majú túto poruchu. V situácii, kedy sú už prítomné klinické príznaky z rozvinutých komplikácií, ide o konečné štádium. Častým dôsledkom sú zlyhanie srdca (pozri príslušnú kapitolu), mozgová mŕtvica (pozri príslušnú kapitolu) a chronické zlyhanie obličiek (pozri príslušnú kapitolu).

Artérová hypertenzia vzniká asi v 20% dospeljej populácie. Asi 90 - 95% z nich má **esenciálnu hypertenziu**. To znamená, že u konkrétneho pacienta nevieme presne zistiť príčinu hypertenzie, a preto aj liečba je symptomatická. Na druhej strane však poznáme značné množstvo patomechanizmov, ktoré vedú k poruche regulácie krvného tlaku. Samotné ochorenie je multifaktoriálne podmienený hemodynamický dôsledok porušenej hormonálnej, nervovej a renálnej regulácie krvného tlaku. Je to dlhodobý, viacstupňový a postupne progredujúci proces. Hodnotenie tohto ochorenia ako esenciálny proces vyplýva najmä z toho, že porucha regulácie krvného tlaku sa niekoľko rokov až desaťročie vyvíja nepoznane, bez klinickej symptomatológie. V tejto počiatočnej fáze patomechanizmy rozvoja poruchy regulácie tlaku krvi sú iné ako vo fáze, kedy sa ochorenie prejaví klinicky. Vtedy sa na udržiavaní a rozvoji hypertenzie podieľajú úplne iné patomechanizmy a počiatočné mechanizmy sú neskoršími prekryté a nie sú ľahko detekovateľné. Všeobecne sa predpokladá, že v počiatočnej fáze prevažujú patomechanizmy zvyšujúce srdcový vývrhový objem. V neskoršej fáze prevažujú patomechanizmy zvyšujúce celkový periférny cievny odpor a srdcový vývrhový objem sa normalizuje.

Zostávajúcich 5 – 10% chorých má **sekundárnu hypertenziu**, pri ktorej poznáme etiopatogenézu poruchy regulácie tlaku krvi. Najčastejšie ide o poruchy vyplývajúce zo zúženia renálnych artérií, poškodenia parenchýmu obličiek, užívania liekov, hormonálnej antikoncepcie,



patologickej tehotnosti a niektorých endokrinných ochorení. V poslednom období sa významne zvyšuje množstvo poznatkov vyplývajúcich s komplikácií porúch dýchania v spánku, ktoré sú vo vysokom percente sprevádzane hypertenziou.

Artériový tlak krvi znamená tlak krvi na stenu určitého úseku artérie. Objem krvi v tomto úseku a tým aj tlak krvi závisí od objemu krvi, ktorý do daného úseku artérie priteká a od objemu ktorý odtiaľ odteká. Množstvo krvi pritekajúcej závisí od srdcového vývrhového objemu a množstvo odtekajúcej krvi z daného segmentu artérie od periférnej cievnej rezistencie, ktorá je daná priesvitom arteriolárneho riečiska danej artérie. Tlak krvi sa bude zvyšovať ak srdcový vývrhový objem sa zväčší pri nezmenenom priesvite arteriol, alebo pri vazokonstrikcii arteriol bez zmeny vývrhového objemu srdca. Hypertenzia sa bude vyvíjať rýchlejšie ak zväčšený vývrhový objem bude sprevádzaný zvýšenou periférnou cievnu rezistenciou. Pretože srdcový vývrhový objem a periférna cievna rezistencia sú regulované veľkým počtom faktorov diagnostika príčin hypertenzie nie je jednoduchá a vyžaduje náročné analýzy, ktoré nie sú bežne dostupné v klinických podmienkach.

### **Mechanizmy primárnej hypertenzie**

V poslednom období prevládajú názory, že základné mechanizmy regulujúce krvný tlak, t.j. minútový srdcový vývrhový objem a periférna cievna rezistencia, sú porušené **viacerými faktormi súčasne** a medzi týmito faktormi môžu existovať veľmi komplikované vzťahy. Predstavy, že esenciálna hypertenzia je dôsledok poruchy jedného faktora sa nepotvrdili.

**Prevaha aktivity sympatických centier** v predĺženej mieche nad parasympatickými centrami môže byť vrodená alebo získaná intenzívnou emočnou záťažou alebo dlhodobým stresom. Zvýšená hladina katecholamínov zvyšuje srdcový vývrhový objem zrýchlením srdcovej činnosti a zosilnením srdcových kontrakcií. Na druhej strane sympatikus zvyšuje aj periférny cievny odpor kontrakciou hladkej svaloviny arteriol.

Na vzniku esenciálnej hypertenzie sa môže podieľať aj **zvýšená aktivita systému renín-angiotenzín-aldosterón**. Angiotenzín patrí medzi najintenzívnejšie endogénne vazokonstrikčné látky a aldosterón zvyšuje reabsorbciu sodíka a vody v obličkách, ktorá sa hromadí v intravaskulárnom priestore, zvyšuje venózný návrat do srdca a tým zvyšuje srdcový vývrhový objem.

Bolo popísaných **viacero porúch výmeny iónov na membráne hladkosvalových buniek steny arteriol**. Najpodstatnejším dôsledkom týchto porúch je hromadenie sodíka intracelulárne. Tento stav je potenciálne nebezpečný pre existenciu buniek, a preto sa sodík z buniek odstraňuje výmenou za kalcium. Konečným dôsledkom je zvýšený obsah kalcia v bunkách a tým aj zvýšená citlivosť na vazokonstrikčné látky. V tejto situácii sa arterioly v porovnaní s fyziologickými pomermi intenzívnejšie kontrahujú už na normálne hodnoty endogénnych vazokonstrikčných mediátorov ako sú noradrenalín alebo angiotenzín.

Vo vysokom percente prípadov sa kombinuje hypertenzia s obezitou, poruchou vo vzájomnom pomere jednotlivých lipoproteínov a zhoršenou glukózovou toleranciou. Táto kombinácia sa označuje ako metabolický syndróm X. Dôležitým patomechanizmom tohto syndrómu je inzulínová rezistencia (pozri príslušnú kapitolu) a následne **kompenzačná hyperinzulinémia**. Zvýšené hodnoty inzulínu potenciejú zadržiavanie sodíka v obličkách a tým zvyšujú objem cirkulujúcej tekutiny. Okrem toho hyperinzulinémia sa podieľa na zvyšovaní aktivity sympatika.

Ako bolo už opakovane uvedené, dôležitým patomechanizmom hypertenzie je zvýšená periférna cievna rezistencia z dôvodu zvýšenej funkčnej vazokonstrikcie. Avšak v rozvoji esenciálnej hypertenzie hrá dôležitú úlohu aj zúženie priesvitu arteriol s dôvodu prestavby ich steny **hypertrofiou hladkej svaloviny**. Hypertrofia hladkosvalových buniek spôsobí trvalé zúženie priesvitu ale aj intenzívnejšiu vazokonstrikciu na normálne hodnoty endogénnych vazokonstrikčných látok. Zistilo sa, že hypertrofiu spôsobujú rastové faktory, medzi ktoré pri esenciálnej hypertenzii patria trvale zvýšené koncentrácie hormónov ako sú noradrenalín, angiotenzín a inzulín.

Významnú úlohu v regulácii artériového krvného tlaku majú obličky prostredníctvom vylučovania sodíka z organizmu. Pokiaľ sa množstvo vylúčeného sodíka rovná množstvu sodíka prijatého do organizmu, potom sa aj objem intravaskulárnej tekutiny udržiava v norme. Ak množstvo vylúčeného sodíka nedosahuje množstvo prijatého dochádza k zvyšovaniu objemu intravaskulárnej tekutiny. V poslednom období sa značne zvyšuje množstvo poznatkov o tom, že pacienti s artériovou hypertenziou majú buď **vrodenú alebo získanú menejcennosť rýchlo vylúčiť prijatý sodík a tekutiny obličkami**. Táto funkčná porucha nie je spojená s klinicky manifestovaným ochorením obličiek.

Intenzívne sa diskutuje **úloha genetických faktorov** v rozvoji esenciálnej hypertenzie. Aktivita značného množstva mechanizmov podieľajúcich sa na regulácii krvného tlaku je podmienených geneticky, pričom každá zo zložiek systému zodpovedných za krvný tlak je podmienená viacerými genetickými faktormi. Esenciálna hypertenzia nie je klasickou monofaktorovou genetickou chorobou, ale pri tomto ochorení existuje významná **genetická predispozícia**. Z toho vyplýva dôležitý profylaktický záver. Aj napriek tomu, že niektoré mechanizmy regulácie krvného tlaku sú geneticky oslabené, hypertenzia nemusí vzniknúť alebo sa jej rozvoj významne spomali, ak zabránime pôsobeniu vonkajších „civilizačných“ faktorov. Napríklad vynechanie fajčenia a zníženie/odstránenie stresových faktorov zníži stimuláciu sympatika, ktorý môže mať vrodenú zvýšenú aktivitu. Znížený prívod soli v situácii kedy obličky sú menejcenné pri vylučovaní soli taktiež predchádza poruche regulácie krvného tlaku. Na druhej strane je potrebné konštatovať, že nie každý fajčiar alebo jedinec, ktorý nadmerne solí jedlo musia mať hypertenziu. Pokiaľ mechanizmy odstraňujúce dôsledky týchto nepriaznivých vonkajších faktorov sú dostatočne efektívne, ich nepriaznivý účinok na krvný tlak sa neprejaví.

Napriek tomu je dôležité apelovať na populáciu, aby sa **vplyv rizikových faktorov** zo životného prostredia **obmedzil**, pretože nevieme nakoľko sú mechanizmy zodpovedné za reguláciu krvného tlaku jednotlivých jedincov geneticky oslabené. Čím väčší je príjem soli v jednotlivých populáciách, tým aj priemerný krvný tlak daných populácií je vyšší. Správny životný štýl, t.j. schopnosť zvládať stresové situácie, nefajčenie, malý príjem alkoholu a soli, pravidelná fyzická aktivita a kalorický príjem rovnajúci sa kalorickému výdaju, je významnou prevenciou rozvoja poruchy regulácie krvného tlaku.

### Komplikácie hypertenzie

Už aj stredne intenzívne dlhodobé zvýšenie krvného tlaku **skracaie prežívanie pacientov**. Ak je priemerný krvný tlak zvýšený o 50 percent a viac nad normálne hodnoty, prežívanie sa skracaie len na niekoľko rokov.

Dôsledky hypertenzie sú v prvom rade poškodenie srdca a artérií, v ktorých sa urýchlíuje aterosklerotický proces.. Hypertenzia je najčastejšou príčinou **pret'azenia činnosti ľavej komory**. Súčasné aterosklerotické zúženie koronárnych artérií vedie k postupnému znižovaniu prekrvenia myokardu s následnou hypoxiou. Srdce najprv hypertrofuje, ale neskôr sa znižuje sila kontrakcie a v konečnej fáze **srdce zlyhá**.

Ďalším cievnym riečiskom, ktorá je značne poškodené hypertenziou je mozgová cirkulácia. Cievny sú poškodené aterosklerotickým procesom a vznikom mikroaneuryziem. Náhle značné zvýšenie krvného tlaku môže viesť k ruptúre cievnej steny a ku krvácaniu do mozgu so vznikom **mozgového infarktu**. Klinický stav závisí od lokalizácie a množstva poškodeného tkaniva mozgu.

Každá forma hypertenzie vedie tiež k poškodeniu obličiek. Dlhodrvajúca hypertenzia poškodzuje obličkové arterioly a glomeruly (nefroskleróza) a nakoniec vyústi do renálnej ischémie. Takže primárne extrarenálne vyvolaná hypertenzia prostredníctvom vzniku nefrosklerózy prechádza do renálnej hypertenzie. Dochádza k vzniku bludného kruhu (circulus vitiosus), v ktorom sa renálna ischémia a hypertenzia vzájomne podporujú. Postupný zánik funkčných nefrónov vedie k **obličkovému zlyhaniu** (pozri príslušnú kapitolu).

### Sekundárne hypertenzie

Sú to tie druhy artériovej hypertenzie, ktorých príčinu poznáme (spravidla je monofaktorová) a keď túto príčinu odstránime potom sa tlak krvi vracia k norme. Najčastejšie sekundárna hypertenzia vzniká **pri ochoreniach obličiek**, ďalšou príčinou sú **endokrinné poruchy** a v poslednom období do popredia vystupujú hypertenzie z dôvodu **porúch dýchania v spánku**.

### Renálne hypertenzie

Sú dôsledkom presne špecifikovaného ochorenia obličiek, na rozdiel od esenciálnej hypertenzie, kde porucha funkcie obličiek nie je sprevádzaná klinicky sa manifestujúcim obličkovým ochorením.

- a) **Akútne renálne ochorenie parenchýmu obličiek**: najčastejšie je to akútna glomerulonefritída, kedy je hypertenzia súčasťou nefritického syndrómu (kap. ...). Najčastejším mechanizmom hypertenzie je porucha funkcie glomerulov s akútne vzniknutým zhoršením vylučovania sodíka a vody, ktoré vedie k expanzii intravaskulárneho objemu tekutiny a k zvýšeniu srdcového vývrhového objemu. Okrem toho primárne ochorenie obličiek môže zhoršiť perfúziu obličiek a takto sa aktivuje systém R-A-A.

- b) **Chronické renálne ochorenia s renálnym zlyhaním:** zredukovanie funkčného parenchýmu obličiek vedie k neschopnosti dostatočne rýchlo vylúčiť prijaté množstvo sodíka a vody s následným vznikom expanzie intravaskulárneho objemu.
- c) **Renovaskulárna hypertenzia:** zúženie renálnej artérie (najčastejšie ide o degeneratívne alebo aterosklerotické poškodenie) spôsobuje hypoperfúziu obličiek s následnou aktiváciou systému R-A-A. Na hypertenzii sa podieľa zvýšená hladina vazoaktívnej látky a zvýšenie objemu intravaskulárnej tekutiny.

**Z endokrinných porúch** sa na vzniku hypertenzie najčastejšie podieľajú feochromocytóm (zvýšené vylučovanie katecholamínov), primárny aldosteronizmus a pravidelné užívanie antikoncepčných prípravkov (ženské pohlavné hormóny zvyšujú objem cirkulujúcej krvi).

### Patologicko-anatomické zmeny

Hypertenzia je najčastejšou cievnym systémom podmienenou príčinou obehovej nedostatočnosti. Rozlišujeme hypertenziu v malom resp. vo veľkom obehu.

**Hypertenzia v malom obehu.** Môže vzniknúť akútne (embólia pľúcnice), výsledkom je akútna dilatácia pravej komory – cor pulmonale acutum. Chronická bronchitída, bronchiálna astma a silikóza je príčinou chronickej pľúcnej hypertenzie prejavujúcej sa hypertrofiou pravej komory srdca – cor pulmonale chronicum. Primárna pľúcna hypertenzia je zriedkavá. **Hypertenzia vo veľkom obehu.** Môže byť prechodná alebo trvalá. Príčina je neznáma (esenciálna hypertenzia) alebo ide o príčinu známu (symptomatická /sekundárna/ hypertenzia). Esenciálna hypertenzia je z etiopatogenetického hľadiska multifaktoriálnou chorobou podmienenou vnútornými a vonkajšími faktormi (rodinná záťaž, stres, výživa, fajčenie, telesná aktivita a pod.). Ochorenia obličiek sú často príčinou hypertenzie vo veľkom krvnom obehu /renálna hypertenzia/. Sú to predovšetkým zmeny spojené s arteriálnym minimálnym prekrvením obličiek, ktoré u človeka môžu vyvolať a udržiavať hypertóniu. Sem patria zúženia v oblasti arteriálneho prítoku /renovaskulárna hypertenzia/, a rôzne ochorenia parenchýmu obličiek /renoparenchymatózna hypertenzia/, medzi inými glomerulonefritídy, chronické pyelonefritídy, cystické obličky, niekedy aj hydronefrózy, rôzne ochorenia intrarenálnych vetiev artérií a arteriol, zriedkavejšie nádory obličiek. Zdá sa, že na vzniku renálnej hypertenzie sa zúčastňujú tri procesy:

**Renín - angiotenzínový systém.** Renín sa uvoľňuje prevažne v juxtaglomerulárnom aparáte. Hypersekrécia renínu je zodpovedná za hypertenziu pri nádoroch juxtaglomerulárnych buniek pri malígnej hypertenzii, vo väčšine prípadov pri renovaskulárnych hypertenziách a pri jednostranných atrofických, hypoplastických a dysplastických zmenách obličiek. Pravdepodobne aj pri hypertenziách pri glomerulonefritíde a terminálnej insuficiencii obličiek. Retencia nátria. Znížené renálne vylučovanie nátria môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a to zvýšením extracelulárneho objemu tekutín a plazmy. Nedostatok substancií znižujúcich krvný tlak. V intersticiálnych bunkách drene obličiek sa tvoria substancie s účinkom znižujúcim krvný tlak. Znížená tvorba týchto látok môže mať za následok takisto hypertenziu a to prevahou regulačných mechanizmov zvyšujúcich krvný tlak.

**Hypertenzia z endokrinných príčin,** najčastejšie sa vyskytuje pri feochromocytóme, Cushingovom syndróme a Connovom syndróme. Hypertenzia môže byť sprievodným znakom cievnych anomálií, pri nefropatii v gravidite apod.

## KAZUISTIKY

Jana Plevková

### Kazuistika 1

43 ročná pacientka bola prijatá na oddelenie pohotovostného príjmu s krutými bolesťami hlavy, nauzeou, s pocitom na odpadnutie, búšením srdca a potením. Tieto ťažkosti sa objavujú u pacientky opakovane, prichádzajú náhle vo forme záchvatov a približne do 15 minút ustúpia. Nemajú žiadnu zrejmú vyvolávajúcu príčinu, ale pacientka si všimla, že sú vždy spojené s náhlým zblednutím a úzkosťou. K lekárovi nešla, lebo si myslela, že ide o príznaky začínajúcej menopauzy. Pacientka nikdy nebola vážnejšie chorá, na nič sa dlhodobo nelieči. Fajčí 5 cigariet/denne, pije kávu (3x denne), alkohol príležitostne. V sanitke dostala  $\beta$ -blokátory,  $MgSO_4$  a vazodilatátory.

Pri vyšetrení je pacientka nepokojná, vystrašená, TK 230/120 torr, P 110/min (o pár min neskôr 75/min), f dýchania 14/min, Na 130 mmol/l, K 3,4 mmol/l, Cl 80 mmol/l, GLU 7,8 mmol/l, Urea 2,5 mmol/l, Kreat 80  $\mu$ mol/l, ALT, AST v norme.

EKG ukázalo depresie ST segmentov, hlavne vo zvodoch z ľavého prekordia, čo poukazuje na nešpecifické preťaženie ľavej komory, pravdepodobne pri vzostupe krvného tlaku v artériách. Boli zisťované myokardiálne markery - boli negatívne. Z dôvodu epizodického výskytu ťažkostí službu konajúci lekár vyslovil podozrenie na feochromocytóm, ktoré bolo neskôr laboratórne aj CT verifikované.



**Obr. 1 Ekg záznam uvedenej pacientky**



**Obr. 2 Feochromocytóm na CT skene**

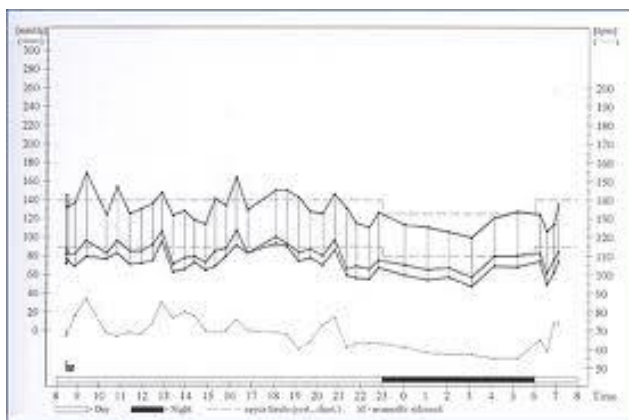
### Otázky a úlohy

1. Aké laboratórne vyšetrenia potvrdia diagnózu feochromocytómu?
2. O aký typ hypertenzie ide? Vysvetlite mechanizmus vzniku symptómov a príznakov u danej pacientky
3. Prečo je nebezpečné prudké zvýšenie krvného tlaku? Aké komplikácie môžu vzniknúť?
4. Popíšte kompletne EKG danej pacientky, a zistite, či sú prítomné EKG kritériá pre hypertrofiu ľavej komory
5. Ako účinkujú kategórie liečiv, ktoré boli podané pacientke rýchlou zdravotnou službou?

### Kazuistika 2

45 ročný pacient s BMI vyšším ako 33 bol na pravidelnej prehliadke u svojho obvodného lekára, ktorý mu nameral zvýšené hodnoty krvného tlaku 160/100. Pacient sa subjektívne na nič nestážuje, avšak pre pozitívnu rodinnú anamnézu (matka exitus na infarkt myokardu a otec na cievnu mozgovú príhodu) lekár odporučil odber krvi a opakované meranie krvného tlaku.

Odber krvi realizovaný nad druhý deň nalačno ukázal: Na 146 mmol/l, K 4,5 mmol/l, Cl 97 mmol/l, AST, ALT v norme, GMT a ALP mierne zvýšené, GLU 8,4 mmol/l, KREAT 97 umol/l, UREA 4,8 mmol/l, cholesterol 6,7 mmol/l, TAG 3,2 mmol/l. Celodenný záznam krvného tlaku (Holter) poukázal na to, že pacient má zvýšené hodnoty tlaku počas celého dňa s poklesom počas spánku.



**Obr. 3 Celodenný záznam TK urobený Holterom**

Pre výskyt obezity androidného typu, vysoký krvný tlak, hypercholesterolémiu a hypertriacylglycerolémiu a so zvýšenou hladinou glukózy nalačno bol pacient odoslaný do odbornej diabetologickej ambulancie na ďalšie vyšetrenia.

### Otázky a úlohy

1. Definujte syndróm inzulínovej rezistencie
2. Vysvetlite, ako sa môže hyperinzulinémia podieľať na zvyšovaní krvného tlaku
3. Aké dôsledky na organizmus ako celok môže mať kombinácia vysokej hladiny lipidov a vysoký krvný tlak? Aký typ cievnych komplikácií by sme u daného pacienta očakávali?
4. Znamená nález hladiny glukózy 8,4 nalačno že pacient má diabetes?
5. Definujte vzťahy medzi obezitou – inzulínovou rezistenciou a hypertenziou

### Kazuistika 3

40 ročná pacientka s BMI 30 bol odoslaná na vyšetrenie do internej ambulancie pre opakované namerané zvýšené hodnoty krvného tlaku. Pacientka je si vedomá svojho problému



s hmotnosťou, preto po tomto vyšetrení upravila svoju životosprávu a schudla 5 kg. Snažila sa dodržiavať diétu s nízkym obsahom sodíka, napriek tomu sa hodnoty tlaku neupravili.

Objektívne: habitus hyperstenický, BMI 30, obezita typu jablčko, obvod pásu 94 cm, TK: 170/100, P 72/min, f dýchania 13/min. Srdce - akcia pravidelná, ozvy ohraničené bez šelestov, pulmo - dýchanie vezikulárne, bez patologických fenoménov. Pacientka bola ďalej odoslaná na vyšetrenia sono obličiek, nadobličiek a renálnych ciev, vyšetrenie očného pozadia a sono karotíd.



**Obr. 4 Androidný typ obezity**



**Obr. 5 Sono renálnych ciev**

EKG: Sin. rytmus, f 70/min, akcia pravidelná, os intermediárny typ, prevodové doby v norme.

ECHO: diastolická a systolická funkcia LK v norme, EF 75%, stopová MI regurgitácia, bez známkov hypertrofie myokardu.

### **Otázky a úlohy**

1. Prečo bola pacientka odoslaná na sono renálnych ciev a obličiek?
2. Z akého dôvodu bol pacientka meraný obvod pásu? Aké negatívne kardiovaskulárne a metabolické dôsledky sú spojené s androidným typom obezity?
3. Ako ovplyvňuje obsah sodíka v organizme reguláciu krvného tlaku?
4. ECHO našej pacientky zatiaľ neukázalo žiadne patologické procesy v myokarde, aký typ poškodenia myokardu vzniká u pacientov s hypertenziou?
5. Aký trend by mohli mať hodnoty krvného tlaku u pacientky, ak by sa jej podarilo znížiť a dlhodobo udržať zníženú telesnú hmotnosť?

## 16. kapitola

### ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCA

Jana Plevková

#### Definícia a poznatky z fyziológie

**Ischemická choroba srdca je akútna alebo chronická porucha funkcie srdca, ktorá vzniká na podklade nedostatočného prietoku krvi myokardom pri poškodení koronárnych tepien, spravidla koronárnou aterosklerózou.**

Pre prácu kardiomyocytov je nevyhnutná kontinuálna dodávka metabolických substrátov, ale hlavne **kyslíka**, pretože srdce je striktne **aeróbny orgán** – to znamená, že energiu vo forme ATP získava len v prítomnosti kyslíka. Srdce v pokoji spotrebuje až 75 % O<sub>2</sub> obsiahnutého v krvi koronárnych artérií a ďalšie zvyšovanie jeho prísunu je možné len zvýšením prietoku krvi. Teda medzi spotrebou kyslíka myokardom a prietokom krvi koronárnym riečiskom je **lineárny vzťah**.

Pre prácu myokardu je nevyhnutné, aby boli v rovnováhe dva základné parametre a to je **spotreba kyslíka myokardom a možnosti koronárnej cirkulácie na jeho dodanie**. Faktory, ktoré určujú spotrebu kyslíka myokardom sú **frekvencia srdca, kontraktilita a napätie stien myokardu**, faktory ovplyvňujúce dodávku koronárnym riečiskom sú hlavne **perfúzny tlak v koronárnych artériách a odpor koronárnej cirkulácie**. Pri pomerne konštantnom tlaku v systémovej cirkulácii je zrejmé, že zmena dodávky kyslíka do myokardu sa bude realizovať predovšetkým prostredníctvom zmeny polomeru koronárnych tepien.

Možnosti koronárnej cirkulácie sú za fyziologických okolností prispôsobené na zabezpečovanie optimálnej dodávky kyslíka pracujúcim kardiomyocytom. Rozhodujúci význam pre prietok krvi má **tlakový gradient medzi tlakom na začiatku a konci koronárneho riečiska**. Pre koronárne cievy ďalej platí, že prietok krvi je ovplyvnený tlakom, ktorý počas systoly vytvára srdcový sval, a ktorý výrazne zvyšuje odpor koronárnych ciev. Tento tlak je rôzny v závislosti od srdcového cyklu, ako aj od oddielu srdca a vrstvy jeho steny.

Koronárny prietok je regulovaný viacerými mechanizmami: **autoregulácia** umožňuje zachovať konštantný prietok krvi aj pri zmenách perfúzneho tlaku v koronárnych artériách, ak sa tieto zmeny pohybujú v rozsahu hodnôt tlakov 40 – 160 mmHg. Metabolicko – humorálna

regulácia prietoku má najväčší význam. Pri zvýšení metabolizmu myokardu sa uvoľňujú látky, ktoré pôsobia lokálne na hladkú svalovinu koronárnych ciev a vyvolávajú vazodilatáciu, čím sa zvýši prietok krvi a upraví sa dodávka O<sub>2</sub>. Uplatňuje sa tu najmä adenosín (premena ATP na ADP) ktorý vzniká pri nedostatku kyslíka a nedostatočnej intenzite oxidatívnej fosforylácie, po väzbe na príslušné purínergné receptory na hladkých svalových bunkách koronárneho obehu vyvoláva vazodilatáciu. Zároveň sa uvoľňuje oxid dusnatý (NO), ktorý vazodilatáciu zosilňuje. Pri zvýšených nárokoch a nedostatočnej dodávke substrátov a kyslíka sa v myokarde tvoria a hromadia koncové produkty metabolizmu, t. j. CO<sub>2</sub>, laktát, ióny H<sup>+</sup> a K<sup>+</sup> s vazodilatačným účinkom. Nervová regulácia prietoku koronárnymi artériami má menší význam.

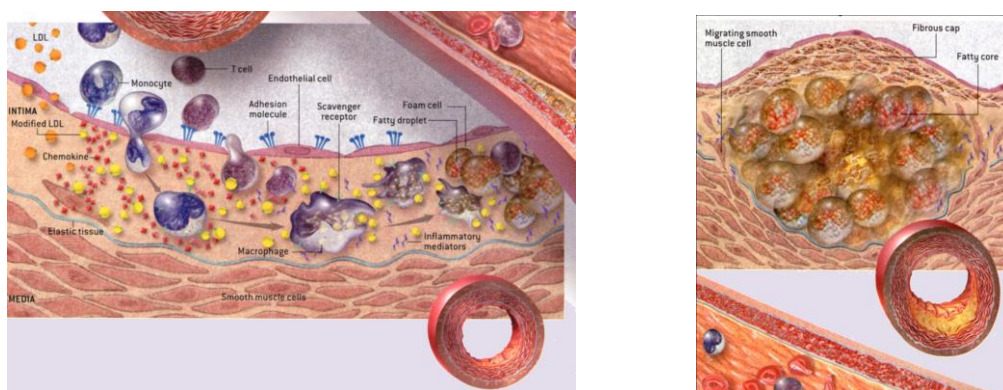
### Príčiny a mechanizmy vedúce k ischémií myokardu

**Ischémiia myokardu je dôsledkom nedostatočného prívodu krvi, čo vedie k poruche rovnováhy medzi dodávkou O<sub>2</sub> a jeho potrebou v myokarde.** Táto nerovnováha vzniká buď redukciou až zastavením koronárneho prietoku alebo zvýšením požiadaviek myokardu na kyslík, najčastejšie oboma mechanizmami súčasne. Priesvit koronárnej artérie môže byť zredukovaný o 70 až 80 % bez toho, aby u pacienta v pokoji vznikla ischémiia myokardu. Ak sa však u takého pacienta zvýši spotreba O<sub>2</sub> v myokarde (napr. fyzickou alebo psychickou záťažou), dochádza k ischémií myokardu aj s klinickými prejavmi.

Rozsah ischémie myokardu závisí od miesta zúženia koronárnych ciev, od kvality a rozsahu kolaterálnej cievnej siete. Môže byť malý (mikroischémia), až po rozsiahly, postihujúci podstatnú časť, napríklad ľavej komory. Intenzita ischémie myokardu môže variovať od miernej po veľmi silnú, v závislosti od tesnosti stenózy, trvania uzáveru tepny, kvality kolaterálneho obehu a záťaže myokardu v čase vzniku koronárnej príhody. Trvanie ischémie myokardu - môže byť len krátkodobá, prechodná ischémiia, alebo trvajúca dlhšiu dobu, môže sa opakovať, môže byť trvalá. Najčastejšou príčinou vedúcou k ischémií myokardu je ateroskleróza koronárnych artérií a jej dôsledky. Vo všeobecnosti je možné **aterosklerotické lézie** – pláty – rozdeliť na dva druhy a to pláty s malým obsahom lipidov v ich jadre, avšak s pomerne pevnou fibromuskulárnou čiapkou (**stabilné pláty**) ktoré postupne narastajú v koronárnych tepnách a spôsobujú vznik tzv. hemodynamicky významnej stenózy (oklúzia viac ako 75% priemeru artérie).

Pevná fibromuskulárna čiapka je príčinou, že tieto pláty nepodliehajú často komplikáciám a ich prítomnosť je zodpovedná za vznik tzv. **chronických foriem ischemickej choroby srdca**

(zjednodušene môžeme uvažovať, že prítomnosť stabilných plátov ~ stabilná angina pectoris). Pláty, ktoré sú bohaté na lipidy, hoci sú makroskopicky menšie, a nedosahujú veľkosť „hemodynamicky významných“ plátov sú nebezpečnejšie. Majú veľmi slabý fibromuskulárny obal, a jadro bohaté na lipidy s vysokou aktivitou makrofágov v pláte. Nazývajú sa aj **nestabilné pláty**, čo opisuje ich pohotovosť k vzniku komplikácií ako je **ruptúra plátu**, **krvácanie do plátu** či **embolizácia častí plátu** distálnejšie.



**Obr.1 Vznik a vývoj aterosklerotického plátu v koronárnych artériách.**

Zjednodušene opäť môžeme uvažovať, že prítomnosť nestabilných plátov predisponuje k vzniku akútnych koronárnych syndrómov ako je nestabilná angina pectoris a infarkt myokardu. Príčinou vzniku myokardiálnej ischemie je aj **spazmus koronárnych artérií**, ktorý je dôsledkom nerovnováhy v produkcii prokonstrikčných a prodilatačných signálnych molekúl, ku ktorej dochádza v rámci endotelovej dysfunkcie.

Najčastejšou príčinou akútnych koronárnych syndrómov (nestabilná angina pectoris a infarkt myokardu) je **trombóza koronárnej tepny, ktorá vzniká na podklade ruptúry aterosklerotického plátu**. Ruptúra nestabilného plátu vzniká v dôsledku zvýšenej aktivity makrofágov v pláte, ktoré produkujú rôzne proteolytické faktory, mechanických síl na stenu cievy ako je vysoký krvný tlak, náhle zmeny lúmenu cievy a pohyby cievy pri činnosti srdca. Ruptúrou plátu dochádza k poškodeniu jeho povrchu, odhaleniu kolagénu a tkanivového faktora, následne k ich kontaktu s cirkulujúcou krvou, čím sa iniciuje proces formovania trombu. Proces formovania trombu ovplyvňujú lokálne a systémové trombogénne faktory.

Trombus môže byť malý a uzáver cievy intermitentný, čo vedie k vzniku **nestabilnej anginy pectoris** (ischemická bolesť na hrudi, novovzniknutá, nezávisle od fyzickej aktivity,

neustupujúca do 15 min po podaní nitrátov v pokojovom režime). Ak je trombóza masívnejšia a oklúzia cievy perzistentná dochádza po 20 min k vzniku ireverzibilného poškodenia kardiomyocytov v príslušnej oblasti zásobovanej okludovanou vetvou – **akútnemu infarktu myokardu**. Tento nález sa potvrdí na základe klinickej prezentácie, EKG a laboratórneho vyšetrenia tzv. myokardiálnych markerov. Obraz pri elektrokardiografickom vyšetrení je dôležitý pre ďalší klinický manažment pacienta, preto je vždy potrebné rozlišovať akútne koronárny syndrómy s eleváciou ST segmentu (STEMI) a akútne koronárny syndrómy bez tejto elevácie (non STEMI), ktoré nepriamo poukazujú na závažnosť postihnutia steny komory. Tiež je dôležité sledovať lokalizáciu typických znakov v 12 zvodovom EKG, čo poukazuje na lokalizáciu ischemického ložiska (anteroseptálne, diafragmatické, či laterálne uloženie infarktu).

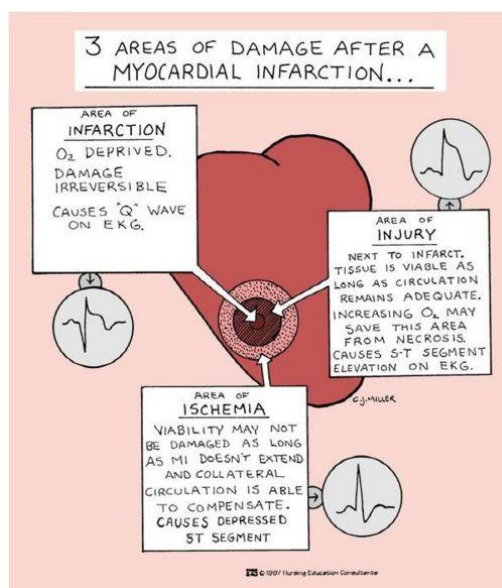
### Dôsledky ischémie

Bunky myokardu sa stávajú ischemickými už po 10 s od zastavenia prietoku krvi. Včasné dôsledky ischémie sú zníženie produkcie ATP a kontrakility, vystupňovaná glykogenolýza, intracelulárna acidóza, extracelulárna hyperkalémia – ktoré v konečnom dôsledku ovplyvnia rozloženie iónov na membráne kardiomyocytov a tak ovplyvnia ich **pokojový membránový potenciál** (východiskový potenciál ak ide o bunky prevodového systému). Po niekoľkých minútach ischemické bunky strácajú schopnosť kontrahovať sa, prevládajú v nich anaeróbne metabolické procesy, hromadí sa laktát, bunky sú edematózne, pretože sodík nie je ATP ázou prečerpávaný z buniek, a spolu s ním sa v bunkách hromadí voda, v bunkách sa znižuje množstvo glykogénu a objavujú sa aj ultraštruktúrne zmeny, ktoré sú spočiatku reverzibilné.

Kardiomyocyty zostávajú viabilné približne 20 min po začiatku úplnej ischémie – počas tohto obdobia je možná reštitúcia ich funkcie ad integrum – poškodenie je zatiaľ reverzibilné v prípade že sa do 20 min obnoví perfúzia. Po tomto intervale dochádza k ireverzibilnému poškodeniu buniek – naruší sa aj ich štruktúra na úrovni organel a vyvinie sa **ischemická nekróza – infarkt myokardu**. V myokarde sa vytvárajú tri zóny, zóna ischémie, zóna poškodenia a zóna nekrózy. Uvedené zóny sa odlišujú závažnosťou poškodenia kardiomyocytov a majú aj rozdielne prejavy na EKG zázname, pretože majú rozdielne elektrofyzologické vlastnosti.

Nedostatok kyslíka a energie vo forme ATP negatívne ovplyvní obe aktivity kardiomyocytov a to **elektrofyzologickú aktivitu** (schopnosť tvoriť a prevádzať vzruchy)

a **mechanickú aktivitu** (schopnosť kontrakcie a relaxácie). Zmeny **elektrofyziológických parametrov** sú dôsledkom nedostatku ATP, porúch iónovej rovnováhy, akumulácie metabolických produktov, tvorby radikálov a uvoľnenia neurotransmiterov z nervových zakončení. Dochádza k nasledovným zmenám: zníženiu pokojového potenciálu smerom k nule - v dôsledku úniku  $K^+$  extracelulárne, spomaleniu a zníženiu nástupnej hrany akčného potenciálu, zmenám trvania AP, zmenám excitability, trvania refraktérnej fázy, vzniku abnormálnej automácie, poruche vedenie vzruchu z bunky na bunku (uncoupling), zmenám vodivosti ischemických buniek



**Obr. 2 Tri zóny akútnej ischemie myokardu**

Uvedené zmeny v oblastiach myokardu postihnutého ischemiou vedú k vzniku arytmogénneho substrátu pre následné poruchy tvorby a vedenia vzruchov. Najčastejšie prejavy porúch elektrofyziológie myokardu sú **výskyt komorových extrasystol, komorových tachyarytmií a porúch prevodu vzruchu (AV blokády a ramienkové blokády)** v závislosti od lokalizácie ischemického ložiska.

Z hľadiska **mechanickej – čerpacej schopnosti myokardu** dochádza tiež k poruchám. Kontraktilita kardiomyocytov sa znižuje už niekoľko sekúnd od začiatku ischemie a pokračuje až do vzniku úplnej kontrakčnej dysfunkcie po 3-5 min. Po 10-15 min ischemie vzniká ischemická kontraktúra postihnutého myokardu. Predpokladá sa, že na vzniku porúch kontraktility sa podieľajú dva mechanizmy a sice **zníženie ponuky a dostupnosti vysoko energetických fosfátov**, ktoré sú nevyhnutné na kontrakciu kardiomyocytov a druhým mechanizmom je rýchlo



sa vyvíjajúca **intracelulárna acidóza**. Nadbytok protónov intracelulárne vedie k poruche väzby  $\text{Ca}^{++}$  na myofibrily.

V dôsledku zníženej kontraktility sa ischemická časť steny komory pohybuje pri systole aj diastole menej ako neischemický myokard (**hypokinéza**), nepohybuje sa vôbec (**akinéza**), alebo sa pohybuje paradoxne (**dyskinéza**). Paradoxné pohyby postihnutej časti komory môžu viesť k vzniku závažnej komplikácie infarktu myokardu a to aneuryzma cordis. Kontraktilita nepostihnutého myokardu je zvýšená vplyvom vyplavených katecholamínov (kompenzuje zníženú kontraktilitu postihnutých častí). Súčasne s kontrakčnou dysfunkciou dochádza aj k dysfunkcii relaxačnej a znižuje sa poddajnosť komôr. Tieto zmeny sa prejavujú na celkovej čerpacej výkonnosti myokardu (tlakovo – objemová krivka).

### **Symptómy a príznaky, klinická prezentácia ischemickej choroby srdca**

Typickým symptómom ischemickej choroby srdca je **stenokardia – ischemická bolesť na hrudníku**, pálivá, zvieravá, tlaková, lokalizovaná za sternom, vyžarujúca do krku, ľavého ramena, sánky, do chrbta, do brucha, sprevádzaná vegetatívnou symptomatológiou (nauzea, zblednutie, potenie). Ak trvá do 15 minút a vymizne v pokoji a podaní nitrátov hovoríme o **stabilnej angine pectoris**, ak trvá viac ako 15 min a nereaguje na pokoj a nitráty ide o **nestabilnú anginu pectoris**. Bolesť vzniká na základe pôsobenia humorálnych faktorov (anaeróbných metabolitov vznikajúcich v ischemickom tkanive – **kálium, protóny, adenosín na vágové nociceptívne vlákna** inervujúce myokard). Bolesť vznikajúca pri ischemickej chorobe srdca môže byť modifikovaná rôznymi faktormi ako je **vek, pohlavie, neuropatia** (tichá ischemia – nebolestivá forma ICHS), **rozsahom ischemického poškodenia, jeho lokalizáciou, použitím liekov, alkoholu, a ďalšími prejavmi ako napríklad zvracanie** – čím môže imitovať náhlu brušnú príhodu, gastritídu alebo aj iné ochorenia. **Nie je možné bolesť na hrudi bagatelizovať a každá bolesť na hrudníku musí byť považovaná za potenciálny symptóm poškodenia myokardu a až klinické, EKG a laboratórne potvrdenie resp. vylúčenie diagnózy je relevantné !!!**

Ďalšie symptómy a príznaky sú **nauzea a zvracanie** – tieto sa objavujú hlavne pri diafragmatickej lokalizácii ischemického ložiska a sú spôsobené silnou aktiváciou vágu. **Potenie, zblednutie, náhla hnačka** sú tiež dôsledkom robustnej aktivácie vegetatívneho nervového systému. Ak zlyháva čerpacia schopnosť ľavej komory, dochádza k pľúcnej kongescii a z nej

vyplývajúcej **dýchavice** až **akútneho pľúcneho edému**. Pri rozsiahlom poškodení myokardu (viac ako 40% kardiomyocytov ľavej komory) vzniká **kardiogénny šok**. Okrem toho klinický obraz modifikuje silná afektívna zložka ako je pacientova úzkosť a strach zo smrti.

Činnosť srdca môže byť aj **rýchla aj pomalá** v závislosti od prítomnosti a typu porúch tvorba a prevodu vzruchov, ktoré vznikajú v dôsledku ischémie, rovnako **nie je možné predpokladať hodnoty tlaku krvi**, ktoré sú ovplyvnené jednak systolickým vývrhovým objemom a periférnou cievnu rezistenciou – avšak stres, bolesť a ďalšie vegetatívne zmeny môžu tieto hodnoty modulovať. Vždy je však nutné tieto hodnoty monitorovať – napríklad podanie nitrátov je kontraindikované pre veľmi nízkom tlaku a podobne.

Z klinického hľadiska je veľmi dôležité u každého pacienta s bolesťou na hrudníku zabezpečiť získanie 12 hodinového EKG. Perakútne zmeny v podobe vysokého tzv. **koronárneho T** sa zaznamenávajú len zriedka, najčastejšie sa podarí zachytiť elevácie ST segmentu vo zvodoch „nad ložiskom“ a depresie ST segmentu v zvodoch, ktoré sú k tomuto miestu tzv. zrkadlovo obrátené. Elevácie (depresie) ST segmentov vznikajú na základe prítomnosti dvoch, alebo viacerých oblastí myokardu, ktoré majú rozličné elektrický potenciál a tento rozdiel potenciálov dáva vznik tzv. **ranového prúdu**. Nekróza kardiomyocytov sa potvrdí aj prostredníctvom biochemického nálezu markerov myokardiálneho poškodenia, ktoré potvrdzujú, že došlo k porušeniu integrity buniek a uvoľneniu týchto markerov do systémovej cirkulácie. Ide o AST, CK – MB a troponín T.

### Reperfúzne poškodenie myokardu

Primárna reperfúzna terapia, vrátane perkutánnej koronárnej intervencie a trombolýzy, sú štandardné liečebné postupy pri akútnych koronárnych syndrómoch. Okamžitá obnova prietoku krvi a dodávky kyslíka do ischemického myokardu limituje veľkosť infarktu a redukuje mortalitu. Paradoxne, obnovenie krvného zásobenia môže často vyústiť do ďalšieho poškodenia srdca a zhoršenia funkcie myokardu označovaného ako **reperfúzne poškodenie**.

Keďže ischémia je nasledovaná buď spontánnou alebo terapeutickou reperfúziou, nie je možné presne definovať, ktoré zmeny sú ešte dôsledkom ischémie, a ktoré sa pripisujú už reperfúzii. Z experimentálnych poznatkov vyplýva, že na vzniku reperfúzneho poškodenia sa podieľajú nasledovné mechanizmy: **akumulácia anorganického fosfátu (Pi)** spôsobená degradáciou ATP a nedostatočnou tvorbou nových makroergických fosfátov, **nadmerná tvorba**



**reaktívnych foriem kyslíka, intracelulárne preťaženie vápnikom a protónmi vodíka, otvorenie mitochondriálnych transportných pórov** a aktivácia mitochondriálnej apoptotickej kaskády

Nadmerná tvorba kyslíkových radikálov v mitochondriách vyplýva zo zmien biochemických procesov (zmena hladín NADH, kyslík nevstupuje do oxidačných procesov, ale jeho ponuka po obnovení perfúzie vedie k tvorbe voľných radikálov). Reaktívne formy kyslíka vedú k peroxidácii lipidov, proteínov a DNA, pričom najdôležitejšie je poškodenie **membrán vnútrobunkových organel, ako aj membrány kardiomyocytov**. Nedostatok ATP v bunke vedie k jej preťaženiu **vápnikom** (viazne odčerpanie vápnika do sarkoplazmatického retikula a extracelulárne) a preťaženiu bunky **protónmi** (viazne odčerpanie cez  $H^+Na^+$  transportér). Výsledkom týchto procesov je otvorenie PTP pórov mitochondriálnych membrán a aktivácia procesu apoptózy.

Príkladom reperfúzneho poškodenia je **fenomén omráčenia myokardu** – myokard po obnovení perfúzie a dodávke kyslíka vykazuje kontrakčnú dysfunkciu. Táto je spôsobená zmenou senzitivity myofilament na vápenaté ióny. Experimentálne dôkazy poukazujú na to, že superoxidový radikál priamo znižuje senzitivitu myofilamentu na vápnik a tým aj silu kontrakcie, čo môže pretrvávať niekoľko dní až týždňov po ischemickom poškodení myokardu. Znížená kontraktilita je súčasťou ďalšieho fenoménu – **hybernujúceho myokardu** – pričom v tomto prípade nejde o reperfúzne poškodenie, ale o adaptáciu a down reguláciu funkcie myokardu – jeho prispôbenie sa zníženým dodávkam kyslíka v dlhodobých podmienkach.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

66 ročný pacient bol prijatý s bolesťou v epigastriu, nauzeou a pocitom na odpadnutie po niekoľko hodín trvajúcich dyspeptických ťažkostiach. Nezvracal, nekolaboval, neudáva žiadnu diétu chybu. Lieči sa 10 rokov na cukrovku (je na diéte a berie perorálne antidiabetiká), má nadváhu, opakovane sa snažil schudnúť, avšak vždy pribral na svoju pôvodnú hmotnosť. Lieči sa aj na vysoký krvný tlak (Concor Combi, Telmisartan). Okrem týchto liekov berie Anopyrin, lebo mu ho predpísala internistka. Fyzickú námahu toleruje horšie, rýchlo sa zadýcha, čo pripisuje svojej obezite. Rodinná anamnéza je pozitívna na DM druhého typu, matka sa liečila na

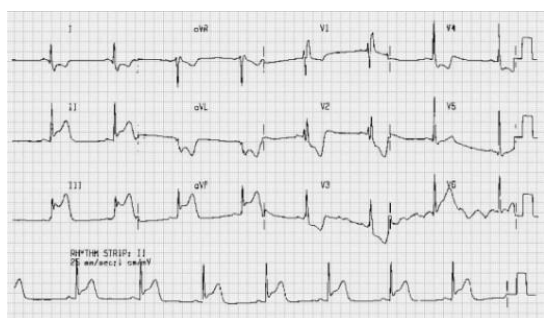
cukrovku, a mala očné komplikácie, zomrela na cievnu mozgovú príhodu vo veku 77 rokov, otec zomrel v dôsledku úrazu.

### Objektívne vyšetrenie

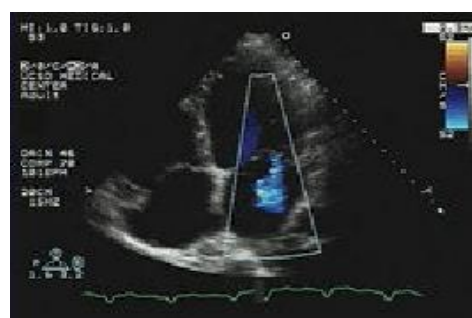
Pacient orientovaný, komunikuje, poloha v sede, netoleruje horizontálnu polohu, zvýšene sa potí, je bledý, dýchavičný. Je obézny. Výška 168 cm, hmotnosť 109 kg, obezita typu jablčko. TK 100/70 torr, pulz 44/min, frekvencia dýchania 20/min, rýchlejšie, plytké dýchanie v.s. pre bolesti epigastria. Diuréza v norme. Dýchanie vezikulárne, akcia pravidelná, 44 min, prítomný systolický šelest na hrste s propagáciou do axily, zvyrazňuje sa v ľahu na ľavom boku (novo diagnostikovaný, nie je záznam v dokumentácii). Brucho vyšetrené len čiastočne pre obezitu, a sčasti aj preto, že pacient si netoleruje horizontálnu polohu. Brucho nie je palpačne bolestivé v epigastriu, dolné končatiny bez edémov.

**Pacientovi bolo štandardne natočené 12 zvodové EKG**, ktoré odhalilo elevácie ST segmentov vo zvodoch II, III, a aVF, depresie ST vo zvodoch V2 a aVL. Pacient bol okamžite prevezený na jednotku invazívnej kardiológie s cieľom spriechniť koronárnu artériu, ktorej oklúzia viedla k infarktu myokardu.

**ECHO srdca** vykonané na oddelení urgentného príjmu odhalilo že dutiny srdca nie sú dilatované, je prítomná mierna dysfunkcia ľavej komory s hypokinézou diafragmatickej steny ľavej komory a priľahlej časti atrioventrikulárneho septa. Počas systoly komory bol detegovaný regurgitačný prúd na mitrálnom ústí a hypokinéza chlopňového aparátu. EF ľavej komory 55%.



Obr. 3 Ekg pacienta



Obr. 4 Echo srdca pacienta

### Laboratórne vyšetrenia statim

Na 135 mmol/l, K 4,3 mmol/l, Cl 98 mmol/l, Kreatinin 79 umol/l, urea 4,2 mmol/l, pH 7,22  
BE -6, HCO<sub>3</sub> 16 mmol/l, pO<sub>2</sub> 18,2 kPa, pCO<sub>2</sub> 3,9kPa, TnI 0,2 ng/ml, CK MB 5,0 ug/l,

CRP 22 mg/l

### Otázky a úlohy

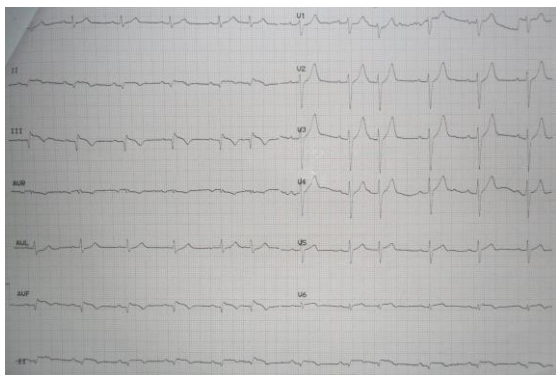
1. Typickým prejavom ischémie myokardu je stenokardia. Vysvetlite, prečo pacient udával výskyt ťažkostí v epigastriu? Ktoré faktory sa môžu podieľať na modulácii bolesti?
2. Vysvetlite, prečo laboratórny vyšetrenie nezistilo zvýšené hladiny myokardiálnych markerov?
3. Ako by ste vysvetlili nález systolického šelestu na hrote srdca ak viete, že ECHO odhalilo mitrálnu regurgitáciu? Akým mechanizmom mohlo dôjsť k poškodeniu chlopne?
4. Aké mechanizmy môžu viesť k vzniku bradykardie u tohto konkrétneho pacienta?
5. Ako sa nazýva súčasný výskyt obezity androidného typu, inzulínovej rezistencie, a hypertenzie ? Vysvetlite vzťahy medzi uvedenými procesmi.

### Kazuistika 2

73- ročný muž vyhľadal lekára až po dva dni trvajúcej tlakovej bolesti na hrudníku šíriacej sa do oblasti krku a chrbta. Pacient opakovane zvracal. S dýchaním nemal ťažkosti. Jeho osobná anamnéza bola pozitívna na hypertenziu, liečil sa na vertebrogénny algický syndróm (VAS) v lumbosakrálnej oblasti. V minulosti neprekonal IM ani NCMP. Pacient bol dlhoročný fajčiar, ale posledný rok nefajčí.

### Objektívne vyšetrenie

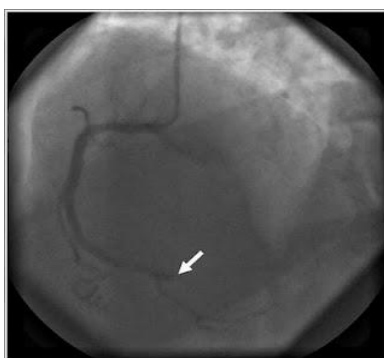
Pacient pri vedomí, orientovaný, eutrofický (výška: 175 cm, hmotnosť: 78 kg), hydratovaný, zrenice izokorické, orientačne neurologicky v norme, karotídy bilaterálne hmatné bez šelestov, náplň jugulárnych vén primeraná. Dýchanie bolo eupnoické, vezikulárne bez vedľajších dýchacích fenoménov. Akcia srdca pravidelná, ozvy bez šelestov, TK: 100/70 Torr, FS: 70/min, brucho nebolestivé priehmatné, periumbilikálne hmatná pulzácia, bez rezistencie, tapottement bilaterálne negatívny. Dolné končatiny bez edémov, Homansov príznak bilaterálne negatívny, pulzácia aa. femorales bilaterálne hmatná.



**Obr. 5 Ekg pacienta**

Následne bolo zrealizované **EKG vyšetrenie**), s nálezom patologického Q-kmitu a elevácií ST-segmentu v II., III. a aVF zvodoch, a taktiež invertovaná T-vlna v príslušných zvodoch. Nález poukazuje na subakútny STEMI spodnej steny. Hodnoty kardiošpecifického troponínu I boli pozitívne 10 ng/ml.

Transtorakálnym echokardiografickým vyšetrením (TTE) srdca bola zobrazená akinéza spodnej a zadnej steny, hypokinéza laterálne, diastolická dysfunkcia 1 typu, PK dilatovaná, systolická dysfunkcia LK a EF=40%.



**Obr. 6 Obráz koronarografie pacienta**

Pre pretrvávajúce stenokardie počas nasledujúcich dvoch dní bola vykonaná re-koronarografia cez pravú artériu brachialis s nálezom distálneho uzáveru pravej koronárnej artérie s náznakom plnenia sa periférie cez heterokolaterály a nerovnosti ramus circumflexus ACS do 50%. Následne bola odporučená konzervatívna terapia s pravidelnými ECHO kontrolami srdca.

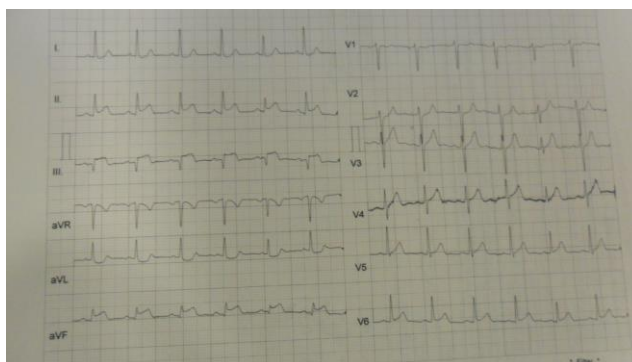
### Otázky a úlohy

1. Identifikujte symptómy a znaky typické pre ischemickú chorobu srdca
2. Vysvetlite mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku bolesti a jej následného vyžarovania
3. Ktoré markery je možné využiť na stanovenie prítomnosti nekrózy kardiomyocytov a aká je dynamika produkcie týchto markerov?
4. Aké komplikácie môžu vzniknúť v dôsledku prítomnosti reziduálneho trombu?

### Kazuistika 3

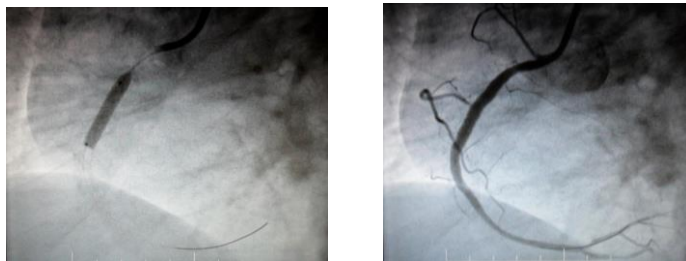
60 - ročná pacientka sa zobudila o 24.00 hodine pre zvieravú bolesť na hrudníku, ktorá sa šírila do ľavej lopatky a ľavej hornej končatiny. Pociťovala nauzeu, ale nezvracala. Ráno o 8.00 navštívila lekára, ktorý ju vyšetril a odoslala do nemocnice, kde bol diagnostikovaný infarkt myokardu. Pacientka má v anamnéze ochorenia ako arteriálna hypertenzia (WHO III), dyslipidémia a diabetes mellitus typ 2 (od r. 1987, momentálne na inzulíne + PAD).

Pri vyšetrení zistujeme, že pacientka má vysoký BMI, pri výške 157 cm má hmotnosť 74 kg, je orientovaná, afebrilná, koža bez cyanózy a ikteru, náplň jugulárnych vén primeraná, TK= 110/70 Torr, FS 80/min., akcia srdca pravidelná, dýchanie čisté vezikulárne, eupnoe, dolné končatiny bez edémov, Homansov príznak obojstranne negatívny. Pri nasnímaní štandardného 12 zvodového ekg nachádzame nález svedčiaci pre infarkt postihujúci diafragmatickú stenu srdca. Troponín I = 0,45 ng/ml (norma do 0,04) a CK MB=0,66 µkat/l (norma do 0,4).



**Obr. 7 Diafragmatický infarkt myokardu pacientky**

ECHO zistená hypokinéza spodnej steny a bazálnej časti IVS, EF LK= 45-50 %. U pacientky bola následne zahájená liečba : Anopyrin 400 mg , Klopido-grel 6x75 mg, Heparín 10 000j i.v. a zaistený prevoz na katetrizačné pracovisko. Pacientke bola vykonaná urgentná selektívna koronarografia, pri ktorej bol zistený uzáver pravej koronárnej artérie (PKA) v jej strednej časti – chýba naplnenie kontrastnou látkou. Realizovaná trombextrakcia katétrom a následne do miesta uzáveru implantovaný stent, čím sa PKA spriechodnila.



**Obr. 8 Koronarografický obraz uzáveru pravej koronárnej artérie (vľavo) a jej spriechodnenie zavedením stentu (vpravo)**

### **Otázky a úlohy**

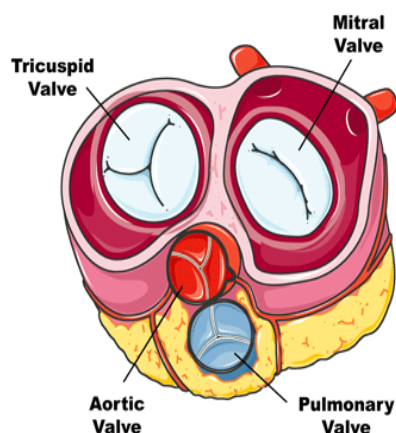
1. Identifikujte symptómy a znaky typické pre ischemickú chorobu srdca
2. Vysvetlite, ktoré z ochorení pacientky prispievajú v vzniku a progresii koronárneho postihnutia?
3. Ktoré nálezy na EKG zázname považujete za dôležité pre diagnostiku akútneho infarktu myokardu? Vysvetlite akým mechanizmom vznikajú.
4. K akým zmenám mechanickej činnosti a elektrofyziológických vlastností myokardu dochádza pri ischemii kardiomyocytov?
5. Sú na EKG zázname pacientky nálezy svedčiacie pre poruchu tvorby, alebo prevodu vzruchov?

## 17. kapitola

### CHLOPŇOVÉ CHYBY SRDCA

Jana Plevková

#### Definícia a vymedzenie pojmov

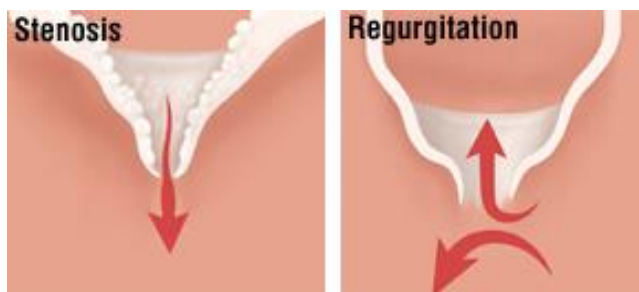


Základnou funkciou chlopňového aparátu srdca je zabezpečovať jednosmerný dopredný tok krvi v srdcových oddieloch a zabráňujú retrográdnemu pohybu krvi. Chlopňový aparát netvorí len samotné chlopne (anulus fibrosus, cíp chlopne) ale aj papilárne svaly a šlašinky, ktoré pohybujú cípmi chlopní. Porucha (poškodenie) ktorejkoľvek súčasti chlopňového aparátu môže viesť k dysfunkcii chlopne.

#### Obr. 1 Schéma srdcových chlopní

Animácia fyziologickej funkcie chlopní: <https://www.youtube.com/watch?v=M8HYmaDpWpE>

Chlopňové chyby rozdeľujeme na dva základné typy to **stenóza** – zúžené ústie chlopne, prejaví sa vtedy, keď má byť chlopňa otvorená a **regurgitácia**, ktorá sa prejaví vtedy, keď má byť chlopňa uzatvorená a dochádza k spätnému toku krvi. Často však rigidné, nedostatočne pohyblivé cíp chlopní vedú k vzniku **kombinovanej chlopňovej chyby** – **stenoinsuficiencii chlopne**.



Chlopňa sa neotvára dostatočne pre krv, ktorá ňou preteká do komory

Chlopňa sa nezatvorí dostatočne a krv sa vracia späť do predsene

#### Obr. 2 Schéma stenózy a insuficiencie mitrálnej chlopne



## **Etiopatogenéza chlopňových chýb srdca**

Chlopňové chyby sú buď **vrodené**, alebo **získané**. Z vrodených je možné spomenúť **stenózu pulmonálnej chlopne, aortálnej chlopne**, či už izolované alebo v kombinácii s inými vrodenými vývojovými chybami srdca. Tieto sa spravidla odhalia v novorodeneckom alebo dojčenskom veku. Za zmienku určite stojí aj tzv. **Barlow syndróm** – čo je prolaps mitrálnej chlopne spôsobený menejcennosťou väziva. Podobným ochorením je syndróm **Marfan**, pri ktorom ide o genetickú poruchu syntézy kolagénu, ktorá sa okrem iného prejavuje menejcennosťou spojiva. U pacientov postihnutých týmto syndrómom vznikajú prolapsy chlopní s následnou regurgitáciou na chlopňovom ústí.

Získané chyby srdca postihujú viac **chlopňový aparát ľavej polovice srdca**, ktorý je hemodynamicky viac namáhaný a vystavený mechanickým faktorom (tlak, ťah), ktorý zvyšuje pravdepodobnosť poškodenia endokardu chlopní.

Etiopatogenéza získaných chýb sa v poslednom období významne zmenila. Kým v minulosti bola vedúcou príčinou postihnutia chlopní **reumatická endokarditída**, dnes je na prvom mieste **degeneratívne poškodenie chlopní** v podobe fibrotizácie a kalcifikácie s následnou zníženou pohyblivosťou chlopní. Táto zmena je dôsledkom narastania počtu pacientov vo veku 80+, ktorí prežívajú vďaka rôznym moderným postupom v liečbe. Profiluje sa skupina seniorov so špecifickými potrebami, ako aj špecifickými skupinami ochorení. Štatisticky je najčastejšou chlopňovou chybou u nás **aortálna stenóza** práve na podklade degeneratívnych zmien. **Reumatický zápal**, ktorý sa tiež uplatňuje ako dôležitý faktor je primárne proliferatívnym zápalom, pri ktorom dochádza k zhrubnutiu chlopní a vzniku „mostíkov“ komisúr medzi jednotlivými cípmi chlopne, ktoré následne ovplyvňujú pohyblivosť chlopní. **Baktériová endokarditída** môže vyvolávať poškodenie chlopní u jedincov s imunodeficientným stavom, pretože vznik tohto ochorenia u imunokompetentných jedincov je mimoriadne zriedkavý. Vegetácie (kolónie baktérií) rastúce na chlopni produkujú množstvo enzýmov ako sú kolagenázy, elastáza a ich účinkom dochádza k narušeniu chlopní a vzniku akútnej regurgitácii na chlopňovom ústí.

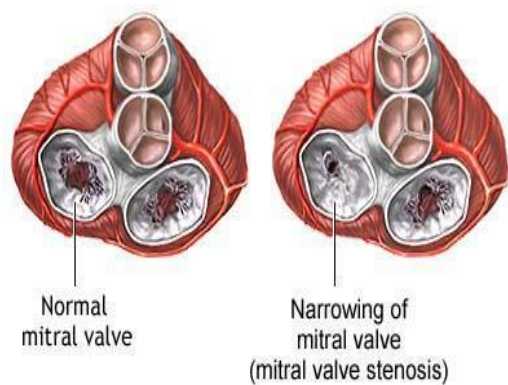
Dôležitým etiopatogenetickým faktorom je aj ischémia papilárnych svalov, ktoré pohybujú cípmi chlopní, pri ich hypokinéze, akinéze alebo ruptúre dochádza tiež k narušeniu



intrakardiálnej hemodynamiky. Relatívne chlopňové chyby vznikajú pri dilatácii anulus fibrosus, k čomu dochádza pri dilatácii jednotlivých oddielov srdca.

### Mitrálna stenóza

Mitrálna chlopňa zabezpečuje jednosmerný tok krvi medzi ľavou predsieňou a ľavou komorou a zabraňuje retrográdnemu prúdeniu krvi z komory späť do predsieni pri systole komôr. Za normálnych okolností sa komora plní v troch fázach – po otvorení mitrálnej chlopne začína **fáza rýchleho plnenia komôr**, počas ktorej do komory priteká takmer 80% objemu krvi, potom nasleduje tzv. **diastáza** a nakoniec fáza **pomalého plnenia komôr**, na ktorej sa aktívne podieľa predsieň svojou systolou a „doplní“ zvyšujúci objem krvi (20%) do komory. Prekážka, ktorou je v tomto prípade zúžené mitrálné ústie vedie k tomu, že trojfázový priebeh plnenia komôr sa mení na monofázický a komora sa plní dlhšiu dobu pod vyšším tlakom. Čím je mitrálné ústie užšie, tým je tlakový gradient medzi predsieňou a komorou vyšší. Najčastejšou príčinou mitrálnej stenózy je **reumatický zápal**.



Predsieň pracuje oproti vyššiemu tlaku (tlakové preťaženie), čo vedie k zvýšeniu tenzie v stene predsieni. Zvýšená tenzia v stene myokardu zvyšuje aj spotrebu ATP, čo nie je výhodné pre pracujúce bunky. Kompenzácia sa dosiahne **hypertrofiou predsieni koncentrického typu**, čím sa zabezpečí hemodynamická adaptácia predsieni na prácu oproti zvýšenému tlaku a tenzia v stene predsieni sa vracia na pôvodné hodnoty.

### Obr. 3 Normálna a zúžená mitrálna chlopňa

Náplň ľavej komory býva **znížená**, čo sa prejaví v podobe **zníženia srdcového výdaja**. Pokles srdcového výdaja vedie k aktivácii kompenzačných mechanizmov – hlavne sympatikového nervového systému, čím sa dosiahne zvýšenie periférnej cievnej rezistencie (vazokonstrikcia vo

svaloch, koži, splachnickej oblasti) a tachykardia, ktorá je žiaľ pre srdce nevýhodná. Ak sa komora plní dlhšiu dobu pod vyšším tlakom, **tachykardia vyvoláva nežiaduce skrátenie diastolickej fázy**, čím sa hemodynamické pomery hlavne v predsieni zhoršujú. V predsieni stúpa tlak a tento sa prenáša aj na pľúcne riečisko, cez pľúcne vény. **Pľúcne riečisko** je za fyziologických okolností nízkotlakové, nízkooporové a kapacitné a preto vzostup tlaku v pľúcnej cirkulácii ovplyvní lokálne rovnováhu Starlingových síl, čo môže viesť k prestupu tekutín z kapilár a vzniku tzv. kardiogénneho pľúcneho edému ako bude vysvetlené neskôr. V prípade, že sa tlak v pľúcnom riečisku zvyšuje iba **epizodicky** (počas námahy) dochádza v pľúcnej cirkulácii k vzniku najskôr funkčných a neskôr aj morfológických zmien, ktorých podstatou je prevencia vzniku pľúcneho edému. Postkapilárna pľúcna hypertenzia indukuje zhrubnutie **alveolokapilárnej membrány a aj médié v pľúcnych artériách**, čím sa **fixuje hypertenzia predtým podmienené funkčnou vazokonstrikciou**. Zvýšenie tlaku v pľúcnom obehú zvyšuje nároky na činnosť pravej komory a pravého srdca. Hovoríme, že mitrálna chyba sa prenáša doprava.

### Symptómy a príznaky mitrálnej stenózy

**Svalová slabosť a únava** sú dôsledkom nízkeho srdcového výdaja, ktorý je distribuovaný predovšetkým centrálne. Za centralizáciu zodpovedá sympatikový nervový systém a ďalšie hlavne chronické mechanizmy kompenzujúce nízky srdcový výdaj. Dochádza k zníženiu perfúzie svalov, čo pacient subjektívne pociťuje ako ich zníženú výkonnosť a vyššiu unaviteľnosť. **Cyanóza** pri mitrálnej stenóze je tzv. periférneho typu (stagnačná cyanóza). Vzniká v dôsledku spomaleného prietoku krvi v mikrocirkulácii periférnych tkanív, hlavne kože, čo je spôsobené vazokonstrikciou. Vtedy dochádza k zvýšenej extrakcii kyslíka bunkami a dôjde k zvýšeniu množstva redukovaného hemoglobínu nad 50g/l, čo sa prejaví modravým sfarbením kože. **Dýchavica** – subjektívny pocit nedostatku vzduchu, vzniká najskôr pri námahe, kedy sa zhorší prečerpávanie krvi z ľavej predsieni do komory pre krátke trvanie diastoly pri tachykardii, neskôr môže byť aj trvalá. Je spôsobená aktiváciou voľných nervových zakončení vágou v dýchacích cestách a pľúcach mechanizmami ako je kongescia, prítomnosť tekutiny v oblasti alveol, opuch steny malých dýchacích ciest, a súčasne komplexnej aferentácie z proprioreceptorov hrudníka, centrálnych a periférnych chemoreceptorov. Ide o tzv. kardiogénnu dýchavicu – vyvolanú primárne poruchou intrakardiálnej hemodynamiky s dôsledkami pre cirkuláciu v pľúcach.

Niekedy pacienti popisujú hemoptýzu – vykašliavanie krvi – spravidla malého množstva. Je to spôsobené zvýšením tlaku v pľúcnej a bronchiálnej cirkulácii s ruptúrou tenkých anastomóz medzi funkčným a nutričným pľúcny obehom.

**Fibrilácia predsiení** vzniká v dôsledku hypertrofie/preťaženia a alebo dilatácie ľavej predsieni. Hypertrofia a preťaženie vedú k zvýšeniu spotreby ATP kardiomyocytmi, čo vedie k relatívnej deplécii energie v bunka. Vo vzťahu k udržiavaniu elektrofyziologických pomerov na membráne kardiomyocytu to vedie k možnosti vzniku mnohopočetných ložísk „extra“ vzruchov v predsienach (arytmogénny substrát) na základe ktorého dochádza k vzniku fibrilácie.

Nebezpečenstvo fibrilácie spočíva v tom, že navodzuje nepriaznivú tachykardiu (skracovanie diastoly) a stráca sa systola predsiení, keďže predsieň sa ako celok nekontrahuje. To výrazne zhoršuje plnenie ľavej komory a zhoršuje pomery v pľúcnom riečisku. Okrem toho, dochádza k zhoršeniu odtoku krvi z uška ľavej predsieni, čo vedie k vzniku **trombov**. Ich uvoľnením do systémovej cirkulácie vzniká riziko **periférnej embolizácie** (GIT, dolné končatiny, oblička) ale aj cievnej mozgovej príhody v dôsledku **embolizácie niektorej z mozgových tepien**.

Auskultačný nález pri mitrálnej stenóze závisí od veľkosti tlakového gradientu a anatomických pomerov na chlopni. Typický je **otvárací mitrálny tón** (klik), nasledovaný **diastolickým prietokovým šelestom na hrote**, ktorý spravidla trvá počas celej diastoly a presystolicky sa môže zvýrazniť, čomu napomáha systola predsieni, ktorá krv pretláča cez stenotickú chlopňu. Pri fibrilácii predsiení presystolická akcentácia šelestu nie je prítomná. Prvá ozva môže byť hlasnejšia pretože komora sa pre zvýšený inotropný stav silno kontrahuje a dochádza k prudkému uzatvoreniu chlopne.

<https://www.youtube.com/watch?v=f4H2CfPnwog>

### Mitrálna insuficiencia

Mitrálna insuficiencia, hoci aj stopová, klinicky nezávažná, patrí medzi najčastejšie chlopňové chyby. Vzniká už v dôsledku spomenutých procesov ako je **reumatický zápal**, **endokarditída**, ale býva často aj dôsledkom dilatácie **anulus fibrosus** – vtedy hovoríme o relatívnej nedomykavosti chlopne. Tiež **ischémia papilárnych svalov** môže viesť k hypokinéze chlopne, čo sa prejaví jej insuficienciou. Samostatnou jednotkou sú PMV – prolapsy mitrálnej chlopne spôsobené najčastejšie menejcennosťou väziva a narušením štruktúry chlopne.

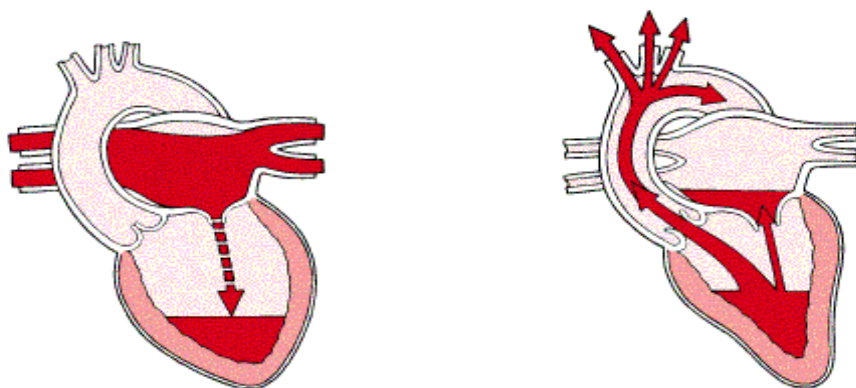
Porucha sa prejaví počas **systoly komôr**, kedy dochádza k vyvrhnutiu krvi smerom do aorty. Pri tejto poruche sa časť krvi vracia späť do predsieni a iba časť enddiastolického objemu sa dostáva do aorty. Tým dochádza jednak k **zníženiu minútového objemu srdca**, a súčasne objemovému preťaženiu ľavej predsieni, ktorá sa plní krvou pritekajúcou z pľúcnych žíl a objemom krvi, ktorý sa vrátil z komory. Tento zvýšený objem sa potom pri diastole dostáva do komory, čím sa **objemovo preťažuje aj komora**. Oba oddiely ľavého srdca sú objemovo preťažené, na čo srdce reaguje hypertrofiou excentrického typu, pri ktorej sa zväčšuje vnútorný objem komory a hrúbka steny komory, avšak v prospech objemu. Ako vyplýva z predchádzajúceho opisu, časť objemu krvi sa kyvadlovite presúva medzi predsieňou a komorou. Je potrebné upozorniť, že napriek dostatočnej náplni komory na konci diastoly je minútový objem znížený o objem krvi, ktorý sa vracia späť do predsieni.

Mechanizmy, ktoré reagujú na zmeny intrakardiálnej hemodynamiky smerom **dopredu** (do systémovej cirkulácie) i **dozadu** (smerom do pľúcnej cirkulácie) sú podobné ako pri mitrálnnej stenóze, avšak miernejšie. Príčinou je, že srdce sa adaptuje oveľa lepšie na objemový typ preťaženia, a kompenzuje túto poruchu vo forme hypertrofie. Príznaky sa preto objavujú neskoro a sú mierne, samozrejme to závisí od veľkosti **regurgitačného prúdu a aj časového faktora** – ako rýchlo porucha vznikla. Klinická prezentácia pacienta s mitrálnou insuficienciou je veľmi rozmanitá. Od akútneho pľúcneho edému pri ruptúre papilárneho svalu s následnou mitrálnou insuficienciou až po náhodne zistené stopové regurgitácie na mitrálnom ústí. Vo všeobecnosti sú symptómy a znaky MI **únava a nevykonnosť, dýchavica, fibrilácia, embolizácia, cyanóza**. Sú doplnené o **palpitácie** – subjektívne pocity pacienta spôsobené prácou predsieni a komory s veľkým objemom krvi. Pacienti ich popisujú rôzne – pocit búšenia srdca, pocit prelievania v hrudníku a podobne.

Pri auskultácii pacienta s mitrálnou insuficienciou počujeme na hrote systolický šelest, ktorý sa propaguje do axily a zvykne sa zvýrazniť v ľahu na ľavom boku. Prvá ozva, ktorá vzniká uzatvorením chlopne je oslabená (chlopňa sa úplne nezatvorí).

Hemodynamické pomery pri mitrálnnej stenóze (vľavo) a mitrálnnej regurgitácii (vpravo). Pri MS sa zhoršuje plnenie ľavej komory, a pri MI sa časť objemu z komory vracia do predsieni, čím sa zmenší objem krvi vyvrhutej do aorty.

<https://www.youtube.com/watch?v=pJtmOkkaDDI>



**Obr. 4 Hemodynamické zmeny pri mitrálnej insuficiencii**

### Aortálna stenóza

Aortálna stenóza je v súčasnosti **najčastejšou chlopňovou chybou** v našej populácii a vzniká predovšetkým v dôsledku degeneratívnych zmien na chlopni. Ide o kalcifikáciu a fibrotizáciu, čo vedie k zníženej pohyblivosti chlopne. Postihuje starších pacientov. Zúženie plochy aortálneho ústia z  $3,5 \text{ cm}^2$  na  $1 \text{ cm}^2$  sa považuje za hemodynamicky závažné a vedie k vzniku zmien v intra aj extrakardiálnej hemodynamike.



**Obr. 5 Degeneratívne a zápalové zmeny na chlopniach zužujúce aortálne ústie.**

Pre obštrukciu výtokového traktu ľavej komory v dôsledku stenotického aortálneho ústia dochádza k zhoršeniu vyprázdňovania ľavej komory do aorty. Ľavá komora musí pracovať oproti zvýšenej rezistencii, čím dochádza k jej **tlakovému preťaženiu**, na čo komora reaguje **hypertrofiou koncentrického typu**. Tým, že je ľavá komora najmohutnejším oddielom srdca, dokáže pomocou koncentrickej hypertrofie dlhodobo kompenzovať vzniknutú prekážku. Symptómy a znaky sa preto objavujú spravidla neskoro.

Pre nízky minútový objem, ktorý je síce postačujúci v pokoji (s aktiváciou kompenzačných mechanizmov) vznikajú pri fyzickej námahe **presynkopové až synkopové stavy**. **Synkopa** je krátkodobá reverzibilná strata vedomia vyplývajúca z nedostatočnej perfúzie CNS. V prípade svalovej práce dochádza k redistribúcii minútového objemu do pracujúcich svalov, pričom vzniká hypoperfúzia CNS. Hoci synkopy môžu mať aj benígnu príčinu (napríklad silné vágové reflexy), pacient s opakovanou synkopou musí byť vždy dôkladne vyšetrený, pre riziko že by mohlo ísť o synkopu kardiálneho pôvodu, ktorá býva prognosticky závažná.

Ďalším prejavom aortálnej stenózy sú **bolesti na hrudi spravidla pri námahe**. Príčinou bolesti je ischemia hypertrofického myokardu. K nej vedú nasledovné mechanizmy: tachykardia sprevádzajúca fyzickú námahu vedie k skráteniu diastoly, a koronárny obeh je limitovaný práve dĺžkou trvania diastoly. Ďalej, myokard je síce hypertrofický, ale kapiláry, ktoré ho zásobujú nehypertrofujú, čím dochádza k **relatívnemu nedostatku kyslíka**. Bolesť má charakter **anginy pectoris** – ischemickej bolesti typickej pre postihnutie koronárnych ciev. U pacienta s aortálnou stenózou môžu byť koronárne tepny intaktné, avšak nakoľko ide o starších pacientov, kombinovaná etiológia ischemickej bolesti nie je vylúčená.

Aortálna stenóza sa môže prejaviť príznakmi ľavostranného kardiálneho zlyhávania (v začiatkoch svalová slabosť, dyspepsie, neskôr edémy, dýchavica). Extrémnou manifestáciou AS je **náhla kardiálna smrť** a rozpozná sa až post mortem. Hypertrofický myokard má zvýšenú spotrebu ATP, čím sa pri relatívnej deplécii energie vytvárajú podmienky pre vznik ložísk abnormálne automácie. Najzávažnejšou arytmiou, ktorá vedie k náhlej kardiálnej smrti je fibrilácia komôr, na ktorú pacient zomiera.

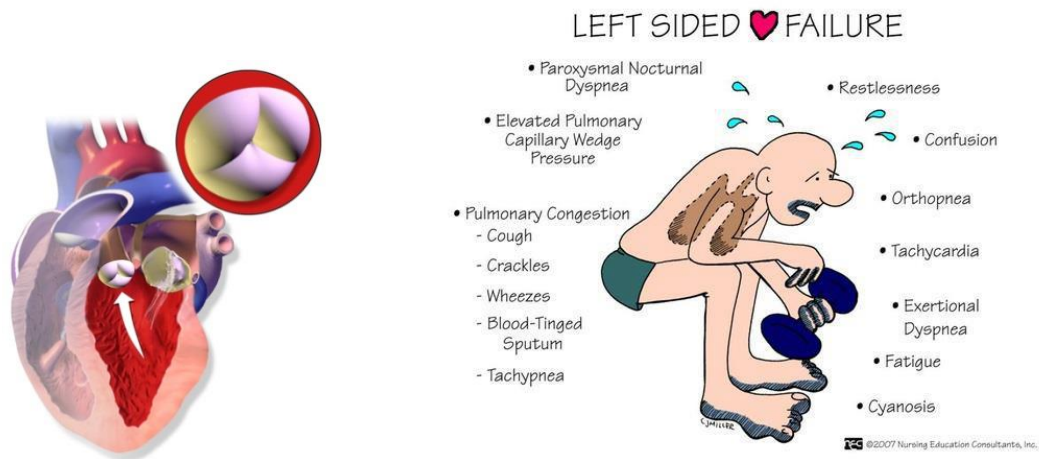
Auskultačný nález pri AS je najviac počuteľný nad aortou, ide o otvárací aortálny klik, systolický šelest, ktorý sa propaguje v smere krvného prúdu do karotických ciev, alebo medzi lopatky. Druhá ozva býva oslabená.

Sledujte video vysvetľujúce AI a animácie zmien intrakardiálnej hemodynamiky pri aortálnych chybách

<https://www.youtube.com/watch?v=Z9cuXSaiZnw>

[https://www.youtube.com/watch?v=LS\\_ZSfgXoqI](https://www.youtube.com/watch?v=LS_ZSfgXoqI)





**Obr. 6 Schéma aortálnej stenózy a súhrn symptómov a príznakov pri ľavostrannom zlyhaní srdca**

### Aortálna insuficiencia

Najčastejšou príčinou aortálnej insuficiencie (AI) je **degeneratívne postihnutie chlopne, relatívna insuficiencia pri dilatácii prstenca chlopne, disekcii aorty**. Reumatická chyba, či luetické postihnutie sú v súčasnosti zriedkavé. U mladších pacientov môže byť príčinou AI výskyt dvojčípej chlopne, ktorá sa neuzatvára dostatočne.

Hemodynamická porucha sa týka diastolickej fázy, kedy časť krvi vyvrhnutá počas systoly komory do aorty sa **vracia späť do komory**. Komora sa súčasne plní krvou z predsieni, čím sa spájajú dva prúdy – jeden fyziologický a druhý regurgitačný. **Koncovo-diastolický objem komory je vysoký** a komora tento zvýšený objem vyvrhuje do aorty. Ľavá komora pracuje s vyšším objemom krvi a adaptáciou na tento typ hemodynamického preťaženia je hypertrofia excentrického (objemového typu), pri ktorej sa mení vnútorný objem komory a hrúbka steny komory v prospech objemu. Srdce kompenzuje objemové preťaženie lepšie ako tlakové, preto aortálna regurgitácia zostáva dlho kompenzovaná a príznaky sa prejavujú neskoro, často až po desaťročiach.

Príznaky ako **bolesť na hrudi, zlyhanie srdca a náhla kardiálna smrť** sa vyskytujú až v neskorých štádiách ochorenia. Aortálna regurgitácia je jediná chlopňová chyba, pri ktorej je srdcový výdaj zvýšený a skoré symptómy a znaky sú do vysokej miery ovplyvnené práve týmto faktom. Na zvýšený minútový objem reaguje periférne cievne riečisko **reflexnou vazodilatáciou**.

Koža je teplá, dobre prekrvená, pacient sa zvýšene potí. Máva často závraty a netoleruje teplé prostredie. Z dôvodu periférnej vazodilatácie sa pulzová vlna šíri až na kapiláry a na nechtoch pacienta je možné sledovať rytmické začervenanie a zblednutie (**Quickeho kapilárna pulzácia**). Veľký objem krvi vyvrhnutý do aorty a ďalej do karotických ciev podmieňuje predozadný rytmický pohyb hlavy synchronný s pulzom (**Mussetov príznak**). Pulz je celer et altus (**Corriganov pulz**) – pulzová vlna rýchlo vystúpi z dôvodu zvýšeného vývrhového objemu a klesá pre nízku periférnu cievnu rezistenciu. Z toho istého dôvodu nachádzame **zvýšenú systolickú – diastolickú diferenciu krvného tlaku**. Pacient pociťuje palpitácie, pretože vývrhový objem ľavej komory môže dosahovať až 200 – 300 ml.

Pri vyšetrení môže byť viditeľný úder srdcového hrotu, jeho pozícia je posunutá do 6 medzi rebrového priestoru laterálne od medioklavikulárnej čiary. Nad aortou je počuteľný diastolický šelest, ktorý sa propaguje do Erbovho bodu. Niekedy je na hrote počuteľný tzv. **Flintov-Austinov šelest**, ktorý vzniká tým, že regurgitačný prúd naráža do cípu mitrálnej chlopne, čím ho čiastočne uzatvára a imituje auskultačný nález ako pri mitrálnej stenóze.

Sledujte video vysvetľujúce AI a animácie zmien intrakardiálnej hemodynamiky pri aortálnych chybách <https://www.youtube.com/watch?v=j40U9WYOXFk>

### Chlopňové chyby pravého srdca

Chlopňové chyby pravého srdca sú zriedkavejšie, lebo v oddieloch pravého srdca je nižší tlak, čím sa chlopne až tak významne mechanicky nenamáhajú. Zväčša ide o pacientov s pľúcnym ochorením, ktorá je sprevádzaná pľúcnou hypertenziou, s hypertrofiou a dilatáciou oddielov pravého srdca. Môžu sa vyskytovať u pacientov s karcinoidom, hlavne pri jeho pečenejových metastázach. Karcinoid je endokrinne aktívny nádor, ktorý produkuje mnoho vazoaktívnych látok, napríklad serotonin, histamín a podobne. U pacientov s karcinoidom dochádza k vzniku fibrózných plátov a poškodeniu chlopní v pravom srdci.

### Trikuspidálna stenóza a insuficiencia

Trikuspidálna stenóza (najčastejšie posttraumatická, alebo ako súčasť karcinoid heart disease) vedie k tlakovému preťaženiu pravej predsene a trikuspidálnej insuficiencia (najčastejšie relatívna pri dilatácii trikuspidálneho prstenca) vedie k objemovému preťaženiu pravej predsene. Možnosti pre tak koncentrickú, ako aj excentrickú hypertrofiu sú limitované, lebo pravá predsieň

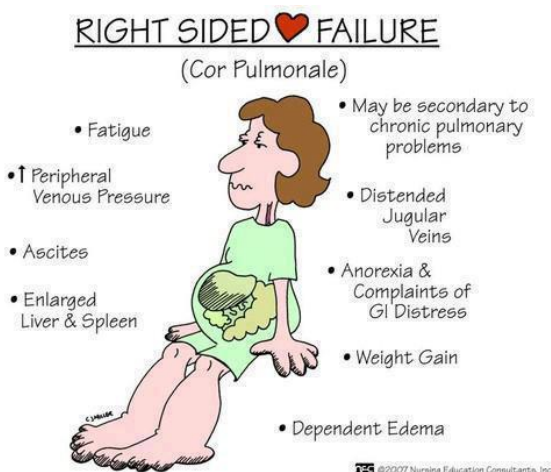


je „slabým“ oddielom srdca, preto sa príznaky prejavujú pomerne skoro. V prípade oboch chýb – stenózy in regurgitácie sú veľmi podobné.

Ide o **zvýšenú náplň krčných žíl, hepatomegáliu a systolickú pulzáciu pečene, ikterus** (vyplývajúci z poškodenia pečene venostázou), **edémy, ascités, dyspepsia**. Tiež sa môže prejavíť zlyháváním pravého srdca s ústupom dýchavice u pacientov s primárne pravostranným zlyhaním ľavej komory. Auskultačne sa tieto chyby prejavia systolickým (regurgitácia) a diastolickým (stenóza) šelestom pri pravom okraji sterna.

### Pulmonálna stenóza a insuficiencia

Stenóza pľúcnej chlopne sa vyskytuje často ako vrodená porucha. Insuficiencia vzniká ako dôsledok pľúcnych ochorení s hypertenziou a dilatáciou pravej komory pri cor pulmonale chronicum, alebo cor pulmonale acutum. V klinickom obraze oboch porúch dominujú symptómy a znaky pravostranného zlyhávania.



**Obr. 7 Symptómy a príznaky pri pravostrannom zlyhaní srdca**

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

54-ročná pacientka s komplexným renálnym ochorením mala v roku 1974 diagnostikovaný zápal dolných močových ciest, v roku 1977 ľavostrannú pyelonefritídu, v roku

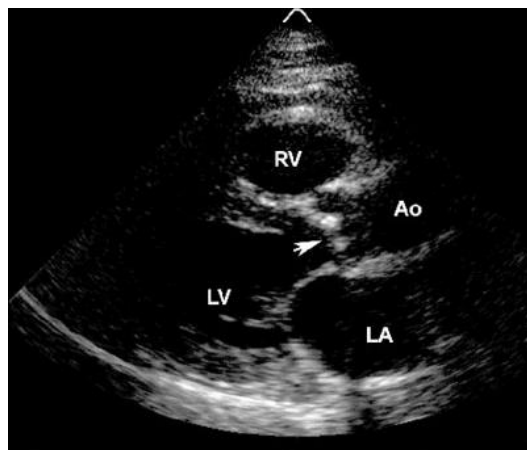
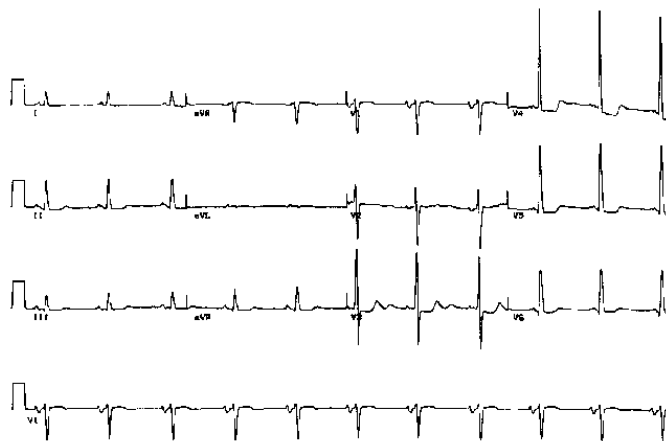
1978 ureterolitotómiu pre nefrolitiázu s recidívou ľavostrannej pyelonefritídy a v roku 1989 polycystické obličky. V roku 1996 prekonal pravostrannú pyelonefritídu s následnou urosepsou. Od februára 2000 bola v chronickej renálnej insuficiencii, ktorá si vyžadovala zaradenie do dialyzačného programu.

Pacientke v roku 1993 zistili ľahkú normochrómnu, normocytárnu anémiu, liečenú Eprexom a  $\square$ železom. Od roku 1993 má dokumentovanú hypercholesterolémiu a od roku 1998 sekundárnu hypertenziu. V roku 1987 uskutočnili apendektómiu a pre časté angíny tonzilektómiu. V roku 1989 hysterektómiu pre myóm s ovarektómiou. Z ostatných údajov zisťujeme cystickú degeneráciu pečene, osteoporózu, pangastritídu a refluxnú ezofagitídu. V septembri 2001 pacientku vyšetrili na kardiologickej ambulancii kvôli narastajúcej dýchavici. Posledné tri týždne mala dýchavicu NYHA III - IV pri minimálnej námahe, ako je chôdza po byte a toaleta. Pacientka udávala aj stavy nočnej dýchavice asociované s anginóznymi bolesťami na hrudníku. V predchorobí uvádzala asi dva roky zhoršujúcu sa ponámahovú dýchavicu.

**Objektívne vyšetrenie:** výška 157 cm, hmotnosť 64 kg, frekvencia srdca 92/min, TK 110/80 mmHg. Primeraná výživa, koža bledá bez eflorescencií, ťažká myopia, stav po tonzilektómii, dýchanie vezikulárne bez vedľajších fenoménov, akcia srdca je pravidelná, drsný, systolický krešcendo-dekrešcendový drsný šelest nad aortou s intenzitou 4/6 s propagáciou do karotíd a k hrotu srdca. Brucho mierne nad niveau hrudníka, mäkké, priehmatné, hepar + 3 cm, s nerovným povrchom, bez palpačnej rezistencie. Dolné končatiny bez edémov, prítomné varixy predkolení.

**Z laboratórnych nálezov vyberáme:** FW 44/88, erytrocyty  $3,2 \times 10^{12}$ , hemoglobín 98 g/l, leukocyty  $5,1 \times 10^9$  trombocyty  $249 \times 10^9$ , fibrinogén 5,1 g/l, urea 23 mmol/l, kreatinín 776  $\mu$ mol/l, celkový cholesterol 6,3 mmol/l, triglyceridy 1,24 mmol/l, Na 139 mmol/l, K 5,1 mmol/l, P 1,77 mmol/l, Ca 2,7 mmol/l.

**EKG** sínusový rytmus, PQ 0,12 sekúnd, intermediárna os, depresie ST vo zvodoch V 5, 6, znaky hypertrofie LK.



**Obr. 8 Ekg obraz hypertrofie ľavej komory a ECHO obraz srdca**

Pri echokardiografickom vyšetrení zistená významná AoS s redukovanou globálnou systolickou funkciou ĽK, diastolické parametre svedčia pre reverzibilné reštriktívne plnenie ĽK.

Pacientka bola opakovane echokardiograficky vyšetrená, od roku 1997 čo umožnilo dokumentáciu progresie AoS, ktorá sa podľa dokumentácie začala ako postreumatická a na jej progresii sa podieľajú hemodynamické a metabolické dôsledky chronickej renálnej insuficiencie.

### Otázky a úlohy

1. Aké elektrokardiografické indexy (kritériá) využívame na orientačné zistenie hypertrofie svaloviny ĽK?
2. Ktorá z ťažkostí pacientky poukazujú na prítomnosť aortálnej stenózy? Vysvetlite mechanizmus ich vzniku.
3. Ako vplýva uremické sérum na kardiovaskulárny systém u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou? Aký mechanizmus vedie k poškodeniu chlopňového aparátu a jeho progresii?
4. Aortálna stenóza vzniká často na podklade degeneratívnych zmien na chlopniach spojených s vekom, aké mechanizmy viedli k vzniku AoS u našej pacientky?
5. Prečo má pacientka hypertrofiu ľavej komory a aké sú riziká, ktoré so sebou prináša hypertrofická svalovina myokardu?

## Kazuistika 2

56 ročný muž, hypertonik, DM typ 2 na diéte bol prijatý na OPP pre progresívne sa zhoršujúcu dýchavicu a bolesť na hrudi, ktorá vyžarovala do ľavého ramena a do sánky, pacient sa potil a pociťoval nauzeu, nekolaboval, nezvracal. Na základe fyzikálneho vyšetrenia, EKG vyšetrenia a laboratórnych nálezov bola potvrdená diagnóza anterolaterálneho infarktu myokardu. Pacient bol prevezený na koronárnu jednotku kde bola vykonaná na intervenčnom pracovisku rekanalizácia RIA a pacientov stav bol stabilizovaný.

Na tretí deň po prijatí sa u pacienta rozvíja progresívna dýchavica, pacient netoleruje horizontálnu polohu a je vystrašený. Auskultačne je prítomný novozistený fúkavý systolický šelest na hrote s propagáciou do axily. Sonograficky bol verifikovaný závažný stupeň mitrálnej insuficiencie.

### Otázky a úlohy

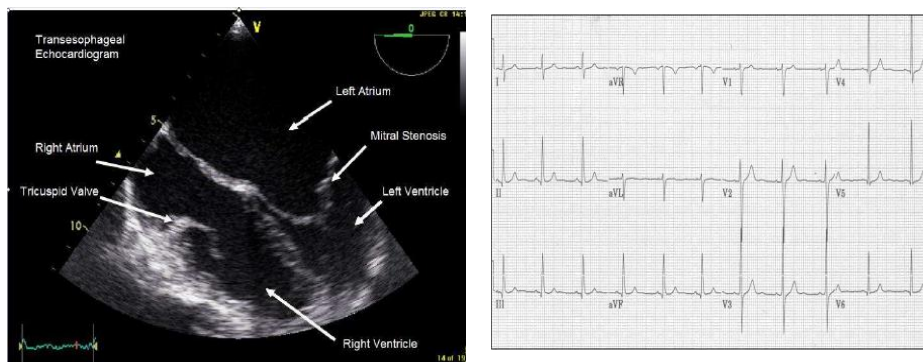
1. Aké príčiny môžu viesť k akútnej ľavostrannej dekompenzácii u pacienta s akútnym infarktom myokardu, ktorý bol primárne stabilizovaný?
2. Aké príčiny môžu viesť k vzniku mitrálnej insuficiencie u daného pacienta?
3. Vysvetlite ako vplýva na pľúcnu cirkuláciu vznik akútnej a chronicky progresívne sa zhoršujúcej mitrálnej chlopňovej chyby.
4. Vysvetlite mechanizmy vzniku dýchavice u daného pacienta jednak pri prijatí a potom dýchavice, ktorá vznikla na tretí deň a je pravdepodobne podmienená vznikom akútnej regurgitácie na mitrálnom ústí

## Kazuistika 3

30 ročný muž bol prijatý na vyšetrenie z dôvodu zhoršenej tolerancie fyzickej námahy, pri cvičení sa zvýšene zadýchava a v noci máva epizódy zhoršeného dýchania na ktoré sa budí a musí si sadnúť, aby sa mu uľavilo. Muž je imigrant, a žije v zhoršených socioekonomických podmienkach. Pripúšťa, že v minulosti bral drogy i.v. a laboratórne vyšetrenia poukazujú, že prekonal reumatickú endokarditídu.

### Objektívne vyšetrenie

Pacient pri vedomí, orientovaný, astenický, 170 cm, 56 kg, koža bledá, bez ikteru a cyanózy. Dýchanie vezikulárne, bez vedľajších patologických fenoménov, srdce – akcia pravidelná, hlasná prvá ozva, otvárací mitrálly tón s diastolickým šelestom na hrote intenzity 4/6, bez propagácie. Brucho, dolné končatiny bez patologického nálezu. Sonografický nález potvrdil reumatickú mitrálnu stenózu hemodynamicky závažnú s pľúcnou hypertenziou. Mitrálne ústie zúžené na 0,7-0,9 cm<sup>2</sup>.



**Obr. 9 Ekg a ECHO u pacienta s mitrálou stenózou**

Na základe výsledkov vyšetrení, vylúčenia bakteriálnej endokarditídy a jej následkov (i.v. vstupy) bola stanovená diagnóza poreumatickej chlopňovej chyby a pacient bol indikovaný na perkutánnu dilatačnú balónovú valvuloplastiku.

### Otázky a úlohy

1. Popíšte pacientove EKG
2. Vysvetlite mechanizmus vzniku subjektívnych ťažkostí pacienta
3. Vysvetlite mechanizmus poškodenia chlopne pri reumatickom zápale
4. V prípade progresie ochorenia, aké ďalšie symptómy a znaky by ste očakávali u pacienta?
5. Prečo sa anamnesticky pátralo po možnom používaní i.v. omamných látok?

## 18. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA ZLYHANIA SRDCA

Ján Hanáček

Zlyhanie srdca je **klinický syndróm**, teda nie je to jedna choroba. Z toho vyplýva, že jej klinický obraz je veľmi pestrý. Súčasne to tiež znamená, že na vzniku tohto syndrómu sa podieľa **viacero príčin a patofyziologických mechanizmov**. Podstatou tohto syndrómu je fakt, že srdce neplní svoje základné funkcie. Táto základná premisa je obsiahnutá aj v **definícii zlyhania srdca**:

**Zlyhanie srdca je syndróm, ktorý vzniká tým, že srdce nedokáže pri normálnom alebo zvýšenom plniacom tlaku vypudiť do artériového systému také množstvo krvi, ktoré by zabezpečilo tkanivám prísun kyslíka a živín v množstve adekvátnom ich metabolickej aktivite.**

Pochopenie uvedenej definície vyžaduje, aby študent poznal mechanizmy (a rozumel im), ktoré u zdravého človeka primeraný výkon srdca zabezpečujú. K týmto mechanizmom patria:

- 1) koordinovaná elektrická a mechanická funkcia srdca** - časová a priestorová synchronizácia aktivity predsiení a komôr
- 2) dostatočný návrat krvi do srdca** (venózný návrat) – zabezpečuje primeranú veľkosť **preloadu** (predpätia myofibríl – fungovanie Frankovho-Starlingovho mechanizmu)
- 3) dostatočne veľká kontraktilita myokardu** (inotropný stav myokardu určuje silu kontrakcie – katecholamíny zvyšujú kontraktilitu)
- 4) primeraná veľkosť odporu - afterloadu**, proti ktorému jednotlivé časti srdca vypudzujú krv (dodatočné zaťaženie – vazodilatácia znižuje periférny odpor, vazokonstrikcia opačne)
- 5) dostatočný počet a veľkosť kardiomyocytov** a ich normálne priestorové usporiadanie (hypertrofia)
- 6) normálny rytmus a frekvencia srdca**

Výsledkom fungovania všetkých uvedených mechanizmov je určité množstvo krvi, ktoré srdce prečerpá za jednotku času (1 minútu) - **minútový objem srdca**. Ten je výsledkom **srdcovej frekvencie a systolického vývrhového objemu**. **Srdcová frekvencia** je regulovaná **autónomným nervovým systémom** (sympatikus zrýchľuje, parasympatikus spomaľuje činnosť

srdca), ako aj hormónmi, humorálnymi látkami a vnútornou telesnou teplotou. Veľkosť **systolického vývrhového objemu** závisí od **preloadu, kontraktility myokardu a afterloadu**. Keď teda uvažujeme o patomechanizmoch spôsobujúcich zníženie výkonu srdca, musíme brať do úvahy možnosť porušenia každého z uvedených mechanizmov.

**Vzťah medzi preloadom, kontraktilitou, afterloadom a výkonom srdca**

**Minútový vývrh srdca**  
 = srdcová frekvencia (SF) x systolický vývrhový objem (SVO)

**Regulácia SF:** - autonómny nervový systém  
 - hormóny a humorálne látky, teplota...

**Regulácia SVO:**  
 • zmeny – predpätia/predzaťaženia  
 - kontraktility  
 - dodatočného zaťaženia



**Obr. 1 Fyziologická regulácia srdca s analógiou vysvetľujúcou vplyv preloadu, kontraktility a afterloadu na výkon srdca**

Syndróm zlyhania srdca má **mnoho klinických foriem**, ktoré sú označené **špeciálnymi termínmi**. Zlyhávať môže primárne jeho **systolická (vypudzovacia) alebo diastolická (prijímacia) funkcia**.

**a)** keď zlyháva systolická funkcia, hovoríme o **systolickom zlyhávaní srdca**. Zlyhanie systolickej funkcie ľavej komory sa nazýva **zlyhanie smerom dopredu** (forward failure), ak zlyháva funkcia pravej komory (systolická alebo diastolická, resp. obe, ide o **zlyhávanie smerom dozadu** (backward failure)

**b)** ak je za zlyhanie srdca zodpovedná porucha diastolickej funkcie, hovoríme o **diastolickom zlyhávaní srdca**

**c)** zlyhávať môžu aj obe komory súčasne – hovoríme o **biventrikulárnom zlyhávaní srdca**.

**d)** termín **kongestívne zlyhávanie srdca** sa používa na označenie takého procesu, pri ktorom sa znižuje minútový objem ľavej a/alebo pravej komory - výsledkom je zhoršenie oxygenácie krvi

v pľúcach, resp. zníženie prívodu kyslíka a živín do systémov organizmu, zníži sa výrazne aj prekrvenie obličiek a tieto intenzívne zadržiavajú vodu v organizme, srdcové komory aj predsieň dilatujú a tekutina sa hromadí v tkanivách (anasarka).

**e)** z časového hľadiska rozlišujeme **akútne a chronické zlyhávanie srdca**. Z patofyziologického aj klinického hľadiska sú medzi nimi rozdiely **nielen v rýchlosti vzniku**, ale aj, a hlavne, **v mechanizmoch**, ktoré sa na ich vývoji podieľajú. Akútne zlyhanie srdca sa vyvinie v priebehu hodín až niekoľkých dní, maximálne 2-3 týždňov, chronické zlyhávanie vzniká počas týždňov, mesiacov aj rokov. Je logické, že pri dlhotrvajúcom vývoji zlyhávania srdca je dostatok času na plné rozvinutie sily „kompenzačných mechanizmov“, výsledok ktorých je skôr progresia ochorenia ako jeho spomalenie alebo zastavenie.

**f)** **zlyhávanie srdca so zvýšeným minútovým objemom** sa zdá na prvé počutie paradoxným termínom, ale v skutočnosti nie je, pretože označuje reálnu klinickú situáciu. Je tiež zahrnutý do definície zlyhávania srdca, a to do jej poslednej časti (pozri definíciu). Ide o situáciu, keď srdce je plne funkčné, ale ani to nestačí na zabezpečenie dostatočného prísunu kyslíka a živín do tkanív, pretože ich nároky prevyšujú kapacitu srdca, napr. pri ťažkej anémii, tyreotoxikóze, septickom šoku, artério-venózných skratoch.

**g)** **kompenzované zlyhávanie srdca** – tento termín vyjadruje fakt, že funkcia srdca zlyháva, ale kompenzačné mechanizmy, ktoré sú aktivované zlyhávajúcou funkciou srdca, (resp. funkcia srdca je podporená terapiou), sú schopné zvýšiť jeho výkon tak, že stačí na zabezpečenie metabolizmu tkanív počas pokoja, bežných denných činností, ba aj pri miernom stupni záťaže, (napr. pri stenóze aortálnej chlopne). Kompenzácia môže byť úplná alebo čiastočná.

**h)** termín **dekompenzované zlyhanie srdca** znamená, že srdce zlyháva aj napriek maximálnemu využitiu existujúcej kapacity kompenzačných mechanizmov.

## Hlavné príčiny spôsobujúce zlyhávanie srdca

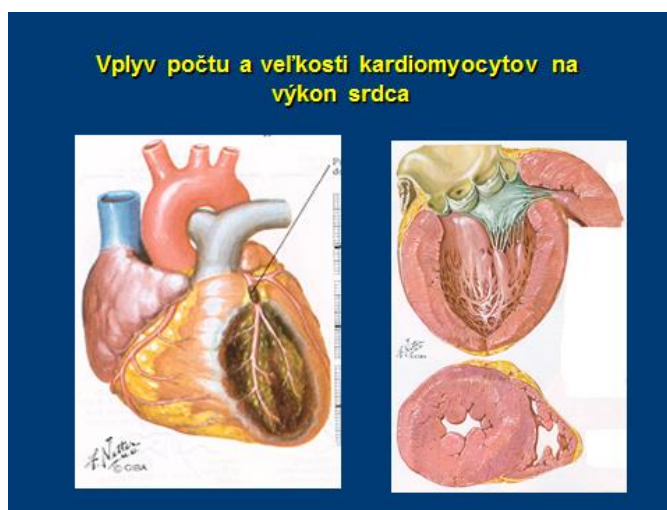
### A. Poškodenie myokardu

Poškodenie myokardu môže byť spôsobené vplyvom rôznych druhov nox na jeho súčasti. K takýmto noxám patria:

- a) **Ischémia a hypoxia** - ischémia vzniká z dôvodu zúženia priesvitu koronárnych artérií (ischemická choroba srdca), hypoxia môže byť vyvolaná radom príčin, napr. ťažkou formou anémie.



- b) **Zápal** – zápal srdcového svalu (myokarditída) spôsobuje poškodenie kardiomyocytov a znižuje až likviduje napr. ich kontrakčnú schopnosť
- c) **Toxíny** – ako príklady môžu uvedené alkohol, bakteriálne toxíny, kyseliny (acidóza) a iné
- d) **Endokrinné poruchy** – napr. hyperfunkcia alebo hypofunkcia štítnej žľazy, nadprodukcia katecholamínov (feochromocytóm – nádor drene nadobličiek), aktivácia systému renin-angiotensin-aldosteron vyvolaná znížením perfúzie obličiek
- e) **Nadmerné mechanické zaťaženie srdca** – objemové alebo tlakové, napr. pri chlopňových chybách alebo pri systémovej hypertenzii vedie k patologickej hypertrofii a/alebo dilatácii myokardu



**Obr. 2 Schéma ukazujúca príčiny zmien veľkosti svaloviny ľavej komory**

#### **Ako uvedené patologické procesy poškodzujú myokard?**

- spôsobujú poruchu v produkcii a využití energie (ATP)
- zmenia kontraktilné proteíny tak, že sa zníži ich funkcia
- vyvolajú poruchu v procese spriahnutia excitácie a kontrakcie kardiomyocytov
- spôsobia stratu určitého percenta kardiomyocytov
- vyvolajú zmeny v relaxácii svalových buniek, čo vedie k zníženiu poddajnosti srdcových komôr
- spôsobujú poruchu intracelulárnej homeostázy kalcia (zvýšenie koncentrácie)
- z dôvodu trvalého zvýšenia tonusu sympatika a zvýšenia koncentrácie katecholamínov v krvi aj v srdci pacientov so zlyhávaním srdca sú nadmerne stimulované  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$  – adrenergne receptory, čo vedie k toxickému poškodeniu buniek myokardu s nasledujúcim znížením ich

kontraktility prejavujúcej sa znížením ejekčnej frakcie komôr, dysrytmiou a tachykardiou, - v periférnych tkanivách spôsobuje stimulácia  $\beta_1$  a  $\alpha_1$  – adrenergných receptorov nadmernú aktiváciu systému renin-angiotenzin-aldosteron, čo spôsobuje vazokonstrikciu a retenciu tekutín. Hyperaktivita systému RAA vedie v konečnom dôsledku k takej prestavbe myokardu, ktorá znižuje jeho výkon a tým sa podieľa na progresii zlyhávania (remodelácia myokardu).

Je preukázané, že **dôležitú úlohu v patogenéze chronického zlyhávania srdca zohráva systém RAA**. Angiotenzín II – súčasť tohto systému - má celý rad vlastností, ktoré sú primárne dôležité pre udržanie normálnej cirkulácie krvi, ale pri chronicky zvýšenej koncentrácii sa začnú prejavovať jeho negatívne vlastnosti, ako napr.:

- silný vazokonstrikčný vplyv na rezistenčné cievy
- retencia Na a s ním aj vody
- zvyšuje uvoľňovanie arginín-vasopresínu (je to antidiuretický hormón) z neurohypofýzy, čo zvyšuje zadržiavanie vody v organizme
- facilituje uvoľňovanie noradrenalinu zo zakončení sympatických nervov
- zvyšuje citlivosť cievnej steny na noradrenalin
- má mitogénny účinok na kardiomyocyty a ostatné bunky srdcového tkaniva (vrátane fibrocytov)
- spôsobuje kontrakciu mesangiálnych buniek glomerulov, čo vedie k zmenšeniu filtračnej plochy a zníženiu glomerulárnej filtrácie
- vplyvom na hypotalamus vyvoláva pocit smädu, čo núti človeka vyhľadať a prijímať viac tekutiny
- zvyšuje produkciu aldosteronu v kôre nadobličiek

## **B. Poruchy srdcového rytmu**

Poruchy srdcového rytmu a frekvencie ľahkého stupňa nemajú negatívny vplyv na funkciu srdca, napr. atrioventrikulárna blokáda 1. stupňa, tachykardia cca 100 – 110/min.

Ťažšie poruchy však môžu a často aj majú nepriaznivý vplyv na funkciu aj štruktúru srdca. K takým patria napr. komorová tachykardia (obyčajne viac ako 150/min), komorový flutter alebo fibrilácia, komorová bradykardia (činnosť srdca je nižšia ako 45-40/min – neplatí to pre dobre trénovaných športovcov), atrio-ventrikulárne blokády 2. a 3. stupňa, ramienkové blokády, Wolf-Parkinson-White syndróm (syndróm komorovej preexcitácie) a ďalšie poruchy.

### C. Mechanické obmedzenie funkcie srdca

Obmedzenie môže byť v **plnení srdcových dutín** krvou alebo môže byť problém v **ich vyprázdňovaní**. **Plnenie** srdcových dutín môže byť **obmedzené** pri konstriktívnej perikarditíde, tamponáde srdca, stenóze mitrálnej alebo trikuspidálnej chlopne, trombóze žíl privádzajúcich krv do pravej alebo ľavej časti srdca. Z uvedených príčin sa neplnia adekvátne predsieň/komory srdca a srdce nemá dosť krvi na normálnu činnosť, pracuje neefektívne. **Vyprázdňovanie** srdcových dutín naplnených/preplnených krvou je **obmedzené** z dôvodu nadmerného venózneho návratu, napr. pri hyperhydratácii organizmu (výrazné zvýšenie cirkulujúceho objemu krvi, napr. pri akútnom zlyhaní obličiek), náhlom zvýšení odporu v cievnom riečisku (hypertenzná kríza, embolizácia do a. pulmonalis).

### D. Zníženie venózneho návratu

Srdce nemôže plniť svoju základnú funkciu ak do neho nepriteká dostatočné množstvo krvi. To sa môže stať, okrem už spomenutých dôvodov, aj pri zlyhaní regulácie periférneho cievneho riečiska, ako je to napr. pri anafylaktickom šoku, pri zlyhaní centrálnej regulácie cievneho tonusu, alebo pri náhlej strate veľkého objemu extracelulárnej tekutiny (silné krvácanie, hnačky, zvracanie).

### Symptómy a príznaky zlyhávania srdca

Prejavy zlyhávania srdca sú pestré. Sú odlišné pri akútnom a chronickom zlyhavaní, pri zlyhavaní pravého a ľavého srdca, sú závislé aj od príčiny/príčin, ktorá zlyhanie spôsobila/i a od ďalších okolností. K **všeobecným prejavom zlyhávania srdcia** patria tieto:

- **zvýšenie hmotnosti tela** – je podmienené hlavne akumulovaním vody, v tkanivách
- **dyspnoe (dýchavica)** – pocit nedostatku vzduchu, ktorý je vyvolaný poruchou výmeny plynov v pľúcach z dôvodu pľúcnej kongescie a vzniku pľúcneho edému
- **prítomnosť patologických zvukových fenoménov na pľúcach** – sú podmienené akumuláciou tekutiny v pľúcnom interstíciu a v alveolách
- **tachypnoe** – zrýchlené a aj plytšie dýchanie. Je pravdepodobne podmienené stimuláciou J-receptorov v pľúcach zvýšeným intersticiálnym tlakom spôsobeným akumuláciou tekutiny pri zlyhavaní ľavého srdca
- **ortopnoe** – ide o dýchavicu vznikajúcu u pacienta v ležiacej polohe (horizontálnej), pretože

v tejto pozícii sa do pravého srdca a do pľúc vracia z dolnej časti tela viac krvi ako pri sedení alebo státi. Tento mechanizmus podmieňuje vznik kongescie až edému pľúc

- **paroxysmálne nočné dyspnoe** – dýchavica, ktorá náhle preruší spánok pacienta z vyššie uvedených dôvodov

- **cyanóza** – šedo - modré zafarbenie slizníc a kože (hlavne na akrálnych častiach organizmu človeka), ktoré je spôsobené zvýšením obsahu deoxygenovaného hemoglobínu v kapilárnej krvi nad 50 g/l. Vzniká z dôvodu nedostatočnej oxygenácie krvi v pľúcach (napr. z dôvodu vzniku pravo-ľavých srdcových skratov). V tomto prípade hovoríme o **centrálnom type cyanózy** (je viditeľná na jazyku, perách, na tvári). Pri výraznom znížení minútového objemu zlyhávajúceho srdca dochádza k hypoperfúzii periférnych tkanív a intenzívnej deoxygenácii hemoglobínu s prejavmi cyanózy. V tomto prípade hovoríme o **periférnom type cyanózy**.

- **edémy dolných končatín** – je to prejav zvýšeného hydrostatického tlaku krvi v žilnom systéme dolných končatín, ktorý je dôsledkom zlyhávania pravého srdca. Na vzniku edému sa podieľa jednak zvýšená filtrácia tekutiny do tkanív, ako aj aktivácia systému RAA, ktorý neustále doplňuje tekutinu unikajúcu do tkanív zvýšenou resorpciou Na a vody v obličkách.

- **hepatosplenomegália** – je podmienená akumuláciou krvi v týchto orgánoch (kongescia) spôsobená rovnakým mechanizmom, ako je opísaný vyššie

- **pozitívny hepato-jugulárny reflux** – zatlačením na pečeň sa zvýši náplň jugulárnych žíl. Jeho pozitivita je pri zlyhavaní pravého srdca.

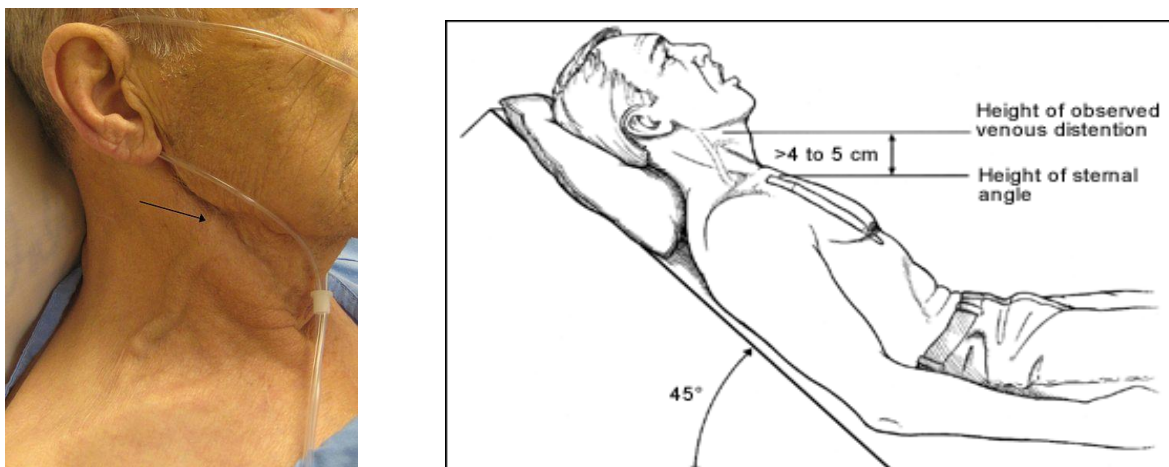
- **ascites** – prestup tekutiny cez stenu kapilár a venúl abdominálnych orgánov, hlavne pečene, z vyššie opísaných dôvodov



**edémy dolných končatín** – je to prejav zvýšeného hydrostatického tlaku krvi v žilnom systéme dolných končatín, ktorý je dôsledkom zlyhávania pravého srdca. Na vzniku edému sa podieľa jednak zvýšená filtrácia tekutiny do tkanív, ako aj aktivácia systému RAA, ktorý neustále doplňuje tekutinu unikajúcu do tkanív zvýšenou resorpciou Na a vody v obličkách.

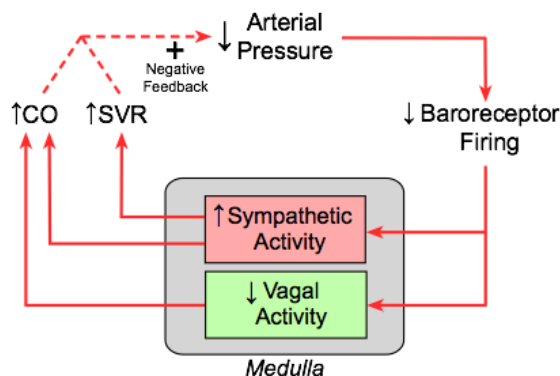
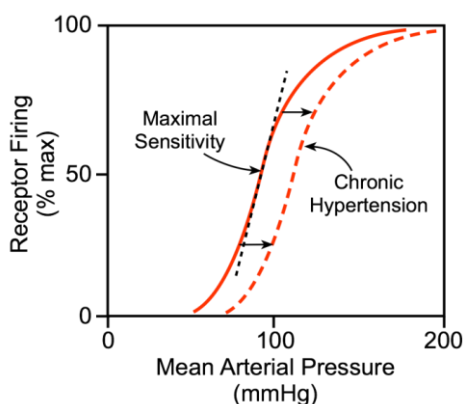
**Obr. 3 Jamkový typ edému DK**

- **zvýšená náplň krčných žíl** – pravé srdce nie je schopné prijať krv z hornej dutej žily, čo vedie k akumulácii krvi a zvýšeniu tlaku v jugulárných žilách. Náplň týchto žíl pretrváva aj v sediacej polohe



**Obr. 4** Zvýšená náplň krčných žíl pri zlyhávani pravej komory srdca

- **tachykardia** – je podmienená hlavne zvýšenou hladinou katecholamínov v krvi a v srdci
- **hypoperfúzia obličiek** – vzniká pri zlyhávani ľavého srdca ako dôsledok zníženia minútového objemu a zníženie TK v artériovom systéme, čo vedie k zníženiu aktivity baroreceptorov v sinus caroticus a následne k aktivácii centrálnej časti sympatika. Dôsledkom je vazokonstrikcia artérií všeobecne a obličkových artérií špeciálne. Jej výsledkom je zníženie glomerulárnej filtrácie a tvorby moču počas dňa (**oligúria**), ale v noci (semi-horizontálna poloha, zníženie tonusu sympatika) sa prekrvenie obličiek zlepši, čo sa prejaví zvýšením tvorby moču a zvýšením močením (**nyktúria**)



**Obr. 5 Zníženie senzitivity artériových  
baroreceptorov pri chronickej  
systémovej hypertenzii**

**Obr. 6 Regulácia aktivity sympatika cez  
zmenu aktivity baroreceptorov**

- **zvýšená únavnosť, zníženie svalovej sily** – je výsledkom zníženia dodávky kyslíka a živín do svalov (neskôr aj do mozgu) z dôvodu zlyhávania funkcie ľavého srdca
- **zníženie apetítu a chudnutie** (až kachexia) – je podmienená dysfunkciou hypotalamických regulačných mechanizmov riadiacich príjem potravy (zníženie apetítu) a hypoperfúziou GIT-u (zhoršenie spracovania prijatej potravy a níženie vstrebávania živín).

## **KAZUISTIKY**

**Kazuistika 1** (Autor: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc)

Ide o 66-ročnú pacientku, ktorá bola prijatá do nemocnice z dôvodu zhoršenia chronických srdcových problémov.

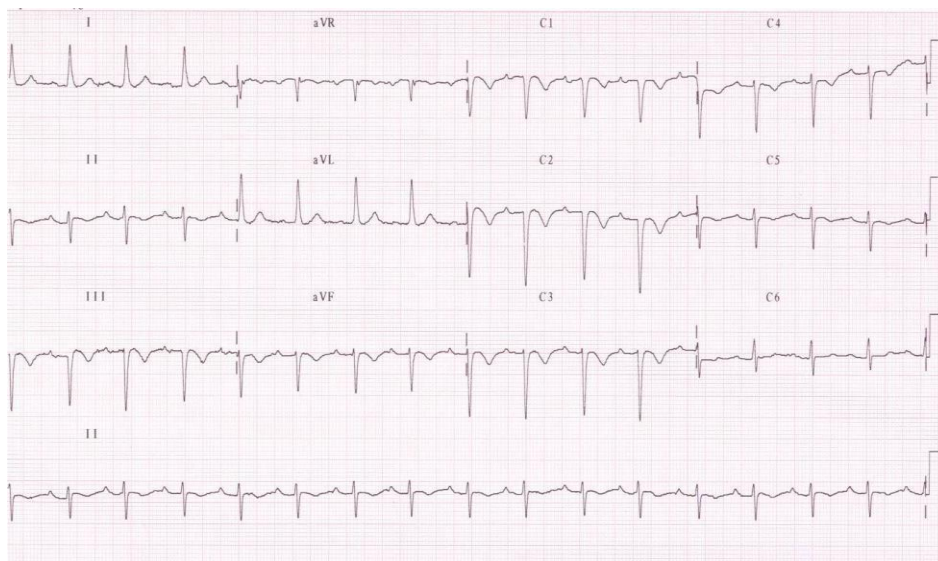
**Z rodinnej anamnézy:** otec zomrel ako 74 ročný na karcinóm pľúc, matka zomrela tiež ako 74 ročná na leukémiu a počas života prekonala reumatoidnú artritídu, 2x infarkt myokardu a mala tiež DM.

**Predchádzajúce ochorenia:** Ako 38 ročná prekonala reumatoidnú artritídu, v 59. roku života prekonala hlbokú žilovú trombózu v ľavej DK s bilaterálnou embolizáciou do a. pulmonalis. V 61. roku života mala enterorhagiu spôsobenú chronickou antikoagulačnou liečbou, o 2 roky neskôr mala cievnu mozgovú príhodu s pravostrannou hemiparézou, o ďalší rok jej bola diagnostikovaná bilaterálna alveolitída ako komplikácia reumatoidnej artritídy, v tom istom roku jej bola diagnostikovaná divertikulárna choroba sigmoideálnej časti hrubého čreva. Je liečená na systémovú hypertenziu blokátorom kalciového kanála. Má tiež chronickú gastritídu. Podrobila sa 4 operáciám varixov na oboch DK, je po cholecystektómii (ako 37-ročná) a má implantovaný kolenný kĺb (ako 63-ročná). Je nefajčiarka a nepije alkohol.



**Terajšie ochorenie:** V posledných 3 rokoch sa cíti slabá a ľahko sa unaví. V deň prijatia do nemocnice už ráno - bezprostredne po prebudení - pocítila bolesť za hrudnou kosťou, ktorá sa šírila do chrbta a bola sprevádzaná pocitom nedostatku vzduchu, potením sa a pocitom závrate až straty vedomia. Po 20 minútach trvania tohto záchvatu zavolala záchranku, ktorá ju priviezla do nemocnice. Okamžité klinické vyšetrenie ukázalo tieto výsledky: TK - 90/60; srdcová frekvencia – 95, činnosť srdca - pravidelná, telová teplota v norme, výška-172 cm, hmotnosť- 73 kg, pacientka je dyspnoická aj v pokoji, mierne spotená, je prítomná periférna cyanóza, je viditeľná zvýšená náplň krčných vén. Na pľúcach sú počuteľné inspiračné nízko-frekvenčné vedľajšie zvukové fenomény, viacej v pravej bazálnej časti. Srdce: Je prítomná tachykardia, šelesty nie sú prítomné. Brucho: pečeň – +2 cm pod pravým rebrovým oblúkom, DK bez opuchov s normálnou artériovou pulzáciou. Pravá DK sa zdá teplejšia ako ľavá, Homansov príznak je negatívny, plantárny príznak je tiež negatívny, bez palpačnej bolesti. Objem oboch končatín je rovnaký.

**EKG záznam:** sínusový rytmus, akcia srdca pravidelná bez extrasystol, tachykardia, invertované T-vlny v C<sub>1</sub> – C<sub>5</sub>, prevaha pravej komory...



**Obr. 7 Ekg u našej pacientky**

#### **Auskultačný nález na pľúcach:**

Nízko-frekvenčný zvukový fenomén počuteľný počas inspiria - podobný chrápaniu. Je pravdepodobne spôsobený sekrétmi prítomnými v dýchacích cestách a ich zúžením. Obyčajne vymizne po zakašľaní. V anglickej terminológii sa tento fenomén nazýva rhonchi.

### **Stav pacientky jednu hodinu po prijatí do nemocnice:**

Pacientka leží na jednotke intenzívnej terapie, po zaznamenaní EKG bola urobená echokardiografia, ktorá ukázala normálnu veľkosť aj funkciu ľavej komory, zväčšenú pravú komoru s trikuspidálnou regurgitáciou a paradoxným pohybom interventrikulárneho septa. Koronárna angiografia ukázala difúzne aterosklerotické pláty bez zúženia priesvitu koronárnych artérií. Hrudná skioskopia ukázala rozšírené oba pľúcne hily. Pľúcna angiografia ukázala subtotálnu oklúziu vetiev a. pulmonalis pre všetky tri pravostranné pľúcne lobusy a pre ľavý dolný lobus. Prietok krvi je spomalený aj v ľavom strednom pľúcnom laloku a lingule.

### **Otázky a úlohy**

- a) Identifikujte a zapíšte všetky dôležité symptómy a príznaky, ktoré pacientka teraz má.
- b) Vysvetlite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- c) Pokúste sa z daných informácií o pacientovi vytvoriť predbežnú diagnózu.

### **Kazuistika 2** ( Autor: MUDr. Rudolf Špaček, CSc.)

**Terajšie problémy:** pacientka M. Š., vek-54 rokov, domáca, Sťažuje sa na zosilňovanie dýchavice pri záťaži v posledných troch mesiacoch. V predchádzajúcom týždni nemohla vystúpiť po schodoch ani na 1. poschodie. Po prekonaní záchvatu dýchavice počas pokoja v nočných hodinách bola prevezená záchrankou do nemocnice. Záchvat dyspnoe pokračoval aj tam a bol sprevádzaný aj suchým dráždivým kašľom. Počas kašľa alebo po jeho skončení pacientka cítila silnú bolesť v oblasti ľavej lopatky.

**Osobná anamnéza:** V roku 1976 apendektómia, v roku 1988 cholecystektómia, od r. 1990 liečená na systémovú hypertenziu. Doteraz nebola hospitalizovaná. Okrem prejavov popísaných vyššie pacientka udávala v posledných 6 mesiacoch slabosť a opuchy okolo členkov. Fajčiarka cigariet – 10/deň v posledných 10 rokoch, alkohol – príležitostne do 2 dl vína.

**Lieková anamnéza:** Gopten 1-0-0, Hydrochlorothiazid 0,5-0-0

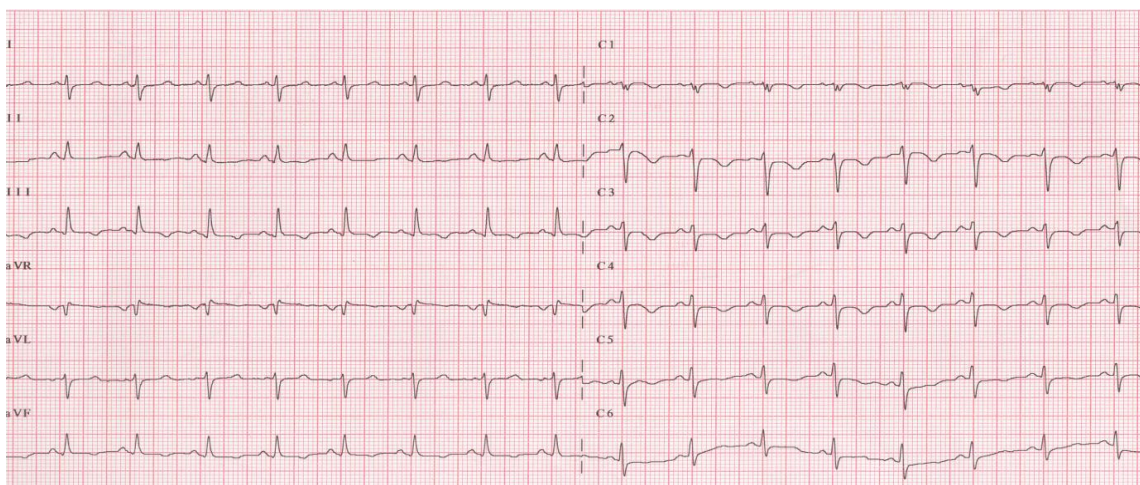
**Rodinná anamnéza:** otec žije, matka zomrela na pľúcnu embóliu v 37. roku svojho života, má dve deti-dvojčatá, obe prekonali venóznou trombózu DK vo veku 15 a 17 rokov.



**Klinické vyšetrenie:** pokojová dýchavica, tachypnoe, intermitentný dráždivý kašeľ, centrálny typ cyanózy, zvýšená náplň krčných vén. Auskultačné vyšetrenie hrudníka: vezikulárne dýchanie s miernym oslabením a chrôpkami na báze pľúc vľavo, perkusia hrudníka – negat. Frekvencia srdca – 105/min, počuteľné tri srdcové ozvy, akcentovaná druhá ozva nad a.pulmonalis, systolický šelest nad trikuspidálnou chlopnou, TK – 140/80 mmHg, pečeň - +3 cm, elastická konzistencia, mierne bolestivá pri palpácii, DK – opuch okolo členkov, bez varixov.

**Laboratórny nález:** Hb 14g/l, Er 4.8, Le 14.3, doštičky 340 tisíc, ASAT 1,2 ukat/l, ALAT 1.8 ukat/l, GMT 6,4 ukat/l, bilirubín 16 umol/l, troponin I 1.6, CK 2,4 ukat/l, CK-MB 0.12 ukat/l, kreatinin 156 umol/l, urea 9.9 mmol/l, K 4.8mmol/l, Na 136 mmol/l. CRP 76, A-B a krvné plyny - pH 7.36, pCO<sub>2</sub> 7.6 kPa, pO<sub>2</sub> 8.5 kPa, SaO<sub>2</sub> 86%. Moč- albumín +, Er- 0-1, Le- 4-6 .

**Echokardiografia:** normálny diameter a kinetika LK, normálny diameter LP, normálne chlopne; pravá komora (38 mm) a pravá predsieň (50 mm) sú dilatované. Paradoxný pohyb medzikomorového septa, trikuspidálna regurgitácia. Perikardiálny priestor bez tekutiny.



**Obr. 8 Ekg obraz u pacienta so zlyhávajúcim pravým srdcom**

### Otázky a úlohy

- Zapíšte všetky dôležité symptómy a príznaky, ktoré boli u tejto pacientky zistené.
- Vysvetlite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- Prečo došlo u pacientky k paradoxnému pohybu medzikomorového septa?
- O akú diagnózu ide u tejto pacientky?

### **Kazuistika 3** (Autor: Rudolf Špaček, MD, PhD.)

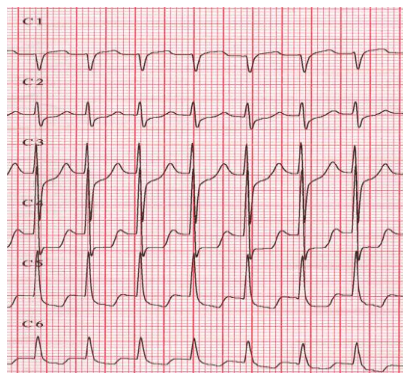
**Terajšie ochorenie** Pacient: muž, 77- ročný penzista po návrate z pravidelnej popoludňajšej prechádzky náhle pocítil, že sa mu ťažko dýcha. O 30 min neskôr začal cítiť silnú únavu a nevoľnosť, profúzne sa potil, musel si sadnúť. Potom, čo si dal pod jazyk nitrát sa mu nakrátko uľavilo. O hodinu neskôr sa mu však dýchania a nevoľnosť znova zhoršili. Zavolať rýchlu zdravotnícku pomoc. V ambulancii lekára zaznamenali EKG, ktoré ukázalo sínusový rytmus, tachykardiu 106/min, ale žiadne ischemické zmeny. Pacient bol presunutý do kardiocentra a prijatý na koronárnu jednotku.

**Predchádzajúce ochorenia:** Od r. 1986 je sledovaný z dôvodu DM, 10 rokov je na diéte a perorálnych antidiabetikách, v posledných 7 rokoch berie inzulín. Od r. 1995 má hypertenziu, neuvádza bolesť na hrudníku súvisiacu s námahou. Keď ide po schodoch na 3. poschodie musí si odpočinúť. Nikdy nebol liečený na akékoľvek kardiovaskulárne ochorenie. Operácie 0; Alergia 0; **Sociálne zvyky:** nefajčiar, príležitostne 1 pivo po jedle, 1 káva denne.

**Lieková anamnéza:** Inzulín HMR 12 –0-0 j s.c., Inzulín Dep 12-0-16 j.s.c., Prestarium 4mg 1-0-0, Plendil 10mg 1-0-0.

**Rodinná anamnéza:** matka mala DM, ako 60-ročná zomrela na infarkt myokardu, otec zomrel v 88. roku svojho života, pacientka nemala deti.

**Fyzikálne vyšetrenie:** pacientka je normostenická, má pokojovú dýchavicu, normálnu náplň jugulárnych vén, vezikulárne dýchanie s inšpiratornými krepitáciami nad oboma bazálnymi pľúcnymi poliami. Činnosť srdca je pravidelná, frekvencia 88/min. Je počuteľný srdcový gallop, hlasitý drsný systolický šelest nad aortou šíriaci sa do karotických artérií, TK 160/100 mmHg.



**Obr. 9 EKG 2 hod po prijatí na KJ:** komorový rytmus, frekvencia srdca – 96/min, jasný pokles ST segment v C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub>, rozšírený QRS komplex.

**Laboratórny nález:** CK 5.6 ukat/l, CK MB 6.4 ukat/l, troponin I 12.4, AST 1,2 ukat/l, ALT 0,80 ukat/l, glykémia 21 mmol/l, urea 9.6mmol/l, kreatinin 180 umol/l, Hb 13.7, ČK 4.2, Le 13,4.

**Echokardiografia:** normálna veľkosť dutín srdca, silná hypokinéza prednej steny a septa, EF 35%, degeneratívne zhrubnutie cípov aortálnej chlopne a redukcia ich separácie v systole, turbulentný prúd krvi vo výtokovej časti LK, bez perikardiálnych efúzií.

**Obr. 10 Urgentná koronárna arteriografia:** je viditeľná kritická stenóza proximálnej časti



ľavej prednej zostupujúcej koronárnej artérie (vľavo), vpravo – po inzercii stentu

**Terapia:** urgentná perkutánná koronárna intervencia s inzerciou stentu s dobrým finálnym výsledkom (0% stenóza).

### Otázky a úlohy

- Identifikujte z kazuistiky všetky dôležité symptómy a príznaky.
- Vysvetlite mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku zistených symptómov a príznakov.
- Porovnajte údaj o zmenách na EKG ihneď po prijatí s EKG zmenami na EKG 2 h po prijatí pacienta do nemocnice. Aké sú možné príčiny uvedených rozdielov?
- Čo znamená informácia o silnej hypokinéze prednej steny a septa srdcových komôr?

## 19. kapitola

### PORUCHY CIRKULÁCIE KRVÍ A LYMFY V DOLNÝCH KONČATINÁCH

Jana Plevková

Artériový systém dolných končatín patrí z hemodynamického hľadiska do tzv. vysokotlakovej časti riečiska. Prúdenie krvi v artériách je podmienené existenciou tlakových gradientov v jednotlivých častiach systému. Energia srdcovej systoly sa mení na **frontálny tlak** (zodpovedá za pohyb krvného prúdu smerom dopredu) a **laterálny tlak** (tlak na stenu cievy). Na ovplyvnení tlaku krvi sa podieľa niekoľko faktorov: srdcový výdaj, periférna cievna rezistencia, objem krvi v organizme, alebo kompartmente, vonkajší tlak na cievy, gravitácia). Okrem tlakových gradientov, ktoré sú vyvolané činnosťou srdca sa na kontinuálnosti prietoku krvi v artériách podieľajú aj elastické vlastnosti ciev počas diastoly, preto je prúdenie krvi v artériách **dvoj, alebo trojfázové**. Pre prietok krvi v artériách platí:

$$Q = \Delta P \cdot \pi \cdot r^4 / 8 \cdot l \cdot \eta$$

kde Q je prietok krvi, P - tlak krvi, r – polomer cievy, l – dĺžka cievy,  $\eta$  - viskozita krvi

Ako vyplýva zo vzorca, prietok krvi v artériách DK je závislý od tlakového gradientu a od polomeru cievy. Ak vychádzame zo skutočnosti, že tlak krvi je relatívne stály, dochádza k zmene prietoku hlavne prostredníctvom zmeny polomeru cievy.

**Baylissova myogénna regulácia** (autoregulácia) zabezpečuje prietok krvi v regionálnej cirkulácii nezávisle od humorálnych či nervových vplyvov. Ďalej sa uplatňuje **humorálna regulácia (metabolická)**, ktorá zabezpečuje rovnováhu medzi metabolickou aktivitou tkanív a pretokom krvi v nich. Tvorba CO<sub>2</sub>, kyslých látok, adenosínu a ďalších metabolických produktov vedie k vzniku vazodilatácie v metabolicky aktívnom tkanive tak, aby bola dodávka kyslíka dostatočná. Okrem toho reagujú cievy dolných končatín aj na humorálne signály ako endotelín, zložky systému RAA, cirkulujúcich katecholamínov – avšak táto regulácia má v porovnaní s metabolickou menší význam. Veľký význam má aj **nervová regulácia prostredníctvom vlákien lumbálneho sympatika**.

## Ochorenia artériového systému na dolných končatinách

Okluzívne ochorenia periférnych artérií postihujú 15-20% populácie nad 70 rokov, pričom prevalencia tohto ochorenia môže byť vyššia ak sa počíta aj s výskytom asymptomatických oklúzií. Zisťovanie pomeru tlaku krvi meraného na ramene a členku (ABI – ankle brachial index) a jeho hodnota menšia ako 0,9 u starších pacientov poukazuje na možnú prítomnosť oklúzie artérií na DK. Najčastejšie ide o aterosklerózu, avšak k cievnej oklúzii môžu viesť aj iné patologické procesy – napríklad zápal, vznik cievnych aneuryziem, či prítomnosť vazospastických ochorení.

### 1) Ateroskleróza

Najčastejšou príčinou okluzívnej choroby artérií na DK je **ateroskleróza**. Postihuje prevažne mužov, a okrem veku a mužského pohlavia je jej vznik a progresia silne asociovaná s fajčením, diabetom, vysokou hladinou homocysteínu, vysokým krvným tlakom, dyslipidémiou, obezitou a všeobecne u osôb s nedostatočne kompenzovanou metabolickou odozvou stresu. Ateroskleróza je generalizovaný proces postihujúci cievnu stenu stredných a veľkých artérií, vedúca k tvorbe lézií cievnej steny s ich následnou reparáciou vo forme **aterosklerotických plátov**. Tieto pláty svojou prítomnosťou zužujú príslušnú artériu a môžu viesť k vzniku hemodynamicky významnej stenózy, prípadne vedú k vzniku trombotických a iných komplikácií a tak limitujú dodávku kyslíka a substrátov do vyživovanej oblasti.

Prítomnosť plátov v cieve zužuje jej lúmen, pričom zo začiatku je tento proces asymptomatický. Postupným narastaním plátov do veľkosti, ktorá limituje lúmen artérie na 25 - 20% z jej pôvodného lúmenu dochádza k vzniku ischemie pri svalovej práci, pretože majoritným odberateľom kyslíka na DK sú pracujúce svaly. Neskôr pri progresii stenózy dochádza k ischemizácii tkaniva aj v pokoji. Akútne komplikácie aterosklerotických plátov sú **ruptúra plátu a vznik trombu v mieste dysrupcie, krvácanie do plátu, rozrušenie plátu a embolizácia** týchto narušených mas smerom na perifériu – akútna, náhle vzniknutá obliterácia artérie vedie k vzniku **akútneho ischemického syndrómu na dolných končatinách**.

### 2) Zápalové ochorenia artérií

Z etiologického hľadiska môže ísť o rôzne typy zápalových procesov od **autoimunitných zápalov** (vaskulitíd a endarteritíd) cez **baktériami vyvolané** (lues) po **idiopatické zápal**

s neznámou etiopatogenézou. Zápal steny artérie ovplyvňuje jej reaktivitu na **vazomotorické podnety**, a negatívne ovplyvní **vlastnosti endotelu**. Tým predisponuje k vzniku vazospazmov trombózy v postihnutej artérii.

Príkladom pre idiopatické zápalové ochorenie cievy je **Buergerova choroba**, čo je neaterosklerotická vaskulitída malých a stredných artérií postihujúca mladých mužov (40 rokov veku). Hoci etiopatogenéza tohto ochorenia nie je presne známa, jeho vznik a progresia je spojená s ťažkým fajčením. Jedinci postihnutí touto chorobou majú hypersenzitívnu reakciu na intradermálne podané komponenty tabaku, zvýšenú celulárnu senzitivitu na kolagén typu I a III, zvýšené sérové hladiny protilátok proti endotelu, narušenú periférnu endotelom – mediovanú vazodilatáciu a zvýšená prevalencia u subjektov s HLA-A9, HLA-A54, and HLA-B5 poukazuje aj na genetickú komponentu ochorenia.

Na základe získaných poznatkov sa predpokladá o že ide o primárne **hypersenzitívnu reakciu** na tabakové komponenty, alebo **autoimunitnú reakciu namierenú proti štruktúram cievnej steny**, primárne poškodených tabakom. Dôkazy o účasti autoimunitnej zložky tohto procesu sú nepriame v podobe priaznivého účinku kortikoidov na priebeh ochorenia, ktoré prebieha v troch štádiách. Zápalovo – spastické, tromboticko – obliteračné a posledné je gangrenózne štádium. Názvy jednotlivých štádií korešpondujú s podstatou mechanizmov podieľajúcich sa na poškodení steny cievy a následnom limitovaní prietoku krvi v oblasti zásobovanej postihnutou artériou. Pacienti s Buergerovou chorobou majú kožné lézie vyvolané ischémiou tkaniva na periférii DK (palec, päta), zriedkavo aj klaudikačné ťažkosti.

### 3) Aneuryzmy artérií

Aneuryzma je definovaná ako lokalizovaná dilatácia (vydutie) cievnej steny, ktorá ovplyvňuje hemodynamiku v cieve a tým aj dodávku kyslíka a substrátov v oblasti, ktoré sú artériou vyživované. Ak je vydutie tvorené všetkými tromi vrstvami cievnej steny ide o tzv. **pravú aneuryzmu**, ak je jej stena tvorená len jednou vrstvou (napríklad adventíciou) ide o **nepravú aneuryzmu**. Ak aneuryzma v cievnej stene vznikla, má podľa Laplaceovho zákona tendenciu sa zväčšovať. Aneuryzmy môžu byť vrodené, alebo získané. Príčinou **vrodených** aneuryziem je menejcennosť cievnej steny artérií, ktoré sa patologicky vydujú. Príčiny **získaných** aneuryziem sú lokalizované, alebo generalizované patologické procesy v cievnej stene vznikajúce na podklade degeneratívnych zmien, zápalov či toxických vplyvov na cievnu stenu.



Príkladom **nepravej aneuryzmy** je tzv. **disekujúca aneuryzma**, kde dochádza k mechanickému narušeniu intimy a medie, a krv sa dostáva z cievneho lúmen cez dve poškodené vrstvy pod adventíciu, kde sa hromadí. Vzniká hematóm pod adventíciou postihnutej cievy. Rizikom takejto aneuryzmy je jej **progresívne zväčšovanie, vznik ischémie distálne od disekcie** a najväčšie je riziko jej **akútnej ruptúry** s rozvojom vážnych hemodynamických dôsledkov. Najčastejšou príčinou disekujúcich aneuryziem na artériách dolných končatín je **trauma**.

Lokalizovaná výduť cievy vedie k zmene hemodynamických pomerov a síce k poklesu tlaku krvi a tým aj prietoku krvi distálne od aneuryzmy, narušeniu laminárneho prúdenia so vznikom recirkulácie krvi v mieste aneuryzmy, vzniku trombózy v aneuryzme a jej ďalších možných komplikácií (embolizácia).

#### 4) Vazospastické ochorenia

Poškodenie cievnej steny môže ovplyvniť jej reaktivitu na vazomotorické podnety s tendenciou k vzniku neprimerane silnej a dlhotrvajúcej vazokonstrikcie na chladový a emočný podnet. Príkladom takýchto ochorení sú Raynaudova choroba a Raynaudov syndróm. Hoci ich klinická manifestácia je rovnaká, pri **Raynaudovom syndróme** ide o sekundárnu vazospastickú poruchu artérií, ktoré sú postihnuté **zápalom** (kolagenózy, vaskulitídy), **toxickými vplyvmi** (ergotizmus), alebo **mechanickým podnetom** (vibrácie). Postihuje rovnako mužov aj ženy, symptómy bývajú aj monolaterálne, typicky vyvolané chladom a emočným podnetom.

**Raynaudova choroba** je idiopatická vazospastická porucha, ktorá postihuje mladé ženy, bez dokázania inej príčiny vzniku vazospasmov. Symptómy sú obyčajne symetrické. Príčina takejto zvýšenej reaktivity nie je presne známa, avšak u pacientok trpiacich touto chorobou sa zistila hypertrofia svaloviny v oblasti prekapilárnych sfinkterov, ktoré regulujú prietok krvi mikrocirkuláciou. Hypertrofia hladkých svalov a aj zvýšená senzitivita na vazoaktívne podnety je zodpovedná za vznik neprimeranej reakcie na chlad a emočný stres. Vzniká vazospazmus s typickým rozvojom **trojfázových kožných zmien** sledujúcich reakcie ciev. V prvej fáze dochádza k neprimeranej vazokonstrikcii – preto periférne časti končatín **úplne zblednú**. Ďalej dochádza k odčerpaniu kyslíka z hemoglobínu, ktorý bol v čase vazokonstrikcie prítomný v tkanive a stúpa hladina redukovaného hemoglobínu lokálne nad 50 g/l, čím sa farba prstov mení na **cyanotickú**. Následne sa v tkanive hromadia produkty anaeróbneho metabolizmu, ktoré

majú vazodilatačný účinok. Tieto humorálne faktory vyvolávajú pasívnu vazodilatáciu, čím dochádza k **začervenaniu**.

### Akútny ischemický syndróm dolných končatín

**Embolizácia periférnej artérie, trauma, trombóza** a jej komplikácie vedú v náhle mu vzniku uzáveru cievy, čím dochádza k zníženiu až zastaveniu dodávky kyslíka a substrátov do príslušnej oblasti. **Zdrojom embolov** sú ochorenia **ľavého srdca** (problémy na mitrálnom ústí so vznikom trombózy v ušku ľavej predsene, infarkt myokardu, dilatačná kardiomyopatia a patologické procesy ovplyvňujúce intrakardiálnu hemodynamiku. Vzácné môže dochádzať k **paradoxnej embolizácii** (pri otvorenom formane ovale) pri trombóze hlbokých žíl na DK).

Ako je to so vznikom trombózy v artériách? **V zdravej artérii nikdy trombóza nevzniká !!!** Ani v prípade zvýšenia koncentrácie koagulačných faktorov – vtedy by skôr došlo k vzniku trombózy v žilách, kde je prietok krvi pomalší. Trombóza vzniká iba v artérii, ktorá je primárne poškodená patologickým procesom pri súčasne zvýšenej pohotovosti k tvorbe trombov na lokálnej úrovni, či systémovej úrovni.

Symptómy a znaky akútnej ischémie sa rozvíjajú prakticky okamžite. **Bolesť je krutá**, vzniká aktiváciou nociceptívnych zakončení senzitívnych na humorálne signály – (nociceptívne zakončenia v tomto prípade reagujú na kyselinu, extracelulárnu hyperkalémiu, či adenosín). Ďalej sa rozvíjajú farebné zmeny na koži v postihnutej oblasti – **končatina je distálne od uzáveru bledá a studená, vyvíja sa teplotný gradient** na končatine nad a pod oklúziou, **náplň povrchových žíl je znížená. Obvod končatiny je znížený**. Pri fyzikálnom vyšetrení **chýbajú pulzácie periférnych artérií** distálne od uzáveru. Na končatine nie sú prítomné trofické zmeny.

### Chronický ischemický syndróm dolných končatín

Postupné zužovanie lúmenu periférnych artérií na dolných končatinách narastaním aterosklerotických plátov sa nemusí prejavíť od začiatku vzniku patologického procesu – hovoríme o tzv. **funkčnej oklúzii**. V tomto prípade je pacient v pokoji asymptomatický, má už znížený ABI a bolesti sa objavujú len pri fyzickej námahe. Ak stenóza dosiahne tzv. hemodynamickú významnosť, hovoríme o **kritickej oklúzii** - obliterovaných 75-80% lúmenu cievy a pacient má bolesti aj v pokoji.



Výhodou pri pomalom zužovaní artérie je aj postupné zvyšovanie tlaku pred stenózou, čím sa vytvára tlakový gradient potrebný na otvorenie „**kolaterálnej**“ **cirkulácie**. Táto v prípade hemodynamicky závažnej stenózy môže zásobovať príslušnú oblasť. Prítomnosť kolaterál znižuje rozsah ischemického poškodenia.

Výhodou postupného narastania plátov a postupnej ischemizácie tkaniva je aj jeho adaptácia, podobná myokardiálnemu ischemickému „preconditioningu“. Dôsledkom týchto zmien je, že svalstvo je menej citlivé na nedostatok kyslíka a substrátov v porovnaní s pacientom u ktorého vzniká akútny ischemický syndróm bez predchádzajúcej adaptácie.

Najprv sa objavuje **ischemická bolesť pri fyzickej námahe – pri chôdzi** – pretože majoritným tkanivom závislým na dodávke kyslíka sú priečne pruhované svaly. Bolesť sa typicky objavuje pri definovanej fyzickej záťaži (určuje sa v metroch, ktoré pacient prejde bez bolesti). Prítomnosť bolestí závislých na chôdzi sa nazýva bolestivé krívanie – **claudicatio intermittens**. Klaudikácie sa objavujú v oblasti lýtkového svalstva, stehnového, prípadne gluteálneho svalstva na základe lokalizácie stenózy.

Neskôr sa objavuje **bolesť aj v pokoji**, a v prípade že je končatina zodvihnutá nad podložku, lebo v tomto prípade musí krv prekonávať nielen zvýšený odpor stenotickej artérie, ale aj pôsobenie gravitácie. Pri elevácii končatiny sa taktiež vyvíjajú **posturálne zmeny zafarbenia kože**, ktoré sa v minulosti používali ako diagnostická metóda (súčasť tzv. Rashofovho testu). Pri tomto teste končatina so stenotickou artériou po elevácii a vykonávaní dorzálnnej a plantárnej flexie **zbledne a objaví sa bolesť**, po spustení dolu z vyšetrovacieho lôžka sa objaví **reaktívna hyperémia**. V dôsledku hypoxie nervového systému dochádza k vzniku **parestézií** - (tŕpnutie, mravčenie končatiny). V závislosti od dĺžky trvania ischemie a jej závažnosti sa objavujú na končatine **trofické zmeny** – atrofia svalstva, kože a podkožia, zmeny kožných adnex a podobne. Končatina je distálne od uzáveru **studená a nie je možné nahmatať pulzácie** na obliterovaných tepnách. Najzávažnejším dôsledkom je vznik **nekrózy** (suchá prípadne vlhká gangréna periférnych častí končatín).

### **Poruchy cirkulácie krvi v žilách dolných končatín**

Žily na DK patria k nízkotlakovej a kapacitnej časti krvného obehu, nízky tlak v systéme je dosiahnutý štruktúrou žilovej steny, ktorá je ľahko distenzibilná čo umožňuje obsiahnuť pomerne veľký objem bez podstatnejšieho zvýšenia tlaku. Problémom pre návrat žilovej krvi

z DK do pravého srdca je prekonávanie hydrostatického tlaku krvného stĺpca. Návrat žilovej krvi z dolných končatín je podporovaný viacerými mechanizmami ktoré zabezpečujú optimálny odtok krvi, bez vzostupu tlaku a bez narušenia Starlingovej rovnováhy v mikrocirkulácii DK.

Systém žíl na DK je tvorený tromi typmi žíl a to sú **hlboké žily** (prebiehajúce v hĺbke pomedzi svalstvo, na predkolení sú vždy zdvojené), **povrchové žily** (prebiehajúce v podkoží) a nakoniec **perforujúce žily** (transfasciálne spojky, spájajúce povrchový a hlboký žilový systém. **Povrchový systém je nízkotlakový**, a odvádza približne 10-15% krvi z podkožných štruktúr, hlboký systém je vysokotlakový a prúdi nim približne 90-85% krvi. Oba systémy majú chlopne, ktoré zabráňujú retrográdnemu toku krvi a usmerňujú prúdenie krvi smerom k srdcu. Chlopne sa nachádzajú aj v perforátoroch a za fyziologických okolností nedovolia, aby krv z hlbokého systému prenikala do povrchových žíl, ktorých štruktúra nie je prispôsobená vysokému tlaku, a mohlo by dôjsť k ich dilatácii.

Fyziologicky prúdi krv **vždy z povrchových žíl do hlbokých** (nasáva sa cez perforátory a priteká sem z hlbokých štruktúr lýtk a stehna). Pri svalovej kontrakcii sa príslušná etáž žíl stlačí svalstvom a tým sa krv dostáva na vyššiu etáž. Jej spätnému návratu bránia **správne fungujúce chlopne**. Tým sa hlboký systém vyprázdni centrálnym smerom, poklesne v ňom tlak a opäť sa celý proces opakuje. Ide o nasávanie krvi do hlbokých žíl a jej vytlačenie na vyššiu etáž.

### **Ochorenia hlbokého žilového systému na dolných končatinách - trombóza hlbokých žíl**

Trombóza hlbokých žíl (THŽ) na dolných končatinách je patologický proces, pri ktorom dochádza k **intravitálnemu zrážaniu krvi v žilách a následne uzáveru žily krvnou zrazeninou – trombom**, ktorý nie je pevne fixovaný k stene žily a môže viesť k vzniku pľúcnej embolizácie. Okrem tejto akútnej komplikácie je tu riziko vzniku posttrombotického syndrómu a narušenia mechanizmov zabezpečujúcich návrat žilovej krvi z DK, ku ktorému dochádza po rekanalizácii trombotického uzáveru.

### **Etiológia a patogenéza**

Najdôležitejším mechanizmom, ktorý sa podieľa na vzniku THŽ je narušenie rovnováhy medzi tromi faktormi, ktoré za fyziologických okolností zabráňujú intravitálnemu zrážaniu krvi

a sú známe ako **Virchovov trias**. Ide o intaktnú cievnu stenu, kontinuálny tok krvi, rovnováhu v produkcii prokoagulačných a antikoagulačných faktorov.

THŽ je ochorením multifaktoriálnym a pri narušení Virchovovej triády sa môžu uplatniť viaceré etiologické činitele, ktoré sa často kombinujú. Tieto činitele môžu byť **vrodené** alebo **získané** a ďalej môžu byť rozdelené na **mechanické, hormonálne alebo hemodynamické**. Z klinických štúdií vyplýva, že THŽ najčastejšie vzniká pri aktivácii koagulácie, pri porušení fibrinolýzy a pri kongescii žilového systému DK so spomalením odtoku krvi.

<b>Žilová kongescia, poranenie žilovej steny, sekundárne hyperkoagulačné stavy</b>	<b>Poruchy s nadmernou krvnou zrážanlivosťou</b>
imobilizácia, ochrnutie trauma (vrátane chirurgickej) malignity (hl. adenokarcinómy) tromboembólia v predchorobí chronická žilná insuficiencia kongestívne zlyhanie srdca vysoký vek a s ním spojené komorbidity dehydratácia obezita tehotenstvo a antikoncepcia obsahujúca estrogény stav po splenektómii	nedostatok antitrombínu III, proteínu C alebo proteínu S rezistencia k aktivovanému proteínu C (faktor V Leiden) hyperhomocystínémia trombocytémia heparínom indukovaná trombocytopénia antifosfolipidové protilátky zvýšenie aktivity inhibítora aktivátora plazminogénu (PAI) (prítomnosť HLA-Cw4, DR5,DQw3)

Pri narušení Virchovovej triády dochádza k procesu intravitálneho zrážania krvi. Proces THŽ začína zvyčajne v miestach chlopní, pretože vyčnievajú do lúmenu žily a sú optimálnym miestom pre prvú depozíciu vlákien fibrínu. **Postupne ukladanie nových vlákien narastá fibrínová sieť a spolu s hromadením trombocytov do fibrínovej siete sa organizuje trombus.** Trombus predstavuje formu obštrukcie, ktorá zhoršuje alebo blokuje venózný návrat cez postihnutého hlboké žily. Vzhľadom k tomu, že stena postihnutej žily nie je primárne postihnutá zápalom, trombus nie je pevne fixovaný k cievnej stene, nastáva riziko embolizácie do pľúcneho riečiska. **Akútna pľúcna embolizácia je najnebezpečnejšia akútna komplikácia hlbokkej žilovej trombózy.**

Prietok krvi v centrálnom smere cez postihnutú žilu je sťažený alebo úplne zablokovaný trombom. Súčasne so vznikom trombózy sa aktivujú procesy fibrinolýzy, ktoré sú primárne

namierené na dezobliteráciu postihnutého úseku – začína sa proces rekanalizácie. Tento proces je na jednej strane priaznivý, pretože **obnovuje priechodnosť** žily, avšak lokálne vysoká koncentrácia fibrinolytických enzýmov a aktivácia procesov reparácie má negatívny účinok na žilové chlopne a vedie k ich poškodeniu (deštrukcia alebo fibrotizácia chlopní). Počas rekanalizácie a následne po ňom sa naruší hemodynamika v tejto oblasti, pretože svalová pumpa pôsobiaca na žily vypudzuje krv v troch smeroch: centrálne k srdcu cez čiastočne rekanalizované žily, cez anastomózy do susednej hlbokkej žily (na predkolení), cez perforátory, ktorých chlopne sú zničené, do povrchového systému.

Pri svalovej relaxácii, krv z povrchových žíl sa vlieva len čiastočne do hlbokých žíl, a dochádza k **akútnemu vyrovnaní tlaku v oboch systémoch**. Krv sa hromadí v povrchových žilách, čo spôsobuje trvalú hypertenziu v povrchovej systéme a rekanalizovanej časti hlbokého žilového systému. Ak sú zničené aj chlopne v hlbokých žilách, krv vytlačená svalovou pumpou na vyššiu etáž regurgituje pri relaxácii svalstva naspäť. Výsledkom je trvalé zvýšenie tlaku v hlbokom aj povrchovom žilovom systéme a retrográdna venózna kongescia. Zvýšenie tlaku sa prenáša aj na mikrocirkuláciu a dochádza k narušeniu Starlingovej rovnováhy s tendenciou k vzniku edému, poškodeniu endotelu stagnačnou hypoxiou a prekročeniu kapacity lymfatického systému pre transport nadbytočných tekutín.

### **Mechanizmus vzniku symptómov a znakov hlbokkej žilovej trombózy**

Klinický priebeh ochorenia závisí od viacerých faktorov, avšak rozhodujúcim je lokalizácia a závažnosť žilovej trombózy. Môže sa stať, že trombóza hlbokých žíl prebieha úplne **asymptomaticky**, prípadne len s **miernym opuchom lýtk a bolesťami v lýtkovom svalstve** (v prípade, že ide o lokalizáciu na predkolení, kde sú žily zdvojené, trombóza jednej z nich nemusí viesť k závažnému narušeniu odtoku krvi z tejto oblasti). Ak dochádza k vzniku trombózy nad úrovňou kolena, kde je spravidla **len jedna hlboká žila**, dochádza pri jej trombóze k závažnému narušeniu odtoku žilovej krvi a rozvoju dramatického klinického obrazu. Symptómy a znaky sú nielen lokálne, na postihnutej končatine, ale objavujú sa aj celkové symptómy a znaky poukazujúce na závažný klinický priebeh.

**opuch končatiny** – vzniká v dôsledku narušenia Starlingovej rovnováhy v kapilárach z dôvodu zvýšenia hydrostatického tlaku na žilovom konci kapilár, dochádza k prestupu tekutín z kapilár do interstícia, súčasne je prekročená kapacita lymfatickej drenáže

**pocit napätia kože a ťažkej končatiny** – vyplýva z aktivácie mechanosenzitívnych nervových zakončení v koži a podkoží intenzívnou žilovou kongesciou a opuchom

**farebné zmeny na končatine** – phlegmasia alba dolens (bledá končatina), phlegmasia coerulea dolens – (cyanotická končatina) vznikajú v dôsledku reflexného vplyvu na artériové prekrvenie, ktoré sa môže pri masívnej žilovej trombóze reflexne znížiť a dochádza k zblednutiu končatiny a následne, keď stúpne hladina redukovaného hemoglobínu nad 50 g/l sa zmení farba končatiny na cyanotickú, **končatina je teplá, koža napätá, obvod končatiny je zvýšený a je prítomná zvýšená náplň povrchových žíl, niekedy nie je hmatný artériový pulz – pre opuch tkaniva.**

Z celkových prejavov sa u pacienta vyskytuje úzkosť, tachykardia, tachypnoe a horúčka, ako prejavy systémovej zápalovej reakcie organizmu. Je potrebné uviesť, že **aj procesy ako je trombóza môžu vyvolať SIRS, pretože látky uvoľnené z aktivovaných trombocytov majú silný prozápalový potenciál a majú aj signálnu úlohu pre organizmus.**

## Patologická fyziológia ochorení povrchového žilového systému

### Kŕčové žily

Kŕčové žily (varixy) sú vretenovité, alebo vakovité rozšírenia žíl v povrchovom systéme, spojené s **nedovieravosťou ich chlopní**, pričom nejde iba o kozmetický defekt, ale závažné narušenie mechanizmov napomáhajúcich návratu žilovej krvi z DK. Ochorenie je rozšírené v krajinách s „ekonomicky vyspelým- západným životným štýlom“

Podľa mechanizmu vzniku a príčin rozšírení povrchových žíl je možné rozlíšiť dve formy ochorenia a to **primárne a sekundárne varixy**. **Sekundárne varixy**, tak ako už bolo vysvetlené vznikajú ako následok trombózy hlbokého systému. Pri rekanalizácii postihnutého úseku dochádza aj k postihnutiu chlopní v spojovacích žilách, čím dochádza ku komunikácii vysokotlakového systému hlbokých žíl a nízkotlakového povrchového systému. Povrchové žily nie sú štrukturálne prispôsobené na vysoký tlak a dilatujú. Dilatácia žily spôsobí, že chlopňa, ktorá ich uzatvára sa stáva relatívne insuficientnou.

**Primárne varixy** sú ochorením multifaktoriálnym, ktorého etio – patogenéza nie je presne známa. Na základe epidemiologických štúdií a viazanosti na familiárny výskyt sa predpokladá genetická predispozícia (gény kódujúce syntézu komponentov žilovej steny – strata elastických vlastností) a vplyv epigenetických faktorov. Ako epigenetické faktory sa uplatňujú **obezita, opakované gravidity, sedavé zamestnanie, zamestnanie kde sa dlho stojí bez**

**použitia svalovej pumpy, nosenie pančúch so silnou gumou na stehne a podobne.** Ak sa žila rozšíri natol'ko, že chlopňa nie je dostatočne veľká aby funkčne uzatvorila jej lúmen, dochádza k narušeniu odtoku krvi povrchovým systémom a vzostupu tlaku v povrchových žilách.

### **Tromboflebitída**

Tromboflebitída je zápalové ochorenie postihujúce povrchové žily. Pri tomto ochorení, je zápal primárnym patologickým procesom, a trombóza vzniká sekundárne, ako následok zápalového poškodenia endotelu. Trombus pomerne pevne adheruje na cievnu stenu a jeho odlúčenie a embolizácia sú prakticky nemožné. Okrem toho, anatomické vyústenie sapheny do femorálnej žily (sifón) zabráni tomu, aby väčšie tromby prenikli z povrchového systému do hlbokého a mohli tak vyvolať embolizáciu do pľúcnice. Z tohto pohľadu je tromboflebitída povrchových žíl nie závažným ochorením.

**Príčinou** zápalu povrchovej žily je **mechanické či chemické poškodenie** (trauma, injekcia) **mikrobiálne postihnutie** (kanylová infekcia), alebo aj lokálne v podkoží a na koži prebiehajúce zápalové procesy. Poškodenie endotelu vyvolá aktiváciu koagulačnej kaskády pri odhalení subendotelových štruktúr a kombinujúce sa procesy – **zápal a trombóza** sú zodpovedné za vznik symptómov a znakov tohto ochorenia.

Špecifickým typom tromboflebitídy sú migrujúce tromboflebitídy postihujúce krátke úseky povrchových žíl ktoré sa striedajú s intaktnými úsekmi. Takéto migrujúce zápaly sa vyskytujú ako sprievodné – sekundárne nálezy pri iných ochoreniach ako je napríklad Bürgerova choroba, nádorových ochorení ako prejav paraneoplastického syndrómu, alebo systémových autoimunitných ochorení spojiva. **Symptómy a znaky** vyplývajú z lokalizácie a závažnosti, pričom ide o lokálne znaky zápalu – calor, dolor, tumor, rubor a funcio laesa. Postihnutá žila je začervenaná, rovnako aj jej okolie, opuchnutá, na pohmat tuhá a bolestivá. Ak sa zápal šíri ascendentne, môže sa cez saphenofemorálne spojenie propagovať aj do hlbokého žilového systému.

### **Chronická venózna insuficiencia**

Chronická venózna insuficiencia (CHVI) zahŕňa všetky patologické procesy, pri ktorých vzniká **trvalá hypertenzia v povrchovom žilovom systéme pri nedostatočnom odtoku žilovej krvi z dolných končatín.**

Vzniká pri rozšírení povrchového systému (varixoch), insuficiencii perforujúcich žíl a poškodení chlopní v hlbokom systéme (najčastejšie ako následok rekanalizácie HŽT). Niektoré literárne zdroje klasifikujú CHVI na primárnu, pri ktorej je hlboký systém neporušený a sekundárnu, ktorá sa označuje aj ako posttrombotický syndróm – teda je to CHVI s porušeným hlbokým systémom.

Mechanizmy, ktoré sa podieľajú na patogenéze CHVI sú komplexné. V prvom rade je to **zvýšenie tlaku v povrchovom systéme**. Zvýšenie hydrostatického tlaku v povrchových žilách sa prenáša na kapiláry, kde dochádza k narušeniu Starlingovej rovnováhy, a prevažujúcim procesom je prestup tekutín z kapilár v prípade, že hydrostatický tlak prevýšil tlak onkotický. Zo začiatku sa edém nemusí klinicky prejaviť, pretože nadbytočná tekutina sa odstráni z tkaniva lymfatickým systémom. Ak je už kapacita **lymfatického systému nedostatočná**, vzniká edém. Zhoršenie odtoku žilovej krvi vedie k hypoxickému poškodeniu endotelu a tým aj zvýšeniu permeability cievnej steny, čo prispieva k progresii edémov.

Okrem toho sa pri zvýšenej permeabilite cievnej steny dostávajú z ciev formované krvné elementy, ako napríklad erytrocyty. Ich lýzou v podkoží a následným uvoľnením hemoglobínu a jeho biochemickou premenou na **hemosiderín** vznikajú na koži u pacientov s CHVI hrdzavo – hnedé pigmentové flaky.

V podkoží sa aktivuje proces **fibrózy** ako reakcia tkaniva na pokles pH a hromadenie metabolických produktov. Fibrotizujúce procesy vedú k zhrubnutiu podkožia. Častým nálezom sú aj trofické zmeny, ktorých najzávažnejším prejavom je ulcus cruris, predkolenný vred. Príčinou trofických zmien je problém v dodávke kyslíka - **difúzna hypoxia**. Pre edém a fibrózu interstícia sa zhoršujú podmienky pre difúziu kyslíka.

U pacientov s CHVI ku klinickému obrazu prispieva aj bolesť – **venózna klaudikácia**. Na rozdiel od porúch artériového prekrvenia nevzniká počas fyzickej námahy, ale po jej ukončení. Počas chôdza sa žilová krv aspoň čiastočne dostáva centrálnym smerom pomocou svalovej pumpy. Po ukončení činnosti sa zhoršený žilový návrat prejaví ako pocit ťažkej končatiny, napätie kože až bolesti z dôvodu venózne kongescie a dráždenia nociceptorov.

### **Porucha cirkulácie lymfy**

Lymfa vzniká v tkanive ako dôsledok nedokonalnej rovnováhy v Starlingových silách, ktoré regulujú prestup tekutiny z a do kapiláry, vždy prevažuje filtrácia. Tekutina, ktorá sa



nevracia späť do cievneho riečiska je zdrojom lymfy a je odvádzaná z príslušnej oblasti činnosťou lymfatických kapilár. Porušenie drenáže lymfy z končatín vedie k jej hromadeniu v interstíciu so vznikom **lymfedému**. Ide o **nebolestivý edém**, pričom edémová tekutina obsahuje vyššie množstvo bielkovín.

Príčina lymfedému môže byť vrodená, alebo získaná. Pri **vrodenej** ide o zriedkavé genetické ochorenia spojené hypopláziou lymfatických ciev na dolných končatinách (napr. syndróm None – Milroy). Lymfedém je obojstranný, progresívny a vedie k deformáciám končatín. Príčinou **získaných** lymfedémov je obliterácia lymfatických kapilár, alebo uzlín tumorom, striktúrami, parazitmi, tlakom z okolia. V tomto prípade býva lymfedém jednostranný podľa lokalizácie postihnutia.

Podľa mechanizmu vzniku môže ísť o **statický, alebo dynamický lymfedém**. Pri statickom lymfedéme je množstvo vyprodukovanej lymfy rovnaké, pri zníženej transportnej kapacite lymfatického systému (z dôvodu obliterácia). Dynamický lymfedém je spôsobený nadprodukciou lymfy. Transportné možnosti sú v tomto prípade nezmenené. K nadmernej tvorbe lymfy dochádza napríklad pri zápaloch z dôvodu zvýšenia epitelovej priepustnosti, alebo pri zhoršení odtoku venóznej krvi a zvýšení tlaku na venóznom konci kapiláry.

Lymfedém je progresívne sa zhoršujúci chronický proces. Prítomnosť edémovej tekutiny s množstvom bielkovín vedie k reakcii interstícia v podobe **zápalu a fibrotizácie**. Následky prítomnosti edémovej tekutiny a fibrózy v interstíciu sú **difúzna hypoxia, ďalšia kompresia lymfatických kapilár a zhoršenie, až zastavenie odtoku lymfy**.

Hromadenie lymfy a fibrotizácia vedie k **deformácii končatiny**, často do bizarných tvarov, na koži predkolení sa tvoria **mokvajúce pľuzgiere**, v podkoží a koži prebiehajú **chronické zápalové procesy s akútnymi exacerbáciami**. Následne sa objavuje **hyperkeratóza a papilomatóza kože**.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

65 ročný pacient prijatý na 1. Internú kliniku v Prahe, pre plánovanú PTA, kvôli limitujúcim klaudikáciám na ľavej dolnej končatine (ICHDK IIb podľa Fontain-a), pravá dolná končatina už po PTA na a.femoralis superficialis a a. tibialis anterior (2012). Pacient je liečený na



hypertenziu (od roku 1963), dyslipidémiu, ischemickú chorobu srdca- stav po IM a PCI (r.1994), je diabetik 2.typu na kombinovanej inzulinoterapii a perorálnych antidiabetikách (od roku 1993). Pacient udáva prítomnosť limitujúcej bolesti v ľavej dolnej končatine, cca. po 300-400 metroch chôdze. Prítomnosť bolesti v kľude neguje.

### **Objektívny nález**

Výška: 172 cm, Váha: 98 kg, TK: 140/90 mmHg, f.s. 73/min, t.t. 36,5°C, f.d. 16/min

Pacient orientovaný v čase, priestore. Poloha aktívna a postoj vzpriamený. Habitus hyperstenický. Náplň jugulárnych vén nezväčšená, pulzácia karotíd symetrická. Dýchanie vezikulárne, akcia srdca pravidelná, ozvy ohraničené. DKK: Akrálne časti sú chladné so známkami ischemie - atrofia kože, znížené ochlpenie, pričom príznaky dominujú na ľavej končatine. Pulzácie: LDK - hmatné len na a. femoralis, PDK- pulz hmatáme na a.femoralis, a. poplitea, a. tibialis posterior a a. dorsalis pedis.

### **Laboratórne výsledky**

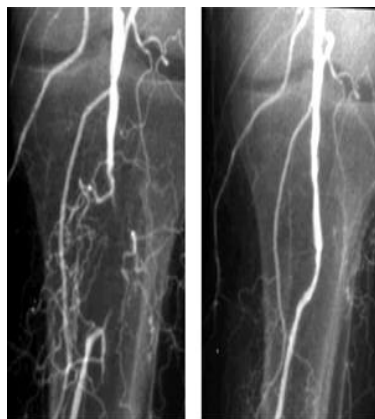
GLU: 4,6 mmol/l, UREA: 11,2 mmol/l; KRE: 125  $\mu$ mol/l; GMT: 0,89; Bi-celkový: 10,9 ALT: 0,43, ALP: 1,28; AST: 0,39; GGT: 0,15; CB 65,5; CRP: 4,1; Na<sup>+</sup>: 141, K<sup>+</sup>: 4,6; Cl<sup>-</sup>: 103 mmol/l P\_APTT: 28,8; P\_Quick: 0,94

### **Ultrasonografický nález (02.05:2013)**

Pravostranná AFS je priechodná s početnými aterosklerotickými plátmí. V Hunterovom kanále je prítomná malá aneurysma, veľkosti 1,2cm, bez trombotických vegetácií. A.poplitea priechodná, rýchlosť toku je 105 cm/s.V ľavej AFS verifikovaná prítomnosť kalcifikovaných plátov. AFS je v celom rozsahu difúzne postihnutá s viacpočetnými hemodynamicky významnými stenózami. Najvýznamnejšie je postihnutie v Hunterovom kanále. A.poplitea priechodná, rýchlosť toku 112cm/s.

### **CT angiografia (03.05.2013)**

Prítomné významné stenózy v distálnej časti AFS l.sin v dĺžke 6 cm a v mieste odstupe a.tibialis anterior l.sin. Kolaterály vyvinuté minimálne.



**Obr. 1 Oštrukcia artérií D1  
DK s kolaterálami**

### Otázky a úlohy

1. Aké rizikové faktory pre vznik obliterujúcej aterosklerózy dolných končatín má daný pacient?
2. Ktoré symptómy a príznaky zistené u pacienta svedčia o nedostatočnom cievnom zásobení DK?
3. Aký je mechanizmus vzniku ischemickej bolesti v dolných končatinách?
4. Je prítomnosť kolaterál u pacientov s obliterujúcou ASO DK výhodou, alebo nevýhodou? Vysvetlite.

### Kazuistika 2

29-ročná žena bola odoslaná do nemocnice kvôli progredujúcemu opuchu dolných končatín počas posledných 2 týždňov, akútnemu nástupu dyspnoe (1 hod) a presynkope. Pacientka má v anamnéze 5 rokov hypotyreoidizmus a denne užíva Synthroid (0,1 mg). Pred rokom mala spontánny potrat v 12 týždni gravidity. Inak v anamnéze nemala nič významné a neužívala žiadne iné lieky v čase prijatia do nemocnice.

Počas vyšetrenia obe predkolenia vykazovali známky opuchu a venózne kongescie, obzvlášť ľavé predkolenie. Hmotnosť: 87,6 kg, Výška: 167 cm, Krvný tlak: 110/80 mmHg, Pulz: 130/min, pravidelný Dychová frekvencia: 24/min

### Laboratórne vyšetrenia a špeciálne testy

#### Astrup

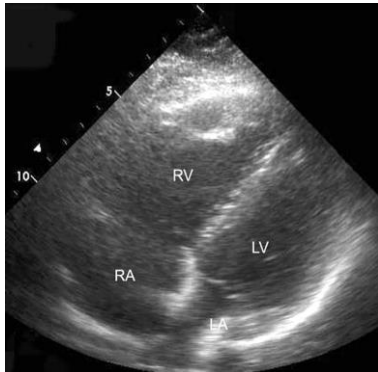
pH 7,73 PaCO<sub>2</sub> 4,11 kPa, PaO<sub>2</sub> 7,53 kPa, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 20,0 mmol/l, sat O<sub>2</sub> 90,6%

**Koagulácia:** PTČ a APTČ, prot C v norme, Hodnoty fibrín/fibrinogén degradačných produktov a D-dimérov boli 54,6 µg/ml a 6,7 mg/L a koncentrácia nátriuretického peptidu typu B (BNP) bola 354,5 pg/ml. Sérový titer antikardiolipínových protilátok IgG a IgM bol v norme. Antinukleárne protilátky a protilátky proti cytoplazme neutrofilov (ANCA) vyšli negatívne. Neboli nájdené žiadne mutácie faktora V Leiden alebo protrombínu G20210A. Bol zistený deficit antitrombínu III (18,0 mg/dl) a aktivity proteínu S (33%).

## RTG hrudníka a ECHO

Röntgen hrudníka ukázal mierne zväčšenie hilov. 2D echokardiogram ukázal normálnu systolickú funkciu ľavej komory, veľkosť s dilatovaným pravým srdcom, narušenú systolickú funkciu pravej komory a odhadovaný tlak v a. pulmonalis 55 mmHg.

**Obr. 2**

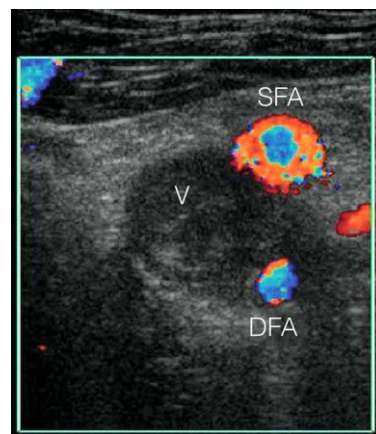
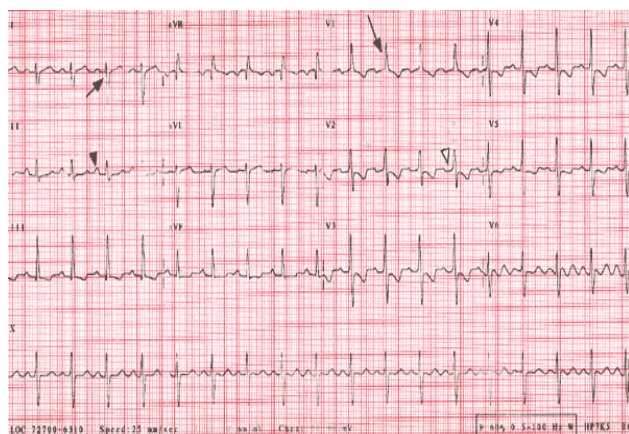


Dilatovaná, hypokinetická pravá komora, zvýšený pomer PK/LK spôsobený vyklenutím medzikomorového septa do LK (A). Dva týždne po trombolytickej terapii nastalo výrazne zlepšenie funkcie pravej komory a zmenšenie jej veľkosti (B)

## SONO hlbokých žíl DK

Ultrasonografia venózneho systému ukázala trombózu žíl ľavého predkolenia, trombózu proximálnych žíl a nekomprimovateľné vv. tibiales posteriores. V – obturovaná žila, SFA – a. femoralis superficialis, DFA – a. profunda femoris

Sínusová tachykardia s posunom elektrickej osi doprava, vysoká voltáž P vlny v II. zvide, ako aj invertované a bifázické vlny T vo zvodoch pravého prekordia a bifázická vlna P vo V1-V3 demonštrujú akútne problémy v pravej komore



**Obr. 3**

### Otázky a úlohy

1. Na základe symptómov a znakov, laboratórnych a pomocných vyšetrení uvažujte aký patologický proces prebieha u pacientky
2. Analyzujte, ktoré mechanizmy môžu v tehotenstve ovplyvňovať cirkuláciu krvi v žilách dolných končatín
3. Analyzujte výsledky koagulačných testov, ktoré z uvedených sa podieľajú na hyperkoagulačnom stave?
4. Vysvetlite mechanizmy vedúce k zmene hodnôt krvných plynov. Ktoré poruchy ventilačno –perfúzných pomerov sa podieľajú na ich vzniku?

## 20. kapitola

### HYPOXIE

Miloš Tatár

Prevažná časť kyslíka prijatého do organizmu sa spotrebuje na získavanie energie z rôznych substrátov prijímaných v potrave. Oxidácia substrátov prebieha v organizme postupne, pričom dôležitú úlohu majú rôzne dehydrogenázy odoberajúce substrátom vodík. Elektróny získané z Krebsovho cyklu sa postupne prenášajú vnútornou mitochondriálnou membránou v tzv. respiračnom reťazci až na molekulárny kyslík, ktorý sa nakoniec redukuje na vodu. Časť energie uvoľnená oxidoredukčnými procesmi sa zachytáva vo forme makroergických fosfátových skupín v ATP (**oxidatívna fosforylácia**). Tvorba ATP a spotreba kyslíka sú úzko napojené a veľkosť spotreby kyslíka je v podstate ukazovateľom tvorby ATP. Dospelý jedinec potrebuje v telesnom pokoji na produkciu ATP každú minútu asi **250 ml kyslíka**. Oxidoredukčné procesy a tvorba ATP však môžu prebiehať aj v anaeróbných podmienkach, t.j. za neprístupu kyslíka, ako je to pri glykolýze. Akceptorom elektrónov je pyruvát. Avšak energetická výťažnosť anaeróbnej **glykolýzy** je významne menšia. V anaeróbných podmienkach vznikajú z jednej molekuly glukózy 2 molekuly ATP súčasne so vznikom 2 molekúl laktátu. V aeróbných podmienkach vzniká v mitochondriách ďalších 34 molekúl ATP.

#### Transport kyslíka do organizmu

Dostatočný obsah kyslíka v tkanivách je výsledkom rovnováhy medzi prísunom kyslíka (transport kyslíka z atmosféry) a jeho spotrebou v bunkách. Tkanivá neobsahujú zásobný systém pre kyslík, preto musí kontinuálne fungovať transportný mechanizmus extrahujúci kyslík z atmosféry a privádzajúci ho ku tkanivám. Aby nedošlo k nedostatku kyslíka v tkanivách, kontinuálna dodávka kyslíka musí byť tesne prispôsobená zmenám metabolických procesov. Ak kyslíkový transportný mechanizmus zlyháva, dokonca na niekoľko minút, v tkanivách sa rozvíja anaeróbny metabolizmus a produkuje sa vo zvýšenej miere laktát.

Nedostatok kyslíka v tkanivách sa nazýva **hypoxia**. Hypoxia patrí medzi najčastejšie príčiny vzniku porúch funkcie orgánov. Nedostatočný obsah kyslíka v krvi sa označuje ako **hypoxémia**. Hypoxémia nemusí vždy viesť k hypoxii. Nedostatok kyslíka v krvi môžu

kompenzovať ďalšie zložky transportného kyslíkového mechanizmu a tak zabrániť vzniku hypoxie. Najčastejšie hypoxémiu určujeme na základe nízkeho parciálneho tlaku kyslíka ( $\text{PaO}_2$ ) alebo nízkej saturácie hemoglobínu kyslíkom ( $\text{SaO}_2$ ) v arteriálnej krvi. Klinicky závažnú hypoxémiu predstavuje pokles  $\text{PaO}_2$  pod 8 kPa alebo  $\text{SaO}_2$  pod 90%. Ďalším termínom, ktorý sa spája s nedostatkom kyslíka v tkanivách organizmu je **ischémia**, ktorá vzniká pri nízkom prietoku krvi tkanivom, zvyčajne bez hypoxémie.

Kyslíkový transport z atmosféry do mitochondrií buniek sa realizuje sériou postupných krokov. Okrem distribúcie okysličenej krvi do tkanív, musí zabezpečiť aj transport kyslíka extravaskulárnou tkanivovou matrix a jednotlivými zložkami bunky až do mitochondrií. Pretože transport  $\text{O}_2$  v tomto prostredí sa deje prevažne difúziou, pre jej dostatočnú intenzitu musí byť zabezpečený veľký tlakový gradient pre kyslík medzi krvou v mikrocirkulácii a mitochondriami. **Kapilárno-mitochondriálny gradient**  $\text{PO}_2$  predstavuje cieľovú funkciu kyslíkového transportného mechanizmu.

Rozhodujúce **zložky kyslíkového transportného mechanizmu** sú:

- prenos kyslíka z atmosféry do arteriálnej krvi v pľúcach
- kapacita krvi pre prenos kyslíka
- dodávka kyslíka z pľúc do tkanív
- regionálna distribúcia dodávky kyslíka
- difúzia kyslíka z kapilár do buniek
- využitie kyslíka samotnými bunkami

### **Prenos kyslíka z atmosféry do krvi**

$\text{PaO}_2$  závisí od alveolárnej ventilácie a difúzie  $\text{O}_2$  z alveolárneho vzduchu do pľúcnych kapilár. Účinná výmena plynov v pľúcach si vyžaduje udržiavanie stáleho pomeru medzi ventiláciou a perfúziou v jednotlivých alveolárnych jednotkách.

### **Kapacita krvi pre prenos kyslíka**

Väčšina kyslíka sa prenáša v krvi naviazaná na hemoglobín a len malá časť je rozpustená v plazme (asi 2% pri  $\text{PaO}_2 = 14$  kPa). Pre zlepšenie dodávky kyslíka do tkanív nie je vždy vhodné zvyšovanie koncentrácie hemoglobínu, pretože zmnoženie erytrocytov zvyšuje viskozitu krvi a nepriaznivo ovplyvňuje mikrocirkuláciu.

## Dodávka kyslíka z pľúc do tkanív

Hlavnou funkciou centrálnej cirkulácie je transport kyslíka z pľúc do periférnych tkanív. Dodávka kyslíka je výsledkom srdcového vývrhového objemu a obsahu  $O_2$  v arteriálnej krvi ( $CaO_2$ ).  $CaO_2$  sa odvodzuje zo saturácie hemoglobínu kyslíkom ( $SaO_2$ ), koncentrácie hemoglobínu a koeficientu väzbovej kapacity hemoglobín-kyslík. Extrakcia kyslíka z hemoglobínu v mikrocirkulácii je pri bežnej dennej aktivite 25 %. Ak sa metabolické požiadavky zvyšujú alebo dodávka  $O_2$  sa znižuje, extrakcia kyslíka z hemoglobínu sa zvyšuje, aby sa udržal aeróbny metabolizmus. Pri dosiahnutí maximálnej extrakcie (60-70% vo väčšine tkanív), ďalšie zvyšovanie metabolických požiadaviek alebo pokles dodávky kyslíka vedú k hypoxii, pretože sa významne znižuje kapilárno-mitochondriálny gradient  $PO_2$ .

## Regionálna distribúcia dodávky kyslíka

Regionálnu distribúciu kyslíka ovplyvňujú malé odporové arterioly a prekapilárne sfinktery. Perfúzny tlak je dôležitým určovateľom regionálnej perfúzie, avšak podanie katecholamínov na udržanie systémového tlaku krvi, môže redukovať regionálnu distribúciu, hlavne do renálneho a splanchnického riečiska. Autoregulácia konštantného prietoku krvi tkanivami sa uskutočňuje dvomi základnými mechanizmami: a) **myogénny mechanizmus** - ak sa natiahnu bunky hladkej svaloviny (napr. pri zvýšení tlaku krvi) dôjde k ich kontrakcii a následnému zúženiu cievy, b) **metabolický mechanizmus** autoregulácie predpokladá, že metabolity ako  $CO_2$ , laktát a ďalšie pôsobia spôsobujú vazodilatáciu.

## Difúzia kyslíka z kapilár do buniek

Extrakciu kyslíka z kapilárnej krvi ovplyvňujú rýchlosť dodávky kyslíka do kapiláry, afinita hemoglobínu ku kyslíku, veľkosť kapilárno-mitochondriálneho gradientu  $PO_2$ , dĺžka difúznej dráhy z kapiláry k bunke a rýchlosť spotrebovania kyslíka bunkou. Vzťah medzi  $PaO_2$  a  $SaO_2$  (disociačná krivka) má "esovitý" priebeh. Posun disociačnej krivky doprava (zníženie afinity hemoglobínu ku kyslíku) zvyšuje uvoľňovanie  $O_2$  do tkanív a zlepšuje dostupnosť kyslíka. Znížené pH v tkanive, zvýšená hladina 2,3-difosfoglycerátu v erytrocytoch a zvýšená teplota tkaniva znižujú afinitu hemoglobínu ku kyslíku. Difúzia  $O_2$  v tkanivách závisí najmä na hustote kapilárnej siete.

## Využitie kyslíka bunkami

Intenzita bunkového metabolizmu určuje celkovú spotrebu  $O_2$ . Toxíny vznikajúce počas sepsy (napr. endotoxín) inhibujú bunkový metabolizmus, teplota tkaniva zvyšuje požiadavky na  $O_2$  o 10-15% na každé zvýšenie o 1 °C.

## Patofyziologická charakteristika hypoxií

### Hypotenzná hypoxemická hypoxia

Hypoxémia je spôsobená poklesom  $PaO_2$ . Alveolárna hypoventilácia v podstatnej časti alveolárnych jednotiek pľúc má za následok pokles  $PaO_2$  so súčasným zvýšením  $PaCO_2$ . Najčastejšie k takejto situácii dochádza pri **extrapulmonálnych poruchách dýchania** (útlm centrálného regulátora dýchania, porucha prenosu informácie z centra do dýchacích svalov, poruchy funkcie hrudného koša, dychového svalstva a pleurálnej dutiny, blokáda horných dýchacích ciest). Alveolárna hypoventilácia vzniká aj pri zrýchlennom a plytkom dýchaní, ktoré vedie k neefektívnemu zvýšeniu ventilácie mŕtveho priestoru.

Z **porúch ventilačno-perfúzných pomerov** sú pre vznik hypoxémie najdôležitejšie oblasti pľúc s nízkym ventilačno-perfúznym pomerom a oblasti s pravo-ľavými pľúcnymi skratmi. Tento typ hypoxie spôsobuje aj znížený obsah kyslíka vo vdychovanom vzduchu a **cyanotické vrodené srdcové chyby** s pravo-ľavým cirkulačným skratom.

Porucha transportu  $O_2$  sa kompenzuje zvýšeným minútovým vývrhovým objemom srdca a pri dlhodobom trvaní zvýšenou koncentráciou hemoglobínu (polyglobúlia) a zvýšením koncentrácie 2,3-DPG v erytrocytoch. Často sa pri tomto type hypoxie vyskytuje **pľúcna hypertenzia** s dôsledkami pre činnosť srdca.

### Normotenzná hypoxemická hypoxia

V arteriálnej krvi je znížené množstvo  $O_2$ , avšak  $PaO_2$  a  $SaO_2$  sú normálne. Príčinou je buď nedostatok hemoglobínu v krvi z dôvodu rôznych typov anémií alebo časť hemoglobínu v krvi nie je schopný viazať  $O_2$  z dôvodu jeho toxickej premeny, napr. na karboxyhemoglobín alebo methemoglobín. Kompenzácia hypoxémie je možná zvýšením minútového vývrhového objemu srdca a znížením afinity hemoglobínu ku kyslíku.



## Hypoextrakčná hypoxia

Arteriálna krv obsahuje normálne množstvo  $O_2$ . V tkanivách však krv uvoľňuje menšie množstvo kyslíka, pretože hemoglobín má zvýšenú afinitu ku kyslíku. Vzniká pri vrodenej poruche prítomnosti abnormálnych hemoglobínov v erytrocytoch (napr. fetálny hemoglobín) a pri niektorých enzýmových poruchách erytrocytov. Znížená extrakcia kyslíka z hemoglobínu je aj pri alkalóze a hypotermii, kedy je disociačná krivka posunutá do ľava. Dôsledkom je zvýšená saturácia hemoglobínu vo venóznej krvi. Pri akútne vzniknutej hypoextrakčnej hypoxii je kompenzácia možná iba zvýšením minútového vývrhového objemu krvi. Pri chronickej poruche sa na kompenzácii významne podieľa sekundárna polycytémia.

## Hypocirkulačná hypoxia

Celková hypocirkulačná hypoxia je spôsobená zníženým minútovým vývrhovým objemom krvi: hypotenzia, cirkulačný šok, zlyhanie srdca. Lokálna hypocirkulačná hypoxia je spôsobená cievnyimi poruchami obmedzujúcimi prietok krvi: trombóza, embólia, kompresia ciev, spazmy arteriol, obliteračné cievne ochorenia, traumatické poškodenie ciev.

Rozlišujeme dva základné podtypy hypocirkulačnej hypoxie. **Ischemická hypoxia** je spojená so zníženým tlakom v cievnom riečisku. Porucha postihne nielen dodávku kyslíka, ale aj dodávku živín a odstraňovanie metabolitov. Napriek hypoxickému poškodeniu kapilár a ich zvýšenej permeabilite, nie je tendencia ku vzniku edému. **Stagnačná hypoxia** je charakterizovaná zvýšeným naplnením cievneho riečiska krvou z dôvodu zhoršeného odtoku krvi. Tlak krvi v mikrocirkulácii sa zvyšuje a spolu s možným poškodením endotelu a zvýšenou permeabilitou sa vytvára predpoklad pre tvorbu edému.

## Difúzna hypoxia

Príčinou je edém tkaniva, pri ktorom sa zväčšuje vzdialenosť medzi kapilármi, a tým sa znižuje difúzna kapacita mikrocirkulácie pre kyslík. Príčinou môže byť zhoršený odtok lymfy.

## Hyperutilizačná hypoxia

Normálne k nej dochádza vo svaloch bezprostredne po začatí svalovej činnosti. Z patologických situácií možno uviesť kŕčové stavy. Celkove zvýšená spotreba  $O_2$  v tkanivách je pri tyreotoxikóze.

### Histotoxická hypoxia

Otrava tkanivového metabolizmu znižuje až ruší tvorbu ATP a množstvo kyslíka v tkanivách sa zvyšuje. Z pretekajúcej krvi v mikrocirkulácii sa extrahuje málo kyslíka a saturácia hemoglobínu vo venóznej krvi sa výrazne zvyšuje. Túto poruchu nie je možné kompenzovať jednotlivými zložkami kyslíkového transportného mechanizmu.

### Prejavy hypoxie

Zistenie progresívnej **generalizovanej hypoxie** je v počiatočných fázach ťažké, pretože klinické príznaky sú často nešpecifické. Zahŕňajú porušenie mentálnych funkcií, dýchavicu, cyanózu, tachypnoe, arytmie a kómu. Hyperventilácia z dôvodu stimulácie karotických chemoreceptorov je významná až keď  $PaO_2$  klesne pod 5.3 kPa. Centrálna cyanóza je nespoľahlivý indikátor tkanivovej hypoxie. Zisťujeme ju, keď koncentrácia redukovaného hemoglobínu v kapilárnej krvi je  $50\text{ g.l}^{-1}$ . Avšak často chýba u hypoxemických pacientov s anémiou a je bežne prítomná pri polycytémii.

**Lokálnu hypoxiu** zapríčiňuje nedostatočný prietok krvi v jednotlivých orgánoch. Komplex príčin jej vzniku a dôsledkov sa bežne označuje ako ischemické poškodenie. Zníženie obsahu ATP v bunke vedie k poruchám výmeny iónov cez bunkovú membránu a priepustnosť membrán bunkových organel a samotnej bunky sa zvyšuje. Pokles intracelulárneho pH z akumulácie laktátu poškodzuje štruktúru intracelulárnych proteínov čím sa inhibuje aktivita enzýmov. Výsledkom všetkých uvedených porúch je potlačenie funkcie buniek a pri ireverzibilnom poškodení dôjde k ruptúre organel. Ruptúra intracelulárnych lyzozómov (uvoľnenie hydroláz štiepiacich intracelulárny obsah) sa považuje za konečný krok k nekróze bunky. Uvoľnené enzýmy sa používajú ako indikátory nekrózy. Ischemické poškodenie tkaniva je sprevádzané intenzívnou bolesťou ako je napr. angina pectoris, claudicatio intermittens alebo bolesť brucha pri mezenterálnom infarkte. Akútna a značná ischemia vedie k prechodnej orgánovej insuficiencii. Ak sa značný nedostatok kyslíka v tkanivách prehlbuje, vedie to k infarktu s ireverzibilnou stratou funkcie orgánu.

Neadekvátne dodávka  $O_2$  do organizmu je najdôležitejší **faktor limitujúci fyzickú aktivitu**. Fyzická aktivita závisí na oxidácii cukrov a tukov, pričom sa regeneruje ATP dôležitý pre kontrakciu svalov. Schopnosť udržiavať fyzický výkon závisí na oxidácii glykogénu, ktorý sa môže spotrebovať a toto vedie k svalovej slabosti.

Oslabené svalstvo s redukovanou aeróbnou metabolickou kapacitou vedie k pociťovaniu úsilia spojeného so zvýšenou ventiláciou a redukovanou ventilačnou kapacitou. **Dýchavica** je symptómom limitovanej fyzickej záťaže asi tretiny pacientov so srdcovými ochoreniami. Podobne aj pacienti s chronickým limitovaním prietoku vzduchu v dýchacích cestách majú oslabené kostrové svalstvo a zníženú aeróbnou kapacitu svalov. Redukcia expiračného prietoku vzduchu redukuje ventilačnú kapacitu a takto prispieva k zosilňovaniu pociťovania dychovej námahy. Z dôvodu hyperinflácie pľúc redukcia sily inspiračných svalov podstatne prispieva k intenzite dýchavice počas záťaže.

## KAZUISTIKY

**Jana Plevková**

### Kazuistika 1

23 ročná pacientka sa sťažuje na zníženú výkonnosť, únavu a rýchlo sa pri fyzickej námahe zadýcha. Je inak zdravá, nikdy vážnejšie chorá nebola, neužíva žiadne lieky, iba hormonálnu antikoncepciu, ktorú jej predpísala gynekologička pre nepravidelné a silné menštruačné krvácanie. Je prekvapená z toho, že sa necíti dobre, lebo prešla na vegetariánsku stravu, o ktorej sa všeobecne hovorí, že je zdravá.

### Objektívny nález

Astenická pacientka, s výškou 173 cm a hmotnosťou 52 kg, orientovaná, eupnoická v pokoji, kardiopulmonálne kompenzovaná, TK 110/70 torr, P 110/min, pokojová tachykardia, frekvencia dýchania 16/min. Brucho pod niveau, voľne priehmatné, bez rezistencie, DK bez edémov. Pri vyšetrení zistíme neprimeranú bledosť spojoviek a kože.

### Laboratórne vyšetrenie

Na 138 mmol/l, K 4,3 mmol/l, Cl 100 mmol/l, ALT, AST v norme, UREA 3,2 mmol/l, KREAT 90 umol/l

WBC  $5 \times 10^9/l$ , RBC  $2,8 \times 10^{12}/l$  – mikrocyty – objem erytrocytov je 45,9 fl, PLT  $180 \times 10^9/l$ , Hbg 98 g/l, Htk 0,28; železo v plazme znížené, celková transportná kapacita zvýšená, sideropénia, sérová koncentrácia folátu, haptoglobínu, transferínu a bilirubínu sú v poriadku.

### Otázky a úlohy

1. Vypočítajte BMI pacientky, a analyzujte, či môže porucha výživy byť asociovaná s jej terajšími problémami.
2. O aký typ hypoxie ide v tomto prípade a ako organizmus kompenzuje nedostatočnú dodávku kyslíka pre tkanivá?
3. Na základe laboratórneho a klinického nálezu sumarizujte o aký typ anémie ide a aké sú pravdepodobné mechanizmy, ktoré viedli k jej vzniku?
4. Napíšte vzorec pre dodávku kyslíka do tkanív, ktorý parameter je znížený?
5. Sú pri tomto type hypoxie stimulované periférne chemoreceptory? Vysvetlite.

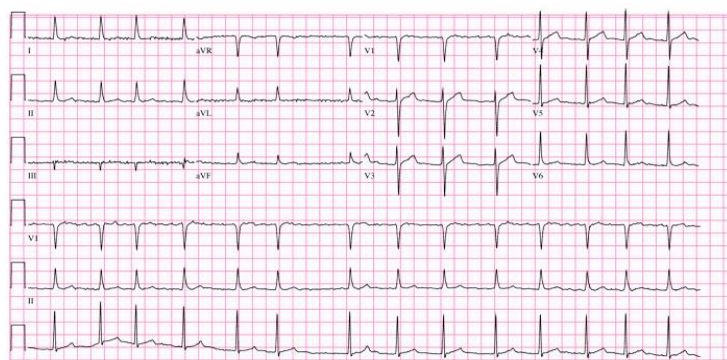
### Kazuistika 2

67 ročný pacient, silný fajčiar s CHOCHP bol prijatý na pľúcne oddelenie s anamnézou hemoptýzy a RTG potvrdeným suspektným vs tumoróznym ložiskom na bronchoskopické vyšetrenie. Pacient sa subjektívne sťažuje na dýchavicu, hlavne pri námahe, ktorá ovplyvňuje jeho každodenné aj samoobslužné aktivity (po byte sa pohybuje pomerne dobre, ale na prvé poschodie kde býva vychádza vždy s ťažkosťami). Kašle hlavne ráno, vykašľáva biele spútum, potom v priebehu dňa je kašeľ menej častý, už si na to zvykol. Občas máva ranné bolesti hlavy. Teraz ho trápí hemoptýza.

### Objektívny nález

Pacient pri vedomí, orientovaný, výška 170 cm, hmotnosť 78 kg, mierne cyanotický, pri rozprávaní eupnoe. Cor – akcia nepravidelná, 110/min, pulsus irregularis, inaequalis, prítomný pulzový deficit, TK 150/90 torr, f dýchania 17/min, dýchanie zostrené, poklop nad hrudníkom

hypersonórny. Hrudník v inspiračnom postavení. Brucho bez patologického nálezu, dolné končatiny – edém perimaleolárne obojstranne, symetricky.



Pomocné vyšetrenia: EKG – fibrilácia predsiení a nekompletná blokáda PTR

### Laboratórne vyšetrenie

Na 142 mmol/l, K 3,8 mmol/l, Cl 103 mmol/l, ALT, AST mierne zvýšené, UREA 6,2 mmol/l, KREAT 110 umol/l, WBC  $7,1 \times 10^9/l$ , RBC  $5,3 \times 10^{12}$ , Hbg 164 g/l, Htc 0,48

**Astrup:** pH 7.37, PCO<sub>2</sub> 7,5 kPa; PO<sub>2</sub> 8,3 kPa, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32 mmol/l

### Otázky a úlohy

1. O aký typ hypoxie ide u nášho pacienta?
2. Sú pri tomto type hypoxie stimulované periférne chemoreceptory? Vysvetlite
3. Aké kompenzačné mechanizmy sa rozvinuli v organizme pacienta z dôvodu nedostatočnej dodávky kyslíka do tkanív?
4. Vysvetlite mechanizmus vzniku cyanózy u vášho pacienta

5. Vysvetlite mechanizmus vzniku dýchavice u vášho pacienta.
6. K akej poruche acidobázickej rovnováhy došlo u pacienta a prečo?

### **Kazuistika 3**

30 ročná žena vystúpila bez predchádzajúcej adaptácie so skupinou priateľov do nadmorskej výšky 3500 m nad morom . Zrazu začala pociťovať bolesti hlavy, stratila farebné videnie, točí sa jej hlava a má pocit na odpadnutie. Ťažko sa jej dýcha. Postupne sa k ťažkostiam pridal suchý dráždivý kašeľ a problémy s artikuláciou. Respiračné úsilie je evidentné a pacientka nemôže ďalej pokračovať. Privolaná letecká záchranná služba.

#### **Objektívny nález**

Pacientka transportovaná do nižšej nadmorskej výšky a následne do nemocnice, pri vedomí, orientovaná, vystrašená, odpovedá primerane, viditeľné zvýšené respiračné úsilie. Cor akcia pravidelná, ozvy ohraničené bez patologických šelestov, TK 160/95 mmHg, P 120/min, f dýchania 24/min, dýchanie vezikulárne bez vedľajších fenoménov, nad bázami jemné krepitácie.

#### **Laboratórne vyšetrenia**

pH 7,53 PCO<sub>2</sub> 3,1 kPa, PO<sub>2</sub> 7,8 kPa, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 20 mmol/l, Na 149 mmol/l, K 3,1 mmol/l, Cl 103 mmol/l

#### **Otázky a úlohy**

1. Ako je možné vysvetliť symptómy našej pacientky ?
2. O aký typ hypoxie ide? Sú pri tomto type hypoxie stimulované periférne chemoreceptory?
3. Vysvetlite, prečo sa ako prvé objavili symptómy z postihnutia centrálného nervového systému?
4. Aký typ poruchy acidobázickej rovnováhy je u pacientky prítomný? Aké ďalšie poruchy by ste očakávali v prípade, že by pacientke nebola poskytnutá pomoc?
5. Ako organizmus kompenzuje nedostatok kyslíka vo vysokej nadmorskej výške pri krátkodobom pobyte a pri dlhodobom pobyte vo vysokohorskom prostredí?

## 21. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA VONKAJŠIEHO DÝCHANIA

Ján Hanáček

Dýchací systém pozostáva z viacerých častí a každá z nich hrá dôležitú úlohu v plnení jeho hlavnej úlohy, ktorou je **výmena dýchacích plynov – kyslíka a oxidu uhličitého** medzi organizmom človeka a vonkajším prostredím. Od efektívnej výmeny týchto plynov závisí funkcia všetkých tkanív, orgánov a systémov organizmu. K základným častiam dýchacieho systému patria:

- 1) dýchacie centrá v predĺženej mieche a v Pons Varoli
- 2) motorická inervácia dýchacích svalov a dýchacích ciest – nn. frenici, nn. intercostales, autonómne nervy
- 3) senzitívna (aferentná) inervácia zo všetkých častí organizmu
- 4) dýchacie svaly – bránica, interkostálne, pomocné dýchacie svaly
- 5) kostra hrudníka
- 6) pleura (parietálna a viscerálna) a pleurálna dutina
- 7) dýchacie cesty a pľúcny parenchým
- 8) krvné a lymfatické cievy dýchacích ciest a pľúc

Rozlišujeme dýchanie **vonkajšie a vnútorné**. Pod pojmom **vnútorné dýchanie** rozumieme proces výmeny kyslíka a oxidu uhličitého v tkanivách, na úrovni buniek.

**Vonkajšie dýchanie** pozostáva z niekoľkých integrovaných procesov. Sú to:

- a) ventilácia pľúc
- b) distribúcia vdýchnutého vzduchu v pľúcach
- c) difúzia plynov ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) cez alveolo-kapilárnu membránu
- d) perfúzia pľúc
- e) distribúcia perfúzie v pľúcach
- f) ventilačno-perfúzny pomer v alveolárnych jednotkách

**Vonkajšie dýchania** sa mení podľa potrieb organizmu – jeho nárokov na prívod  $O_2$  a odvádzanie  $CO_2$ . Prívod vzduchu do- a odvod vzduchu z pľúc sa uskutočňuje cez **dýchacie cesty**, ktoré delíme na **horné** (nos, hltan, hrtan) a **dolné** (priedušnica, hlavné priedušky, segmentálne priedušky, subsegmentálne priedušky, malé priedušky a najmenšie priedušky (bronchioly). Pľúcny parenchým je tvorený **alveolárnymi jednotkami (acinus)**, ktoré pozostávajú z alveolárnych kanálikov a pľúcnych mechúrikov. Každá z uvedených súčastí vonkajšieho dýchania môže byť porušená samostatne, ale jej porušenie sa prejaví aj zmenami v ostatných jeho súčastiach (je to prejav integrácie súčastí vonkajšieho dýchania).

### Ventilácia pľúc a jej poruchy

Pojem ventilácia pľúc označuje proces cyklicky sa opakujúceho **vdychovania vzduchu do pľúc a jeho vydychovania do atmosféry**. Je charakterizovaná parametrami:

- celková pľúcna ventilácia
- ventilácia mŕtveho priestoru (anatomického a funkčného)
- alveolárna ventilácia

Pre výmenu dýchacích plynov je dôležitý len ten objem vzduchu, ktorý sa dostane do alveolárnych jednotiek, pretože tu sa dostane do kontaktu s krvou tečúcou cez alveolárne kapiláry a tak môže dôjsť k výmene plynov medzi alveolárnym vzduchom a plynmi nachádzajúcimi sa v krvi. Veľkosť mŕtveho priestoru – **anatomického** (horné a dolné dýchacie cesty až po úroveň respiračných bronchiolov) a **funkčného** (alveolárneho + anatomického) ovplyvňuje % z objemu vzduchu vdýchnutého počas jedného nádychu (dychový objem –  $V_T$ ), ktoré sa dostane do alveolárnych jednotiek. **Čím bude tento mŕtvy priestor väčší, tým bude % z vdýchnutého vzduchu, ktoré sa dostane do alveol menšie.** Zväčšovanie mŕtveho priestoru znižuje efektívnosť pľúcnej ventilácie. Termín „mŕtvy priestor“ neznamená, že je pre funkciu dýchacieho systému škodlivý alebo nepotrebný (ten anatomický), vyjadruje len fakt, že vzduch nachádzajúci sa v tomto priestore sa nepodieľa na výmene plynov. Má však iné dôležité funkcie.

Pri stabilnej veľkosti anatomického mŕtveho priestoru sa môže výrazne meniť ventilácia alveolárnych jednotiek tým, že sa bude meniť **frekvencia a amplitúda dýchania, pričom celková ventilácia pľúc sa meniť nebude**. Ak sa frekvencia dýchania zvýši o 50% a dychový objem sa zníži o 50%, potom sa celková pľúcna ventilácia oproti norme nezmení, ale alveolárna



ventilácia výrazne klesne, čo môže viesť k **alveolárnej hypoventilácii**. Naopak, pri znížení frekvencie dýchania o 50% a zvýšení dychového objemu o 50% sa alveolárna ventilácia zvýši aj keď sa celková pľúcna ventilácia opäť oproti norme nezmenila. Praktický význam takejto manipulácie s dychovým objemom a frekvenciou dýchania spočíva v tom, že pacient sám, na radu lekára a s pomocou fyzioterapeuta môžu ovplyvniť úroveň svojej alveolárnej ventilácie a tým aj úroveň výmeny plynov v pľúcach s výsledným zlepšením oxygenácie hemoglobínu a znížením obsahu CO<sub>2</sub> v krvi (pozri príklady v PPP na web ÚPF).

**Intenzita alveolárnej ventilácie sa u zdravého človeka mení v súlade s úrovňou metabolizmu.** Pri zvýšení metabolizmu sa aktiváciou regulačných mechanizmov zvýši aj alveolárna ventilácia, aby sa zabezpečili zvýšené nároky na prísun kyslíka a odstránenie zvýšeného množstva tvoreného oxidu uhličitého. Pokiaľ je úroveň alveolárnej ventilácie v súlade s úrovňou metabolizmu hovoríme o **normoventilácii** (euventilácii). Parametre kyslíka aj oxidu uhličitého v krvi sú v rámci referenčných hodnôt. Za patologických podmienok je však tento súlad často porušený a to v dvoch formách:

- 1) alveolárna ventilácia je nižšia ako sú metabolické potreby organizmu, vzniká **hypoventilácia**. Jej výsledkom je **artérová hypoxémia a hyperkapnia**
- 2) alveolárna ventilácia je vyššia ako sú aktuálne metabolické požiadavky organizmu, čo vedie len k minimálnemu zvýšeniu obsahu O<sub>2</sub> v artériovej krvi, **ale k výraznému poklesu parciálneho tlaku CO<sub>2</sub> v artériovej krvi - vzniká hypokapnia.**

V medicínskej praxi sa vyskytujú oba typy porúch, ale častejší je prvý typ – **alveolárna hypoventilácia**

### **Základné príčiny a mechanizmy podieľajúce sa na vzniku celkovej alveolárnej hypoventilácie**

Tento druh poruchy vedie k **hyperkapnii** (vznik respiračnej acidózy), ktorá môže byť sprevádzaná širokým spektrom symptómov a príznakov. K hlavným príčinám vzniku tejto poruchy patria:

- a) zníženie aktivity dýchacieho centra - môže byť spôsobené viacerými **funkčnými a štrukturálnymi** poškodeniami dýchacieho centra, hlavne jeho inspiračnej časti. K nim patria: nádory, zápal, hypoxia a ischémia, hyperkapnia, metabolická alkalóza. Špeciálnym typom dedičnej poruchy vedúcej k hyperkapnii je zníženie počtu až absencia bulbo-spinálnych

inspiračných neurónov, ktorá je charakteristická znížením intenzity až zastavením dýchania počas spánku (Ondinina kľatba).

- b) poškodenie funkcie motorickej inervácie dýchacích svalov
- c) poruchy nervovo-svalového spojenia (napr. myastenia gravis)
- d) patologické procesy poškodzujúce funkciu dýchacích svalov
- e) zmeny kostry hrudníka vedúce k jeho zníženej pohyblivosti
- f) zmeny pleury a pleurálneho priestoru vplyvom zápalu, prítomnosťou vzduchu (pneumotorax) alebo tekutiny (hemo-, pyo-, hydro-, chylotorax), ktoré výrazne zmenšujú rozsah dýchacích pohybov, ako aj veľkosť a funkciu alveolárnych jednotiek
- g) patologické procesy vedúce k výraznému zúženiu vysokého percenta malých dýchacích ciest (napr. status astmaticus), alebo totálnej/subtotálnej obštrukcie laryngu alebo trachey.

### **Základné príčiny a mechanizmy podieľajúce sa na vzniku alveolárnej hyperventilácie**

Tento druh poruchy vedie k **hypokapnii** (respiračná alkalóza), ktorá môže byť sprevádzaná prejavmi **zvýšenej neuro-muskulárnej dráždivosti** manifestujúcej sa zvýšeným svalovým tonusom až kŕčmi a radom ďalších symptómov a príznakov.

K hlavným príčinám alveolárnej hyperventilácie patria:

- a) fyziologické faktory – napr. zvýšenie hladiny progesterónu u žien v druhej polovici menštruačného cyklu, dlhotrvajúca reč alebo spev (bez správneho dýchania), vyššia nadmorská výška (bez aklimatizácie vo výške 4000-5000 m n.m.), horúčka,
- b) psychogénne mechanizmy - očakávanie bolesti (strach z nej), úzkosť, potláčanie zlosti, psychický stres, panická porucha, neuróza, hystéria, bezdôvodný pocit nedostatku vzduchu (dyspnoe)
- c) organické zmeny dýchacieho systému alebo iných systémov organizmu – mierny stupeň bronchiálnej astmy (exacerbácia ľahšieho stupňa astmy vedúca k astmatickému záchvatu), včasné štádium fibrotizujúcej alveolitídy, mikroembolizácie do pľúcnej artérie, pľúcna hypertenzia, predávkovanie kyseliny acetylosalicylovej, stimulácia dýchacieho centra príľahlým patologickým procesom, zlyhávanie pečene

### **Zhrnutie**

Pre efektívnu výmenu dýchacích plynov v pľúcach je nutná primeraná **alveolárna**

**ventilácia.** Tá závisí jednak od **veľkosti celkovej pľúcnej ventilácie**, ale aj **od pomeru medzi frekvenciou dýchania a veľkosťou  $V_T$** , ako aj **pomeru medzi veľkosťou alveolárneho priestoru a veľkosťou alveolárnej ventilácie**. Tieto parametre ovplyvňujú výšku parciálneho tlaku kyslíka a oxidu uhličitého v alveolách ( $P_{AO_2}$ ,  $P_{ACO_2}$ ). Výška tlakov alveolárnych plynov nasledovne ovplyvňuje parciálne tlaky kyslíka a oxidu uhličitého v artériovej krvi ( $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$ ) odtekajúcej z pľúc do ľavého srdca a do systémovej cirkulácie. Hodnota krvných plynov je ovplyvnená aj úrovňou metabolizmu a funkciou regulačných mechanizmov, ktoré prispôbujú intenzitu alveolárnej ventilácie úrovni metabolizmu. Konečným efektom celého uvedeného procesu je dostatok kyslíka pre funkciu buniek a efektívny odvod oxidu uhličitého z tkanív a jeho vydýchnutie do atmosféry.

### **Distribúcia ventilácie a jej poruchy**

Vzduch vdýchnutý do dýchacích ciest nie je ani u zdravého človeka úplne rovnomerne distribuovaný do všetkých častí pľúc. Existujú teda regióny, v ktorých je alveolárna ventilácia intenzívnejšia a iné regióny s nižšou intenzitou ventilácie. Táto nerovnomernosť je fyziologická a jej príčinou je napr. gravitácia. Efektívna výmena plynov v pľúcach je podmienená nielen veľkosťou celkovej pľúcnej ventilácie, ale **hlavne primeranou ventiláciou každej alveolárnej jednotky**. Klinicky významné rozdiely vo ventilácii jednotlivých častí pľúc vznikajú v dôsledku **patologických procesov postihujúcich jednotlivé súčasti vonkajšieho dýchania**. Tieto patologické procesy sú často priestorovo aj podľa intenzity nerovnomerne rozložené, čo tvorí **morfologický (a biofyzikálny) základ pre vznik nerovnomernej distribúcie alveolárneho objemu aj alveolárnej ventilácie**. Patologicky zmenené pľúcne tkanivo má iné biofyzikálne vlastnosti ako tkanivo zdravé, preto sa v ňom mení veľkosť alveolárnych jednotiek, rozsah ich pohybu pri vdychu a výdychu ako aj intenzita výmeny vzduchu v nich. Nerovnomerná distribúcia vdýchnutého vzduchu v pľúcach je podmienená dvomi druhmi mechanizmov:

- a) regionálnymi rozdielmi v odpore dýchacích ciest** (rozdielna intenzita ich zúženia)
- b) regionálnymi rozdielmi v poddajnosti pľúcneho tkaniva** (rozdiely v intenzite štrukturálnych zmien v pľúcnom parenchýme)

V prvej situácii sa **znižuje alveolárna ventilácia** v tých alveolárnych jednotkách, ktoré sú lokalizované **za zúženou prieduškou**, pretože zúženie spôsobuje zvýšenie prietokového odporu a jeho dôsledkom je zníženie množstva vzduchu, ktoré sa za jednotku času cez toto

miesto prejde. Okrem uvedenej zmeny sa ventilácia alveolárnych jednotiek za zúženou prieduškou **aj oneskoruje, deje sa menšou rýchlosťou**. Intenzitu poruchy tohto typu **možno zmierniť**, keď bude pacient **dýchať pomalšie a s väčšou amplitúdou**. Zníženie frekvencie dýchania zníži rýchlosť prúdenia vzduchu v dýchacích cestách (aj v mieste zúženia) a tým aj zníženie odporu a spomalenie dýchania predĺži čas nádychu, čo prispeje k zvýšeniu množstva vzduchu, ktoré prejde cez zúžené miesto priedušky počas vdychu.

V druhej situácii sa **alveolárna ventilácia znižuje** v tých alveolárnych jednotkách, ktoré sa nachádzajú v pľúcnom parenchýme **s nižšou poddajnosťou**. Pri každom vdychu sa táto časť pľúcneho parenchýmu rozpína menej ako zdravý parenchým, čo znamená aj **nižší prívod vzduchu** do alveolárnych jednotiek v ňom situovaných. Okrem toho sa napĺňanie týchto alveolárnych jednotiek **ukončuje skôr** ako v zdravých častiach pľúc (napr. pri fokálnej pľúcnej fibróze), pretože stuhnuté tkanivo dosiahne horný limit svojej rozťažnosti skôr ako tkanivo zdravé. Intenzitu tejto poruchy môže pacient zmierniť tak, že bude **dýchať plytšie a rýchlejšie**, čím sa zníži námaha dýchacích svalov, ktorú musia vykonať pri rozťahovaní pľúcnych regiónov s nízkou poddajnosťou (zníži sa intenzita dýchavice).

## Zhrnutie

Regionálne rozdiely v alveolárnej ventilácii existujú aj v zdravých pľúcach, napr. ventilácia alveolárnych jednotiek lokalizovaných v pľúcnych hrotoch je nižšia ako v stredných a dolných pľúcnych poliach (vplyv gravitácie). Tieto rozdiely však nemajú významný vplyv na výmenu plynov v pľúcach, pretože sa tu uvedeným zmenám prispôsobuje aj cirkulácia krvi. **Významné zhoršenie ventilácie alveolárnych jednotiek je spôsobené dvomi druhmi mechanizmov, a to zúžením lúmenu dýchacích ciest a zmenou poddajnosti pľúcneho parenchýmu.**

## Difúzia plynov v pľúcach a jej poruchy

Na prívode kyslíka do organizmu a eliminácii oxidu uhličitého z organizmu sa podieľajú **aktívne procesy** (pľúcna ventilácia a cirkulácia krvi) a **pasívne procesy** (difúzia plynov cez alveolo-kapilárnu membránu, difúzia cez kapilárnu membránu v tkanivách). Na ich funkcii záleží, aké podmienky budú mať bunky pre svoju činnosť, teda či budú mať dostatok kyslíka a či bude oxid uhličitý produkovaný ich metabolizmom efektívne odstraňovaný.

Aj keď je difúzia plynov v pľúcach dej pasívny, predsa je regulovaný/limitovaný určitými

faktormi. Sú to: - rozpustnosť plynu v telových tekutinách (pre  $O_2$  je nižšia ako pre  $CO_2$ )

- veľkosť difúznej plochy (čím väčšia plocha, tým viac plynu pri rovnakom rozdiel tlakov difunduje)
- tlakový gradient na membráne, cez ktorú plyn difunduje (vyšší gradient – vyššia rýchlosť difúzie – viac plynu/jednotka času)
- hrúbka a kvalita membrány (väčšia hrúbka a horšie biofyzikálne vlastnosti membrány – menej difundujúceho plynu)

Cez alveolo-kapilárnu membránu všetkých fungujúcich alveolárnych jednotiek môže za jednotku času (1 minútu) pri štandardnom tlakovom gradiente (1 mmHg) predifundovať určitý objem plynu. Táto veličina sa nazýva **difúzna kapacita pľúc, alias transfer faktor**.

Difúzia  $O_2$  a  $CO_2$  v pľúcach závisí od troch faktorov:

- od samotnej alveolo-kapilárnej membrány
- od kapacity krvi pre prenos uvedených plynov
- od rýchlosti toku krvi v alveolárnych kapilárach

### **Patologické procesy znižujúce difúziu kyslíka z pľúc do krvi**

Celý rad patologických procesov, a to pľúcnych aj mimo pľúcnych, môže spôsobiť zníženie difúznej kapacity pľúc pre kyslík. K nim patria:

- a) zníženie alveolárnej ventilácie alebo znížený parciálny tlak kyslíka vo vdychovanom vzduchu** - výsledkom je zníženie  $P_{AO_2}$  a z toho vyplývajúce zníženie tlakového gradientu medzi alveolárnym vzduchom a kapilárnou krvou, čo vedie k zníženiu množstva difundujúceho kyslíka.
- b) zmenšenie difúznej plochy** – príčinou môže byť strata časti funkčného parenchýmu, napr. v dôsledku atelektázy, tumoru, lokalizovaného zápalu s exudátom v alveolách, resekcia časti pľúc z rôznych dôvodov, pľúcny emfyzém a iné procesy podobného typu
- c) zmeny hemoglobínu (Hb)** – zníženie afinity Hb ku kyslíku (napr. pri acidóze, zvýšení  $PCO_2$  v krvi pľúcnych kapilár, zvýšení koncentrácie 2,3-difosfoglycerátu, zvýšení koncentrácie niektorých iných fosfátov, pri zvýšení telovej teploty), zníženie koncentrácie funkčného Hb (pri anémii, pri otrave oxidom uhoľnatým)
- d) zmeny cirkulácie krvi v pľúcach** – stagnácia/zníženie rýchlosti toku krvi v pľúcnych kapilárach, trombóza/embolizácia do pľúcnice, výrazné zvýšenie rýchlosti toku krvi v pľúcnych kapilárach

e) **zhrubnutie alveolo-kapilárnej membrány** (zvýšenie množstva intersticiálnej tekutiny, alveolárny edém, fibróza alebo akumulácia iného druhu materiálu. Výsledkom týchto procesov je **hypoxémia** (pri zhrubnutí alveolo-kapilárnej membrány len počas fyzickej záťaže).

### **Patologické procesy znižujúce difúziu oxidu uhličitého z krvi do pľúc**

Oxid uhličitý difunduje cez alveolo-kapilárnu membránu podstatne ľahšie ako kyslík. Preto pri poškodení pľúc sa objavujú difúzne poruchy pre tento plyn neskôr a pri závažnejších poruchách ako je to pri kyslíku. Hlavnými mechanizmami, ktoré vedú k zníženiu difúzie CO<sub>2</sub> z krvi do pľúc sú:

- a) **generalizovaná alveolárna hypoventilácia** (najmä pri extrapulmonálnych poruchách respiračného systému) – jej príčiny sú popísané v predchádzajúcom texte
- b) **vysoké percento (75 – 90%?) alveolárnych jednotiek s nízkou hodnotou ventilačno-perfúzneho pomeru**. Výsledkom uvedených procesov je **hyperkapnia**.

### **Pľúcna cirkulácia a jej poruchy**

Pľúca môžu efektívne plniť svoju základnú funkciu len vtedy, keď sú ich alveolárne jednotky dobre ventilované a keď cez alveolárne kapiláry preteká primerané množstvo krvi s normálnou koncentráciou funkčného hemoglobínu. Dostatočné množstvo krvi sa do pľúcnych kapilár dostáva vďaka funkcii pravej komory. Keď uvažujeme o celých pľúcach tak objem krvi, ktorý sa dostane do pľúcneho riečiska (hlavne do pľúcnych kapilár) za 1 minútu je približne 5 litrov (minútový objem pravej komory). Alveolárna ventilácia v celých pľúcach je za rovnaký čas asi 4 litre (minútová ventilácia mínus ventilácia mŕtveho priestoru), teda pomer medzi alveolárnou ventiláciou a perfúziou pľúcneho kapilárneho riečiska je  $4/5 = 0,8$ . Pre normálnu výmenu plynov v pľúcach by mal byť takýto pomer, alebo blízky tomuto pomeru, medzi alveolárnou ventiláciou a perfúziou vo väčšine alveolárnych jednotiek. Keďže alveolárna ventilácia nie je ani za fyziologických podmienok rovnaká vo všetkých oblastiach pľúc, nemôže byť za rovnakých podmienok ani distribúcia perfúzie vo všetkých oblastiach pľúc rovnaká (napr. vplyvom gravitácie sú horné pľúcne polia perfundované menej ako polia stredné a dolné, súčasne je v týchto oblastiach znížená aj alveolárna ventilácia).

Patologické procesy prebiehajúce v pľúcach túto distribúciu výrazne narúšajú a tým zhoršujú podmienky pre výmenu plynov v pľúcach. K takýmto procesom patria:

- a) ľavo-pravé srdcové skraty – krv sa z ľavej strany srdca cez defekt v medzikomorovom septe alebo skratom medzi aortou a a. pulmonalis (otvorený ductus arteriosus Botalli) dostáva znova do pravej komory/do a. pulmonalis bez toho, aby prešla systémovou cirkuláciou, čo zvyšuje minútový objem pravej komory a aj intenzitu prietoku krvi cez pľúcne kapiláry
- b) zlyhávajúce pravé srdce vedie naopak k zníženiu prietoku krvi cez pľúcne riečisko
- c) nerovnomerne distribuovaná deštrukcia pľúcnej kapilárnej siete takými patologickými procesmi ako sú zápal, degeneratívne zmeny na pľúcnych artériách, obštrukcia artérií, tumory, emfyzém deštruujúci interalveolárne septá aj s kapilármi vedie k absolútne nerovnomernej perfúzii pľúc
- d) blokáda odtoku krvi z pľúcnych kapilár, napr. pri zvýšení tlaku v ľavej predsieni vplyvom mitrálnej stenózy a zlyhávania ľavej komory, zvyšuje náplň pľúcnych kapilár (zvyší sa v nich aj tlak) a spomaľuje prúd krvi v nich, čo vedie k strate normálnej apiko-bazálnej stratifikácie distribúcie krvi, teda kapiláry vo všetkých častiach pľúc majú krvnú náplň zvýšenú a rovnakú.

### **Pomer ventilácia-perfúzia a jeho poruchy**

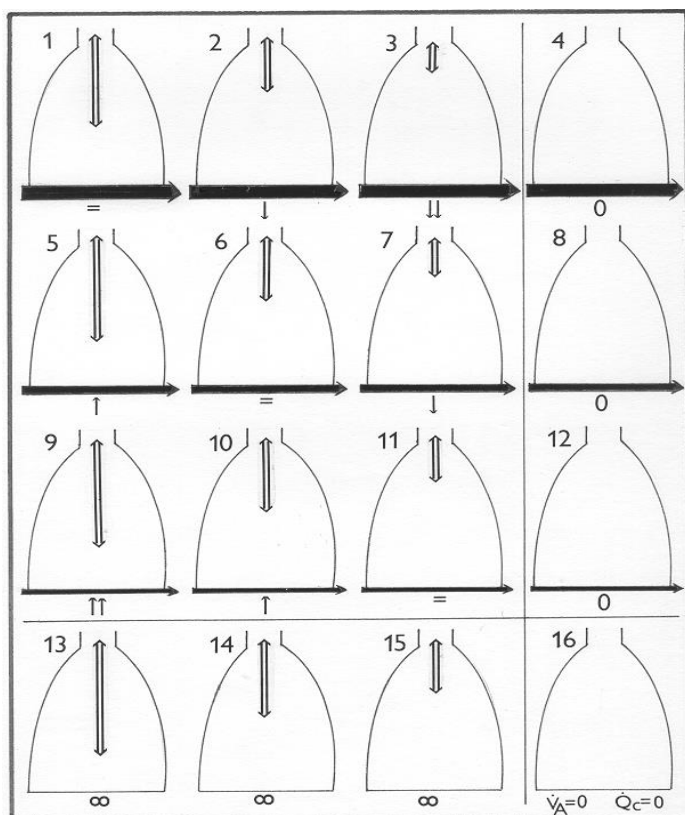
Hlavnými determinantmi výmeny plynov v pľúcach sú pomery medzi alveolárnou ventiláciou a alveolárnou perfúziou na lokálnej úrovni, presnejšie v každej alveolárnej jednotke. Tento pomer označujeme termínom **ventilačno-perfúzny pomer**. Na úrovni celých pľúc má veľkosť cca 0,8 (vysvetlenie pozri v predchádzajúcom texte). Pre efektívnosť výmeny plynov v pľúcach je však rozhodujúci uvedený pomer na lokálnej úrovni, na úrovni každej alveolárnej jednotky, nie na úrovni celých pľúc. Prečo? Vysvetlenie vyplýva z nasledujúcej úvahy: predstavme si situáciu, pri ktorej by všetka krv z pravého srdca tiekla len do jednej polovice pľúc, ale táto polovica by nebola vôbec ventilovaná. Naopak, druhá polovica pľúc by bola ventilovaná celým dychovým objemom, ale nebola by vôbec perfundovaná. Výsledok? **Ventilačno-perfúzny pomer pre celé pľúca by bol normálny, ale výmena plynov by sa neuskutočnila**, pretože krv a vzduch by sa vôbec nedostali do kontaktu. Uvedený príklad nevychádza z reálnej medicínskej praxe, má však ukázať, aký je dôležitý ventilačno-perfúzny pomer na úrovni jednotlivých alveolárnych jednotiek pre efektívnu výmenu krvných plynov.

V zdravých pľúcach existujú nerovnomernosti v distribúcii ventilácie v jednotlivých oblastiach (napr. vplyvom gravitácie – pozri schému v PPP na web stránke ÚPF)), mení sa aj intenzita alveolárnej ventilácie vplyvom fyzickej záťaže, napriek tomu je však výmena plynov v

pľúcach efektívna. To znamená, že prietok krvi v alveolárnych kapilárach sa musel prispôbiť zmenenej ventilácii danej alveolárnej jednotky. Toto prispôsobenie sa deje hlavne vazokonstrikciou alebo vazodilatáciou na úrovni pľúcnych arteriol, čím sa mení prietok krvi cez alveolárne kapiláry. Takto sa zachováva efektívnosť výmeny dýchacích plynov v pľúcach pri zmene úrovne fyzickej záťaže a iných fyziologických vplyvoch na organizmus (fyziologická regulácia), ale tento mechanizmus funguje aj pri adaptácii organizmu na rôzne druhy pľúcnych aj mimopľúcnych patologických procesov. Dobrá regulácia ventilačno-perfúzneho pomeru sa uskutočňuje tak, že pri zmene jedného parametra (napr. ventilácie) v určitom smere (napr. zvýšení) sa zmení ekvivalentne a rovnakým smerom aj druhý parameter (perfúzia). **Rovnosmerná, časovo synchronizovaná a ekvivalentná zmena ventilácie aj perfúzie danej alveolárnej jednotky zachováva normálny ventilačno-perfúzny pomer, t.j. 0,8** (pozri obr. a na ňom schémy č. 1, 6, 11). Naopak, protismerná, časovo nesynchronizovaná alebo síce rovnosmerná, ale neekvivalentná zmena ventilácie a perfúzie danej alveolárnej jednotky vedú k zmene pomeru, teda ventilačno-perfúzny pomer sa buď zníži alebo zvýši. Obe zmeny znamenajú ohrozenie normálnej výmeny plynov v pľúcach. Pri znížení ventilačno-perfúzneho pomeru pod hodnotu 0,8 (pozri obr. a schémy č. 2,3,7) vzniká hypoventilácia alveolárnej jednotky. Naopak, pri zvýšení ventilačno-perfúzneho pomeru nad hodnotu 0,8 (pozri obr. a schémy 5,9,10) dochádza k hyperventilácii alveolárnej jednotky. Ak je v alveolárnej jednotke len perfúzia a žiadna ventilácia, potom sa ventilačno-perfúzny pomer rovná nule, teda nemôže tu existovať ani výmena plynov – ide o **pravo-lavý pľúcny skrat**, ktorým preteká neoxygenovaná krv z pravého do ľavého srdca a znižuje tak obsah aj parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi (pozri obr. a schémy 4,8,12). Keď je alveolárna jednotka ventilovaná, ale nie je perfundovaná, potom je hodnota ventilačno-perfúzneho pomeru nekonečná a teda ani tu nemôže existovať výmena plynov. V tomto prípade ide o **ventiláciu alveolárneho mŕtveho priestoru**, teda zbytočnú, neefektívnu ventiláciu, ktorá zaťažuje dýchací systém a neprispieva k oxygenácii krvi.

K vzniku nepomeru medzi alveolárnou ventiláciou a perfúziou dochádza u reálneho pacienta tak zmenami ventilácie ako aj perfúzie (pozri príslušné časti tejto kapitoly). Ktorá z týchto príčin je primárna, to závisí od druhu choroby a z toho plynúceho primárneho poškodenia ventilácie alebo perfúzie. O týchto chorobách, ich patofyziológii získa čitateľ informácie v príslušných kapitolách tohto učebného textu.





#### Legenda

- dĺžka kolmých šípok = veľkosť alveolárnej ventilácie
- hrúbka horizontálnych šípok = veľkosť alveolárnej perfúzie
- čísla 1 – 16 = schémy alveolárneho priestoru
- schéma č. 6 = normálna alveolárna ventilácia a normálna alveolárna perfúzia
- symbol pod schémou =  $V/Q$  je 0,8
- symbol pod schémou ↑ označuje zvýšenie pomeru  $V/Q$
- symbol pod schémou ↓ označuje zníženie  $V/Q$

**Obr. 1 Hlavné typy ventilačno-perfúzných pomerov za fyziologických a patologických podmienok**

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

68-ročná žena bola privezená na oddelenie urgentnej medicíny pre dýchavicu počas posledného týždňa. Pacientka nemala a nemá kašeľ, nemá bolesti v hrudníku alebo iné respiračné symptómy a príznaky. Neudáva ani prejavy slabosti HK a DK, rozmazané videnie alebo prehĺtacie ťažkosti. Pred 16 rokmi mala diagnostikovaný DM, systémovú hypertenziu a depresiu. Pred 11 rokmi sa podrobila operačnému zákroku – totálnej tyreoidektómii z dôvodu papilárneho tyreoidálneho karcinómu. Pacientka začala brať selektívny inhibítor re-aptéjky serotonínu – zolpidem, ďalej alprazolam a metylphenidát z dôvodu insomnie a depresie, levothyroxín a alfalcidol z dôvodu odstránenia štítnej žľazy, blokátor kalciových kanálov z dôvodu hypertenzie a sulfonyureu plus metformin na liečenie DM typ2.

Pri **fyzikálnom vyšetrení** nebola pacientka v stave respiračnej tiesne. Vitálne funkcie: TK 170/90 mmHg, f.s. 92/min, f. dýchania 24/min, Tt 36°C, mentálny status bol intaktný, pacientka bola pri plnom vedomí a vyšetrenie mozgových a mozočkových funkcií bolo v norme. Nebol zistený ani pretibiálny „jamkový“ (pitting) edém, ani zvýšená náplň krčných vén. Pri auskultácii pľúc boli zistené mierne intenzívne praskoty v dolných pľúcnych lalokoch obojstranne. BMI bol 24,2.

**Laboratórne výsledky:** Le 6.580/mm<sup>3</sup>, Hb – 12,0 g/dl, Tr – 325.000/mm<sup>3</sup>. Ostatné parametre krvného vyšetrenia boli v norme. **Funkcia štítnej žľazy:** T3 – 0,73ng/ml, FT4 – 1,71ng/dl, TSH < 0,003μIU/ml.

**Krvné plyny a parametre A-B rovnováhy:** pri dýchaní izbového vzduchu: pH 7,44, PaCO<sub>2</sub> 39,9 mmHg, PaO<sub>2</sub> 64,7 mmHg, SatHb kyslíkom 93,2%, D(A-a)O<sub>2</sub> 36 (z dôvodu atelektáz?)

**RTG hrudníka (úvodné)** - mierne redukovaný objem pľúc, CT hrudníka – bez známok embolizácie do a. pulmonalis s atelektázami v oboch bazálnych častiach dolných pľúcnych lalokov. ECHO srdca – normálna systolická aj diastolická funkcia srdca.

Počas nasledujúcich 5 dní sa dyspnoe zhoršovalo. V 6. dni hospitalizácie sa pacientka dostala do ťažkej respiračnej tiesne s viditeľným ťažkým dýchaním. Frekvencia dýchania bola 40/min a pacientka bola mentálne zmätená. Pacientke bol podaný kyslík cez masku v množstve 10 l. Parametre acido-bázy a krvných plynov boli nasledujúce: pH 7,324, PaCO<sub>2</sub> 54.9 mmHg, PaO<sub>2</sub> 94.4 mmHg, SatHb kyslíkom 96,6%. RTG hrudníka ukázalo redukcii pľúcneho objemu. Pacientka bola prevezená na jednotku intenzívnej terapie a tam mechanicky ventilovaná.

V tejto fáze diagnostiky bolo zrejmé, že problémy pacientky majú extrapulmonálne príčiny. Do úvahy prichádzali Guillain-Barre syndróm alebo Myastenia gravis (MG). Elektromyografia ukázala dekrementnú aktivitu rôznych svalov pri repetitívnej stimulácii prívodného motorického nervu. Pri opakovaných meraniach sa zistili tieto hodnoty autoprotilátok proti Ach receptorom – 8,9 nmol/l a 12,4 nmol/l.

Pacientka sa nakoniec zotavila, a to vďaka liečbe Pyridostigmin bromidom, Prednisolonom a i.v. gama-globulinom, mechanickej ventilácii, ale celá terapia, vrátane odpájania pacientky od ventilátora, trvala až 2 mesiace (Pyridostigmin je parasimpatikomimetikum a reverzibilný inhibítor cholinesterázy).

## Otázky a úlohy

- a) Zosumarizujte všetky relevantné symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky vyskytli.
- b) Aké sú mechanizmy vzniku týchto symptómov a príznakov – analyzujte ich jednotlivo.
- c) Ako Guillain-Barre syndróm a Myasthenia gravis menia parametre vonkajšieho dýchania?
- d) Vysvetlite možný mechanizmus vzniku atelektáz v bazálnych častiach pľúc.

## Komentár

Myasthenia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie. Respiračné zlyhanie môže byť komplikáciou MG v neskorej fáze jej vývoja a je známa ako „myastenická kríza“. Vyskytuje sa v 3-8% prípadov. Respiračné zlyhanie ako prvý príznak MG bol zistený u 14 -18% prípadov.

## Kazuistika 2

Mladá, 21 ročná študentka bola poslaná na pľúcne vyšetrenie z dôvodu dýchavice.

**Rodinná anamnéza:** matka liečená na opakovanú bronchitídu, otec alergický na peľ, 6-ročný brat liečený na atopický ekzém.

**Osobná anamnéza:** apendektómia v 7. roku života, potom jej bola zistená znížená funkcia štítnej žľazy, bola liečená 5 rokov Letroxom (1/2 – 0 – 0), teraz normálna funkcia štítnej žľazy. Záujmy – hra na flautu, opatera psa a mačky. Nefajčiarka, nemala diagnostikovanú žiadnu alergiu.

**Terajšie problémy:** počas posledných troch rokov mala dýchavicu spojenú s fyzickou námahou. Sťažené dýchanie bolo prítomné vo všetkých ročných obdobiach a limitovalo jej športové aktivity. Teraz sa prebúdzá v noci alebo nadržanom asi 3x do týždňa na pocit tlaku v hrudníku, ktorý niekedy skončí spontánne, inokedy si musí podať Berotec – tento liek si vypýta od mamy, ktorá ho má predpísaný lekárom. Niekedy nemôže hrať na flautu z dôvodu dýchacích problémov. Záchvaty dýchavice sú tiež spúšťané zápalmi horných dýchacích ciest, ktoré sa vyskytujú hlavne v jeseni. Dýchavica je niekedy indukovaná aj stresom. Pacientka nemá kašeľ a nemá ani zvýšenú telesnú teplotu.

**Fyzikálne vyšetrenie:** TK 110/60, frekvencia srdca 60/min, pravidelná činnosť, frekvencia dýchania 16/min, telesná teplota 36,7°C, štítna žľaza nehmatná.

**Pľúca:** pri pokojnom dýchaní je dýchanie vezikulárne s predĺženým expíriom, perkusia bez patologických zmien, pri úsilnom výdychu sú na pľúcach počuteľné ojedinelé piskoty a vrzgoty.

**Srdce:** perkusia – nezväčšené, auskultácia - ozvy normálne, bez šelestov, ostatné orgány: bez patologického nálezu

**RTG hrudníka:** bez patologického nálezu

**Spirometria:** VC 3,8 l (87, 9% referenčnej hodnoty- RH), FEV<sub>1</sub> 2,44 l (65,4% RH), MEF<sub>50</sub> - 1,72 l/min (35,4% RH), **Bronchodilatačný test** so Salbutamolom 400 µg cez spacer: FEV sa zvýšilo o 880 ml (t.j. o 36%). Piskoty a vrzgoty na pľúcach vymizli po podaní salbutamolu.

### Otázky a úlohy

- Urobte sumár symptómov a príznakov, ktoré sú v kazuistike uvedené.
- Aké patomechanizmy sa podieľajú na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov?
- Ako vzniká pocit sťaženého dýchania – dýchavice?
- Interpretujte výsledky spirometrického vyšetrenia.
- Aká je pravdepodobná diagnóza u tejto pacientky?

### Kazuistika 3

Pacient bol privezený do nemocnice sanitkou RZP z dôvodu postupného zhoršovania dýchavice a edémov DK. Ide o 65 ročného muža, ktorý pracoval ako čašník, teraz je na dôchodku.

**Rodinná anamnéza:** otec zomrel na rakovinu pľúc ako 50-ročný, matka zomrela v 76 roku života na mozgovú porážku, pacient má tri deti, má 1 brata, ktorý je zdravý.

**Osobná anamnéza:** v mladosti neprekonal žiadnu vážnu chorobu, od mladosti fajčil 40 cigariet denne, teraz už 2 roky nefajčí, sem-tam si vypije 1 pivo. Je alergický na antibiotiká penicilínového radu. Od r. 1988 je sledovaný v centre respiračných ochorení z dôvodu nálezu benígneho tumoru, ktorý sa podobá na chondrohamartóm. Ten sa nachádza v 6. segmente pravej polovice pľúc a jeho veľkosť sa počas celého sledovania nemenila. Problémy pacienta s dýchaním – dýchavicou, sa výrazne zhoršovali počas posledných 3 rokov. Pretože spĺňal podmienky pre domácu oxygenoterapiu, bol mu pridelený oxygenátor, ktorý používa počas posledného roka. Má chronický vlhký kašeľ, vykašľáva - hlavne ráno - väčšie množstvo hlienu, ktorý má väčšinou bielo-šedú farbu, pri zhoršení stavu sa jeho farba mení na žltó-zelenú.

**Lieková anamnéza:** berie Spophyllin, Pulmicort, Atrovent, Berodual, Mucosolvan, kyslík 2 l/min., cca 16 h/deň.

**Terajšie zdravotné problémy:** dýchavica sa výrazne zhoršovala počas posledných 3 týždňov, vznikala už počas minimálnej fyzickej záťaže a niekedy sa objavila aj počas pokoja. Pacient udáva, že v poslednom týždni mu opuchli DK, prestalo mu chutiť jesť, začal vykašľávať väzké nazelenalé spútum a telesná teplota sa pohybovala okolo 37,5°C. Dýchanie vzduchu s vyšším percentom kyslíka mu už nezmiernilo ťažkosti, preto zavolať RZP. Počas prevozu do nemocnice pacient dýchal kyslík v 90% koncentrácii.

**Fyzikálne vyšetrenie:** dýchavica v pokoji neprítomná, bez ikteru, koža normálnej farby, mierny stupeň obezity, dobre hydratovaný, pacient dobre spolupracuje, cyanóza pier a jazyka, jazyk nepovlečený, DK teplé, telesná teplota 37,4°C, pulz 90/min, TK 140/80. Na krku viditeľná zvýšená náplň krčných žíl, hrudník súdkovitý, na pľúcach hypersonórny poklop, difúzne oslabené dýchanie, srdce nezväčšené (zistované perkusiou), ozvy čisté, bez šelestov, akcia pravidelná. Brucho nad niveau hrudníka s hrubou vrstvou podkožného tuku, umbilikálna hernia, pečeň 4cm pod dolným okrajom rebier, slezina nehmatná, tapottement negatívny. DK sú opuchnuté do výšky kolien, opuch má cestovitý charakter, pulz na periférnych artériách je hmatný, Hommansov príznak je negatívny.

**RTG hrudníka:** hrudník v A-P projekcii má tvar hodinového sklíčka, úroveň bránice je znížená, oblúky bránice sú oploštené. Srdcový tieň je na hornej hranici veľkosti, mediastinum nie je rozšírené, výrazný tieň oboch hilov, zvýšená transparentia pľúcnych polí obojstranne, hlavne hornej tretiny, v strednom pľúcnom poli vpravo mäkký tieň veľkosti cca 1cm. V laterálnej projekcii je viditeľný súdkovitý tvar hrudníka.

### Otázky a úlohy

- Identifikujte všetky dôležité symptómy a príznaky prítomné u tohto pacienta.
- Vysvetlite patomechanizmy, ktoré vedú k vzniku jednotlivých symptómov a príznakov
- Čo je to “súdkovitý hrudník” a aký je mechanizmus jeho vzniku?
- Ako a čím sa dá vysvetliť zhoršenie stavu pacienta v poslednom týždni pred hospitalizáciou?
- Aká je podľa vášho úsudku diagnóza u tohto pacienta?

## Kazuistika 4

Do ambulancie praktického lekára prišiel 25 ročný muž, ktorý sa sťažoval na zhoršené dýchanie, pískavé zvuky, ktoré pri dýchaní vychádzajú niekde z hrudníka, vodnatý výtok z nosa a opuchnuté viečka.

**Osobná anamnéza:** Nebol doteraz vážnejšie chorý, je fajčiar – fajčí 10 cigariet/deň už 10 rokov. Nespí v páperových vankúšoch, nemá v byte žiadne domáce zvieratá, má však alergiu na mačky, čo sa prejavuje kýchaním pri každom kontakte s mačkou. Nie je alergický na lieky, na potraviny, na bodnutie hmyzom. Neužíva pravidelne žiadne lieky na uvedenú alergiu. Matka pacienta sa mnoho rokov lieči na peľovú alergiu.

**Terajšie ochorenie:** V súčasnosti – v čase od marca do apríla – sú vyššie uvedené symptómy a príznaky intenzívnejšie (vodnatý výtok z nosa, silný opuch viečok, svrbenie kože a očí, zápal spojiviek). Keď leží na chrbte ťažko sa mu dýcha, uvádza počuteľné piskoty a vrzgoty v hrudníku a má suchý kašeľ. Počas vyšetrenia pacient uviedol, že pred 3 rokmi bol testovaný na prítomnosť alergickej reakcie na peľ brezy, srst' mačky a domáci prach obsahujúci časti roztočov – všetko s pozitívnym výsledkom. Odmietol však navrhnutú terapiu.

**Fyzikálne vyšetrenie:** pacient je eutrofický, má opuchnuté viečka, konjunktivitídu, vodnatý výtok z nosa. Auskultačne je dýchanie alveolárne s počuteľnými piskotmi a vrzgotmi, pulz 68/min, TK 125/80 mmHg.

**Laboratórny nález:** všetky merané parametre v norme s výnimkou množstva eozinofilov vo vzorku periférnej krvi – bolo ich 14%.

**Funkčné vyšetrenie pľúc:** VC 94,9%, FVC 87,6%, FEV1 76,1%, PEF 64,3 %.

### Otázky a úlohy

- Zapíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré tento pacient má.
- Objasnite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov pacienta.
- Pacient zrejme trpí nejakou formou poruchy imunity – o aký typ poruchy ide?
- Aké sú typické symptómy a príznaky pre tento typ imunitnej poruchy?
- Aké sú patomechanizmy, ktoré viedli k vzniku dýchavice a k zmenám na slizniciach?
- O akú diagnózu ide u tohto pacienta?

## 22. kapitola

### RESPIRAČNÁ INSUFICIENCIA

Miloš Tatár

Respiračná insuficiencia (RI) predstavuje syndróm charakterizovaný poruchou výmeny  $O_2$  a  $CO_2$  v respiračnom systéme. RI nie je samostatné ochorenie, ale predstavuje patologický stav, pri ktorom dochádza v dôsledku závažných ochorení respiračného systému (nielen pľúc) k takému stupňu poruchy výmeny  $O_2$  a  $CO_2$  medzi atmosférou a arteriálnou krvou, ktorý je potenciálne nebezpečný pre vznik porúch ďalších orgánov. Symptómy vznikajú z dôvodu nedostatočnej dodávky  $O_2$  do organizmu (bližšie v kapitole Poruchy dodávky kyslíka do tkanív) ako aj z nedostatočného odstraňovania  $CO_2$  z organizmu.

#### Definícia

Respiračný systém nezabezpečuje adekvátnu oxygenáciu arteriálnej krvi a dostatočnú elimináciu metabolicky produkovaného  $CO_2$ . Vyšetrovaný nesmie mať poruchu funkcie srdca. Hodnoty  $PaO_2$  a  $PaCO_2$  sledujeme v pokoji bez fyzickej záťaže a pri vdychovaní vzduchu v nadmorskej výške blízkej hladine mora.

#### Faktory určujúce ventiláciu a oxygenáciu

Výmena krvných plynov prebieha na úrovni alveolo-kapilárnej jednotky. Kyslík sa po difúzii do kapilárnej krvi reverzibilne naväzuje na hemoglobín, pričom intenzita závisí od  $PaO_2$  (disociačná krivka hemoglobínu pre kyslík (pozri prednášku)).  $CO_2$  sa transportuje v krvi v troch formách: rozpustený v plazme, naviazaný na globínovú časť hemoglobínu vo forme karbaminohemoglobínu a podstatná časť ako hydrogénuhličitaný (bližšie - Poruchy acidobázickej rovnováhy). Disociačná krivka obsahu  $CO_2$  v krvi závisí od  $PaCO_2$ , avšak jej priebeh je úplne iný ako v prípade kyslíka (pozri prednášku).

Z hľadiska fyziológie výmeny krvných plynov dochádza počas normálnej ventilácie aj k normálnej oxygenácii arteriálnej krvi v prípade ak sú funkcia srdca a perfúzia pľúc normálne. To, že ventilácia a oxygenácia sú rozdielne funkcie respiračného systému sa jasne preukáže pri

jeho poruchách. Za určitých patologických stavov sa prejaví „len“ porušenou výmenou kyslíka bez zmien  $\text{CO}_2$ , za iných stavov už poruchou výmeny obidvoch plynov.

**$\text{PaCO}_2$**  je nutné považovať za funkciu ventilácie všetkých častí pľúc (celková ventilácia), bez nutnosti brať v úvahu lokálne nerovnomernosti v distribúcii ventilácie a perfúzie.

**$\text{PaO}_2$**  závisí nielen od intenzity celkovej alveolovej ventilácie ale taktiež na vzájomnom pomere ventilácie a perfúzie v jednotlivých častiach pľúc.

## Klasifikácia RI

Závažnú poruchu výmeny krvných plynov klasifikujeme buď ako **hypoxemickú alebo hyperkapnickú RI**. Z klinického hľadiska môže byť **akútna alebo chronická**. Typickým príkladom **akútnej RI** je dusenie (značné zúženie horných dýchacích ciest alebo trachey), ktoré môže vzniknúť pri vdýchnutí cudzieho telesa do hypofaryngu alebo pri stlačení/poranení laryngu/trachey extrémnym tlakom zvonku. Pri **chronickej RI**, pri ktorej je pacient stabilizovaný z hľadiska acidobázickej rovnováhy, môže napr. v dôsledku manipulácie v ústnej dutine a faryngu dôjsť k hypoventilácii a tým k akútnej exacerbácii chronickej RI a vzniku závažného život ohrozujúceho stavu.

## Hypoxemická RI

U pacienta zistíme **pokles  $\text{PaO}_2$  pod 8,0 kPa, pričom  $\text{PaCO}_2$  je v norme** (5,0 – 6,6 kPa) alebo môže byť znížený pod 5,0 kPa (hypokapnia). Hodnota  $\text{PaO}_2$  8,0 kPa predstavuje bod na disociačnej krivke hemoglobínu keď sa saturácia arterálnej krvi rýchlo znižuje pri každom ďalšom malom poklese  $\text{PaO}_2$ . Do tohto bodu sa pri relatívne veľkom znížení  $\text{PaO}_2$  saturácia znížila len minimálne (pokles  $\text{PaO}_2$  z normálnej hodnoty 13 kPa na 8 kPa predstavuje pokles  $\text{SaO}_2$  z 97 na 89%; pokles z 8 na 5,3 kPa vedie k poklesu  $\text{SaO}_2$  z 89 na 75 %).

## Hyperkapnická RI

U pacienta súčasne zistíme **okrem závažnej hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$ ) aj hyperkapniu ( $\text{PaCO}_2 > 6,7 \text{ kPa}$ )**. Hyperkapnia vzniká na podklade celkovej alveolovej hypoventilácie buď ako dôsledok extrapulmonálnych príčin (hypoxémia a hyperkapnia vznikajú súčasne) alebo na podklade intrapulmonálneho nesúladu medzi ventiláciou a perfúziou



jednotlivých častí pľúc (hyperkapnia sa pripája k hypoxémii až keď sa vyčerpajú kompenzačné mechanizmy udržiavania normokapnie pomocou zvýšeného ventilačného úsilia).

## **Mechanizmy zodpovedné za poruchy výmeny krvných plynov**

### **A. Poruchy v pľúcach.**

- Sú to **ochorenia dýchacích ciest**, ktoré spôsobujú poruchu distribúcie inhalovaného vzduchu do jednotlivých častí pľúc, pretože dochádza k nerovnomernému zúženiu periférnych dýchacích ciest v jednotlivých oblastiach pľúc. Častými príčinami sú obštrukčné ochorenia pľúc, z ktorých má najväčší význam chronická obštrukčná choroba pľúc (bližšie CHOCHP).
- Ďalej sú to **ochorenia pľúcneho parenchýmu**, ktoré spôsobujú zníženú poddajnosť parenchýmu pľúc, ktorá môže byť nerovnomerná v jednotlivých častiach pľúc a tým vedie taktiež k nerovnomernej distribúcii inhalovaného vzduchu do jednotlivých častí pľúc.

Vyššie uvedené poruchy distribúcie ventilácie spôsobujú pri nezmenenej perfúzii pľúc závažné poruchy ventilačno-perfúzných pomerov v jednotlivých častiach pľúc, z ktorých najdôležitejšie sú znížený pomer ventilácie a perfúzie v postihnutých kompartmentoch a venózna prímes. Zhrubnutie alveolo-kapilárnej membrány (spomalenie difúzie kyslíka) tiež môže prispieť k RI. Zatiaľ čo poruchy ventilačno-perfúzneho pomeru sú najčastejšie príčinou hypoxémie, spomalenie difúzie kyslíka cez zhrubnutú alveolo-kapilárnu membránu prispieva k hypoxémii len počas fyzickej záťaže.

### **Znížený vetilačno-perfúzny pomer ( $\downarrow V/Q$ )**

Sú to oblasti pľúc, ktoré sú slabšie ventilované v porovnaní s ich perfúziou. Dôsledkom je zníženie parciálneho tlaku kyslíka a naopak zvýšenie parciálneho tlaku  $\text{CO}_2$  v alveolárnom vzduchu danej časti pľúc. Z tohto kompartmentu odteká krv, ktorá je hypoxemická a hyperkapnická. Po jej zmiešaní s krvou s normálnymi hodnotami  $\text{O}_2$  a  $\text{CO}_2$ , ktorá odteká z oblastí s normálnym pomerom ventilácie a perfúzie, vzniká v arteriálnej krvi určitý stupeň hypoxémie a hyperkapnie, ktorý závisí o množstva oblastí s  $\downarrow V/Q$  a intenzity ich hypoventilácie. Zmena hladiny krvných plynov však týmto nekončí. Z dôvodu hyperkapnie sa stimulujú centrálné chemoreceptory a zosilní sa ventilačné úsilie. Podstatná časť zvýšeného objemu inhalovaného vzduchu sa však dostane do oblastí s neporušenou ventiláciou (bez

bronchokonstrikcie) a v týchto oblastiach sa vytvoria vysoké ventilačno-perfúzne pomery. Dôsledkom je zvýšenie  $PO_2$  a zníženie  $PCO_2$  v alveolovom vzduchu. Krv odtekajúca z  $\uparrow V/Q$  oblastí je hypokapnická ale normoxemická (napriek zvýšeniu obsahu  $O_2$  v alveolovom vzduchu sa saturácia hemoglobínu nezmení). Po zmiešaní krvi dochádza k situácii, že zvýšené ventilačné úsilie dokáže vykompenzovať hyperkapniu ale nie hypoxémiu. Takto dochádza k stavu, že  $\downarrow V/Q$  sú po kompenzačnej ventilačnej odpovedi zdrojom hypoxémie (prednáška).

### **Venózna prímes**

V priebehu ochorenia pľúc môže dôjsť k úplnému zastaveniu ventilácie niektorých oblastí, pričom ich perfúzia pretrváva. Častým príkladom je edém pľúc. Takto sa vytvorí oblasť s nulovým  $V/Q$ . Z uvedenej oblasti odteká krv, ktorá má z hľadiska obsahu krvných plynov také isté zloženie ako venózna krv. Takýmto mechanizmom sa ku krvi z normálnych oblastí pridáva venózna prímes. Z funkčného hľadiska takúto situáciu popisujeme aj ako pravo-ľavý intrapulmonálny skrat (množstvo krvi nezúčastňujúce sa výmeny krvných plynov). Podobne ako pri  $\downarrow V/Q$  môže zvýšené ventilačné úsilie vykompenzovať hyperkaniu ale nie hypoxémiu (prednáška).

### **B. Extrapulmonálne poruchy respiračného systému**

Pri týchto poruchách dochádza k celkovej alveolovej hypoventilácii z dôvodu oslabenej alebo chýbajúcej funkcie mimopľúcnych zložiek respiračného systému. Dôsledkom je hypoventilácia všetkých oblastí pľúc a nemôže dôjsť ku kompenzačnému zvýšeniu ventilačného úsilia. Častými patomechanizmami RI sú:

- Útlm respiračného centra** v predĺženej mieche buď liekmi alebo patologickým procesom.
- Porušenie motoneurónov alebo eferentných nervov** pre respiračné svaly. Najčastejšie ide o jednostranne porušený frenický nerv.
- Vplyvom **nervosvalových ochorení** alebo **únavy dýchacích svalov** sa oslabí „svalová pumpa“ ventilačného úsilia.
- Deformity hrudníka, trauma** alebo zníženie jeho poddajnosti blokujú požadované rozpätie parenchýmu pľúc. Podobne môže pôsobiť značná bolesť na hrudníku alebo v brušnej dutine.

-Rozpätie pľúc počas dýchania môže blokovať prítomnosť tekutiny (hydrotorax, pyotorax, hemotorax) alebo vzduchu (pneumotorax) v pleurálnej dutine.

**Prečo sa pri pľúcnych poruchách najprv objaví hypoxemická forma RI a až pri intenzívnejšom ochorení aj hyperkapnická forma?**

Často možno nájsť vysvetlenie, že za daný proces je zodpovedná rozdielna rýchlosť difúzie  $\text{CO}_2$  a  $\text{O}_2$ , kde  $\text{CO}_2$  difúzia je asi 20-krát rýchlejšia. Toto nesprávne tvrdenie ľahko vyvráti fakt, že dĺžka kontaktu erytrocytu s difúznou membránou počas cirkulácie krvi v pľúcach je v pokoji asi 0,7 – 0,8 s, pričom hemoglobín sa nasýti kyslíkom do 0,3 s, čo je asi čas, v priebehu ktorého je erytrocyt v kontakte s difúznou membránou počas fyzickej aktivity. Z toho vyplýva že tento čas je za fyziologických okolností dostatočný na úplné nasýtenie hemoglobínu kyslíkom.

Vysvetlenie dynamiky rozvoja intrapulmonálnych príčin RI spočíva **v rozdielnom priebehu disociačnej krivky krvi pre kyslík a pre  $\text{CO}_2$** . Krv je skoro úplne nasýtená kyslíkom (98%) už pri normálnej hodnote  $\text{PaO}_2$  13 kPa. Krv odtekajúca z hypoventilovaných oblastí je však významne desaturovaná ( $\text{SaO}_2$  okolo 83-85%), pretože v daných oblastiach je  $\text{PO}_2$  v alveolovom vzduchu len okolo 6-7 kPa). V alveolových oblastiach s vysokým  $\text{PO}_2$  (dôsledok ventilačnej kompenzácie) sa saturácia hemoglobínu nemôže ďalej zvyšovať, pretože sýtenie odpovedá plochej časti krivky. Z toho vyplýva, že oblasti s  $\uparrow V/Q$  z dôvodu zvýšeného ventilačného úsilia nemôžu kompenzovať stratu oxygenácie krvi z  $\downarrow V/Q$ . Disociačná krivka pre  $\text{CO}_2$  má lineárny priebeh s miernym zakrivením, čo umožňuje, že hyperkapnická krv z  $\downarrow V/Q$  môže byť kompenzovaná hypokapnickou krvou z  $\uparrow V/Q$ . (prednáška).

### **Patomechanizmy vzniku hypoxémie**

- **Celková alveolová hypoventilácia** je dôležitým patomechanizmom vzniku hypoxémie pri extrapulmonálnych príčinách, pričom hypoxémia je súčasne sprevádzaná hyperkapniou.
- Z pľúcnych príčin je najčastejším patomechanizmom prítomnosť **oblastí s  $\downarrow V/Q$** .
- Veľmi často sú prítomné v pľúcach aj **pravo-ľavé pľúcne skraty** v oblastiach s nulovou ventiláciou, ktoré spôsobujú venóznou prímes.
- Ako už bolo konštatované **porucha difúzie spôsobuje hypoxémiu len pri fyzickej záťaži**, pretože aj keď difúzia kyslíka je spomalená, predsa ku dostatočnému nasýteniu krvi dôjde v

pokoji približne za 0,8 s. Spomalená difúzia pri záťaži významne ovplyvní sýtenie kapilárnej krvi, lebo za 0,3 s je sýtenie len okolo 80% (prednáška).

### Patomechanizmy hyperkapnie

- Ako už bolo uvedené, extrapulmonálne príčiny vedú k **hyperkapnickej RI**.
- Pri pľúcnych príčinách musí vzniknúť **kritické množstvo kompartmentov s porušeným V/Q** ( $\downarrow$ , nulové alebo ich kombinácie), čo znamená že kompenzačné ventilačné úsilie je maximálne a nemôže sa zvyšovať pri ďalšom zvyšovaní počtu oblastí s porušeným V/Q..
- V tomto prípade je zvyšovanie kompenzačného ventilačného úsilia (efektívnej alveolovej ventilácie) limitované nasledovnými procesmi:
  - o zvyšovanie ventilačného úsilia predstavuje **zvyšovanie dychovej práce**, ktorá má svoj limit,
  - o zvyšovanie dychovej práce vedie ku vzniku **únavy respiračných svalov**, pretože tieto patria do skupiny priečne pruhovaného svalstva.

### Symptómy a príznaky RI

Symptómy a príznaky, ktoré pozorujeme počas RI **vyplývajú z prítomnosti hypoxémie a hyperkapnie, ale aj z dôvodu kompenzačných mechanizmov**. Pretože tieto **príznaky sú nešpecifické**, hlavne zo strany hypoxémie (bližšie Hypoxie), na objektívne zistenie RI musíme merať parciálne tlaky kyslíka a CO<sub>2</sub> v arteriálnej krvi! Je potrebné pripomenúť, že príznaky z primárneho ochorenia respiračného systému, ktoré viedlo k objaveniu sa RI môžu významne prekrývať príznaky RI.

### Symptómy a príznaky vyvolané hypoxémiou

- **Tachykardia, tachypnoe a sekundárna polycytémia** idú na vrub kompenzačných reakcií ktoré by mali zlepšiť transport kyslíka do tkanív.
- **Dýchavica** (veľmi nepríjemný subjektívny pocit nedostatku vzduchu v pľúcach) je spôsobená prevažne zvýšenou dychovou prácou.
- Pretože mozgové tkanivo je najcitlivejším tkanivom na nedostatok kyslíka v organizme **mentálne poruchy** (dezorientácia, apatia, niekedy naopak excitácia) sú najčastejším dôsledkom porušenej funkcie tkanív.

- **Cyanóza** (modré až fialové zafarbenie kože a slizníc) je dôsledkom prítomnosti viac ako 50 g redukovaného hemoglobínu v jednom litri kapilárnej krvi. Pri RI ide o centrálnu cyanózu. Na tomto stave sa zúčastňuje nielen hypoxémia ale aj polycytémia.

### Symptómy a príznaky podmienené hyperkapniou

- Najčastejšie sa vyskytuje **ranná bolesť hlavy**. Hyperkapnia značne rozširuje mozgové cievy a spôsobuje zvýšenie intrakraniálneho tlaku.
- Podobným mechanizmom dochádza aj k **edému sietnice, dilatácii spojivkových a povrchových ciev tváre**.
- Ak je hyperkapnia intenzívna dochádza k **CO<sub>2</sub> narkóze**. Úzkosť progreduje do delíria a strate vedomia.

### Zlyhanie ventilácie

Zatiaľ čo pri RI pacient dokáže vlastnou ventilačnou aktivitou udržiavať hladinu kyslíka a CO<sub>2</sub> na uvedených hodnotách hypoxémie a hyperkapnie, pri ventilačnom zlyhaní PaCO<sub>2</sub> postupne narastá (8-10 kPa) a **bez zavedenia arteficiálnej ventilácie pacient zomiera**.

## 23. kapitola

### FUNKČNÉ TESTY PĽÚC

Mariana Brozmanová

Hlavnou funkciou respiračného systému je kontinuálna výmena plynov  $O_2$  a  $CO_2$  medzi krvou v pľúcnych kapilárach a vzduchom v alveolách, teda nepretržitá dodávka kyslíka do pľúc a eliminácia oxidu uhličitého z pľúc. Efektívna ventilácia vyžaduje **priechodné dýchacie cesty, normálnu elasticitu pľúcneho parenchýmu a hrudníka, výkonné dýchacie svalstvo a náležitú reguláciu dýchania**. Funkčné vyšetrenie pľúc objektívne vyjadruje úroveň funkcie dýchacích ciest a pľúc, pomáha dotvárať obraz ochorenia dýchacieho systému získaný na základe anamnestických údajov a radu špecializovaných vyšetrení. Najdôležitejšími podmienkami pre získanie validných výsledkov funkčnými testami pľúc sú školený personál, dobre spolupracujúci pacient, kvalitné prístrojové vybavenie a používanie štandardizovaných postupov.

#### 1) Význam funkčného vyšetrenia pľúc

Vyšetrenie pľúcnych funkcií pomáha lekárovi/pacientovi:

- a) **v určení diagnózy**, napr. pri stanovení včasnej diagnózy začínajúcej ventilačnej poruchy, ktorá je u pacienta ešte bez subjektívnych ťažkostí, pri identifikácii typu a intenzity ventilačnej poruchy, pri pátraní po príčinách chronického kašľa, dýchavice, pocitu ťažoby na hrudníku a iných respiračných symptómoch a príznakoch,
- b) **v monitorovaní úspešnosti liečby respiračných ochorení**, napr. bronchiálnej astmy, CHOCHP,
- c) **v posudzovaní priebehu a prognózy respiračných ochorení**, napr. BA, CHOCHP, pred a po chirurgických výkonoch na hrudníku, dýchacích cestách, pľúcach a v oblasti brucha

#### 2) Metódy funkčného vyšetrenia pľúc

##### Základné - skrínigové metódy

- a) **vyšetrenie úsilného výdychu vitálnej kapacity (FVC, FEV1, FEV1/FVC%)**
- b) **meranie vrcholového výdychového prietoku pomocou peak-flow metra**
- c) **pulzná oxymetria**

## **Základné - rozšírené metódy**

- a) registrácia krivky prietok - objem,**
- b) rinomanometria,**
- d) bronchoprovokačné testy - dilatačné a konstriktčné,**
- e) záťažový test (6- MWT)**

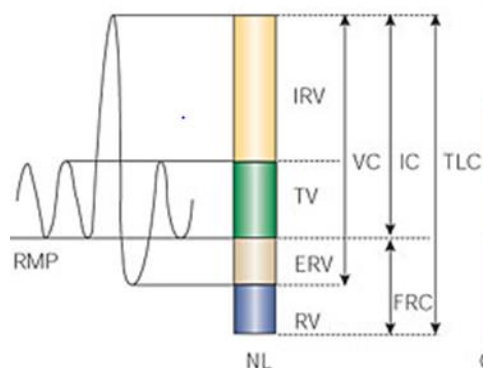
## **Špecializované metódy**

Ide o meranie odporov v dýchacích cestách (celotelová pletyzmografia), nepriamo merateľné statické parametre (pletyzmograficky, dilučná a vyplavovacia metóda), difúzna pľúcna kapacita pre CO (transfer faktor), pľúcna poddajnosť, vyšetrenie funkcie dýchacích svalov, krvné plyny a acidobázická rovnováha, spiroergometria, vyšetrenie pľúcnej cirkulácie, vyšetrenie v spánkovom laboratóriu, monitorovanie NO vo vydychovanom vzduchu (FeNO). - patria sem aj metódy zisťovania reaktivity dýchacích ciest na provokujúce látky. K nim patria bronchoprovokačné testy (BPT): fyzická záťaž – beh, prípadne farmakologické podnety, najčastejšie metacholín, acetylcholín, histamín. Tety dokážu odhaliť **bronchiálnu hypersenzitivitu** (zvýšenú citlivosť dýchacích ciest na rôzne druhy stimulov) a **bronchiálnu hyperreaktivitu** (neadekvátne silnú odpoveď dýchacích ciest na rôzne druhy stimulov). Tieto abnormality sú prítomné hlavne pri prieduškovej astme, akútnom alebo chronickom zápale priedušiek, ako aj u pacientov s alergickou rinitídou, tiež prechodne po prekonaní vírusových alebo bakteriálnych infekcií dýchacích ciest. Týmto metódami možno monitorovať stav reaktivity dýchacích ciest dlhodobo ako aj výsledok liečby týchto porúch.

## **Spirometria**

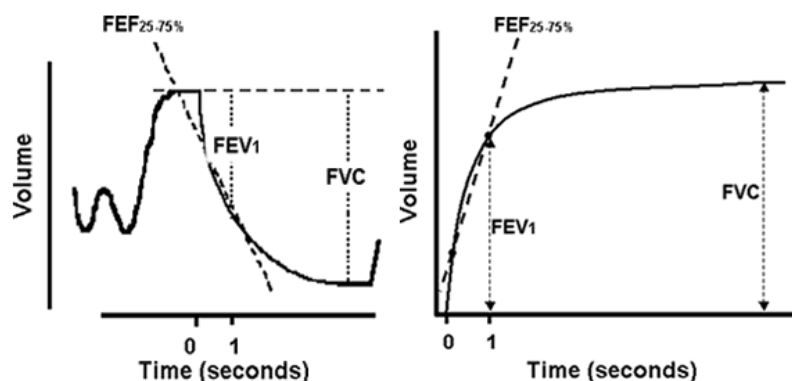
Vyšetrenie pľúcnych objemov a kapacít poskytuje informáciu o “rozmeroch” pľúc a o vlastnostiach systému pľúca-hrudník (*Obr.1*). Priame merania objemov a kapacít sa robia najčastejšie spirometrom. V súčasnosti sú k dispozícii sofistikované spirometre so zabudovaným pneumotachografom a automatickým vyhodnocovaním získaných údajov. Všetky objemy a kapacity sú vyjadrené v litroch za štandardných podmienok (BTPS). Podmienkou úspešnosti vyšetrenia je spolupráca pacienta s personálom, ktorý vyšetrenie uskutočňuje. Pacient sa musí riadiť ich inštrukciami – musí mať pri vyšetrení uzavretý nos štipcom, pri zisťovaní maximálnych ventilačných parametrov sa pacient musí snažiť uskutočniť ich s maximálnym

úsilím a rýchlosťou. Vyšetrenie sa obvyčajne opakuje niekoľkokrát a na interpretáciu výsledkov vyšetrenia sa berú najlepšie hodnoty. Pri zlej spolupráci s pacientom, ako aj pri technicky zle urobenom vyšetrení sa získajú falošne pozitívne/negatívne výsledky. Hodnotia sa **statické** a **dynamické spirometrické** a/alebo **spirografické** parametre (Obr. 2 a 3).



**Obr.1** Pľúcne objemy (statické)

**IRV** – inspiračný rezervný objem, **TV** – dychový objem, **ERV** – expiračný rezervný objem, **RV** – reziduálny objem, **VC** – vitálna kapacita, **IC** – inspiračná kapacita, **FRC** – funkčná reziduálna kapacita, **TLC** – celková pľúcna kapacita

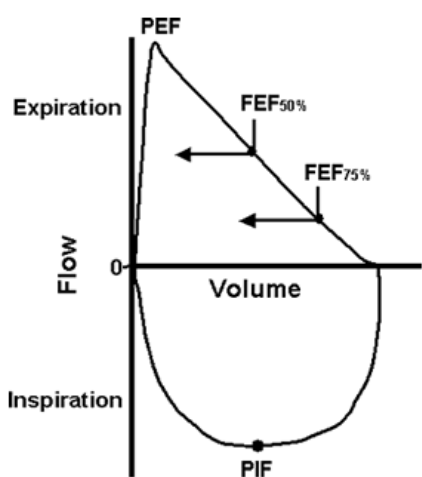


**Obr. 2** Pľúcne objemy (dynamické)



Zo zápisu krivky úsilnej expiračnej VC možno získať tieto dynamické parametre:  $FEV_1$ ,  $FVC$ ,  $FVC_{25-75\%}$  - priemerná veľkosť prietoku vzduchu v dýchacích cestách pri FVC na úrovni medzi 25-75% VC.  $FEV_1$  - objem vydýchnutý v prvej sekunde pri vyšetrení FVC,  $FVC$  – VC vydýchnutá/nadýchnutá s maximálnym úsilím,  $VC$  – pomalý maximálny výdych/nádych, (u zdravých je  $VC = FVC$ ), pri obštrukcii DC je  $VC > FVC$ .  $FEV_1/VC$  alebo  $FEV_1/FVC$  - je pomer medzi objemom vzduchu vydýchnutého za 1. sekundu FVC k celkovému objemu VC (FVC). Predstavuje klinicky dôležitý a užitočný index.

Okrem merania pľúcnych objemov sú pre pľúcnu funkčnú diagnostiku dôležité merania **prietoku vzduchu v dýchacích cestách** získané z **krivky prietok – objem** (Obr. 3)



#### Faktory ovplyvňujúce tvar krivky:

- expiračné úsilie
- objem a elasticita pľúc
- priechodnosť dýchacích ciest
- elasticita priedušiek

**Obr. 3 Krivka prietok - objem**

Normálny tvar krivky prietok – objem pri maximálnom dychovom úsilí. Tento manéver začína z úrovne maximálneho nádychu (TLC), kedy sú dýchacie cesty maximálne rozšírené. Nasleduje maximálny úsilný výdych s dosiahnutím vrcholového expiračného prietoku (**PEF**), veľkosť ktorého závisí od expiračného úsilia (stlačenia veľkých dýchacích ciest). Po ňom nasleduje od expiračného úsilia nezávislý kontinuálny prietok vzduchu v DC (to znamená, že zvyšovanie sily expiračného tlaku nezmení prietok). Veľkosť/rýchlosť prietoku vzduchu v tejto fáze úsilného výdychu (ako aj tvar krivky) závisia od elasticity pľúcneho tkaniva, dýchacích ciest a od objemu pľúc. Konvexný priebeh je u mladých jedincov, lineárny u mladých dospelých a mierne konkávny tvar tejto časti krivky je charakteristický pre zdravé dýchacie cesty a pľúca

starších ľudí. Prietok v záverečnej fáze expíria závisí od elastických vlastností hrudníka a je opäť závislý od veľkosti expiračného úsilia ako aj od elasticity hrudníka. Maximálny prietok dosiahnutý počas úsilného inspiria predstavuje PIF.

Meraním vrcholového výdychového prietoku (PEF) vyjadrený v l/s alebo v l/min získame hodnotu, ktorá nás informuje o priechodnosti dýchacích ciest, o sile výdychového svalstva, o námahe vynaloženej na výdych, objeme a elasticite pľúc a dýchacích ciest. Tieto merania sa okrem kompletnej spirometrie vykonávajú veľmi jednoduchým prístrojom - vreckovým prietokovým výdychomerom. Pri spirometrickom vyšetrení sa namerané hodnoty porovnávajú s referenčnými, ktoré sú závislé od veku, hmotnosti, výšky a pohlavia vyšetřovaného jedinca .

### **Základné ventilačné poruchy a ich obraz vo funkčnom vyšetrení pľúc**

Funkčným vyšetrením pľúc sa diagnostikujú dve základné poruchy dýchacieho systému: **obštrukčné a reštrikčné ventilačné poruchy**. Z klinickej praxe je však známe, že ventilačné poruchy často bývajú kombinované, ktoré majú známky aj obštrukcie aj reštrikcie, napr. pri cystickej fibróze alebo CHOCHP.

#### **a) Obštrukčná ventilačná porucha (OVP)**

Vedie k zníženiu schopnosti ventilovať pľúca z dôvodu zúženia dýchacích ciest, ktoré kladú zvýšený odpor prúdeniu vzduchu. Čas expíria (FET) sa predlžuje v závislosti od stupňa postihnutia. Zisťuje sa na základe redukcie hodnôt  $FEV_1$  a  $FEV_1/FVC$ . Zároveň dochádza k poklesu PEF a  $FEF_{25-75\%}$ , VC a FVC môžu byť normálne aj znížené, RV, FRC a TLC bývajú zvýšené.

**Príčiny OVP** - nahromadenie hlienu v DC pri zápalových ochoreniach, kontrakcia hladkého svalstva DCt, edém a zápalová infiltrácia sliznice DC, remodelácia steny DC, tlak na DC zvonku v dôsledku expanzívneho procesu v okolí alebo stratou elastických vlastností pľúc.

Uvedené poruchy sa vyskytujú u ochorení ako sú **bronchiálna astma (bronchokonstrikcia) a chronická obštrukčná choroba pľúc (nadprodukcia hlienu – chronická bronchitída, strata pľúcnej elasticity – emfyzém)**.

Závažnosť OVP sa určuje podľa zníženia hodnoty  $FEV_1$  v porovnaní s referenčnou hodnotou (RH).

Podľa platnej klasifikácie sa rozlišujú tri stupne OVP:

- **ľahký stupeň OVP** FEV<sub>1</sub> v rozmedzí 60 - 79 % RH
- **stredne ťažký stupeň OVP** FEV<sub>1</sub> v rozmedzí 45 – 59% RH
- **ťažký stupeň OVP** FEV<sub>1</sub> pod 45 % RH

Obštrukcia dýchacích ciest vyššie uvedenými procesmi zapríčiňuje predčasné uzavretie hlavne stredne veľkých a malých (periférnych) dýchacích ciest počas výdychu, čo korešponduje s výrazným poklesom FEV<sub>1</sub>. Čas výdychu sa predlžuje, pretože zúžené dýchacie cesty sa vyznačujú zvýšeným odporom prúdiacemu vzduchu. Súčasne dochádza k zadržiavaniu (retencii) vdýchnutého vzduchu v terminálnych respiračných jednotkách (↑ FRC). Pri zrýchlenom dýchaní sa retencia vzduchu v pľúcach, a teda aj FRC, výraznejšie zvyšuje, pretože obštrukcia dýchacích ciest spomaľuje výdych a aj znemožňuje jeho dokončenie. Pri opakovaní takýchto neúplných dychových cyklov sa úroveň pokojného dýchania posúva do inspiračnej polohy (súdkovitý hrudník). So zvyšovaním frekvencie dýchania sa podmienky pre výmenu plynov zhoršujú, preto pre pacientov s takouto poruchou je výhodné hlboké a pomalé dýchanie, ktoré znižuje odpor vzduchu v DC. Celková pľúcna kapacita je porovnateľná s normou, resp. je zvýšená z dôvodu zvýšenia RV.

### Reverzibilita obštrukcie

Ak sa spirometriou zistí obštrukčná ventilačná porucha potom je potrebné zistiť, či je **ireverzibilná** alebo **rverzibilná**, prípadne určiť **stupeň reverzibility**. Je to potrebné z hľadiska voľby terapie, pretože na týchto dvoch formách obštrukcie sa podieľajú rozdielne patofyziologické procesy. Reverzibilita obštrukcie DC a jej stupeň sa stanovujú **bronchodilatačným testom**, ktorý sa robí po teste bez podania bronchodilatancia. **O signifikantnej reverzibilite** hovoríme vtedy, keď veľkosť zmeny je väčšia, ako je variabilita príslušného parametra, **pre FEV<sub>1</sub> je to 0,20 l a viac**. Európska respirologická spoločnosť odporúča vyjadrovať stupeň reverzibility zvýšením FEV<sub>1</sub> v percentách z referenčnej hodnoty. **Zvýšenie o 12% a viac** po bronchodilatancii sa považuje za signifikantné.

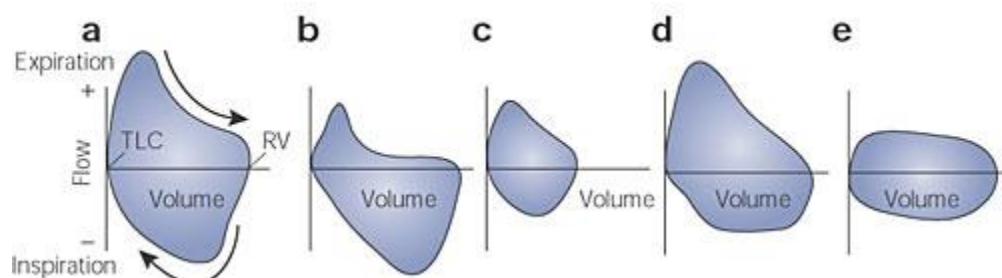
### Zvýšená bronchiálna reaktivita

V predchádzajúcom odseku sme popísali reakciu DC na bronchodilatačný stimulus. Druhou stranou tejto mince je reakcia DC na bronchokonstrikční stimuly. Toto metódou získame

opäť dôležitú informáciu o „správaní sa“ DC, teda či ich reaktivita nie je neadekvátne silná na bronchokonstrikčné stimuly. Tento druh poruchy je častý už v začiatkových fázach vývoja rôznych ochorení DC. Zistíme to tak, že urobíme u vyšetrovaného najskôr zápis FEV<sub>1</sub> bez použitia bronchokonstrikčného stimulu a potom dáme vyšetrovanému vdychovať bronchokonstrikčnú látku, napr. metacholín, v postupne sa zvyšujúcej koncentrácii a zisťujeme zmenu FEV<sub>1</sub> až dovtedy, kým hodnota tohto parametra neklesne najmenej o 20%. **Ak sa to stane už po veľmi nízkej koncentrácii metacholínu alebo inej bronchokonstrikčnej látky, potom sú DC hyperreaktívne.**

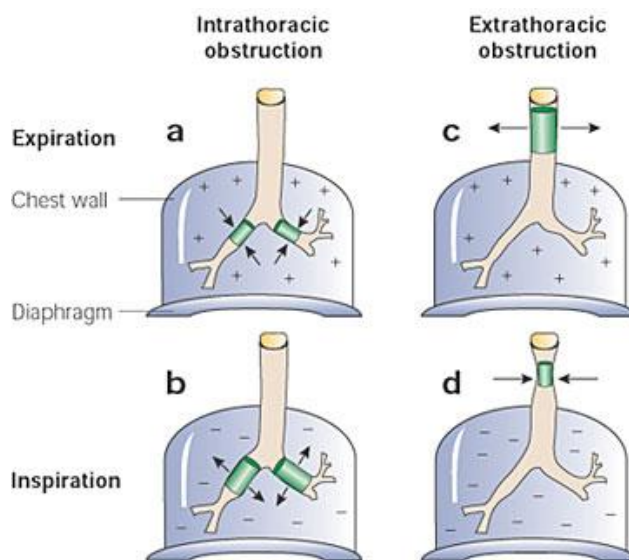
**Za bronchiálnu hyperreaktivitu sa považuje pokles FEV<sub>1</sub> o 20% po inhalácii histamínu alebo metacholínu v koncentrácii nižšej ako 8mg/ml.**

**Tvar prietokovo-objemovej krivky** registrovanej pneumotachografom je nápomocný pri identifikácii miesta obštrukcie DC. Pri extratorakálnej obštrukcii (napr. tracheálnej stenóze), má trachea tendenciu kolabovať počas expíria pod miestom obštrukcie, pretože tlak v extratorakálnej trachei je nižší ako okolitý atmosférický tlak (Obr. 4, 5). Intratorakálna obštrukcia je závažnejšia počas expíria, kedy dochádza k predčasnemu kolapsu malých dýchacích ciest z dôvodu zvýšenia intrapulmonálneho tlaku. Expiračná zložka krivky má konkávny charakter, inspiračná zložka je porovnateľná s normou. Variabilná extratorakálna obštrukcia naopak sa od normálnej krivky odlišuje v inspiračnej zložke, ktorá je zmenšená. Pre fixovanú obštrukciu (nádor trachey) je typický tvar pneumotachografu so sploštenou expiračnou aj inspiračnou zložkou (Obr. 4, 5). Reštrikčná porucha má podobný tvar ako normálna krivka, len je zmenšená, pretože ide o redukciu VC.



**Obr. 4. Krivka prietok – objem pri obštrukčných a reštrikčných poruchách**

a: norma, b: intratorakálna obštrukcia. c: reštrikcia d: variabilná extratorakálna obštrukcia, e: fixovaná obštrukcia (nádor)



**Obr. 5 Vplyv intratorakálnej a extratorakálnej obštrukcie na priechodnosť DC**

Následky vyvolané obštrukciou dýchacích ciest závisia od príčiny a charakteru obštrukcie, jej trvania a lokalizácie v dýchacích cestách. Progresia choroby v periférnych dýchacích cestách a postihnutie väčších dýchacích ciest sa nakoniec prejaví poklesom  $FEV_1$ . Pri ťažkej obštrukcii je klinicky v popredí ťažká dýchavica s hrudníkom v inspiračnom postavení, dýchanie je namáhavé a využíva sa pomocné dýchacie svalstvo. Astmatickí pacienti sa vyznačujú reverzibilnou obštrukciou,  $FEV_1$  sa môže zvýšiť po podaní bronchodilatancií.

Dôležitou súčasťou funkčného vyšetrenia pľúc je aj **interpretácia jeho výsledkov**. Súčasné sofistikované prístroje robia aj základné vyhodnotenie získaných parametrov, ale na ich racionálnu interpretáciu je potrebné mať k dispozícii aj výsledky ďalších vyšetrení a kvalitné anamnestické údaje. Kvalitná interpretácia získaných dát je nielen výsledkom racionálneho uvažovania, ale aj umením lekára, ktorý výsledky vyšetrenia hodnotí !

## **Zhrnutie**

- 1) Obštrukčná ventilačná porucha je charakterizovaná **nízkou hodnotou  $FEV_1$ , nízkou hodnotou indexu  $FEV_1/FVC$ , VC môže byť tiež znížená.**
- 2) **Index  $FEV_1/FVC$  sa znižuje vekom, preto musí byť jeho hodnota porovnávaná s referenčnou hodnotou pre daný vek.**

**3) Ak je index  $FEV_1$  a VC v hraniciach referenčnej hodnoty, potom abnormálnu hodnotu indexu  $FEV_1/FVC$  môžeme ignorovať.**

### **Reštrikčná ventilačná porucha (RVP)**

RVP je znížená schopnosť ventilovať pľúca z dôvodu zníženej elasticity pľúc a hrudníka. Strata surfaktantu (ARDS) sa tiež podieľa na zníženej poddajnosti. Na druhej strane strata elastického tkaniva pri emfyzéme spôsobuje neadekvátne zvýšenie poddajnosti pľúc. V dôsledku reštrikčných ventilačných porúch dochádza k výraznej redukcii pľúcnych objemov. RVP sa hodnotí pri vyšetrení úsilného výdychu iba orientačne na základe zníženia VC, FVC a TLC v porovnaní s referenčnou hodnotou pod 80% ( **$\downarrow FVC$  pod 80%,  $\downarrow VC$ ,  $\downarrow TLC$** ). Pokles TLC je najobjektívnejším ukazovateľom RVP. Tento pokles súvisí s poklesom maximálneho inspiračného objemu z dôvodu veľkého elastického odporu pľúcneho tkaniva (pľúcna fibróza), odstránenia/vyradenia z funkcie časti pľúc (po lobektómii, pulmonektómii, tuhosti hrudnej steny, zväčšenia množstva intraabdominálneho tuku, zníženia centrálneho inspiračného úsilia). ERV je znížený aj v neskorej fáze gravidity (diafragma je vytláčaná smerom hore).  $FEV_1$  je pod úrovňou referenčnej hodnoty pre daného pacienta,  $FEV_1/FVC$  býva v norme alebo dokonca dochádza k zvýšeniu. Čas výdychu sa skracuje. Tvar krivky úsilného výdychu je podobný s normou, len je zmenšený (Obr. 4).

Závažnosť ventilačnej poruchy sa hodnotí na základe porovnania aktuálnych parametrov FVP u daného jedinca s jeho referenčnými parametrami. Podľa platných klasifikačných kritérií sa rozlišujú tri stupne RVP:

- **ľahký stupeň RVP**  $\downarrow FVC$  do 60% RH a  $\downarrow TLC$  do 65% RH
- **stredne ťažký stupeň RVP**  $\downarrow FVC$  40 – 59% RH a  $\downarrow TLC$  50- 64% RH
- **ťažký stupeň RVP**  $\downarrow FVC$  pod 40% RH a  $\downarrow TLC$  pod 50% RH

### **Príčiny RVP**

- pľúcne choroby alebo stavy ako sú: resekcia pľúc, atelektáza, intersticiálne pľúcne ochorenia (pľúcna fibróza, silikóza so zvýšenou rigiditou pľúcneho parenchýmu), pľúcny edém, nádory, pneumónie,
- depresia dychového centra: predávkovanie liekmi (sedatíva, narkotiká), encefalitída,

poliomyelitída,

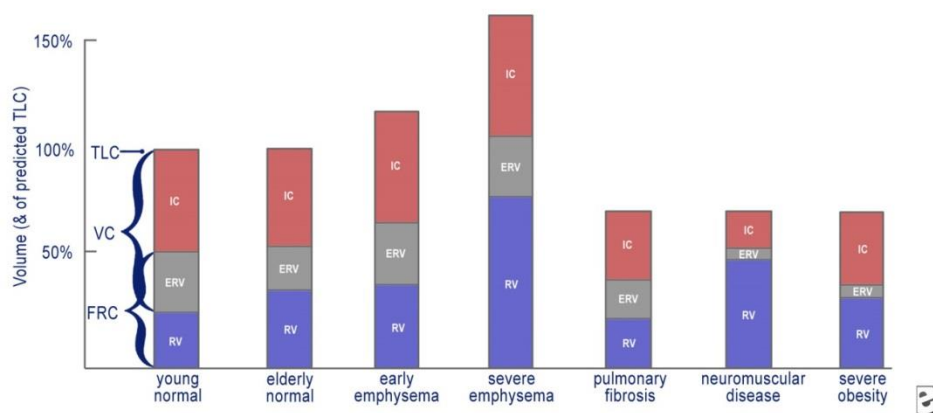
- postihnutie pleurálnej dutiny: pleurálny výpotok, pneumotorax,
- obmedzenie pohybov steny hrudníka: obezita, kyfoslíóza, trauma, bolesť, gravidita, ascites,
- neuromuskulárne choroby: paralyzovaná bránica, nervovo-svalové choroby

V dôsledku poklesu elastických vlastností pľúc (fibróza – pľúca sú rigidné, tuhé) alebo hrudníka (kyfoslíóza, obezita) dochádza k poklesu vitálnej kapacity, pacienti dýchajú s menším objemom vzduchu (menej vzduchu vdýchnu a menej vydýchnu). Hodnoty  $FEV_1/FVC$  % budú nezmenené v porovnaní s normou (proporcionálne zníženie  $FEV_1$  a FVC) alebo môže byť tento parameter dokonca aj zvýšený. Z dôvodu zníženej poddajnosti pľúc alebo hrudníka je na vdýchnutie určitého objemu vzduchu potrebný silnejší podtlak v pleurálnom priestore než u zdravého jedinca a energia vynaložená pre dýchanie (dychová práca) musí byť väčšia.

**Následky vyvolané reštrikciou dýchacích ciest** závisia od príčiny a charakteru reštrikcie, jej intenzity, trvania a lokalizácie. Pri ľahkých poruchách pacienti nemajú problém s dýchaním v pokoji, prvé príznaky sťaženého dýchania sa objavujú pri záťaži alebo akútnom ochorení. Pri závažnejších ochoreniach pacienti udávajú dýchavicu so zvýšenou dychovou prácou, pacienti majú tendenciu k plytkému dýchaniu s vyššou frekvenciou.

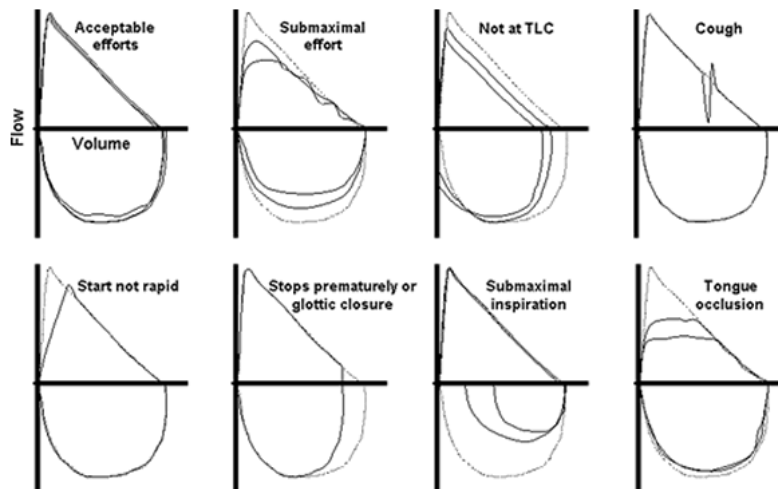
## Zhrnutie

1) Reštrikčná ventilačná porucha je charakteristická **zníženou hodnotou  $FEV_1$  a VC** s **normálnou alebo zvýšenou hodnotou indexu  $FEV_1/FVC$** .



Obr. 6 Pľúcne objemy a kapacity u zdravých jedincov a pri rôznych ochoreniach

Opakovane sme pripomenuli, aká dôležitá je pri uskutočnení funkčného vyšetrenia pľúc spolupráca pacienta s personálom, ktorý vyšetrenie robí. Často sa stáva, že pri kompletnej spirometrii aj u zdravého jedinca býva PEF znížené z dôvodu pomalej rýchlosti výdychu. Obr. 7 poukazuje aj na ďalšie chyby, ktoré sa pri registrácii krivky prietok - objem môžu vyskytnúť tak vo fáze nádychu ako aj výdychu a znamenajú znehodnotenie výsledkov.



**Obr. 7 Najčastejšie problémy pacientov pri vyšetrení FVC**

1-dostatočné úsilie, 2-submaximálna sila expíria, 3-nedostatočný úsilný nádych, 4-expírium prerušené kašľom, 5-pomalý začiatok expíria, 6-predčasné ukončenie expíria alebo zavretie glotickej štrbiny, 7-submaximálne inspiračné úsilné, 8- expírium ovplyvnené oklúziou dýchacích ciest jazykom.

V prevencii rozvoja chronických závažných respiračných ochorení by sa nemalo zabúdať na využitie funkčného vyšetrenia pľúc ako dôležitého nástroja na identifikáciu skorých a ešte reverzibilných štádií ochorení. Spirometrické vyšetrenie možno často opakovať a takto sledovať dynamiku zmien, napr. zúženia dýchacích ciest. Opakované vyšetrenie (prakticky každodenné) je veľmi dôležité u astmatikov. Pacient si sám môže sledovať základné funkčné parametre použitím výdychometra alebo osobného spirometra. Zhoršené parametre sú indikátorom pre aplikáciu bronchodilatačnej liečby, resp. návštevu lekára a spresnenie terapeutického režimu.



## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

62 ročná pani A.B. bola prijatá na oddelenie urgentného príjmu z dôvodu pocitu dychovej nedostatočnosti. Uviedla, že má chrípku približne 1,5 týždňa a jej dýchanie sa stále zhoršuje zo dňa na deň. Dnes si všimla, že má opuchnuté aj členky. Počas spánku si musela dať pod hlavu ešte jeden vankúš, aby sa jej lepšie dýchalo. Taktiež uviedla, že v noci sa prebúdzala kvôli ťažkostiam s dýchaním. Tieto epizódy nočnej dýchavice ustúpili po niekoľkých minútach, keď sa posadila. Pri pocite ťažkého dýchania, hlavne výdychu si pomáhala výdychom cez zošpúlené ústa.

Počas ochorenia sa jej zvýšila produkcia žltého spúta a frekvencia kašľa. Jej záťažová tolerancia sa znížila na 20 krokov. Pani A.B. fajčila od 15 rokov asi 2 škatuľky cigariet za deň, pretože už v minulosti mala ťažkosti s dýchaním spojené s kašľom, pred 2 rokmi sa rozhodla prestať fajčiť.

**Domáca liečba:** bronchodilatačná terapia, xantíny, oxygenoterapia 1l/min

**Laboratórne vyšetrenie:** pH 7,32; PaO<sub>2</sub> 6,6kPa; PaCO<sub>2</sub> 8,2 kPa; [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] 30 mmol/l; SaO<sub>2</sub> 85%; Hb 165g/l

#### Pľúcne funkčné testy:

	[l ; l/min ]	(% referenčnej hodnoty)
FVC	1.90	58%
FEV1	1.02	39%
FEV1/FVC		53%
FEF25-75	0.74	31%
TLC	5.87	117%
RV	3.97	226%
RV/ TLC		67%
FRC	4.33	120%
DLCO 6,4ml/min	26%	

#### Otázky a úlohy

1. Uveďte o akú ventilačnú poruchu ide?
2. O aký stupeň ventilačnej poruchy ide?
3. Vzhľadom na anamnézu a výsledky vyšetrenia o akú diagnózu ide?
4. Interpretujte výsledky laboratórneho vyšetrenia.
5. Prečo pacientka sa v noci prebúdzala a zaujala ortopnoickú polohu?

6. Prečo pacientka mala opuchnuté členky?
7. Prečo pacientka dýchala so zošpúlenými perami?

## **Kazuistika 2**

50-ročný muž M.T. má 1-ročnú anamnézu produktívneho kašľa s mukoidným spútom. Nemal ani horúčku ani stratu hmotnosti. Pacient fajčil 1 balíček cigariet 30 rokov, horšie toleruje fyzickú námahu. V anamnéze má ochorenie gastroezofágového refluxu.

### **Fyzikálne vyšetrenie:**

Teplota 36.9 °C, TK 125/75mmHg, pulz 78/min, pravidelný, frekvencia dýchania 15/min; BMI 25. Dýchanie bolo čisté, rtg hrudníka normálny.

### **Spirometrické vyšetrenie:**

FEV<sub>1</sub> 85% referenčnej hodnoty a FEV<sub>1</sub>/FVC 75%; žiadna zmena nebola zaznamenaná po bronchodilatačnom teste.

## **Otázky a úlohy**

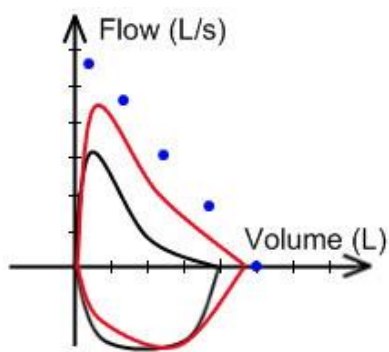
- 1) Má tento pacient ventilačnú poruchu? Ak áno, o aký stupeň poruchy ide?
- 2) O akej ventilačnej poruche uvažujete?
3. O akú diagnózu by mohlo ísť?
4. Čo znamená negatívny výsledok bronchodilatačného testu?

## **Kazuistika 3**

25 ročný muž prišiel v apríli do ambulancie alergológa s prejavmi akútneho respiračného ochorenia, ktoré sa prejavovalo nočnou dýchavicou a piskoty na hrudníku. Záchvaty rinitídy a svrbenia očí má od marca. Rinitída sa stupňuje, prítomný je edém viečok a zápal spojoviek. Asi týždeň ma pacient dýchavicu (dyspnoe) aj v pokoji, zadýchava sa pri chôdzi do schodov, udáva chrčanie a suchý kašeľ.

### **Spirometrické vyšetrenie:**

Prietokovo-objemová krivka: Čierna krivka bola zaznamenaná pred podaním bronchodilatancií, červená krivka bola zaznamenaná po podaní bronchodilatancií. Modré body vyznačujú referenčnú expiračnú časť P-O krivky.



Parametre FVP:

	Pred.	<b>PRE</b>	%	<b>POST</b>	%	Dif v %
FVC	5,15	4,03	78%	4,48	87%	11
FEV1	4,35	2,18	50%	3,31	76%	51
FEV1/FVC%		82,7	54%		74%	37
FEF25-75	5,04	1,71	34%	3,12	62%	83
PEF	9,88	6,03	61%	8,40	85%	39
FET		6sec		6,5s		

### Otázky a úlohy

1. O aký typ ventilačnej poruchy ide u tohto pacienta?
- 2) Interpretujte výsledok funkčného vyšetrenia pľúc.
- 3) Charakterizujte tvar a veľkosť P-O krivky.
- 4) Bol bronchodilatačný test pozitívny?
- 5) O akú diagnózu pravdepodobne ide u tohto pacienta?

### Kazuistika 4

A 33 ročná pacientka s hmotnosťou 99kg a BMI 34 má ťažkosti s dýchaním, hlavne pri fyzickom aktivite, napr. pri chôdzi po schodoch sa zadýchala a pociťovala veľkú únavu.

Preto navštívila odborného lekára.

- 1) Predpokladáte, že u tejto pacientky môže ísť o ventilačnú poruchu?
- 2) O akej ventilačnej poruche by ste uvažovali?
2. Ktoré spirometrické parametre budú pravdepodobne u tejto pacientky zmenené?
3. Aký je patomechanizmus dýchavice u tejto pacientky?

## 24. kapitola

### OCHRANNÉ A OBRANNÉ MECHANIZMY DÝCHACÍCH ORGÁNOV

Mariana Brozmanová

Respiračný systém aj napriek priamej expozícii škodlivým, resp. potenciálne škodlivým faktorom z **vonkajšieho** (napr. cigaretový dym, vírusy a baktérie, prachové častice, alergény) a **vnútorného** prostredia (napr. zápalové mediátory, tachykiníny, oxidanty) je schopný udržiavať homeostázu v dýchacích cestách a pľúcach vďaka účinnej spolupráci ochranných a obranných mechanizmov, ktoré má k dispozícii. Delíme ich na **reflexné a nereflexné**. Rôzne škodliviny sú stimulované nervovými zakončeniami vágového a trigeminálneho nervu v sliznici horných a dolných dýchacích ciest, čím dochádza k aktivácii ochranných a obranných mechanizmov.

Nervové zakončenia v dýchacích cestách sa delia na:

- chemosenzitívne (citlivé na chemické látky, napr. na kyselinu),
- termosenzitívne (citlivé na zmeny teploty vdychovaného vzduchu),
- mechanosenzitívne (citlivé na mechanické podnety, ako sú napríklad cudzie telesá)
- polymodálne C-vlákná (citlivé na viaceré druhy nox).

**Ochranné mechanizmy** - chránia dýchacie cesty (DC) a pľúca pred vniknutím škodlivých, resp. potenciálne škodlivých faktorov do periférnych DC. Sú aktivované stimuláciou nervových zakončení lokalizovaných v sliznici horných. Patria k nim apnoický reflex, laryngokonstrikcia, filtrácia nečistôt v nose a faryngu fyzikálnym a elektrostatickým mechanizmom).

**Obranné mechanizmy** - ich úlohou je odstránenie a/alebo degradácia/detoxikácia exogénnych a endogénnych škodlivín v DC, napr. odstraňovanie hlienu, tkanivového detritu, kašľom, kýchaním, mukociliárnym transportom, resp. antioxidantmi, proteázami a inými mechanizmami nereflexnej povahy.

**Tab.1 Reflexné a nereflexné obranné a ochranné mechanizmy dýchacích ciest**

Reflexné mechanizmy	Nereflexné mechanizmy
1. zmeny dychového vzoru	1. fyzikálna obrana (filtrácia, zahrievanie, zvlhčovanie)
2. apnoický reflex	2. lokálne imunitné obranné mechanizmy
3. laryngokonstrikcia, bronchokonstrikcia	3. mukociliárny transport
4. kýchanie	4. povrchová tekutina dýchacích ciest a pľúc
5. aspiračný reflex	5. surfaktant
6. posmrkávanie (sniffing)	6. systém proteáz a antiproteáz
7. expiračný reflex	7. oxidačno-antioxidačný systém
8. kašľový reflex	

### Reflexné mechanizmy

**Zmeny dychového vzoru** – sú reflexnou odpoveďou navodenou aktiváciou chemosenzorov trigeminálneho nervu v horných DC chemickými dráždidlami (cigaretový dym, amoniak, xylol, iné aromatické prchavé látky). Aktiváciou chemosenzorov dochádza k zmene dychového vzoru – dýchanie sa zrýchľuje a jeho amplitúda sa znižuje, čím sa znižuje množstvo škodlivín, ktoré preniknú do alveolárneho priestoru.

**Apnoický reflex** – vzniká stimuláciou trigeminálnych a olfaktorických nervových zakončení mechanickými, chemickými alebo chladovými stimulmi v nose. Kratschmerov apnoický reflex je analogický s ponáracím reflexom, ktorý vzniká pri ponorení tváre do chladnej vody. Odpoveďou na takúto stimuláciu je apnoe - zastavenie dýchania vo fáze výdychu s relaxáciou inspiračných svalov. Súčasťou reflexnej odpovede je aj bronchokonstrikcia a reakcie KVS - vznik hypertenzie, bradykardie a periférnej vazokonstrikcie s redistribúciou cirkulujúcej krvi.

**Kýchanie** - je obranný reflex DC indukovaný stimuláciou nervových zakončení v sliznici nosa a je charakterizovaný prudkým expiračným úsilím, ktoré obyčajne predchádza inšpírium. Pri kýchaní sa nadychujeme prednostne ústami, aby sme predišli vdýchnutiu noxy, ktorá sa už v nose nachádza, do hlbších častí dýchacích ciest. Receptormi reflexu sú nervové zakončenia vlákien I. a II. vetvy trigeminálneho nervu. Stimulom pre vyvolanie kýchania sú chemické látky (parfumy, chemikálie, zápalové mediátory, iné) a mechanické podnety (nahromadenie hlienu).

Mechanizmus kýchania začína jedným, alebo niekoľkými inšpíriami (inspiračná fáza reflexu). Následne sú aktivované expiračné svaly pri uzavretej hlasivkovej štrbine, čím dochádza k zvýšeniu vnútrohruďného tlaku (kompresívna fáza). Po uvoľnení glotickej a hltanovej konstriktie, dochádza k úniku vzduchu z pľúc (expulzívna fáza), ktorý prechádza veľkou rýchlosťou cez nos (hlavne) a tým odstraňuje dráždivú látku z nosa, ktorá reflex vyvolala.

**Aspiračný reflex** – je definovaný ako atak opakovaných, rýchlo po sebe nasledujúcich silných inspiračných úsilí, ktoré nie sú prerušované úsilným expíriom. Vzniká podráždením nazofaryngeálnych zakončení n. glossopharyngicus. Základnou funkciou tohto reflexu je posunúť iritant z nazofaryngu do oblasti oro- až hypofaryngu, odkiaľ môže byť odstránený kašľom, prehĺtnutím alebo dávením. Aspiračný reflex zohráva významnú úlohu aj pri resuscitácii alebo autoresuscitácii, pretože je sprevádzaný silnou aktivačnou (arousal) reakciou v mozgovom kmeni a iných častiach CNS. Na jeho popísaní má podstatnú zásluhu Prof. Tomori a jeho spolupracovníci z LF v Košiciach a v Martine. .

**Expiračný reflex** - bol objavený na pracovisku Ústavu patologickej fyziológie JLF UK v Martine prof. Korpášom (1972) v pokusoch na anestézovaných mačkách. Zistil, že pri mechanickom podráždení mediálneho okraja vznikne silné expírium, ktorému nepredchádza inšpírium, ako je to pri kašli. Expiračný reflex je prítomný aj u ľudí a v neskorších pokusoch sa ukázalo, že ho možno vyvolať aj mechanickým dráždením sliznice trachey. Za hlavnú funkciu tohto reflexu sa považuje udržiavanie priechodnosti laryngu a zabránenie aspirácie tekutín a cudzích telies z hypofaryngu do dolných DC. Expiračný reflex sa môže manifestovať ako jediné expiračné úsilie alebo vo forme krátkeho ataku a môže byť nasledované apnoickou pauzou alebo kašľom.

**Kašľový reflex** – je významný obranný reflex DC a pľúc, ktorý vzniká ako reflexná odpoveď na mechanické (prachové častice, väčšie cudzie teleso, hlien alebo iné tekutiny) alebo chemické (vzduchové iritanty, pary kyselín, zápalové mediátory, chlad, iné) podráždenie aferentných nervových zakončení vo veľkých dolných DC. Kašľový reflex je výlučne vágový reflex. K aferentným nervovým vláknám, ktoré sprostredkujú kašľový reflex, patria tenké myelizované A- $\delta$  vlákna nodózných ganglií, ktoré sa uplatňujú hlavne pri **fyziologickom kašli**. Tieto nervové zakončenia sú senzitívne na mechanické stimuly: tlak, cudzie telesá, edém sliznice, z chemických látok jedine na kyselinu. Sú lokalizované hlavne v hornej časti dolných DC. Kašeľ je možné vyvolať aj stimuláciou nemyelinizovaných C-vlákien pochádzajúcich z jugulárnych ganglií vágového nervu. Sú lokalizované hlavne v bronchoch. K ich aktivácii dochádza pôsobením dráždivých chemických látok z ovzdušia alebo dôsledkom pôsobenia zápalových mediátorov (histamín, bradykinín, adenosín, vodíkové ióny) vznikajúcich pri zápale v DC. Chemosenzitívny typ kašľa sa často spája s ochoreniami dýchacích ciest, preto je považovaný aj za **patologický kašeľ**. Pri vzniku kašľa dôležitú úlohu zohráva aktivácia transmembránových iónových kanálov exprimovaných na vágových neurónoch typu receptorov s prechodným potenciálom (Transient Receptor Potential): TRPA1 a TRPV1. Patologický kašeľ, ktorý je príznakom závažných respiračných ochorení, môže byť sprevádzaný bolesťou, ktorú sprostredkujú práve vágové nociceptívne C-vlákna. K hlavným tusigénnym zónam patrí oblasť laryngu (glottis, supraglottis), oblasť trachei a oblasť veľkých bronchov (najmä v oblasti ich vetvenia).

Po podráždení tusigénnych receptorov vznikne elektrický signál, ktorý sa šíri aferentnými dráhami prostredníctvom senzitívnych vlákien vágového nervu do centrálnych štruktúr regulácie kašľa v CNS. Toto „centrum“ sa nachádza v mozgovom kmeni a je tvorené **sieťou neurónov**, ktorá sa podieľa aj na riadení pokojného dýchania a ďalších respiračných aj nerespiračných dejov. Teda, nemožno hovoriť o akomsi izolovanom a úzko špecializovanom kašľovom centre. Z centra vychádza eferentná informácia cez motorické a sekrečné nervy do efektorov, ktorými sú bránica a ďalšie dýchacie svaly, svaly laryngu, hladké svaly priedušiek, ako aj hlien produkujúce žľazy sliznice dýchacích ciest.

Počas chronicky trvajúcich ochorení dýchacích ciest a pľúc dochádza k štrukturálnym a funkčným zmenám jednotlivých častí reflexného oblúka kašľa (napr. zvýšenie hustoty a citlivosti receptorov v sliznici DC, senzitivácia centrálnej časti reflexného oblúka kašľového reflexu).

Tieto zmeny sa súhrnne nazývajú **neuroplasticita kašľového reflexu**. Výsledkom je zvýšená citlivosť, sila a trvanie kašľového reflexu. Takýto hypersenzitívny kašeľ sa stáva patologickým, pretože stráca svoju obrannú funkciu.

### Fázy kašľového reflexu

Klasický kašľový atak má niekoľko fáz, ktoré sú na zázname tohto deja dobre rozoznateľné. Sú to:

**Inspiračná fáza** je charakterizovaná hlbokým inšpíriom. Veľký objem vzduchu, ktorý sa dostal do pľúc zabezpečuje lepšiu mechanickú výkonnosť pre expiračné svaly a je predpokladom pre vytvorenie optimálneho intratorakálneho tlaku počas kompresívnej fázy.

**Kompresívna fáza** začína aktiváciou svalov laryngu s následným uzatvorením hlasivkovej štrbiny. Súčasne s týmto dejom dochádza ku kontrakcii expiračných dýchacích svalov hrudníka a brušnej steny. Výsledkom je zvýšenie intratorakálneho tlaku až na + 4,0 kPa.

**Expulzívna fáza** začína náhlym otvorením hlasivkovej štrbiny aktiváciou adduktorov laryngu. Vysoký transpulmonálny tlak vedie k rýchlemu výdychu veľkého objemu vzduchu s rýchlosťou 150-280m/s. Pri expulzívnej fáze je hlien a v ňom obsiahnuté látky strhávané turbulentným prúdením vzduchu zo steny DC a odstraňované z organizmu.

### Poruchy obranných mechanizmov

Obranné reflexy dýchacích ciest plnia svoju fyziologickú funkciu len vtedy, ak sú adekvátne regulované. Enormné zosilnenie alebo zoslabenie/absencia obranných mechanizmov môžu spôsobiť poškodenie funkcie respiračného systému. Napríklad kašeľ môže byť enormne zosilnený pri zápaloch sliznice dýchacích ciest s nízkou produkciou hlienu („suchý kašeľ“), čo môže spôsobiť poškodenie integrity slizničného epitelu, narušenie slizničného kapilárneho riečiska (krv v spúte – hemoptýza), vznik pneumotoraxu a ďalších komplikácií. Zoznam príčin porúch kašľového reflexu a komplikácií z takýchto porúch vyplývajúcich ukazuje tabuľka (Tab. 2).



**Tab. 2 Príčiny a dôsledky porúch kašľového reflexu**

Extrémne zosilnenie kašľa	Extrémne zoslabenie kašľa
<p><b>Príčiny</b></p> <p>zvýšenie epitelovej permeability</p> <p>zápaly sliznice dýchacích ciest, zápaly pľúc</p> <p>zvýšená expresia receptorov (stimulácia neurotrofických faktorov)</p> <p>zvýšenie citlivosti nervových zakončení (hypersenzitivita DC)</p> <p>zvýšenie excitability nervových vlákien</p> <p>zvýšenie neurotransmitterovej aktivity</p> <p>zvýšenie aktivity centier v CNS podieľajúcich sa na neurogenéze kašľa (pertusis toxín)</p>	<p><b>Príčiny</b></p> <p>poškodenie nervových zakončení v DC (silní fajčiari)</p> <p>poškodenie aferentných nervov (diabetická neuropatia)</p> <p>poškodenie CNS (bezvedomie, stavy po CMP)</p> <p>poškodenie eferentných dráh a efektorov (parézy motorických nervov, myasthenia gravis)</p> <p>poškodenie efektorov (svalové dystrofie, parkinsonizmus, neuromuskulárne poruchy)</p>
<p><b>Dôsledky</b></p> <p>poruchy spánku,</p> <p>poškodenie cirkulácie, kašľová synkopa,</p> <p>fraktúry rebier</p> <p>vnútorný pneumotorax</p> <p>bolesti hlavy, bolesť na hrudníku</p> <p>poruchy príjmu potravy</p> <p>nauzea/zvracanie</p> <p>vyprovokovanie bronchospazmu</p> <p>gastroezofágový reflux</p> <p>inkontinencia moča</p> <p>znížená kvalita života</p>	<p><b>Dôsledky</b></p> <p>stagnácia hlienu v DC/infekcie</p> <p>obliterácia malých DC s narušením V/Q pomerov</p> <p>rozvoj respiračného zlyhávania</p> <p>hypoxia, hyperkapnia, acidóza</p> <p>aspirácia refluxátu/ aspiračná pneumónia</p>

K extrémnemu zoslabeniu kašľového reflexu dochádza pri poškodení reflexného oblúka patologickým procesom (morfologické alebo funkčné poškodenie receptorov, aferentných dráh, centra alebo efektorového systému. Oslabenie obranných mechanizmov môže mať ešte vážnejšie následky ako zosilnenie. Jeho výsledkom je stagnácia hlienu a šírenie sa infekcie, tvorba hlienových zátok v DC, zápalová infiltrácia, edém sliznice, čo zužuje DC a vedie k narušeniu ventilačno-perfúzných pomerov, k hypoxémii, hyperkapnii a k rozvoju respiračnej insuficiencie až respiračnému zlyhávaniu. Oslabenie obranných mechanizmov sa vyskytujú pri neurologických ochoreniach, úrazoch miechy a mozgu, diabetickej neuropatii alebo útlme dýchacieho centra farmakologickými látkami. Napríklad pacienti s poruchami vedomia (alkoholický exces) alebo po náhlej cievnej mozgovej príhode sú ohrození aspiráciou žalúdočného obsahu (refluxátu) s rozvojom aspiračnej pneumónii alebo asfyxie, ktorá býva často príčinou smrti.

### **Nereflexné ochranné a obranné mechanizmy**

**Fyzikálne mechanizmy** – zahŕňajú úpravu vdýchnutého vzduchu v nosových dutinách ochladzovaním, zahrievaním, zvlhčovaním a elektrostatickým a aerodynamickým filtrovacím systémom.

### **Lokálne imunitné mechanizmy**

Sliznica respiračného systému je vybavená celulárnymi a humorálnymi imunitnými mechanizmami, ktoré sa podieľajú na komplexnej obrane dýchacích ciest voči potenciálne a reálnym patogénnym faktorom. Celulárna ochrana/obrana zahŕňa alveolárne makrofágy, ktoré sa podieľajú na fagocytóze noxy, ktorá prenikla až do terminálnych častí dýchacieho systému (cigaretový dym, dym a pevné súčasti splodín spaľovania pevných palív v domácnosti). Súčasťou lokálneho imunitného systému sú aj polymorfonukleárne leukocyty (v kapilárach i sliznici dýchacích ciest) produkujúce proteázy a voľné kyslíkové radikály, ktoré sa podieľajú priamo na likvidácii mikroorganizmov. K lokálnym humorálnym ochranným/obranným látkam priradujeme proteíny s bakteriostatickým a baktericídnym účinkom ako sú lyzozým, laktoferín, opsoníny, interferón, komplement. Príkladom špecifickej humorálnej imunitnej odpovede sú protilátky (napr. IgA), ktoré sú súčasťou povrchovej slizničnej tekutiny. Dôležitú úlohu v imunitnej odpovedi DC zohrávajú aj epitelové bunky a dendritické bunky, ktoré tiež prispievajú k ochrane/obrane proti vírusom a iným mikroorganizmom.

## Mukociliárny transport

Hlien na povrchu sliznice DC má dve vrstvy- **gélóvú** (hustejšiu) **a solovú** (redšiu) **vrstvu**. Je produkováný pohárikovými bunkami (Gobletove bunky), sero-mucinóznymi, seróznymi žľazami a transudátom krvnej plazmy. Mukociliárny transport (MCT) je významným obranným mechanizmom, ktorý spočíva v transporte hlienu a v ňom obsiahnutých reálne alebo potenciálne pre sliznicu DC nebezpečných látok smerom z terminálnych bronchiolov do faryngu. Začína na úrovni respiračných bronchiolov kuboidnými ciliárnymi bunkami a pokračuje vo väčších dýchacích cestách cylindrickými ciliárnymi bunkami. Bunkové cílie sú ponorené v solovej hlienovej vrstve priliehajúcej k povrchu epitelu a svojimi vrcholkami sa dotýkajú vrstvy gélovej. Koordinovaný kmitavý pohyb cílií pohybuje hlien smerom orálnym, odkiaľ je odstránený vykašľaním alebo prehltnutím. Pre správnu funkciu mukociliárneho transportu je nevyhnutný nepoškodený riasinkový epitel s cíliami dotýkajúcimi sa len svojimi vrcholkami gélovej vrstvy hlienu. Ideálna hrúbka periciliárnej (sol) tekutiny je teda približne taká, ako je dĺžka cílií. Celkove väčšia alebo veľmi malá vrstva hlienu, ako aj vysoká aj nízka vrstva solovej vrstvy, či veľmi hustá a veľká hrúbka gélovej vrstvy znižujú efektívnosť funkcie MCT.

K poruchám MCT môže dôjsť pri **štrukturálnych a funkčných zmenách riasiniek a riasinkových buniek**, ktoré môžu byť dôsledkom vrodených alebo získaných porúch.

Príkladom vrodenej poruchy je Cartagenerov syndróm (syndróm ciliárnej dyskinézy, ktorý je spôsobený mutáciou génu kódujúceho syntézu tubulínu - bielkoviny, ktorá tvorí štruktúru cílií). Výsledkom je neadekvátny a nekoordinovaný pohyb cílií. Riasinkový epitel môže byť deštruovaný aj u fajčiarov a dlhodobej expozícii polutantom vo vyššej koncentrácii, kde je nahradený metaplasticky zmeneným dlaždicovým epitelom, ktorý riasinky nemá, a preto ostrovčeky metaplázie v dýchacích cestách limitujú MCT.

Prechodná dyskinéza cílií môže byť vyvolaná bakteriálnymi a vírusovými infekciami, ktoré poškodzujú epitel, ako aj vplyvom intubácie a bronchoskopie, vplyvom rôznych liečiv (beta blokátory, liečivá s atropínovým účinkom, halotanová anestézia).

Ďalšou poruchou MCT je **neadekvátna viskoelasticita hlienu a hrúbka periciliárnej tekutiny**. Ak periciliárna tekutina, v ktorej kmitajú cílie je príliš hrubá, cílie neefektívne kmitajú, ako keby kmitali „naprázdno“ a výsledkom je spomalený pohyb MCT. Tento porušený MCT sa vyskytuje u pacientov s pľúcnym a bronchiálnym edémom, u týchto pacientov diuretiká môžu

upraviť MCT. Na druhej strane, ak hrúbka periciliárnej tekutiny je príliš nízka alebo hlien je príliš viskózný (cystická fibróza, astmatický zápal, akútne zápaly DC), mukociliárny pohyb je spomalený.

Ďalším faktorom, ktorý inhibuje MCT je **morfologická zmena epitelu** (percentuálny pomer ciliárnych a pohárikových buniek ako aj bronchiálnych žliazok). Chronické zápaly – napríklad chronická bronchitída vedú k deštrukcii ciliárnych buniek, hypertrofii a hyperplazii žliazok aj pohárikových buniek a k remodelácii steny dýchacích ciest, z čoho následne vyplýva nadmerná produkcia hlienu so zmenenými viskoelastickými vlastnosťami.

### **Povrchová tekutina dýchacích ciest a pľúc**

Sliznicu DC pokrýva hlien, ktorý obsahuje okrem mucínov aj proteíny s antimikrobiálnymi vlastnosťami (protilátky - hlavne IgA, lyzozým, laktotransferín, antioxidanty). Obranná funkcia hlienu spočíva v naviazaní mikroorganizmov na mucíny (glykoproteíny), na ich karbohydrátovú reťaz a následne vo fyziologickom odstránení týchto komplexov účinným mukociliárnym transportom.

### **Pľúcny a bronchiálny surfaktant**

Surfaktant vystieľa alveoly a dýchacie cesty a je zložený z fosfolipidov (90%) a 10% tvoria proteíny (SP-A, SP-B, SP-D) a cukry. Pľúcny surfaktant je produkováný pneumocytmí II. typu. Bronchiálny surfaktant má podobné zloženie ako pľúcny, rozdiely sú v zníženej koncentrácii proteínov. Surfaktantový proteín A zohráva významnú obrannú úlohu DC tým, že sa podieľa na deštrukcii baktérií a zvýšení fagocytárnej schopnosti makrofágov. Hlavnou úlohou surfaktantu je však udržiavať morfologickú integritu alveol a bronchov, redukovať povrchové napätie v stene alveol a malých bronchov, zohráva tiež pozitívnu úlohu pri MCT, má funkciu bariéry a antiedematózne funkciu. Dysfunkcia surfaktantu zohráva úlohu v patogenéze pľúcnych chorôb spojených s obštrukciou dýchacích ciest a vznikom atelektáz.

### **Systém proteáz a antiproteáz**

Ďalším obranným mechanizmom DC a pľúc je systém antagonisticky pôsobiacich proteáz a antiproteáz. U zdravého človeka existuje medzi ich pôsobením v DC a pľúcach **dynamická**

**rovnováha.** Ich obranný potenciál spočíva v tom, že rôzne typy buniek, vrátane imunokompetentných, sú schopné produkovať celý rad enzýmov, ako napr.: **elastázu, kolagenázu, katepsín G, proteázu B, matrixové metaloproteinázy.** Tieto enzýmy majú proteolytickú aktivitu a okrem deštrukcie baktérií, v prípade ich zvýšenej koncentrácie, môžu poškodzovať aj tkanivo dýchacích ciest a pľúc.

Proti systému proteáz pôsobia ich prirodzené antagonisty – antiproteázy, ktoré sa na molekuly proteáz naviažu chemickou väzbou a tak ich inaktivujú. Najznámejšie antiproteázy sú  **$\alpha$ 1-antitrypsín, antichymotrypsín a antileukoproteáza.**

Porucha rovnováhy medzi proteázami a antiproteázami nastupuje ak sa zvýši produkcia proteáz (chronický zápal), zníži sa množstvo, alebo efektivita antiproteáz, či už z dôvodu vrodených (vrodená deficiencia  $\alpha$ 1-antitrypsínu), získaných deficiencií antiproteáz alebo kombináciou uvedených možností. Napríklad fajčenie spôsobuje aktiváciu imunokompetentných buniek v DC a pľúcach so zvýšením produkcie proteáz, pričom súčasne u fajčiarov dochádza k oxidácii molekuly  $\alpha$ 1-antitrypsínu, čím sa jeho efektivita neutralizovať elastázu výrazne znižuje. Dôsledkom takýchto procesov je prevaha proteázového systému s postupnou deštrukciou extracelulárnej matrix (deštrukcie alveolárnych sept) a vznik emfyzému.

Dôležitou antiproteázou v dýchacom systéme je **neutrálna endopeptidáza (NEP)**, ktorá degraduje neuropeptidy – proinflamačné látky, uvoľnené z aferentných nervových zakončení pri neurogénom zápale. Je lokalizovaná v epiteli, endoteli, submukózných žľazách, hladkej svalovine a nervoch. Pri deficiencii NEP, napríklad pri poškodení epitelu, neuropeptidy (SP, NKA, CGRP) facilitujú neurogénny zápal a spôsobujú vazodilatáciu, bronchokonstrikciu a edém.

### **Oxidačno-antioxidačný systém**

Voľné kyslíkové radikály produkované v oxidačno-redukčných reakciách majú antimikrobiálny účinok, avšak ak sú produkované v prevahe a narúšajú oxidačno-antioxidačnú rovnováhu, vyvíja sa oxidačný stres s produkciou vysokoreaktívnych metabolitov kyslíka, ktoré spôsobujú lipidovú peroxidáciu (membránové poškodenie), depolymerizáciu karbohydrátov, oxidáciu proteínov obsahujúcich –SH skupinu s následnou inaktiváciou enzýmov a poškodenie DNA.

### **Tab.3 Zdroje reaktívnych foriem kyslíka**

Endogénne	Exogénne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktivita enzýmov</li> <li>• transport elektrónov v mitochondriách</li> <li>• aktivácia zápalových buniek</li> <li>• hromadenie redukovaných metabolitov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• znečisteniny ovzdušia</li> <li>• hyperoxia</li> <li>• cigaretový dym</li> <li>• radiácia</li> <li>• zápal</li> <li>• nadmerná fyzická aktivita</li> <li>• lieky</li> </ul>

Pri porušenej dynamickej rovnováhe v tomto systéme sa deštruktívny vplyv reaktívnych foriem kyslíka (RFK) prejavuje pri všetkých respiračných ochoreniach, vrátane ARDS, chronickej bronchitíde, emfyzéme, cystickej fibróze a pod.

Proti RFK je organizmus vybavený antioxidačným systémom, ktorý zahŕňa enzýmový obranný systém: superoxid dismutázu, katalázu, glutathion peroxidázu/reduktázu a neenzýmový antioxidačný obranný systém: albumin, transferin, ceruloplazmin, glutathion, kyselinu močovú, kyselina askorbová (vit. C), tokoferoly (vit. E), beta karotén (vit. A), flavonoidy, minerály a stopové prvky (Mn, Fe, Cu, Zn).

Zvýšenie antioxidačnej kapacity respiračného traktu podávaním uvedených látok môže mať priaznivý preventívny a terapeutický účinok. V súčasnosti existuje veľa možností, ako zvýšiť antioxidačnú kapacitu organizmu, napr. suplementáciou antioxidačne pôsobiacich enzýmov, podávaním N-acetylcysteínu, ako aj suplementáciou neenzýmových antioxidantov - vitamínov C, E, A a stopových prvkov, ktoré majú podiel na redukcii oxidačného stresu.

Obranný antioxidačný systém je komplexný mechanizmus, v ktorom sú funkcie jednotlivých antioxidantov navzájom prepojené a ich antioxidačná aktivita je najvýraznejšia pri použití zmesi antioxidantov. Nevhodná diéta, resp. redukcia príjmu antioxidantov zvyšuje riziko poškodenia pľúc oxidantmi.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

J.H. je 69 ročný muž, ktorý fajčí denne 2 balíčky cigariet už 50 rokov. V posledných 5 rokoch má výraznú dýchavicu spojenú s hypersekréciou hlienu v DC. Spútum, ktoré vykašľáva je purulentné, žltkastej farby, Kašeľ pacienta budí v noci, najintenzívnejší je však nadránom a keď ráno vstane z postele. Dýchavica bola prítomná najprv len počas záťaže, ale teraz je dokonca aj v pokoji. Za posledné dva roky mal častý zápal priedušiek, ktoré boli liečené antibiotikami.

**Terajšie problémy:** Jeho dýchavica sa teraz ešte zintenzívnila a do dýchania sú zapojené aj pomocné dýchacie svaly. Pociťuje slabosť a únavu. Pri poslednom spirometrickom vyšetrení mal **FEV1 výrazne znížený a FEV1/FVC: 0,38.**

**Laboratórne vyšetrenie:**

pO<sub>2</sub>= 9,7kPa,

pCO<sub>2</sub>=6,6kPa

pH = 7.32

Hb-O<sub>2</sub> sat= 84% , Hematokrit: 59%

### Otázky a úlohy

- 1) Identifikujte všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u tohto pacienta vyskytli.
- 2) Vysvetlite mechanizmy vzniku identifikovaných symptómov a príznakov.
- 3) Ktoré obranné mechanizmy dýchacích ciest a pľúc sú u tohto pacienta porušené?.
- 4) Prečo pacient pociťuje zvýšenú slabosť a únavu?
- 5) Analyzujte výsledky laboratórneho vyšetrenia – vysvetlite mechanizmy vzniku uvedených zmien.
- 6) Ďalším príznakom ochorenia sú záchvaty kašľa, ktoré sa stupňujú pri exacerbácii ochorenia a najviac obťažujú pacienta v noci a nad ráno. Pri záchvatoch kašľa J.H. udáva bolesť na hrudníku a bolesť hlavy. Vysvetlite patomechanizmus vzniku kašľa a ďalších symptómov.
- 7) O akú diagnózu ide u tohto pacienta?

### Kazuistika 2

13-ročná pacientka bola preložená z ORL kliniky na špecializované pracovisko detskej kliniky po bronchoskopickom vyšetrení, ktoré bolo indikované pre exscesívne zahlieňovanie dýchacích ciest a produktívny dlhotrvajúci kašeľ. Kultivačne bol záchyt *Neisseria meningitis*.

**Osobná anamnéza:** Narodená je predčasne v 34. gestačnom týždni, prenatálna hypotrofia s pôrodnou hmotnosťou 1750 g. Opakovane, od útleho veku, užívala antibiotiká pre časté infekcie dýchacích orgánov, zahlieňovanie a chronický produktívny kašeľ. Vo veku 6 rokov mala indikovanú tonzilektómiu a adenotómiu. Do veku 13 rokov neabsolvovala komplexné odborné vyšetrenie na zistenie príčin jej ťažkostí.

**Po prijatí na kliniku** boli urobené, okrem iných vyšetrení v rámci diferenciálnej diagnózy chronického pľúcneho orientované ochorenia, aj elektrónovo-mikroskopické (ELMI) vyšetrenie cilií zo sliznice bronchov. Sliznica bola odobratá pri opakovanom bronchoskopickom vyšetrení. Boli nájdené zložené riasinky, abnormálne riasinky aj bazálne telieska, početné vezikulácie riasinkovej membrány, prevažne normálna konfigurácia mikrotubulov (9+2), ojedinelé známky chýbania vnútorných dyneinových ramienok. Následne boli potrebné opakované hospitalizácie pacientky pre exacerbácie purulentnej bronchitídy. Kultivačne pretrvával nález *N. meningitis*.

**V rámci komplexnej liečby** boli aplikované tieto terapeutické postupy: systémové a inhalačné antibiotiká, inhalačné kortikosteroidy (ICS) a bronchodilatanciá, respiračná fyzioterapia a opakované terapeutické bronchoskopie, podávanie rôznych mukolytík. Až po nasadení Erdosteínu (liečivo, ktoré je schopné modifikovať chemické zloženie hlienu, zlepšovať jeho reologické vlastnosti a redukovať jeho denný objem) bol zaznamenaný výrazný ústup zahlieňovania a negativita kultivácií zo spúta. Predpokladá sa, že mal účinok antiflogistický, antioxidačný a antibakteriálny, a to inhibíciou bakteriálnej adhézie a zároveň pôsobil synergicky s antibiotikami. Pri primárnej ciliárnej dyskinéze (PCD) je mimoriadne dôležitý jeho mukomodulačný účinok, ktorý redukuje viskozitu bronchilálnych sekrétov. Od jeho nasadenia nemala pacientka akútnu exacerbáciu chronického pľúcneho ochorenia spôsobeného PCD.

### Otázky a úlohy

- 1) Vyberte z kazuistiky všetky dôležité symptómy a príznaky.
- 2) Vysvetlite možné mechanizmy ich vzniku.



## 25. kapitola

### PORUCHY FUNKCIE GLOMERULOV A TUBULOV OBLIČIEK

Miloš Tatár

Poškodenie obličiek môže postihnúť **renálny prietok krvi, funkciu glomerulov a/alebo tubulov**. Ďalej môže viesť k prítomnosti takých zložiek moča, ktoré sa normálne v ňom nevyskytujú (glukóza, aminokyseliny, bielkoviny, valce) alebo sa normálna koncentrácia výrazne zvýši a môže dôjsť ku tvorbe močových kameňov (**urolitiáza**), ktoré môžu obmedziť odtok moča. V dôsledku porušenia renálnej funkcie **klesá vylučovanie** metabolitov (napr. kyseliny močovej, močoviny, kreatinínu), ktorých koncentrácia v plazme stúpne. Na znížení vylučovacej funkcie obličiek možno dokumentovať ich rozhodujúcu úlohu v **regulácii hospodárenia s vodou, elektrolytmi, minerálmi a acidobázickej rovnováhy**. Prostredníctvom regulácie hospodárenia s vodou a soľami sa obličky významne zúčastňujú v dlhodobom regulovaní **krvného tlaku**.

Základná funkcia obličiek, udržiavanie stáleho objemu a zloženia extracelulárnej tekutiny, závisí od schopnosti prefiltrovať dostatočný objem krvi pretekajúci glomerulárnym systémom a následnou reabsorpciou podstatnej časti prefiltrovanej tekutiny, iónov a nízkomolekulárnych látok telu potrebných a vylúčenie metabolitov. Objem moča vylučovaného za 24 hodín (okolo 1,5 litra alebo približne 1 ml/min) je výsledkom dvoch procesov – na jednej strane je glomerulárna filtrácia viac ako 180 litrov tekutiny za deň (približne 125 ml/minútu) cez glomerulárne kapiláry a na druhej strane reabsorpcia viac ako 99% tohto ultrafiltrátu transportnými procesmi v renálnych tubuloch. Počas pokojových podmienok asi 20% srdcového výdaja prechádza cez obličky, ktoré tvoria menej ako 1% hmotnosti tela. A tak prietok krvi obličkami prepočítaný na hmotnostnú jednotku tkaniva je väčší ako v srdci, mozgu alebo pečeni.

Vylučovanie vody a látok obličkami je **regulované hormónmi** (napr. antidiuretický hormón – ADH, aldosterón, atriálny natriuretický faktor – ANF, parathormón, kalcitriol, kalcitonín, kortizol, prostaglandín E<sub>2</sub>, inzulín, gestagény, estrogény, tyroxín, somatotropný hormón) a je tak prispôbované potrebám organizmu. Poruchy sekrécie hormónov zasahujú aj do vylučovacej funkcie obličiek.

Obličky nie sú len cieľovým orgánom pre hormóny, ale sami **hormóny vytvárajú**. Prostredníctvom nich ovplyvňujú svoju vlastnú funkciu i extrarenálne regulačné zložky hospodárenia s minerálmi (kalcitriol) a udržiavanie krvného tlaku (renín-angiotenzín-aldosterón). Po poškodení obličiek sa sčítajú následky poruchy vylučovacej funkcie a poruchy uvoľňovania renálnych hormónov. Hormón erythropoetín produkovaný v obličkách riadi erytropoézu.

## Poruchy funkcie glomerulov

### Poruchy tvorby glomerulárneho filtrátu

Úlohou glomerulov je tvorba glomerulárneho filtrátu (GFR). Glomerulárny filter (endotelové bunky glomerulárnych kapilár, bazálna membrána a podocyty) je selektívne priepustný, takže filtrát prakticky neobsahuje žiadne bielkoviny. Pretože všetka krv pretekajúca obličkami musí pretiecť glomerulárnymi cievami, ich zmena lúmenu významne ovplyvňuje prietok krvi obličkami (**RPF**), tým aj množstvo GFR a moču. Množstvo ultrafiltrátu je podmienené 3 faktormi:

- 1) **vzájomný pomer tlakov pôsobiacich cez glomerulárnu membránu** (glomerulárny kapilárny hydrostatický tlak a onkotický tlak v priestore Bowmanovho puzdra napomáhajú glomerulárnej filtrácii, kým glomerulárny kapilárny onkotický tlak a hydrostatický tlak v priestore Bowmanovho puzdra ju spomaľujú);
- 2) **rýchlosť**, ktorou krv preteká cez glomeruly;
- 3) **permeabilita a celková veľkosť plochy** filtrujúcich kapilár.

**Zníženie GFR** možno očakávať, keď:

- a) **glomerulárny hydrostatický tlak je znížený** (napríklad pri hypotenzii),
- b) **tubulárny hydrostatický tlak** (a tak aj tlak v priestore Bowmanovho puzdra) **je zvýšený** (napríklad pri odtoku moča z obličky alebo z močového mechúra),
- c) **plazmatický onkotický tlak je zvýšený** (hemokoncentrácia pri dehydratácii),
- d) **zníženie renálneho** (a tým glomerulárneho) **prietoku krvi** (cirkulačný šok, zlyhávanie srdca),

e) **permeabilita** a/alebo **celková filtračná plocha je redukovaná** (akútna alebo chronická glomerulonefritída).

### Poruchy priepustnosti glomerulárneho filtra

Glomerulárny filter nie je rovnako priepustný pre všetky zložky krvi. Molekuly, ktorých priemer je väčší ako priemer pórov, do glomerulárneho filtrátu neprechádzajú. Molekuly s menším priemerom prestupujú prakticky rovnako dobre ako voda. Molekuly, ktoré sú len o niečo málo menšie ako priemer pórov, môžu nasledovať vodu len čiastočne. Je tu prítomná **veľkostná selekcia**. Pre permeabilitu je dôležitá nielen veľkosť, ale aj náboj molekúl (**nábojová selekcia**). Za normálnych okolností prechádzajú cez póry, ktoré majú fyziologický negatívny náboj, molekuly s negatívnym nábojom omnoho horšie ako neutrálne alebo pozitívne nabité. Tieto elektrostatické faktory tak spomaľujú filtráciu plazmatických bielkovín, hlavne albumínu.

V moči dospelých zdravých jedincov môže byť len 150 mg bielkovín, ktoré nemožno dokázať indikátorovými papierikmi. Iba pri veľmi koncentrovanom moči (napr. pri dehydratácii) môže koncentrácia bielkoviny dosiahnuť hodnoty, ktoré sú uvedenými rutinnými metódami dokázateľné (koncentrácia bielkoviny v moči prevýši 200 mg/l).

Často sa stretávame s náhodne zistenou proteinúriou (preventívne prehliadky). Takáto proteinúria u mladých ľudí môže byť prejavom iba funkčných zmien v obličkách súvisiacich s polohou (**ortostatická proteinúria**) alebo s väčšou fyzickou námahou, prípadne psychickou záťažou (**námahová** a **emočná proteinúria**). Môže však byť prejavom renálneho ochorenia, ktoré prebiehalo úplne asymptomaticky.

Glomeruly môžu byť poškodené zápalom (**glomerulonefritída**), ale môžu byť poškodené tiež bez miestneho zápalu, napr. **ukladaním amyloidu** pri amyloidóze, vysokou koncentráciou filtrovateľných bielkovín v plazme (napr. plazmocytóm), **vysokým tlakom** v glomerulárnych kapilárach (napr. arteriálna hypertenzia, venózna trombóza obličiek, venózne mestnanie pri insuficiencii pravého srdca, hyperfiltrácia pri diabetickej nefropatii) a tiež **nedostatočnou perfúziou** (napr. pri ateroskleróze).

Ak dôjde k poškodeniu mechanickej a elektrostatickej bariéry, veľké množstvá plazmatických proteínov sa objavia v moči. Integrita glomerulárneho filtra je poškodená, takže

prístup do dutiny Bowmanovho puzdra získavajú nielen proteíny, ale aj erytrocyty (vzniká **hematúria**).

### Porucha vylučovacej funkcie obličiek

Eliminácia (vylučovanie) nejakej látky obličkami sa pri poklese glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie zníži, naopak pri obmedzení tubulárnej resorpcie alebo vzostupe sekrécie sa zvýši. Následkom toho sa mení **plazmatickú koncentráciu** danej látky. Táto koncentrácia však tiež závisí aj na **extrarenálnych faktoroch**, ktorými sú produkcia a odbúravanie danej látky, jej vstrebávanie v čreve alebo extrarenálne vylučovanie (napr. stolicou, potom).

Správna interpretácia zmenených plazmatických koncentrácií predpokladá poznať **súvislosti medzi koncentráciou v plazme a vylučovaním obličkami**.

Táto súvislosť je jednoduchá u látok, ktoré sú filtrované, ale prakticky nie sú secernované (napr. kreatinín). Pri poklese GFR sa **plazmatické hladiny** kreatinínu, urey a ďalších substancií normálne vylučovaných hlavne obličkami progresívne **zvyšujú**. **Plazmatická koncentrácia kreatinínu** ( $P_{kr}$ ) je základným orientačným vyšetrením umožňujúcim posúdiť funkciu obličiek. Snaha zistiť presnú hodnotu glomerulárnej filtrácie je zvlášť dôležitá v iniciálnych štádiách u renálnych ochorení, kedy vzostup  $P_{kr}$  je minimálny alebo žiadny.

Pre látky, ktoré sú resorbované transportnými procesmi s vysokou afinitou (napr. glukóza, väčšina aminokyselín, fosfáty, sultáty), platí, že je resorbované prakticky celé filtrované množstvo látky a látka sa vôbec neobjaví v moči, pokiaľ je však jej koncentrácia v plazme nízka. Keď prekročí filtrované množstvo maximálnu transportnú kapacitu, celé množstvo, ktoré bolo filtrované v prebytku, sa vylúči. Plazmatická koncentrácia, pri ktorej sa filtrované množstvo látky rovná jej transportnému maximu, sa označuje ako **obličkový prah**. Takže keď stúpne plazmatická koncentrácia glukózy nad obličkový prah, ako je tomu napríklad pri diabetes mellitus, dochádza i pri jej normálnom renálnom transporte ku **glykozúrii** (prítomnosti glukózy v moči).

### Poruchy koncentračnej schopnosti obličiek

Obličky môžu normálne vylučovať podľa potreby hypotonický moč ( $< 100 \text{ mosmol/l}$ ) alebo hypertonický moč ( $> 1200 \text{ mosmol/l}$ ). Osmolalita plazmy je približne  $300 \text{ mosmol/l}$ . Koncentrovanie alebo zriedovanie moča sú v prvom rade výsledkami procesov prebiehajúcich

**v hrubom ascendentnom ramienku Henleovej kľučky**, ktoré transportuje do obličkového interstícia chlorid sodný bez toho, aby ho mohla nasledovať voda. V dôsledku toho a následných procesov v zostupnom ramienku, intersticiu a cievach je intersticiu hypertonické.

**ADH** vyvoláva v distálnom tubule a zbernom kanáliku zvýšenú priepustnosť pre vodu. Pretože v distálnom tubule je osmolalita tekutiny blízka krvi a osmolalita interstícia je omnoho vyššia voda opúšťa lumen po osmotickom gradiente do interstícia a takto sa moč v zbernom kanáliku koncentruje. Fyziologickou úlohou koncentračnej schopnosti obličiek je vylučovanie prijatej soli aj v situácii keď je nízky príjem vody. Pri poruchách obličiek, keď nie sú schopné koncentrovať moč môže sa prijatá soľ vylúčiť len z väčším objemom tekutiny a pacient je veľmi náchylný na rýchly vznik dehydratácie ak sa príjem vody výrazne nezvýši.

Pri **nedostatku ADH** (centrálny diabetes insipidus) alebo pri strate citlivosti distálneho nefrónu na ADH (renálny diabetes insipidus) zostane permeabilita distálneho tubulu a zberného kanálika pre vodu nízka a obličky vylučujú až 20 l/deň hypotonického moča.

Keď sú v tubulárnej tekutine prítomné látky, ktoré sa zle alebo vôbec neresorbujú, **zvyšuje sa jej osmolalita** a v dôsledku toho tiež klesá resorpcia vody. Uvedené látky sa resorbovaním vody koncentrujú a zadržujú vodu – vzniká **osmotická diuréza**. Pokles resorpcie vedie sekundárne k zníženiu resorpcie chloridu sodného a močoviny. Tým sa oslabuje osmolalita obličkovej drene a je obmedzená schopnosť koncentrovať moč. Ďalej vzniká pri zvýšenom vylučovaní glukózy u diabetikov, čo sa prejaví polyúriou a zvýšením príjmu vody (polidypsia).

Zníženie koncentračnej schopnosti sa prejavuje nočným močením (**nyktúria**), **smädom**, a **veľkým objemom zriedeného moča**.

### **Patofyziológia transportných procesov v obličkách**

Genetické alebo toxické faktory, lieky alebo hormonálne poruchy môžu poškodzovať tubulárne transportné procesy.

Glukóza sa resorbuje v proximálnom tubule. Genetický defekt špecifického prenášača má za následok **renálnu glykozúriu**, napriek tomu, že hladina glukózy v krvi je normálna.

V distálnom tubule a v zberných kanálikoch je  $\text{Na}^+$  resorbovaný prostredníctvom **aldosterónu**. Jeho nedostatok (hypoaldosteronizmus) alebo obmedzenie jeho účinku vedie k stratám  $\text{Na}^+$  obličkami, zníženiu objemu extracelulárnej tekutiny a nízkemu krvnému tlaku.

Oblička sa významne zúčastňuje na regulácii acidobázickej rovnováhy vylučovaním iónu vodíka (acidifikácia moča) a reabsorpciou bikarbonátov, ktoré sú najdôležitejším pufrom v krvi. Pri poškodení obličiek sa objavuje metabolická acidóza. V prípade, že oslabenie acidifikácie moča je vrodené dochádza k stavu, ktorý sa označuje ako **tubulárna acidóza**.

### Renálna hypertenzia

Väčšina obličkových ochorení môže vyvolať hypertenziu. Podstatnou príčinou hypertenzie vyvolanej ochorením obličiek je **renálna ischémia**. Pokles prietoku krvi obličkami vedie ku vzniku hypertenzie, pritom však nezáleží na tom, v ktorej lokalizácii dôjde k obmedzeniu prietoku krvi – či vo vnútri obličky v dôsledku patologického procesu (napr. glomerulonefritída, pyelonefritída), na arteria renalis (stenóza a. renalis) alebo na aorte nad odstupom renálnych artérií (stenóza istmu aorty).

Znížené prekrvenie obličiek vedie k stimulácii systému **renín-angiotenzín-aldosterón**. Renín odštiepuje z plazmatického proteínu angiotenzinogénu (pochádzajúceho z pečene) angiotenzín I; z toho sa účinkom konvertujúceho enzýmu, prítomného v mnohých tkanivách, vytvorí angiotenzín II. Angiotenzín II má silné vazokonstrikčné účinky a zvyšuje tak krvný tlak. Súčasne stimuluje sekréciu aldosterónu a ADH (antidiuretického hormónu), ktoré spôsobia retenciu NaCl a vody. Retencia sodíka a vody vyvoláva zvýšenie krvného tlaku i bez systému renín-angiotenzín-aldosterón. Hypervolémia vedie vždy k hypertenzii.

### Urolitiáza

Najčastejšou zložkou obličkových kameňov je kalciumoxalát (asi 70%), kalciumfosfát alebo fosforečnan amónno-horečnatý (asi 30%) a kyselina močová alebo urát (okolo 30%). Často sa na tvorbe konkrementov podieľa viac látok, pretože už vytvorené kryštály fungujú ako kryštalizačné jadrá a urýchľujú usadzovanie ďalších rozpustených látok (preto je súčet viac ako 100%).

Príčiny tvorby konkrementov môžu byť **prerenálne** a **renálne**. Prerenálnou príčinou je zvýšená filtrácia a vylučovanie kameňotvorných látok pri ich vysokej koncentrácii v plazme. Tak napr. prerenálna hyperkalcúria a fosfatúria sú dôsledkami zvýšenej rezorpcie v čreve alebo mobilizácie z kostí napr. pri nadbytku kalcitriolu alebo parathormónu. Hyperoxalémia môže byť spôsobená metabolickým defektom pri odbúravaní aminokyselín alebo zvýšenou resorpciou v

čreve. Hyperurikémia vzniká v dôsledku nadmerného prívodu, vystupňovaním syntézy purínov alebo ich zvýšeným odbúraváním. Príčinou zvýšeného vylučovania do moča je v prípade hyperkalciúrie často, pri cystinúrii vždy **porucha obličkovej resorpcie**. Sekrécia ADH pri poklese cirkulujúceho objemu alebo pri strese vedie prostredníctvom koncentrovania moča k zvyšovaniu koncentrácie kameňotvorných látok.

**Rozpustnosť** niektorých látok závisí od pH moča. Fosfáty sú v kyslom prostredí dobre rozpustné, zle sú rozpustné v zásaditom prostredí. Preto sa vyskytujú fosfátové kamene v alkalickom moči. Pretože disociovaná kyselina močová (urát) je lepšie rozpustná ako nedisociovaná, je tvorba urátových kameňov v kyslom moči.

Okrem toho je dôležitá aj **doba**, počas ktorej sú už vytvorené kryštály v presýtenom moči. Táto doba závisí na diuréze (znížená tvorba moča znamená aj predĺženie času prítomnosti moča vo vývodných močových cestách (postrenálna príčina).

**Dôsledkom** urolitiázy je blokovanie odvodných močových ciest. Kontrakcie svaloviny ureteru a jeho dilatácia nad prekážkou vyvolá veľmi bolestivú renálnu koliku. Prekážka odtoku moča vedie k hromadeniu moča až v obličke a prerušuje jej vylučovaciu funkciu. Oblička môže aj po odstránení konkrementu ostať poškodená. Hromadenie napomáha šíreniu infekčného procesu (infekcia močových ciest, pyelonefritída). Baktérie štiepia močovinu a z nej vytvárajú amoniak, ktorý alkalizuje moč. Táto situácia opäť podporuje tvorbu fosfátových kameňov (bludný kruh).

## Nefritický syndróm

Kombináciou troch základných symptómov, t.j. močových zmien, nefrogénnej hypertenzie a opuchov vzniká akútny a chronický nefritický syndróm, ktoré sú najčastejšie spôsobené akútnou a chronickou glomerulonefritídou, pri ktorých je primárne poškodená funkcia glomerulárneho aparátu.

**Akútny nefritický syndróm** charakterizuje náhly začiatok hematurie a proteinúrie, ktorý často sprevádzajú opuchy, oligúria, hypertenzia a zníženie glomerulárnej filtrácie.

**Chronický nefritický syndróm** je charakteristickým klinickým obrazom chronickej glomerulonefritídy. Prejavuje sa erytrocytúriou, rôznym stupňom proteinúrie, erytrocytovými valcami a hypertenziou. Keď sa proteinúria zhoršuje, môže sa vyvinúť nefrotický syndróm.

V prípade, že základným ochorením dôjde k značnej deštrukcii nefrónov, vyvinie sa chronická renálna insuficiencia.

### Nefrotický syndróm

Ide o komplex zmien látkovej premeny, ktorý je charakterizovaný proteinúriou, hypoalbuminémiou, hyperlipidémiou, hypercholesterolémiou a generalizovanými edémami.

Nefrotický syndróm môže vzniknúť na základe obličkových ochorení najrôznejšieho pôvodu. Sprevádza ho pravidelne porucha glomerulárnej membrány, ktorá sa prejavuje jej zvýšenou priepustnosťou.

Závažným dôsledkom zvýšenej permeability glomerulárnej membrány je intenzívna strata bielkovín do moča - **proteinúria**. Pacienti strácajú denne viac ako 3,5 g bielkovín (niekedy až 10-20 g). Zvýšený odpad bielkovín z organizmu vyvolá znížený obsah bielkoviny v plazme, a pretože sa stráca hlavne albumín vzniká **hypoalbuminémia**.

**Hyperlipidémia a hypercholesterolémia** sú ďalšími charakteristickými nálezmi, ktoré sprevádzajú nefrotický syndróm. Príčina nie je úplne známa – ide pravdepodobne o znížený transport lipidov z krvi v dôsledku poruchy aktivity lipázy v tubulárnych bunkách. Na zvýšení koncentrácie lipidov v plazme sa tiež podieľa zníženie hladiny plazmatických bielkovín, pretože plazmatické lipidy vytvárajú komplexy s bielkovinami krvnej plazmy.

**Generalizovaný edém** je najvýraznejším symptómom pri nefrotickom syndróme. Jedným z faktorov, ktorý sa na vzniku edému podieľa, je strata albumínu do moča a tým sa trvale znižuje koloidne-osmotický tlak plazmy. Znížením koloidne osmotický tlak sa zvýši filtračný tlak v mikrocirkulácii a tekutina sa presúva z intravaskulárneho priestoru do intersticiálneho. Zníženie objemu v intravaskulárnom priestore (tendencia k hypovolémii) stimuluje systém renín-angiotenzín-aldosterón. Týmto mechanizmom sa maximálne vystupňuje tubulárna resorpcia sodíka. Zvýšená koncentrácia iónov sodíka v extracelulárnej tekutine zvýši výdaj antidiuretického hormónu, a tým sa zvýši tubulárna resorpcia vody.

Zvýšená resorpcia sodíkových iónov je sprevádzaná stratou káliových iónov, pacient sa často nachádza v stave kálievej deplécie. Je potrebné si uvedomiť, že nefrotický syndróm sám o sebe nie je klinickou jednotkou, je prejavom určitého ochorenia obličiek.



Defekty glomerulárneho filtra vedú k stratám bielkovín obličkami, porucha tubulárnej resorpcie vedie k zvýšenému vylučovaniu látok dôležitých pre organizmus (elektrolyty, minerály, hydrogénuhličitan, glukóza, aminokyseliny).

Pre látky, ktoré nemôžu byť secernované tubulárnymi bunkami, zodpovedá kontrolovaný objem veľkosti **glomerulárnej filtrácie (GFR)**. Všetky látky nachádzajúce sa vo filtráte môžu byť tubulárnym epitelom alebo spätne resorbované alebo vylučované. U látok, ktoré môžu byť epitelom secernované (napr. kálium), zodpovedá kontrolovaný objem celkovému objemu plazmy pretekajúcemu obličkami (**renálny prietok plazmy - RPF**).

Normálne je filtrované množstvo vody a rozpustených látok niekoľkonásobne väčšie ako objem, ktorý sa vylúči – v priebehu 20 minút prejde celková plazmatická voda a v priebehu 3 hodín celkový objem extracelulárnej tekutiny obličkovým epitelom. Vylučovacia kapacita obličiek teda nie je ani zďaleka vyčerpaná. Preto tiež môže dôjsť k značnému obmedzeniu GFR – teda objemu kontrolovaného obličkami bez toho, aby to malo pre organizmus negatívne následky. Pokles GFR je však od začiatku spojený s **obmedzením možnosti regulácie**, čo môže byť viditeľné pri zodpovedajúcom zaťažení.

Strata renálnej funkcie pri progresii renálneho ochorenia je zvyčajne spojená so zmenou renálnej morfológie. Aj napriek štrukturálnej prestavbe, glomerulárna a tubulárna funkcia zostáva v úzkom spojení (glomerulotubulárna rovnováha) tak ako v normálne fungujúcom orgáne, tak i vo finálnych štádiách chronického obličkového zlyhania. Základnou črtou tejto **hypotézy intaktného nefrónu** je to, že po strate určitého množstva nefrónov zachovanie renálnej funkcie je zabezpečované činnosťou zostávajúcich zachovaných funkčných nefrónov.

V priebehu starnutia sa  $P_{kr}$  nezvyšuje aj napriek tomu, že glomerulárna filtrácia klesá. Tento zdanlivý rozpor je spôsobený tým, že starnutím klesá aj svalová hmota a tým aj produkcia kreatinínu. Pri znižovaní renálnej funkcie  $P_{kr}$  stúpa v hyperbolickej závislosti na znižovaní glomerulárnej filtrácie.

**Močovina** nasleduje resorbovanú vodu v proximálnom tubule, Henleovej kľučke a distálnom tubule len čiastočne, takže jej luminálna koncentrácia až ku zbernému kanáliku stúpa. Priepustnosť zberného kanálika je v dreni vysoká a močovina difunduje do interstícia. Vysoké koncentrácie močoviny v dreni sú príčinou výstupu vody zo zostupného ramienka Henleovej

kľučky. Močovina difunduje čiastočne do lúmenu a Henleovou kľučkou a distálnym tubulom sa dostáva znova do zberných kanálikov.

**Zvýšenie prekrvenia obličkovej drene** vymýva dreňovú hyperosmolaritu. Mediátory uvoľňované pri zápale (napr. kiníny, prostaglandíny) pôsobia vazodilatačne, znižujú osmolalitu drene a tým obmedzujú koncentrovanie moča. Vazodilatačne pôsobí na vasa recta tiež kofeín. Perfúziou vasa recta a tým vymývaním drene zvyšuje tiež vysoký krvný tlak, vzniká tzv. **tlaková diuréza**.

**Dôsledky hypertenzie** sú v prvom rade poškodenie srdca a ciev. Každá forma hypertenzie vedie tiež k poškodeniu obličiek. Dlhotrvajúca hypertenzia poškodzuje obličkové arterioly a glomeruly (nefroskleróza) a nakoniec vyústi do renálnej ischemie. Takže primárne extrarenálne vyvolaná hypertenzia prostredníctvom vzniku nefrosklerózy prechádza do renálnej hypertenzie. Dochádza k vzniku bludného kruhu (circulus vitiosus), v ktorom sa renálna ischemia a hypertenzia vzájomne podporujú. Oblička s arteriálnou stenózou alebo obidve obličky pri stenóze istmu aorty sú tohto bludného kruhu uchránené, pretože za stenózou je krvný tlak normálny alebo dokonca nižší, takže arterioly nie sú poškodené.

Všetky formy akútnej glomerulonefritídy, ktoré vyvolávajú akútne alebo rýchlo progredujúce obličkové zlyhanie, môžu sa spočiatku podobáť na syndróm akútnej nefritídy, pretože **hematúria**, **proteinúria** a **retencia tekutín** sa zvyčajne vyskytujú pri všetkých formách akútneho obličkového zlyhania. Syndróm akútnej nefritídy má prechodný charakter, spravidla neprechádza do chronického obličkového zlyhania. U chorých s nefritickým syndrómom je základnou diagnostickou metódou renálna biopsia.

## KAZUISTIKA

**Jana Plevková**

28 ročný muž s detskou mozgovou obrnou bo prijatý na interné oddelenie z dôvodu pretrvávajúcej slabosti a únavy. Rodičia pozorujú asi dva týždne opuchy v tvári, okolo očí. Inak je anamnéza nerelevantná, pretože pacient nekomunikuje adekvátne vzhľadom k svojmu mentálnemu postihnutiu. Podľa udania rodičov vážnejšie chorý nebýva.

**Objektívne vyšetrenie:** Pacient pri vedomí, nekomunikuje (DMO), eupnoický, afebrilný, výška 170 cm, hmotnosť 68 kg, koža a spojivky bledšie, bez ikteru, bez cyanózy. Cor – akcia pravidelná, 78/min, na hrote systolický šelest (mitrálna regurgitácia vid' dokumentáciu), TK 140/90, f dýchania 15/min, auskultačne dýchanie vezikulárne, bez patologických fenoménov. Brucho priehmatné, nebolestivé. Dolné končatiny bilaterálne symetrické edémy do výšky kolien.

**Laboratórne vyšetrenie:** albumín 16,6 g/l; cholesterol 12,5 mg/l, urea 6,9 mmol/l, kreatinín 75 umol/l, v moči neselektívna proteinúria 6,425g bielkovín/24 hodín. Zápalová aktivita nezvýšená FW 5/12, CRP 2,7 mg/ml, nešpecifické zápalové markery nie sú zvýšené, ani ANA a pANCA nie sú zvýšené, koncentrácia Ig v sére nie je zvýšená, a nie je ani pokles C3 a C4 zložiek komplementu. V moči nie sú prítomné paraproteíny.



**Obr. 1** Edém dolných končatín



**Obr. 2** Edém viečok a tváre

### Otázky a úlohy

1. Na základe množstva proteínov v moči, kvantifikujte závažnosť proteinúrie
2. Charakterizujte jednotlivé klinické a laboratórne nálezy typické pre nefrotický syndróm
3. Prečo má pacient zvýšenú hladinu cholesterolu?
4. Vysvetlite mechanizmus vzniku edémov pri nefrotickom syndróme
5. Ako je možné zistiť, či edém ktorý vzniká je primárnym respektíve sekundárnym edémovým stavom?

## 26. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA RENÁLNEJ INSUFICIENCIE

Miloš Tatár

#### Definícia

Obličky prestávajú udržiavať normálny objem a zloženie telových tekutín (homeostázu) v podmienkach normálneho prívodu bielkovín v potrave (~ 0,5 g/kg/deň). Porucha homeostázy ide hlavne na vrub zníženého vylučovania metabolitov bielkovinového metabolizmu a iónov. Obličky významne znižujú aj svoje dôležité regulačné funkcie (účasť na regulácii erytropoézy, acido-bázickej rovnováhy, množstva cirkulujúcej tekutiny a hladiny kalcia v kostiach). Je to konečné spoločné vyústenie rôznych ochorení obličiek a vývodných močových ciest a postihuje organizmus ako celok.

#### Klasifikácia obličkovej dysfunkcie

Renálna insuficiencia, renálne zlyhanie, azotémia a urémia patria do terminológie spojenej so zníženou funkciou obličiek. Často sa používajú synonymicky, aj keď medzi nimi sú významné rozdiely. Všeobecne, **renálna insuficiencia** predstavuje zníženie obličkových funkcií asi na 25 % normálnej hodnoty. Glomerulárna filtrácia sa znižuje približne na hodnotu 25 až 30 ml.min<sup>-1</sup> (fyziologická hodnota je 120 ml.min<sup>-1</sup>). Hodnota sérového kreatinínu a močoviny sa mierne zvyšuje. Z tohto konštatovania vyplýva, že jedna zdravá oblička je postačujúca pre normálne obličkové funkcie a pre vznik obličkovej insuficiencie je potrebné poškodenie obidvoch obličiek. **Zlyhanie obličiek** sa používa na definovanie významnejšej straty obličkových funkcií. Keď poklesnú na 10 % normálnej hodnoty, stav definujeme ako konečné štádium renálneho zlyhania. Renálne zlyhanie môže byť **akútne** s rýchlou progresiou, aj keď tento dramatický klinický stav môže byť reverzibilný. Renálne zlyhanie má aj **chronickú** formu, kedy progreduje do konečného štádia v priebehu mesiacov alebo rokov. **Urémia** je klinický syndróm rozvíjajúci sa pri renálnom zlyhaní. Biochemické parametre zvýšených hladín kreatinínu a močoviny v krvi dopĺňajú únava, anorexia, nauzea, vracanie, pruritus, neurologické, hematologické, kardiovaskulárne a kostné príznaky. Azotémia a urémia sa často nesprávne zamieňajú. Azotémia znamená zvýšenie hladiny močoviny a kreatinínu v krvi.

## Akútne zlyhanie obličiek

Je to náhla a skoro úplná strata obličkových funkcií spôsobených:

- a) zlyhaním obličkovej cirkulácie
- b) významnou dysfunkciou glomerulárnej alebo tubulárnej funkcie.

Manifestuje sa buď náhlou oligúriou (znížená tvorba moču pod 500 ml/deň) alebo anúriou (menej ako 50 ml moča za deň). Vyskytuje sa aj typ, pri ktorom sa tvorí normálne množstvo moča za deň. Vo všetkých prípadoch akútneho renálneho zlyhania, čo sa týka tvorby moču za deň, je typický nárast hladín sérového kreatinínu a močoviny a retencia ďalších metabolitov, ktoré sa za fyziologických okolností vylučujú obličkami.

## Patogenéza

Akútne znížené vylučovanie metabolitov obličkami môže byť dôsledok troch rozdielnych ciest vzniku obličkového zlyhania:

1. Pri **prerenálnom akútnom obličkovom zlyhaní** dochádza k redukcii glomerulárnej filtrácie z dôvodov renálnej vazokonstrikcie a zníženého prietoku krvi obličkami. Typickými príčinami sú hypotenzia pri hemoragickom šoku, operáciách na srdci a aorte, dlhodobých operáciách v brušnej dutine, zlyhaní srdca a dehydratácii. Funkcia buniek nefrónov však nie je porušená a nezistíme ani ich morfológické poškodenie. Ak upravíme prietok krvi obličkami ich funkcie sa rýchlo zlepšujú - s normalizáciou glomerulárnej filtrácie a tubulárnych funkcií sa normalizuje aj diuréza.
2. **Intrarenálne akútne obličkové zlyhanie** vzniká priamym poškodením buniek nefrónov, predovšetkým epitelových buniek tubulov. Typickými príčinami sú:
  - a) dlhodobá ischemia obličiek pri dlhotrvajúcich operáciách s nedokonale kontrolovanou hypotenziou, ťažké priebehy šokových stavov hlavne po popálení alebo sepe,
  - b) ťažké hemolytické reakcie alebo dlhodobá ischemia priečnepruhovaných svalov (uvoľnenie myoglobínu do cirkulácie) vedú v nefrónoch k vyžrážaniu hemoglobínu alebo myoglobínu,
  - c) nefrotoxické liečivá (antibiotiká, anestetiká, kontrastné látky, analgetiká, chemoterapeutiká, imunosupresívne látky, ...) primárne poškodzujú tubulárny systém,

- d) ťažký priebeh akútnej glomerulonefritídy alebo „malígna“ hypertenzia primárne poškodia cievny systém glomerulov, čo vedie k značnej redukcii glomerulárnej filtrácie.

Poškodenie renálnych funkcií pretrváva aj po odstránení cirkulačných porúch v obličkách a po prerušení pôsobenia nefrotoxických látok. K obnoveniu obličkových funkcií dochádza až za 1-2 týždne. Ak k obnoveniu tubulárnych funkcií v tomto intervale nedôjde, funkcie obličiek zostávajú znížené dlhý čas, môžu sa dokonca ďalej zhoršovať a vedú ku vzniku chronickej renálnej insuficiencie.

3. **Postrenálne akútne renálne zlyhanie** vzniká v situácii ak dôjde k zníženiu vylučovania moča pri kompletnej obštrukcii vývodných močových ciest. Takýto stav môžu spôsobiť procesy významne zužujúce uretru alebo odtok moču z močového mechúra (zväčšenie prostaty, tumory v močovom mechúre, močový kameň upchávajúci uretru. K akútnemu zlyhaniu obličiek nedochádza ak močový kameň upcháva jeden ureter a druhá strana je v poriadku. Ak sa kompletná obštrukcia močových vývodných ciest dostatočne rýchlo neodstráni, dochádza k tlakovej deštrukcii obličiek a k nezvratnému zlyhaniu obličkových funkcií.

Tkanivo, ktoré je v obličkách najcitlivejšie na ischemické poškodenie alebo poškodenie nefrotoxickými látkami predstavujú epiteliálne bunky **proximálneho tubulu a vzostupného ramienka Henleho kľučky**. Menej citlivé na tieto faktory sú bunky distálneho a zberacieho kanálíka. Preto dôsledkom poškodenia tubulov je znížená reabsorpcia a tým aj zvýšený odpad sodíka, chlóru, bikarbonátov a glukózy do moča (proximálny tubulus). Dôsledkom poškodenia Henleho kľučky je malá schopnosť obličiek koncentrovať moč a osmolalita moča je blízka osmolalite plazmy.

K redukcii obličkových funkcií často dochádza pri cirkulačných poruchách s následnou hypoperfúziou obličiek. Vo väčšine prípadov sa znížené funkcie obličiek upravia po normalizovaní cirkulácie. Ak znížené funkcie obličiek pretrvávajú aj po normalizovaní cirkulácie, je to dôkaz ischemického poškodenia buniek tubulov počas cirkulačnej poruchy a poukazuje na to, že iniciálne „prerenálne“ obličkové zlyhanie sa zmenilo na „intrarenálne“. Napriek tomu, že akútne renálne zlyhanie je veľmi vážny stav, je vo veľa prípadoch reverzibilný. Podmienky reverzibility sú:

- a) poškodené sú len epitelové bunky tubulov; bazálna membrána nie je poškodená, a preto sú podmienky pre regeneráciu epitelu tubulov,
- b) počas obdobia regenerácie epitelu musíme intenzívnou starostlivosťou zabezpečiť dostatočné prekrvenie obličiek a tým aj podmienky pre regeneráciu,
- c) nemenej dôležité je udržiavať farmakologickými prostriedkami ale aj prípadnou dialýzou homeostázu v takom rámci, aby sa významne nehromadili toxické látky v organizme.

Z klinického hľadiska rozlišujeme **tri štádiá akútneho obličkového zlyhania**.

#### **a) Oligurické štádium**

Z dôvodu znížených obličkových funkcií sa postupne zvyšujú sérové koncentrácie močoviny, kreatinínu, kyseliny močovej, organických kyselín a intracelulárnych katiónov, hlavne draslíka. Potenciálnymi život ohrozujúcimi komplikáciami tohto štádia sú hyperkaliémia a metabolická acidóza. Štádium trvá 10-15 dní pokiaľ nedôjde k regenerácii epitelu tubulov a znovu sa nezačne tvoriť moč v dostatočnom množstve a neobnoví sa vylučovacia funkcia obličiek pre metabolity, ktoré sa môžu vylučovať len obličkami. Niektorí pacienti s typickými prejavmi znížených obličkových funkcií a retenciou dusíkatých látok nemajú oligúriu, ale vylučujú denne 2 a viac litrov moča. Je to tzv. neoligurická forma akútneho renálneho zlyhania a vyskytuje sa hlavne po poškodení tubulov nefrotoxickými antibiotikami, pri popáleninách a po anestézii halogenovanými preparátmi.

#### **b) Diuretické (polyurické) štádium**

Objem vylučovaného moča sa postupne zvyšuje, čo poukazuje na zlepšovanie glomerulárnej filtrácie. Napriek tomu, že množstvo moča sa normalizuje alebo je väčšie ako normálne, funkcia obličiek ešte nie je normálna. Regenerovaný epitel nemá ešte dostatočnú resorbčnú kapacitu a pacient môže významne strácať elektrolyty a vodu. V tomto štádiu bývajú pacienti náchylní na dehydratáciu a hypokaliémiu.

#### **c) Štádium úpravy obličkových funkcií**

Môže trvať od 3 do 12 mesiacov. Niekedy môžu glomerulárna filtrácia a koncentračná schopnosť obličiek ostať permanentne čiastočne redukované.

### **Klinická manifestácia**

Činnosť skoro všetkých systémov organizmu je ovplyvnená zlyhaním renálnych regulačných mechanizmov. Stav pacienta je kritický, je letargický s pretrvávajúcou nauzeou, vracaním a hnačkou. Koža a sliznice sú suché z dehydratácie, dych zapácha po moči. Poruchy CNS sa prejavujú ospalosťou, bolesťou hlavy a svalovými kŕčmi. Pacient s oligúriou má zníženú schopnosť vylučovať draslík. Na hyperkaliémii sa ďalej podieľajú katabolizmus bielkovín, pri ktorom sa draslík vo zvýšenej miere vylučuje z buniek a metabolická acidóza, kedy sa vodíkový ión v bunke zamieňa za draslíkový. Hyperkaliémia je nebezpečná, pretože vedie k poruchám rytmu a zastaveniu srdca. Vyvíja sa metabolická acidóza, pretože poškodené obličky nemôžu eliminovať dennú metabolickú produkciu kyslých látok, vrátane fosfátov a síranov. Anémia je častým príznakom. Vzniká ako následok strát krvi do gastrointestinálneho traktu, zníženého času prežívania erytrocytov a zníženej produkcie erytropoetínu, ktorý stimuluje kostnú dreň k normálnej erytropoéze.

### **Chronická renálna insuficiencia**

Klinická manifestácia chronickej renálnej insuficiencie závisí viac od stupňa poškodenia renálnych funkcií ako od typu ochorenia, ktoré k insuficiencii viedlo. Pokles glomerulárnej filtrácie je dobrým ukazovateľom klinickej manifestácie chronickej renálnej insuficiencie.

Chronická renálna insuficiencia a jej konečné štádium chronické renálne zlyhanie je progredujúce a nezvratné poškodenie renálnych funkcií, pri ktorom postupne klesá schopnosť udržiavať rovnováhu metabolických procesov, objemu a zloženia telových tekutín a vedie k urémii. Môže vznikáť pri chronickej glomerulonefritíde, chronickej pyelonefritíde, neliečenej hypertenzii, vrodených ochoreniach ako sú polycystické obličky, kompletnej obštrukcii vývodných močových ciest, ako komplikácia niektorých systémových ochorení (lupus erythematodes) a pri chronickom nadmernom používaní niektorých liekov (fenacetínová oblička).

### **Patogenéza**

Zatiaľ čo pri akútnom „intrarenálnom“ obličkovom zlyhaní dochádza k deštrukcii epitelových buniek tubulov a proces je reverzibilný, pri ochoreniach obličiek vedúcich k chronickej renálnej insuficiencii dochádza k deštrukcii celých nefrónov a tým k znížovaniu počtu fungujúcich nefrónov. Ak ich počet klesne približne na 30 % pôvodného množstva,



nazývame ich reziduálne nefróny. Pretože nefróny nemôžu regenerovať, dôsledok je irreverzibilné poškodenie obličiek.

Chronická renálna insuficiencia sa prejaví klinicky, až keď počet reziduálnych nefrónov klesne na hodnotu, pri ktorej sa obličkové funkcie znížia asi na 25 % normálnej hodnoty. Klinicky sa prejaví nielen nerovnováhou biochemických pochodov, ale aj poškodením kardiovaskulárneho, krvného, gastrointestinálneho, nervového a kostného systému. Možno zistiť aj poruchy pľúc a kože.

### **Udržiavanie vodnej a iónovej rovnováhy**

So znižovaním počtu reziduálnych nefrónov sa znižuje schopnosť obličiek koncentrovať moč. Osmoticky aktívne látky sa v tubuloch znížene resorbujú a množstvo vylúčeného moču sa zvyšuje. V tomto štádiu sú pacienti náchylní na stratu telových tekutín, pokiaľ neprijímajú zvýšený objem tekutín. Na zvýšených stratách vody a sodíka sa môžu podieľať vracanie a hnačky. Obličky prestanú byť schopné vylučovať sodík a vodu až keď glomerulárna filtrácia klesne na 10 % normálnej hodnoty. V tomto štádiu je tendencia k vzniku celkových edémov a k hyperkaliémii, ktorá má podobnú patogenézu ako pri akútnom zlyhaní.

### **Abnormality acidobázickej rovnováhy**

Metabolická acidóza vzniká keď glomerulárna filtrácia klesá na 20-30 % normálnych hodnôt. Znižuje sa schopnosť obličiek vylučovať v reziduálnych nefrónoch vodíkový ión a zadržiavať pre organizmus hydrogénuhličitanový ión, ktorý je hlavným pufrovacím systémom. S ďalšou progresiou procesu sa v krvi významne zadržiavajú aj kyslé metabolity a acidóza sa prehľbuje.

### **Uremická encefalopatia**

Neurologické komplikácie obličkového zlyhania sú spôsobené rozvojom samotnej urémie (elektrolytová nerovnováha, porucha acidobázickej rovnováhy), neschopnosťou obličiek dostatočne rýchlo vylučovať aplikované lieky (možné prekročenie terapeutickej hladiny) ale aj ťažkou hypertenziou. Medzi časté príznaky patrí značná únavnosť, denná spavosť, poruchy reči, zmätenosť a halucinácie. Najťažší stupeň encefalopatie sa prejavuje kómou (strata vedomia).

### **Anémia**

Je častou manifestáciou obličkovej insuficiencie. Vzniká na podklade nedostatočnej produkcie erytropoetínu v poškodených obličkách a tým sa znižuje produkcia erytrocytov v kostnej dreni. Okrem toho erytrocyty majú kratšiu dobu prežívania a pacienti majú tendenciu ku zvýšenému krvácaniu. Tieto mechanizmy zvyšujú rýchlosť deštrukcie erytrocytov.

### **Renálna osteodystrofia**

Porušený metabolizmus kalcia s následnými zmenami v kostiach patria medzi najvýraznejšie manifestácie chronickej renálnej insuficiencie. Viacerými mechanizmami dochádza k znižovaniu hladiny kalcia v krvi. Dôležitú úlohu hrá zhoršené vylučovanie fosfátov, kedy hladina kalcia klesá. Súčasne je znížená resorpcia kalcia v črevách v dôsledku nedokonalnej tvorby aktívneho vitamínu D v poškodených obličkách. Znížená hladina kalcia stimuluje vylučovanie parathormónu v prištítnych telieskach, ktorý demineralizuje kosti. Následkom týchto procesov sú kosti viac lámavé kedy aj nepatrné mechanické násilie vedie k zlomeninám.

### **Kardiovaskulárne manifestácie**

Hypertenzia, ktorá je často prítomná pri chronickej renálnej insuficiencii, môže byť dôsledkom obličkových porúch (zväčšenie objemu cirkulujúcej tekutiny, zvýšená produkcia renínu). Naopak značná hypertenzia sa významne podieľa na ďalšej deštrukcii nefrónov. Zvýšená záťaž na srdce z dôvodu práce s väčším objemom krvi a proti vysokému arteriálnemu tlaku môže byť podkladom rozvoja zlyhania srdca. Tento proces zhoršuje aj zrýchlená ateroskleróza koronárnych artérií.

### **Klinická manifestácia**

Postupná deštrukcia nefrónov sa dlho klinicky neprejavuje. Príznaky sa objavujú až vtedy, keď množstvo funkčných nefrónov sa zníži približne na štvrtinu normálneho množstva. Pacienti sú najprv unavení a letargickí. Ďalej nastupujú gastrointestinálne príznaky (nechutenstvo, nauzea, vracanie a hnačky), zvýšená krvácanosť a zmätenosť. Ak sa tento stav nelieči zväčšujú sa poruchy vyššie uvedených systémov. Prehlbuje sa spavosť, nastupuje prehlbené dýchanie ako prejav metabolickej acidózy a klinické prejavy sa završia hlbokým bezvedomím a kŕčmi

## KAZUISTIKY

Jana Plevková

### Kazuistika 1

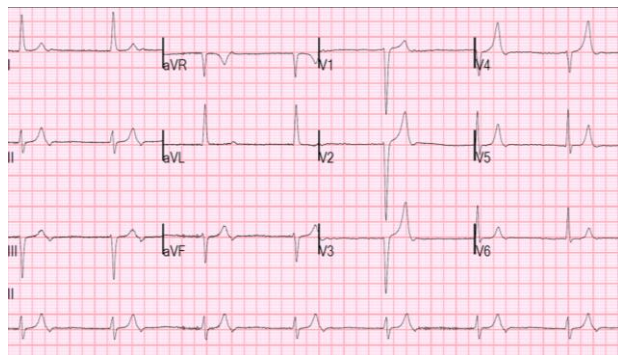
70 ročná pacientka s DM typ 2 už na inzulinoterapii s hypertenziou, hyperlipidémiou a generalizovanou aterosklerózou bola prijatá cestou pohotovostného príjmu pre progredujúcu slabosť, únavu, bolesť hlavy a nechutenstvo, ktoré sa skomplikovalo dnes akútne nauzeou a opakovaným zvracaním. Pacientka ráno odpadla. Užíva diuretiká, hypolipidemiká a antihypertenzíva a k svojej diabetologickej chodí pravidelne na kontroly. Glykémiu si monitoruje.

### Objektívne vyšetrenie

Pacientka pri vedomí, orientovaná, eupnoická, koža anemický kolorit, spojivky bledé, výška 167 cm, hmotnosť 65 kg, cor – akcia pravidelná 40/min, ozvy ohraničené, TK 110/60 mmHg, dýchanie vezikulárne, bez patologických fenoménov, brucho priehmatné, bez hepatosplenomegálie, dolné končatiny – periférne pulzy slabšie hmatateľné, symetrický edém na oboch predkoleniach.

### Laboratórne vyšetrenie

Na 139 mmol/l; K 7,9 mmol/l; Glu 6,7 mmol/l, Kreatinin 398 umol/l; urea 22 mmol/l; TnI pod 0,2 ng/ml (norma) pH 7,26; BE -8 ; HCO<sub>3</sub> 16 mmol/l; pO<sub>2</sub> 12,6 kPa, pCO<sub>2</sub> 5,1 kPa, CRP 6 mg/l (norma), albumin 40 g/l



Obr. 1 Ekg – výrazná bradykardia



Obr. 2 USG - normálna štruktúra obličiek

## Otázky a úlohy

1. V anamnéze, objektívnom náleze a laboratórnych výsledkoch vyhládajte symptómy a znaky, ktoré súvisia s poruchou funkcie obličiek
2. Aká je podľa vás príčina, ktorá viedla k zhoršeniu renálnych funkcií a retencii dusíkatých látok v organizme pacientky?
3. Na základe analýzy acidobázických pomerov danej pacientky uvažujte o hodnotách aniónovej medzery, aké typy acidózy môžu byť prítomné u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou v závislosti od štádia ochorenia?
4. Aké sú účinky vysokej hladiny kália na organizmus ako celok? Môžu sa na vzniku hyperkaliémie u danej pacientky podieľať viaceré mechanizmy?
5. Aké sú zásadné rozdiely medzi akútnou a chronickou renálnou insuficienciou?

## Kazuistika 2

67 ročná pacientka bola prijatá na interné oddelenie pre dýchavicu, ktorá sa zhoršuje v ľahu, a pacientka je dýchavičná aj v pokoji, a preto, že prestala močiť. Pred dvoma týždňami prekonala zápal pľúc a priedušiek, ktorý bol proťahovaný a obvodný lekár jej dva krát menil antibiotiká, raz pre výskyt nevoľnosti (Ciprofloxacin) a keďže ťažkosti pretrvávali následne predpísal ďalšie antibiotiká (Gentamycin). Pacientka ich poctivo vybrala, kašeľ ustúpil, ale stále sa cíti unavená, nevládze a nechutilo jej jesť ani piť. Dnes si všimla že prestala močiť.

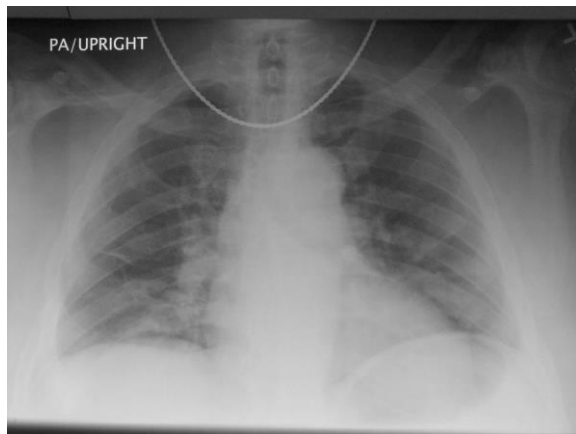
## Objektívny nález

Pacientka pri vedomí, orientovaná, afebrilná, ťažko a rýchlo dýcha, anxiózna, netoleruje horizontálnu polohu pre dýchavicu. Skléry biele, spojivky bledšie, orofarynx kľudný, náplň krčných žíl zvýšená. Pulmo - dýchanie vezikulárne, bez patologických fenoménov, nad bázami bilaterálne krepitácie do úrovne cca stredných pľúcnych polí. Cor – akcia pravidelná, 110/min, TK 160/100, ozvy ohraničené. Brucho priehmatné, tapotment bilaterálne negatívny, dolné končatiny bilaterálne opuchy do tretiny lýtok, Homans negatívny. Po zacievkovaní močového mechúra získavame cca 250 ml skaleného moču – odoslané na vyšetrenie.

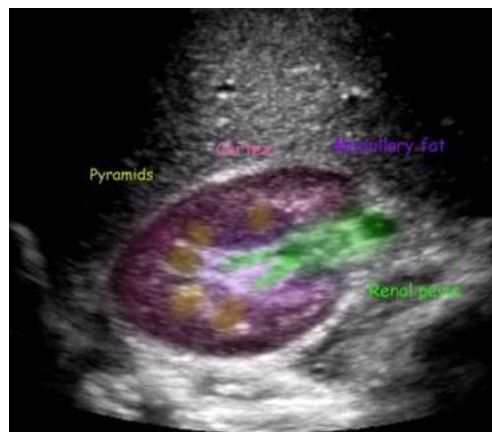
### Laboratórne výsledky

Leukocyty  $8,0 \times 10^9/l$ ; hemoglobín 110 g/l; trombocyty  $250 \times 10^9/l$ ; Na 120 mmol/l; K 6,7 mmol/l; urea 25,0 mmol/l, kreatinín 462  $\mu\text{mol/l}$ , Ca 1,9 mmol/l; P 2,4 mmol/l; CRP 8,0; albumín 30,0 g/l, moč – krv +; bielkovina +; Na 50 mmol/l; proteinúria 0,8 g/24h; moč – erytrocyty 20/ul; moč – hnedé granulárne valce, pH 7,20; pCO<sub>2</sub> 4,1 kPa; pO<sub>2</sub> 12,0 kPa; HCO<sub>3</sub> 8,3 mmol/l; BE -15

### RTG hrudníka



### USG – normálna štruktúra obličky



### Otázky a úlohy

1. Aké procesy viedli k vzniku renálneho poškodenia a oligoanúrie?
2. O aký typ akútneho renálneho zlyhania ide (z hľadiska mechanizmu vzniku) pre, intra, alebo post renálne?
3. Aká porucha acidobázickej rovnováhy je prítomná u pacientky ?
4. Ako vysvetlíte nižšiu hladinu sodíka a vyššiu hladinu kália v krvi?
5. Existuje priamy dôkaz, že došlo k akútnej tubulárnej nekróze vplyvom nefrotoxického pôsobenia antibiotík?

## 27. kapitola

### PORUCHY GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU

Miloš Tatár

GIT má neustálu priamu komunikáciu s vonkajším prostredím cez príjem potravy a tekutín, v ktorých sa môžu nachádzať toxické látky priamo poškodzujúce funkciu GIT-u a po ich resorpcii aj ďalšie funkcie organizmu. Okrem toho chymus obsahuje veľké množstvo potenciálne toxických látok. Sú to jednak zložky sekrécie (enzýmy, HCl), ale tiež odpadové produkty trávenia jednotlivých zložiek potravy a produkty bakteriálnej flóry. Táto kapitola sa bude venovať patomechanizmom najdôležitejších a najčastejších porúch GIT-u, medzi ktoré patria:

- porucha motorickej funkcie svaloviny steny jednotlivých častí tráviacej trubice,
- poruchy trávenia potravy a resorpcie živín (malabsorbčné syndrómy),
- krvácanie do tráviacej trubice,
- perforácia steny GIT-u s nasledovným únikom obsahu do peritoneálnej dutiny,
- spomalenie až zastavenie posunu črevného obsahu,
- poruchy cirkulácie.

#### Najčastejšie symptómy a príznaky dysfunkcie jednotlivých častí GIT-u

Tieto symptómy a príznaky sú často súčasťou klinického obrazu viacerých ochorení GIT-u.

**Dyspepsia** zahŕňa abdominálnu bolesť, pocit plnosti a „zlého trávenia“, pyrózu, prípadne nauzeu a vracanie. Sú to prevažne príznaky z porúch funkcie pažeráka, žalúdka a dvanástnika. Pri jednotlivých ochoreniach horného GIT-u sa tieto symptómy môžu rôzne kombinovať. Najčastejšie sú prejavom peptického vredu, dlhotrvajúceho refluxu žalúdočného obsahu do pažeráka a gastritídy.

**Vracanie** je úsilné vyprázdnenie obsahu žalúdka a často aj dvanástnika retrográdnou peristaltikou pri relaxácii steny pažeráka mimo organizmu cez ústnu dutinu. Tento reflexný dej je najčastejšie dôsledkom:

- náhleho rozťahnutie steny žalúdka a dvanástnika pri náhlom nahromadení obsahu,
- reflexnej odpovede pri intenzívnej bolesti,
- traumy ovárií, testes, uteru, močového mechúra a obličiek,
- dráždenia sliznice žalúdka toxickými látkami,
- stimulácie centra vracania, napr. metabolickou acidózou alebo léziami v mozgu.

**Nauzea** (nutkanie na vracanie) väčšinou predchádza vracaniu. Je to **nepríjemný subjektívny pocit** spojený s rôznymi príznakmi. Aktivácia sympatiku spôsobí tachykardiu a potenie. Aktivácia parasympatiku spôsobuje enormnú saliváciu, zvýšenú motilitu žalúdka a relaxáciu horného a dolného sfinktera pažeráka. Metabolickými dôsledkami vracania sú straty vody a elektrolytov z organizmu a porucha acidobázickej rovnováhy.

**Hnačka** predstavuje zvýšenú frekvenciu defekácie zvýšeného objemu **vodnatej stolice**. Veľa faktorov určuje objem stolice a jej konzistenciu. Sú to obsah vody, prítomnosť nestrávených a neresorbovaných súčastí potravy a zvýšená produkcia črevných sekrétov. Na vzniku hnačky sa zúčastňujú tri dôležité patomechanizmy:

- osmotická aktivita črevného obsahu,
- zvýšená sekrécia tekutín do lúmenu čreva,
- zrýchlená peristaltika čriev.

Pri **osmotickej hnačke** (veľkoobjemová hnačka) sú v črevnom obsahu prítomné neresorbovateľné látky, ktoré osmoticky viažu vodu a tým významne zväčšujú objem črevného obsahu. Príkladom je laktázová deficiencia, kedy sa v čreve nerozkladá mliečny cukor, ktorý má vysokú osmotickú aktivitu. **Sekrečná hnačka** je spôsobená enormnou sekréciou tekutín a elektrolytov do lúmenu čreva bez dostatočnej spätnej resorpcie. Primárnymi stimulmi takejto sekrécie sú bakteriálne enterotoxíny (infekčné hnačky). Bežnými infekčnými agensmi sú Shigella, Escherichia coli a Campylobacter jejuni. **Hnačky s malým objemom** sú spôsobené zvýšenou peristaltickou aktivitou čriev. Vznikajú obyčajne pri chronických zápaloch čreva (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba).

**Zápcha** (obstipácia) predstavuje abnormálne znížený počet defekácií. Je spojená so sťaženým vyprázdňovaním tuhej stolice, ktoré je obyčajne bolestivé. Je následkom poruchy jednej z troch najdôležitejších funkcií hrubého čreva: transportu obsahu (sekrécia hlienu sliznicou hrubého čreva podporuje pohyb obsahu), aktivity hladkej svaloviny steny a procesov zabezpečujúcich defekáciu. Ak sa **ignoruje pocit na defekáciu**, stena rekta sa stáva necitlivá na intraluminálny tlak a následne je pre defekáciu potrebný omnoho vyšší tlak v lúmene rekta. Po niekoľkých rokoch takéhoto stavu stena hrubého čreva stráca tonus a nereaguje na normálne defekačné stimuly. Zápcha je aj dôsledok **poškodenia nervových buniek v stene čreva** zabezpečujúcich reguláciu peristaltiky. Typickým príkladom je vrodená neprítomnosť týchto buniek, ktorá vedie k značnej dilatácii hrubého čreva. K takémuto stavu dochádza aj sekundárne po poškodení miechy. **Oslabené svaly brušnej steny a bolesť po operácii** taktiež môžu spôsobiť zápchu. Častou príčinou zápchy sú aj **zapálené hemoroidy** v análnej časti, ktoré sú značne bolestivé pri defekácii. Sedavý typ životného štýlu a príjem potravy s malým obsahom vlákniny sú často spojené so zápchou.

**Krvácanie do GIT-u** je častý dôsledok veľkého množstva ochorení. Krvácanie do horného GIT-u je najčastejšie z pažerákových varixov, hemoragickej gastritídy a vredov žalúdka a dvanástnika. Krvácanie do dolného GIT-u alebo do jejuna, ilea, hrubého čreva a rekta je spôsobené zápalom, nádormi a hemoroidmi. Náhle a intenzívne krvácanie je životu nebezpečné. Obyčajne sa prejaví **hematemézou**, t.j. prítomnosťou krvi vo zvratkoch. Vracanie krvi môže byť vo forme čerstvej krvi alebo krvnej zrazeniny (intenzívne krvácanie s náhlým rozťahnutím žalúdka a následným rýchlym zvracaním). Často je krv vo zvratkoch vo forme „kávovej usadeniny“ (krv priteká do žalúdka pomalšie a je čas na jej natrávenie, pri ktorom sa hemoglobín mení na kyslý hematín, ktorý je čiernej farby). Iným prejavom krvácania do GIT-u je **meléna** (tmavá dechtovitá stolica spôsobená strávenou krvou). **Okultné krvácanie** je chronicky opakovaná strata malých objemov krvi, ktoré sa najčastejšie prejaví anémiou zo strát železa.

**Malabsorpčné syndrómy** sú dôsledok jednak porúch trávenia (t.j. štiepenia zložiek potravy na jednoduchšie látky, ktoré sa môžu vstrebávať), ale aj porúch samotného vstrebávania, keď črevná sliznica nie je schopná resorbovať jednu alebo viacero zložiek normálne strávenej potravy. Nedokonale trávenie potravy môže nastať na viacerých úrovniach GIT-u z dôvodu porúch vylučovania tráviacich štiav. Po resekcii žalúdka sa horšie trávia bielkoviny. Ochorenia



pankreasu (napr. chronický zápal) vedú k malabsorpcii bielkovín, tukov a cukrov, pretože žľazová časť pankreasu produkuje enzýmy na trávenie všetkých zložiek potravy (v stolici sú prítomné nestrávené bielkoviny, polysacharidy a tuky). Poruchy pečene alebo vývodných žľazových ciest spôsobia nedostatočné vylučovanie žlče do dvanástnika, ktorá má dôležitú úlohu pri trávení tukov. Sliznica tenkého čreva vylučuje určité tráviace enzýmy a je aj najdôležitejšou plochou pre rezorpciu strávených živín. Veľkosť resorpčnej plochy závisí od normálnej stavby sliznice, ktorá je formovaná do klkov.

Za **primárne ochorenia z malabsorpcie** sa v našej geografickej oblasti považujú **gluténová celiakia a laktózová intolerancia**. Gluténová celiakia je bielkovinová malabsorpcia spôsobená alergickou reakciou sliznice tenkého čreva na glutén, bielkovinu prítomnú v rôznych obilovinách. Zápal sliznice vedie k atrofii klkov, čím sa významne redukuje resorpčná schopnosť sliznice. Často sa vyskytujúcou malabsorpciou cukrov je laktózová intolerancia. Laktáza, enzým rozkladajúci mliečny cukor, má nedostatočnú aktivitu. Po požití mlieka neresorbovaný mliečny cukor pôsobí v tenkom čreve ako osmoticky aktívna látka a značne sa zväčšuje objem chymu. Okrem toho sa mliečny cukor rozkladá črevnými baktériami na plyn a látky, ktoré dráždia sliznicu. Výsledkom sú abdominálne kŕče, meteorizmus a často aj hnačka.

Pri poruchách trávenia môže dôjsť aj k **malabsorpcii vitamínov** napriek tomu, že ich je v potrave dostatočné množstvo. Pri poruche vylučovania žlče do dvanástorníka sa nedostatočne travia tuky a z toho dôvodu sa nestatočne resorbujú vitamíny A, D, E a K, ktoré sú rozpustné len v tukoch. Najrýchlejšie sa klinicky prejaví nedostatok vitamínu K, ktorý je potrebný pre tvorbu zrážavých krvných faktorov v pečeni. Pacientom sa zvyšuje náchylnosť na krvácanie. Nedostatočná produkcia „vnútorného faktora“ pri chronickej atrofickej gastritíde spôsobí nedostatočnú rezorpciu vitamínu B-12 a kyseliny listovej, čo sa prejaví porušenou tvorbou erytrocytov v kostnej dreni a vznikom zhubnej anémie.

## **Najdôležitejšie ochorenia gastrointestinálneho traktu**

### **Pažerák**

**Refluxná ezofagitída** vzniká pri dlhodobejšej prítomnosti žalúdočného, prípadne aj dvanástnikového obsahu v pažeráku pri častejšie sa opakujúcom refluxe. HCl, pepsín a žlč

vyvolávajú zápal sliznice, erózie a ulcerácie. Je to dôsledok oslabenia funkcie dolného pažerákového zvierača, spomaleného vyprázdňovania žalúdka so zvýšením tlaku jeho obsahu a oslabenia očistných funkcií pažeráka (nedostatok slín, slabá peristaltika pažeráka a znížená produkcia pažerákových hlienových žliaz). Typickými symptómami sú pyrôza, regurgitácia, dysfágia a bolesť na hrudníku.

**Achalázia** je primárna porucha motility pažeráka charakterizovaná neschopnosťou dolného pažerákového zvierača sa relaxovať a tento je neustále kontrahovaný.. Pacienti majú nedostatok inhibičných gangliových buniek v stene tejto časti pažeráka. Potrava sa hromadí vo vyšších častiach pažeráka, ktorý sa postupne dilatuje, potrava sa hnilobne rozkladá baktériami a občas dochádza k jej regurgitácii.

## Žalúdok

Gastritídy sú zápalové choroby sliznice žalúdka. **Akútna gastritída** je najčastejšie následkom nadmerného pitia. Vzniká aj po podávaní protizápalových liekov (aspirín, nesteroidné antiflogistiká). **Chronická gastritída** je zápal sliznice žalúdka často s nenápadným začiatkom a dlhodobým klinickým priebehom. Je často následkom autoimunitného poškodenia a sliznica atrofuje. *Helicobacter pylori* sa nájde v u značnej časti pacientov.

**Peptický vred** súvisí s natrávením sliznice a hlbších častí steny žalúdka, dvanástnika a dolného ezofágu kyselinou soľnou a pepsínom. Zatiaľ čo erózia je plochý defekt, ktorý nesiahá do lamina muscularis mucosae vred cez túto vrstvu prechádza. **Chronická peptická vredová choroba** je multifaktorovým ochorením. Hlavnú úlohu v nej hrá žalúdočná šťava, (kyselina soľná a pepsín) a taktiež žlč, ktoré predstavujú agresívnu zložku. Dalšími faktormi agresie sú infekcia **Helicobacter pylori** a užívanie nesteroidných protizápalových liekov. Proti pôsobeniu agresívnych činidiel pôsobia bariérové funkcie sliznice. Je to sústava obranných mechanizmov brániacich sliznicu pred samonatrávením. Pred vniknutím vodíkového iónu ( $H^+$ ) do tkaniva sliznice (spôsobuje poškodenie buniek a ich následné trávenie pepsínom) bráni vrstva hlienu, ktorá pevne nalieha na sliznicu a je nepriepustná pre kyselinu a pepsín. V normálnych podmienkach sa množstvo hlienu, ktoré je strávené, nahradí činnosťou žliaz. V samotnej sliznici sa tvorí veľké množstvo hydrogenuhličitanových iónov, ktoré majú schopnosť pufrovať  $H^+$  ióny, ktoré do sliznice prenikli. Dôležitou súčasťou obrannej funkcie je aj dobré prekrvenie sliznice. Aj

v prípade, že dôjde ku vzniku erózie, ešte peptický vred nemusí vzniknúť, pretože sliznica obsahuje ďalšie mechanizmy obrany, ktoré súvisia s rýchlou reparáciou poškodenia. Z hlienu a z fibrínu, ktorý unikol z mikrocirkulácie poškodenej sliznice sa vytvorí hlienofibrínová „čiapka“, ktorá pevne nalieha na eróziu a dáva predpoklad regenerácie epitelu pod ňou, pretože bráni ďalšiemu vnikaniu agresívnych činiteľov do tohto miesta. Vredová choroba žalúdka a dvanástnika prebieha buď vo forme akútneho peptického vredu, ktorý sa môže rýchlo vyhojiť regeneráciou sliznice a epitelu. Chronický vred má tendenciu prenikať hlbšie do tkaniva a jeho hojenie trvá týždne až mesiace. Vzniká veľa granulačného tkaniva, ktoré vyzrieva na spojivo a vzniká ulcus callosus, ktorý sa môže malígne zvrhnúť. Najdôležitejším symptómom je epigastrická bolesť, ktorá nastupuje po jedle. Veľmi skoro pri žalúdočnom vrede a asi za 2-3 hodiny pri dvanástnikovom vrede. Alarmujúcimi dôsledkami peptického vredu sú krvácanie a anémia. Nevysvetliteľná strata hmotnosti a opakované intenzívne zvracanie sú často dôsledkom obštrukcie pylorickej časti vplyvom zjazvovatenia steny.

## Črevný systém

**Appendicitída** vzniká najčastejšie po obštrukcii lúmenu červovitého výbežku. Nezávisle na príčine dochádza k zvyšovaniu intraluminálneho tlaku (sekrécia hlienu a tekutín pokračuje), pomnožovaniu baktérií a prestupom leukocytov k tvorbe hnisu.. Ďalší nárast tlaku spomalí venózy odtok zo steny apendixu, dochádza k trombotizácii ciev, gangréne a perforácii steny. Dôsledkom je buď periapendikulárny absces alebo difúzna peritonitída, v závislosti od schopnosti omenta a okolitých štruktúr lokalizovať zápal. Bolesť je najprv difúzna a zle lokalizovateľná (viscerálna bolesť), neskôr pri prechode zápalu na parietálne peritoneum pacient bolesť lokalizuje do pravého hypogastria (somatizácia viscerálnej bolesti).

**Chronické zápalové ochorenia čriev** predstavuje Crohnova choroba a ulcerózna kolitída. Obidve sú manifestáciou zápalu z poruchy imunitného systému. **Crohnova choroba** môže postihovať akúkoľvek časť tráviaceho traktu, najčastejšie však koncovú časť ilea. Zápalový proces postihuje všetky vrstvy steny tráviacej trubice. Progresia zápalu vedie ku vzniku ulcerácií v stene, vzniku fistúl a abscesov. Hojenie zápalu jazvami môže viesť k zúženiu lúmenu a obštrukcii črevného traktu. Charakteristickými symptómami sú bolesť brucha a hnačky. Malabsorpcie sú dôsledkom straty funkčnej absorpčnej plochy sliznice. Najčastejšie ide o deficit viacerých zložiek potravy a dehydratácia. **Ulcerózna kolitída** postihuje kolon a rectum, pričom

postihnutá je sliznica a podslizničná vrstva s početnými ulceráciami. Oproti Crohnovej chorobe nie je vystupňovaný proces fibrotizácie. Kardinálnymi príznakmi sú hnačky, strata hmotnosti, abdominálna bolesť a straty krvi stolicou.

### **Najdôležitejšie akútne brušné príhody („akútne brucho“)**

Sú to ochorenia orgánov brušnej dutiny, vrátane peritonea, prípadne orgánov lokalizovaných retroperitoneálne. Vznikajú nečakane, pacienta postihujú prudko a z „plného zdravia“. Postihnuté sú orgány žalúdočno-črevného a pankreato-biliárneho traktu, vylučovacieho ako aj ženského pohlavného systému.

Náhla príhoda brušná sa prejavuje zväčša intenzívnou viscerálnou bolesťou, nevoľnosťou až vracaním a ďalšími nepríjemnými subjektívnymi ťažkosťami, ktoré vyplývajú z čkania, zastavenia pasáže plynov a stolice črevným traktom, alebo z poruchy močenia, z dýchavice, zvýšenia telesnej teploty, pocitu neistého brušného dyskomfortu a podobne. V časti prípadov pacient upadá do šokového stavu.

### **Hemoperitoneum**

Ide o nahromadenie väčšieho množstva krvi v dutine brušnej. Môže vzniknúť až hypovolemický šok. Najčastejším zdrojom krvácania je traumatická ruptúra sleziny, pečene alebo mezenterálnej cievy.

### **Náhle príhody zápalového pôvodu**

Zápal môže byť ohraničený na jeden orgán s minimálnym šírením na okolité peritoneálne štruktúry (appendicitída, cholecystitída), kedy sa často vytvorí **intraperitoneálny absces**. Ak sa zápal šíri do peritoneálnej dutiny vzniká **peritonitída**.

**Peritonitída** je zápal seróznej blany pokrývajúcej brušnú dutinu a orgány nachádzajúcej sa v nej. Peritoneum rýchlo reaguje na rôzne patologické stimuly zápalovou reakciou, pričom peritonitída môže byť infekčná alebo sterilná, najčastejšie chemická (obsah žalúdka, žlč). Najčastejšími príčinami je perforácia žalúdka, čreva alebo žlčových ciest s následným uvoľnením ich obsahu do peritoneálnej dutiny, zriedkavejšie ide traumatické prederavenie ich steny. Endotoxíny, ktoré

produkujú gram-negatívne baktérie vedú k uvoľneniu cytokínov, poškodzujú bunky a často sú príčinou septického šoku a multiorgánového zlyhania.

**Divertikulitída** je zápalová komplikácia vychlípenín sliznice hrubého čreva. Sliznica sa najčastejšie vychlipuje cez svalovú vrstvu pod viscerálne peritoneum (pseudodivertikuly) v oblasti vstupu ciev do steny čreva. Súvisí so zvýšeným intraluminálnym tlakom pri zápche spojennej s diétou s nízkym obsahom vlákniny a obezitou. Ďalším faktorom je abnormálna peristaltika. Vo vychlípenine sa môže hromadiť fekálny materiál a viesť k obštrukcii. Podobne ako u appendicitídy sa zvyšuje tlak v divertikule a následná perforácia vedie až k peritonitíde.

### Náhle príhody z črevnej nepriechodnosti

Je to závažný stav, ktorý môže mať mnoho príčin. V zásade sa rozlišuje na:

- a) mechanickú nepriechodnosť**, pri ktorom je prekážka v lúmene čreva alebo stlačenie jeho steny,
- b) cievnu nepriechodnosť**, spôsobenú zaškrtením cievneho zásobenia čreva trombózou alebo embóliou,
- c) funkčnú nepriechodnosť** spôsobenú „obrnou“ črevnej svaloviny.

V patogenéze poškodenia sa uplatňuje stagnácia obsahu čreva, poruchy resorpcie a sekrécie, pomnoženie baktérií, a hypoxia črevnej steny. Príznaky črevnej nepriechodnosti sú rôzne podľa typu nepriechodnosti a jej miesta v črevnom systéme. Môžu byť kolikovité bolesti (pri obštrukcii lúmenu) alebo trvalé. Ďalej sú to zvracanie a nafúknutie brucha pri zastavení plynov. Rýchly nástup symptómov je pri **strangulácii** (zaškrtenie buď steny čreva alebo mezenterálnych ciev), naopak pri paralytickom ileu spočiatku bolesť chýba. Ako komplikácia môže vzniknúť peritonitída a cirkulačný šok.

**Ileus** vzniká pri hypomotilite GIT-u bez mechanickej obštrukcie lúmenu. Svalovina steny čreva je dočasne oslabená a nie je schopná transportovať črevný obsah. Strata koordinovanej propulznej aktivity vedie ku akumulácii plynu a tekutín v črevách. Najčastejšou príčinou ilea je stav po chirurgickej operácii. Fyziologický ileus spontánne odznie po 2-3 dňoch. Ak trvá dlhšie označuje sa ako paralytický ileus. Je spôsobený aktivovaním spinálnych inhibičných reflexných dráh.

**Obštrukcia tenkého čreva** je najčastejšie spôsobená postoperačnými adhéziami, Crohnovou chorobou a herniami. Proximálne od obštrukcie dochádza k dilatácii čreva v dôsledku akumulácie vylúčených tekutín a prehltnutého plynu. Dilatácia ďalej stimuluje sekréciu, čím sa potenciuje peristaltika a zvyšovanie intraluminálneho tlaku. Zvýšený hydrostatický tlak v mikrocirkulácii vedie ku strate tekutiny a elektrolytov do „tretieho priestoru“. Vracanie vzniká pri proximálnej lokalizácii obštrukcie.

**Obštrukciu hrubého čreva** spôsobujú tumory alebo anatomicke abnormality ako sú volvulus, inkarcerovaná hernia striktúry alebo obstipácia. Distenziu čreva nasleduje bolesť brucha, anorexia a neskôr fekulantné vracanie.

Ak sa časť čreva kompletne otočí okolo mezenterického závesu ide o **volvulus**. Rýchle vedie k ischémii a nekróze steny s fatálnym ukončením. Proces, pri ktorom sa zasunie črevný segment do príľahlého segmentu sa nazýva **invaginácia**. Útlakom lymfatickej drenáže a neskôr cirkulácie daného segmentu má podobné následky ako volvulus. Do určitých preformovaných oblastí brušnej steny s oslabenou stenou sa pri zvýšenej aktivite čriev môže zasunúť časť črevnej steny do týchto otvorov (napr. inguinálna alebo umbilikálna **hernia**). Nebezpečnou sa stáva ak dôjde ku inkarcerácii a takto sa stáva príčinou akútneho brucha.

## Hemoroidy

Sú najčastejšou anorektálnou patológiou. Venózna rektálna pleteň je súčasťou uzáverového mechanizmu anorekta. Hemoroidy spôsobujú symptómy ak dôjde k ich **zväčšeniu, zapáleniu, trombotizácii a prolapsu**, začínajú svrbením a končia krvácaním z konečníka. Abnormálny opuch análnej pletene spôsobí dilatáciu a zväčšenie arteriovenózneho plexu. Skrátenie závesných svalov rekta spôsobí ich prolaps cez análny kanál. Análna sliznica je ľahko poškodená, vzniká krvácanie, krv má jasne červenú farbu.

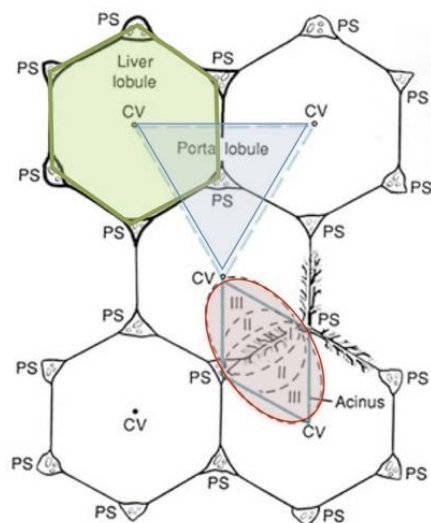
## 28. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA ZLYHANIA PEČENE

Jana Plevková

Pečeň je orgán, ktorý má v organizme človeka unikátne postavenie. Z funkčného hľadiska je „zaradená“ do **portálneho venózneho systému** prinášajúceho látky rezorbované v čreve, a je **zaradená aj do systémovej cirkulácie** čo umožňuje efektívne funkčné vzťahy medzi pečeňou a ostatnými orgánmi. Pečeňové bunky zabezpečujú celý rad veľmi rôznorodých funkcií – biosyntetická, regulačná, detoxikačná a biotransformačná, a napokon produkcia žľových kyselín, ktorá napomáha tráviacim procesom.

Anatomicky sú hepatocyty usporiadané do hexagonálnych štruktúr okolo vena centralis – pečeňových lalôčikov. Z funkčného hľadiska rozlišujeme tzv. portálny lalôčik – trojuholníková štruktúra s vrcholmi tvorenými centrálnymi vénami susedných lalôčikov, a stredom, ktorým je **portobiliárny priestor s vetvou a. hepatica, v. portae a začiatkom odvodných žľových ciest**. Za najmenšiu funkčnú jednotku vo vnútri pečeňového parenchýmu sa pokladá pečeňový acinus – ide o priestor tvaru dvoch rovnostranných trojuholníkov, ktoré majú spoločnú základňu, dva vrcholy tvoria centrálnu vnu dvoch susedných lalôčikov, zvyšné dva vrcholy predstavujú portobiliárne priestory týchto lalôčikov.



Okrem toho je možné uvažovať o zónach – periportálnej, centrálnej a intermediárnej, na základe vzdialenosti hepatocytov od v. centralis, resp. portobiliárneho priestoru. Bunky v jednotlivých zónach sú aj rozdielne vnímavé a exponované voči toxám – napríklad bunky v blízkosti portálneho poľa sú priamo exponované vysokej koncentrácii toxínov resorbovaných v čreve v prípade alimentárnej otravy. Na druhú stranu, sú relatívne málo vystavené hypoxii, pretože aj v. portae, aj artéria privádzajú do blízkosti portálneho poľa dostatok kyslíka.

Faktory poškodzujúce hepatocyty sú:

- **infekčné noxy** (hepatotropné vírusy, iné vírusy, baktérie, parazity)
- **toxické látky** (toxín muchotrávky zelenej, paracetamol, alkohol, lieky)
- **abnormálne imunitné reakcie** (autoimunitné postihnutie pri systémových procesoch (SLE) alebo cielene namierené proti pečeni – primárna biliárna cirhóza),
- **hypoxia** (kongestívne zlyhávanie srdca) a iné noxy
- **chronické zápal, tumory, cirhóza**

Ak dochádza náhle k poškodeniu hepatocytov a tieto nekrotizujú, neplnia si svoje funkcie, rozvíja sa **klinický syndróm akútneho zlyhania pečene**. Najčastejšie ho spôsobujú akútne intoxikácie a závažná prebiehajúce hepatitídy. **Postupné progresívne zhoršovanie funkcií pečene** vidíme najčastejšie pri chronicky prebiehajúcich procesoch (chronické hepatitídy, steatóza, amyloidóza, systémové choroby – avšak najčastejšie pri pečenej cirhóze).

**Akútne zlyhanie pečene** je náhle zhoršenie funkcie hepatocytov u predtým zdravého človeka, ktoré vedie k absencii detoxikačnej, syntetickej a regulačnej funkcie pečene a vedie rýchlo k zhoršovaniu vitálnych funkcií. Prejavuje sa hlavne poškodením funkcie CNS, ikterom a poruchami koagulácie. Najčastejšie vzniká v dôsledku fulminantného priebehu akútnej hepatitídy a otráv hepatotoxickými látkami.

**Chronická hepatálna insuficiencia** je definovaná ako neschopnosť hepatocytov zabezpečovať ich funkcie v dôsledku čoho **postupne dochádza** k narušeniu syntetickej, regulačnej a detoxikačnej funkcie pečene. Prebieha dlhodobo a klinický priebeh je závislý od exogénnych faktorov ako je príjem alkoholu, vysoký príjem bielkovín, krvácanie do GIT, liekov, prítomnosť interkurentných ochorení. Najčastejšie pri pečenej cirhóze. **Prejavuje sa** heterogénnou skupinou symptómov a príznakov a má aj rozličné dôsledky, v závislosti od toho, ktoré funkcie (niektoré, alebo všetky funkcie) hepatocytov sú poškodené.

Pri chronickej insuficiencii pečene dochádza k nasledovným poruchám a zmenám: **porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, poruchy vnútorného prostredia, vody**



a solí, portálna hypertenzia, encefalopatia, ikterus, zmeny systémovej cirkulácie, endokrinné poruchy, iné poruchy a zmeny.

### 1) Porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín

Pri **akútnom zlyhaní pečene** dochádza k zmenám v hladine glukózy, typicky je to **hypoglykémia**, s neschopnosťou pečeňových buniek zabezpečiť **glukoneogenezou** nové glukózové jednotky po vyčerpaní zásob glykogénu. Naopak, pri **chronickej insuficiencii** je tendencia **k hyperglykémii**, hyperinzulinémii a rozvoju inzulínovej rezistencie z dôvodu zmenenej produkcie glukostatických hormónov a ich účinku na poškodenú pečeň.

Pri **chronických ochoreniach pečene** sa typicky zvyšuje hladina neesterifikovaných mastných kyselín v plazme (viazne ich spracovanie v pečeni), mení sa profil mastných kyselín a lipoproteínov. Z proteínového metabolizmu je potrebné uviesť zvýšenú produkciu proteínov akútnej fázy pri akútnom poškodení, a hypoproteinémiu pri chronických ochoreniach, ktorá sa prejavuje poruchami koagulácie a poklesom onkotického tlaku.

### 2) Porucha vnútorného prostredia, vody a solí

Z porúch vnútorného prostredia je potrebné uviesť **sekundárny hyperaldosteronizmus** (vyvolaný zmenami afektívneho artériového objemu pri ochoreniach pečene). Zadržiavanie sodíka a vody v organizme môže viesť k objemovému preťaženiu KVS, pri prevahe účinku ADH dochádza skôr k dilučnej hyponatriémii. Vplyvom aldosterónu dochádza k zmenám koncentrácie kálie (**hypokaliémia**) s tendenciou k metabolickej alkalóze v extacelulárnom priestore a intracelulárnou acidózou. Alkalóza je nebezpečná v súvislosti s ionizáciou amoniaku, ktorá je v alkalickom prostredí znížená a tak môže amoniak prestupovať cez hematoencefalickú bariéru.

**3) Portálna hypertenzia** je definovaná ako trvalý vzostup tlaku vo v. portae nad fyziologické hodnoty (5 – 15 mmHg). Tento stav je patologický, pretože portálne riečisko patrí k nízkotlakovej a kapacitnej časti cirkulačného systému. Príčiny zvýšenia tlaku v portálnom riečisku sú predovšetkým intra a extra vaskulárne prekážky, ktoré zvyšujú rezistenciu pre odtok portálnej krvi a tak dochádza k zvýšeniu hydrostatického tlaku – **portálnej hypertenzii**.

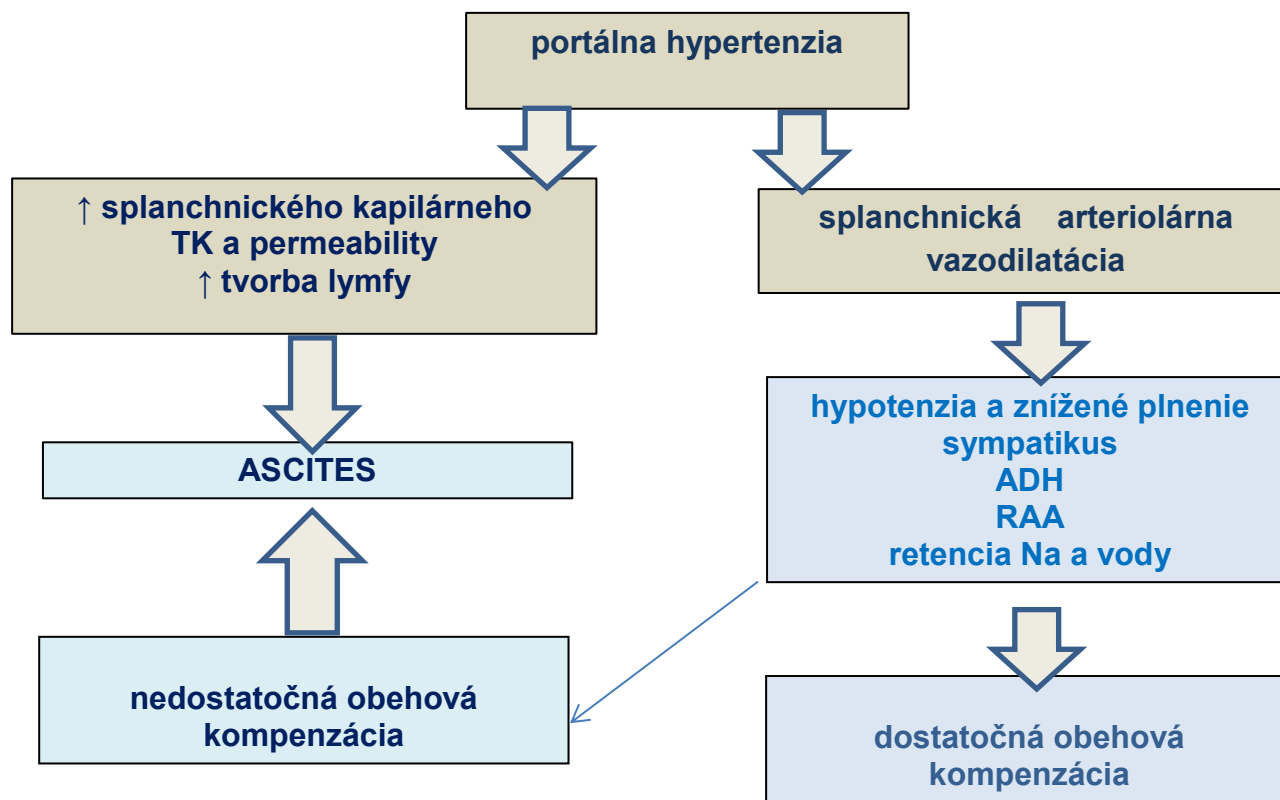
Portálna hypertenzia je považovaná za **primárnu**, keď vzniká pri primárne zvýšenom prítoku krvi do pečene, napr. pri vrodených artériovenózných malformáciách, alebo ako dôsledok

použitia niektorých látok s vazokonstričným účinkom, ako aj pri niektorých hematologických ochoreniach so splenomegáliou. Väčšinou však býva **sekundárna** – pri čiastočne zhoršenom alebo úplne zablokovanom odtoku krvi z portálneho riečiska. Príčiny sekundárnej portálnej hypertenzie môžu byť didakticky rozdelené na **prehepatálne** (trombóza v. portae, kompresia striktúrami, hlavou pankreasu a pod), **intrahepatálne** (väčšina ochorení pečene s infiltráciou perisinusoidálneho priestoru, deštrukcia parenchýmu s cirhotickou prestavbou, metastázy, extramedulárna hemopoéza atď.) a **posthepatálne** (trombóza pečenejších žíl - Budd – Chiariho syndróm, konstriktívna perikarditída, kongestívne zlyhávanie pravého srdca atď).

Najčastejšou príčinou sú chronické ochorenia pečene s cirhotickou prestavbou, keď základnými mechanizmami vedúcimi k portálnej hypertenzii sú **kompresia ciev ostrovčekmi regenerujúceho tkaniva, fibrotické zužovanie portálnych ciev a redukcia sinusoidálnej plochy.**

Dôsledkami zvýšenia tlaku v portálnej cirkulácii sú **vznik ascitu, otvorenie portokaválnych anastomóz.**

**Ascites** je definovaný ako prítomnosť nadmerného množstva tekutiny v peritoneálnej dutine. V prípade portálnej hypertenzie dochádza k jeho vzniku v dôsledku porušenia Starlingových síl a venózna kongescia vedie k vzostupu tlaku na venóznom konci kapilár. Tekutina sa presúva do peritoneálnej dutiny. Následne sa zníži množstvo krvi, ktoré sa vracia do pravého srdca a dochádza k redukcii **efektívneho artériového objemu**, čo vyvolá aktiváciu kompenzačných mechanizmov zameraných na jeho úpravu. Najdôležitejšie v tomto prípade je pre progresiu ascitu aktivácia **systému renín – angiotenzín – aldosterón**. Aktiváciou tejto osi dochádza k retencii sodíka a vody. Nerovnováha Starlingových síl v portálnej oblasti však nedovoľuje, aby tekutina zostávala intravaskulárne a prestupuje opäť do peritoneálnej dutiny, čím sa aktivuje **bludný kruh**. Významne mu napomáha **hypoalbuminémia** (nízky onkotický tlak) typický pre pacientov s chronickým ochorením pečene a **spomalený metabolizmus aldosterónu** v poškodenej pečeni. Všetky tieto mechanizmy sa kombinujú a množstvo ascitickej tekutiny sa zvyšuje (Obr. 1).



Obr. 1 Schéma patomechanizmov vedúcich k vzniku ascitu

Dôsledky vyplývajú jednak z **útlaku vnútrobrušných orgánov** a narušenia ich funkcie, rizika **vzniku bakteriálnej peritontitídy a respiračného zlyhávania** pre vysoký stav bránice. Ďalšie negatívne dôsledky portálnej hypertenzie sú **splenomgália** a s nej vyplývajúci **hypersplelnizmus a objemové preťaženie KVS** z dôvodu zvýšenia intravaskulárneho objemu.

**Portokaválne (portosystémové) anastomózy** sú žily v oblasti konečníka, žily prednej brušnej steny, žily na funde žalúdka a distálneho pažeráka, žily sleziny a ľavej obličky a nakoniec spojky medzi žilami pečene a bránice vpravo. V prípade fyziologických hodnôt tlaku vo v. portae sú tieto anatomické spoje zatvorené a otvárajú sa len v prípade zvýšenia portálneho tlaku. Dochádza k vzniku **vonkajších a vnútorných hemoroidov** v okolí konečníka, vzniku **caput medusae a pažerákových varixov**, ktoré sú z klinického hľadiska najzávažnejšie. Tieto vény často praskajú s klinickým obrazom masívneho **krvácania z pažerákových varixov**, ktoré je komplikované súčasnou **poruchou zrážania krvi**, typickou pre **pacientov s chronickým ochorením pečene**.

Otvorenia portokaválnych skratov má pozitívny význam v tom, že poklesne tlak krvi v portálnom riečisku, avšak má aj veľmi **negatívny vplyv** a síce krv pôvodom z tráviaceho traktu, obsahujúca množstvo bakteriálnych produktov, toxínov a molekúl antigénnej povahy (endotoxín) neprechádza pečeňou, kde by bola filtrovaná činnosťou Kupferových buniek, ale sa dostáva priamo do systémovej cirkulácie, čo má ďalšie nežiaduce dôsledky pre **systémovú cirkuláciu a funkciu centrálneho nervového systému**.

#### 4) Portosystémová (hepatálna) encefalopatia

Portosystémová (hepatálna) encefalopatia **je komplexný neuropsychiatrický syndróm spôsobený metabolickým poškodením CNS u pacientov s pokročilým zlyhávaním hepatálnych funkcií**. Pre vznik tejto komplexnej poruchy existujú dve základné podmienky a to: poškodenie funkcie hepatocytov a komunikácia portálnej („neprefiltrovannej“) krvi so systémovou cirkuláciou. Mechanizmy vzniku hepatálnej encefalopatie sú komplexné a na ich vzniku sa podieľa **nadbytok amoniaku, jeho slabá ionizácia, narušenie energetického metabolizmu neurónov, tvorba falošných neurotransmitterov, narušenie hematoencefalickej bariéry a toxické látky pôvodom z čreva**.

Poškodenie hepatocytov vedie k hromadeniu dusíkatých látok, hlavne amoniaku. Amoniak sa pri mierne alkalickom pH vyskytuje v neionizovanej podobe  $\text{NH}_3$ , čo umožňuje jeho prestup hematoencefalicou bariérou. Táto je poškodená v dôsledku vzniku **NO a prítomnosti bakteriálnych toxínov**. Oba uvedené faktory sa tiež podieľajú na vzniku jednak **vazogénneho ako i toxicky podmieneného opuchu mozgu**, ktorý prispieva k celkovým prejavom poškodenia funkcie. **Amoniak** ovplyvňuje energetický metabolizmus neurónov – r sa spotrebúvajú oxokyseliny, ktoré by boli inak substrátmi pre Krebsov cyklus. Vzniká nerovnováha v sieti neurotransmitterov – zvyšuje sa produkcia najvýznamnejšieho inhibičného neurotransmitera - kyselina **gamaaminomaslová GABA**. **Excitačný neurotransmitter glutamát** naopak chýba, lebo sa z neho transamináciou stáva glutamín.

Ďalej dochádza k vzniku tzv. falošných neurotransmitterov, ktorých základom sú aromatické aminokyseliny pôvodom z tráviaceho traktu, ktoré sa v biochemických reakciách menia na **oktopamín a B – fenyletanolamín**. Tieto falošné neurotransmitery ovplyvňujú prenos synaptických signálov a funkciu CNS. Zdrojom amoniaku ako aj „toxických látok“ – substrátov

pre falošné neuromediátory, toxínov a v konečnom dôsledku NO je črevo. Portálna krv prefiltrovaná v pečeni privádza všetky uvedené látky do systémovej cirkulácie.

Vyvolať, prípadne výrazne zhoršiť funkcie CNS u pacientov s ochorením pečene môže **zvýšený príjem bielkovín, krvácanie do GIT, alkalóza, súčasné zlyhávanie obličiek, alebo účinky niektorých liečiv**. Hepatálna encefalopatia sa prejavuje širokým spektrom **psychiatrických symptómov** (zmeny správania, agresívne, alebo apatické správanie, bludy, halucinácie) a **neurologických prejavov**. Najzávažnejším je vznik bezvedomia – **hepatálnej kómy**.

## 5) Ikterus – žltáčka

Jedným z dôsledkov a súčasne aj prejavov pečenej insuficiencie je ikterus – žlté zafarbenie sklér, kože a slizníc podmienené nahromadením bilirubínu.

Z hľadiska patologickej fyziológie ikterus vzniká vtedy ak sa naruší **rovnováha medzi produkciou bilirubínu a jeho elimináciou z organizmu**. Bilirubín je finálny metabolický produkt tetrapyrolových zlúčenín, majoritu z nich predstavuje hemoglobín. Pri jeho metabolizovaní sa preruší cyklická štruktúra tetrapyrolového jadra a vytvára sa lineárna molekula biliverdínu, ktorý sa ďalšími enzymatickými krokmi mení na bilirubín. Z miesta svojho vzniku sa transportuje do pečene naviazaný na albumín, nakoľko ide o apolárnu molekulu, ktorú nie je možné inak transportovať v extracelulárnej tekutine. Pri prechode pečenevými sínusoidami je vychytávaný na krvnom póle hepatocytov, transportovaný do endoplazmatického retikula a mikrozómov, kde prebieha jeho **kongujácia s k. glukuronovou**, glycínom alebo taurínom, aby sa ovplyvnila jeho solubilita a možnosť eliminácie žlčou. Po transporte do gastrointestinálneho traktu sa ďalej mení enzymaticky a činnosťou mikrobiálnej flóry na urobilinogén a urobilín, sterkobilinogén a sterkobilín, farbivá, ktoré sú zodpovedné za charakteristické zafarbenie stolice. Bilinogény podliehajú enterohepatálnemu obehu, a pri prekročení kapacity hepatocytov ich vychytávať sa objavujú v moči.

Na základe výskytu poruchy v tvorbe, metabolizme respektíve eliminácii bilirubínu sa kategorizuje ikterus na tri základné skupiny a to **prehepatálny** (ide predovšetkým o poruchu tvorby – nadprodukcii bilirubínu), **hepatálny** (ide o poruchu metabolických krokov v hepatocytoch) a nakoniec **posthepatálny** (ide o poruchu vylúčenia bilirubínu/ žlče do duodéna).

### Prehepatálny (hemolytický) ikterus

Vzniká v dôsledku porušenia rovnováhy medzi produkciou bilirubínu a kapacitou hepatocytov konjugovať množstvo, ktoré bolo vyprodukované. Táto situácia nastáva pri **rozsiahlej hemolýze, resorpcii masívnych hematómov, neefektívnej hemopoéze** a pod. Vytvorený bilirubín je naviazaný na albumín a takto sa transportuje do pečene na ďalšie spracovanie. Jeho väzba na albumíny je príčinou prečo nekonjugovaný bilirubín neprestupuje do moču. Po spracovaní nadmerného množstva bilirubínu pečňou dochádza k **zvýšeniu množstva žltých farieb v žlči a stolici** (pleiochrómna žlč, hypercholická stolica), zvýšeniu premeny bilirubínu na bilinogény a bilíny v čreve, ich enterohepatálnemu obehu a nakoľko sú hepatocyty preťažené procesom konjugácie, nevychytávajú tieto látky a **urobilinogén spolu s urobilínom sa nájdu v moči**. Špecifickým typom hemolytického ikteru je ikterus u novorodencov, ktorí po narodení znižujú hladinu hemoglobínu z cca 190 g/l na 140-130 g/l, pretože po pôrode sa mení parciálny tlak kyslíka, ktorým sa krv novorodencov oxygenuje. Po narodení už novorodenec nepotrebuje také množstvo hemoglobínu a postupne ho eliminuje. Donosení, zdraví novorodenci ožltnú asi v 50% prípadov, na 2-3 deň, pričom tento ikterus je možné považovať za fyziologický.

### Hepatálny (hepatocelulárny) ikterus

Vo vzťahu k metabolizmu bilirubínu v pečňovej bunke je potrebné zdôrazniť, že bilirubín prekonáva tri metabolické kroky, pokiaľ je vylúčený do žlče, tieto kroky sú závislé od **prítomnosti a kapacity transportných systémov (krvný a žltý pól hepatocytov), konjugačných enzýmov a dostatku energie v pečňových bunkách**. Hepatocelulárny ikterus ako komplex je veľmi heterogénna skupina patologických procesov, týkajúca sa porúch vychytávania bilirubínu, porúch konjugácie a nakoniec porúch vylúčenia z bunky na žltom póle. Pri tomto type ikteru ide o poškodenie hepatocytov rôznymi druhmi nox, úlohu tu zohrávajú genetické faktory, infekčné, toxické, imunopatologické noxy a pod.

### Poruchy vychytávania bilirubínu na krvnom póle

Transportný mechanizmus pre bilirubín na krvnom póle pečňových buniek nie je špecifický len pre transport bilirubínu, ale slúži pre transport viacerých organických aniónov (bilirubín pri pH 7,35-7,45 vystupuje v plazme ako bilirubinát – má negatívny náboj). Proteín, ktorý je zodpovedný za tento krok sa nazýva **ligandín**, alebo aj proteín Y. Najčastejšie k poruche

transportného systému dochádza pri tzv. Gilbertovom syndróme, ktorý je autozómovo – dominantným ochorením. Pacienti s týmto syndrómom nie sú žltý neustále (majú iba hyperbilirubinémiu), ikterus sa môže objaviť v prípade, že dochádza k funkčnému preťaženiu transportného systému na krvnom póle hepatocytov napríklad pri infekcii, užívaní rôznych liekov, popíjaní alkoholu, barbiturátov, alebo hladovaní. Toto ochorenie patrí k tzv. benígnym hyperbilirubinémiám, a má dobrú prognózu.

### Poruchy konjugácie

Bilirubín sa konjuguje s kyselinou glukuronovou pomocou enzýmu UDP – glukuronyltransferáza. Existujú vrodené poruchy tohto enzýmu, ktoré sa prejavujú závažnou žltáčkou novorodencov – napríklad **Criglerov – Najarov syndróm**, ktorý sa vyskytuje v dvoch formách jednak s recesívnym typom dedičnosti a úplným chýbaním enzýmu, alebo autozomálne dominantnou formou, kde je aktivita enzýmu prítomná.

Poruchy konjugácie sa objavujú aj u novorodencov narodených predčasne. Komplex UDP glukuronyl transferázy dozrieva až tesne pred koncom desiateho lunárneho mesiaca a novorodenci narodení pred termínom majú vážny problém konjugovať nadmerné množstvá bilirubínu, ktoré sa vytvárajú v rámci fyziologickej popôrodnej adaptácie systému transportujúceho kyslík. **Ikterus predčasne narodených detí** je vážnejší ako fyziologická žltáčka, objavuje sa na druhý deň po pôrode, pretrváva dlhšie a hodnoty bilirubínu môžu niekoľkonásobne prevyšovať fyziologické hladiny. Pri hodnote nad 300  $\mu\text{mol/l}$  je vysoké riziko prestupu bilirubínu nezrelou hematoencefalickou bariérou predčasne narodených novorodencov so vznikom jadrového ikteru. Od tohto typu ikteru je potrebné odlišiť ikterus dojčených detí. V niektorých prípadoch mlieko matky obsahuje 20, 3 – pregnandiol – steroid, ktorý blokuje konjugálny proces.

Poškodenia hepatocytov – zápalové, toxické, ischemické, imunogénne, metabolické – sa môžu prejavovať hepatocelulárnym ikterom s poruchou konjugácie. Pacient je žltý. V krvi nachádzame konjugovaný, i nekonjugovaný bilirubín, ktorý preniká do cirkulácie mechanizmom „back leak“ pri nekróze hepatocytov. Konjugovaný bilirubín sa môže nachádzať v moči, ako aj urobilíny. Typicky sú zvýšené hepatálne enzýmy (ALT, AST) ako markery poškodenia hepatocytov, pri poškodení žlčového pólu sú zvýšené hodnoty ALP, GMT



## Poruchy vylúčenia na žlčovom póle

Vylučovanie už konjugovaného bilirubínu so žlčového pólu býva narušené pri **Dubin – Johnsonovom syndróme a Rotorovom syndróme**. Obe ochorenia patria medzi geneticky podmienené a nachádzame ich v kategórii tzv. benígnych hyperbilirubinémií, ktoré sa diagnosticky zistia u detí, alebo adolescentov pri preventívnych prehliadkach. Dieťa nie je žlté, skléry sa môžu stať prechodne subikterické pri interkurentných ochoreniach, experimentovaní s alkoholom, alebo užívaní liekov, ktoré kompetujú s vylúčením bilirubínu na žlčovom póle hepatocytov. Obe ochorenia majú dobrú prognózu a nie je s nimi spojené žiadne iné funkčné poškodenie hepatocytov.

## Posthepatálny (obštrukčný) ikterus

Tento typ ikteru je spôsobený mechanickou prekážkou odtoku žlče, ktorá sa vyskytuje na úrovni extrahepatálnych (veľkých) žlčovodov – napr. ductus choledochus. Poruchy odtoku žlče napríklad pri cholangitíde, alebo primárnej biliárnej cirhóze sú spojené aj s poškodením žlčového pólu hepatocytov a kategorizujú sa ako podskupina hepatálneho ikteru.

Najčastejšou príčinou obštrukčného ikteru je blokáda extrahepatálnych žlčovodov koncrementom, ktorý vycestoval do žlčovodu počas biliárnej koliky. Mechanickou prekážkou v odtoku žlče môže byť intraluminálny problém (konkrementy, parazity) alebo extraluminálna kompresia žlčovodu (tumor hlavy pankreasu, jazvy, striktúry po hojení zápalov a iné). Dôsledky tohto procesu sú evidentné smerom dopredu, ako aj smerom dozadu.

Smerom dopredu: **do čreva sa nedostáva žlč, čím sa naruší trávenie a vstrebávanie tukov a v tuku rozpustných látok. Následkami týchto procesov sú: steatorea** - zapáchajúca sivá kašovitá stolica s prítomnosťou nestrávených tukov, **acholická stolica** - stolica nemá potrebné množstvo pigmentu, keďže v čreve neprebíha metabolizmus farbív, v moči nenachádzame urobilinogén. **Poruchy zrážania krvi** – porucha trávenia a vstrebávania tukov vedie aj k poruche vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch (A,D,E, K) a nakoľko sa vitamín K neukladá v organizme v zásobnej forme na rozdiel od ostatných uvedených vitamínov, jeho nedostatok sa môže prejaviť veľmi skoro vo forme koagulopatie. Druhým dôsledkom, ktorý by sme mohli označiť „smerom dozadu“ je, že mechanická prekážka v odtoku žlče spôsobuje vzostup tlaku v extra a potom aj intrahepatálnych žlčovodoch (**cholestáza**). Vzostup tlaku na žlčovom póle buniek môže viesť k narušeniu medzibunkových spojov medzi hepatocytmi a žlč,



ktorá by mala odtekať do čreva sa dostáva poškodenými medzibukovými spojeniami do krvi (back leak). Následky tohto procesu sú **objavenie sa konjugovaného bilirubínu v moči** (moč je tmavý ako čierne pivo), **elevácia cholestatických enzýmov** ALP a GMT, ktoré sú prítomné na žlčovom póle hepatocytov a pri jeho poškodení sa dostávajú do krvi – sú aj biochemickým markerom cholestatického poškodenia pečene, **zvýšená hladina cholesterolu a žlčových kyselín v krvi**, **svrbenie (pruritus)** – vzniká depozíciou žlčových kyselín do kože, do blízkosti nervových zakončení, ktoré síce priamo neaktivujú, ale iba senzibilizujú (zvyšujú ich citlivosť).

K závažným dôsledkom dochádza vtedy, ak sa prekážka nachádza v oblasti Oddiho zvierača, pretože súčasne s vzostupom tlaku v žlčových cestách stúpa aj tlak v pankreatických vývodoch a tiež môže dôjsť k **influxu žlče** a predčasnej aktivácii pankreatických enzýmov s autodigesciou žľazy (biliárna pankreatitída). Ak je prekážka v odtoku žlče neúplná, prípadne intemitentná, opakované zvyšovanie tlaku v žlčovodoch môže vyústiť do sekundárnej biliárnej cirhózy – poškodeniu tkaniva v blízkosti žlčovodov s ich následnou cirhotickou regeneráciou.

#### 4) Zmeny systémovej cirkulácie

Chronická hepatálna insuficiencia je charakteristická vznikom tzv. hyperkinetickej cirkulácie - zvýšeným minútovým výdajom v pokoji, tachykardiou, poklesom cievnej rezistencie v splanchnickej oblasti, pričom niektoré regionálne cirkulácie majú naopak zvýšenú rezistenciu (renálna). Nedostatočné filtračná schopnosť buniek RES vedie k tomu, že endotoxíny, ktoré pochádzajú z GITu nie sú dostatočne eliminované pečeňou a časť z nich sa dostáva do systémovej cirkulácie. Je známe, že endotoxíny jednak prostredníctvom vplyvu na imunitné bunky a tvorbu cytokínov a jednak vplyvom na endotel zvyšujú expresiu **induktívnej NO syntázy (iNOS)**. iNOS následne produkuje zvýšené množstvá **oxidu dusnatého, ktorý je silný vazodilatačný faktor**.

Pokles periférnej cievnej rezistencie navodený vplyvom NO aktivuje kompenzačné mechanizmy (sympatikový systém, RAA, ADH). Sympatiková signalizácia nie je však dostatočne účinná aby antagonizovala vplyv produkovaného NO a preto pretrváva hypotenzia v systémovom obeh. Kombinácia týchto patologických procesov (pokles cievnej rezistencie) s kompenzačnými mechanizmami (sympatikus, RAA) môže zásadne ovplyvniť cirkuláciu v **pľúcach, či obličkách** so vznikom závažných život ohrozujúcich procesov ako je respiračné

resp. renálne zlyhanie u subjektov s primárnym hepatálnym zlyháváním – nazývajú sa **hepatopulmonálny a hepatorenálny syndróm**.

**Hepatopulmonálny syndróm** je vznik respiračného zlyhávania u pacienta s pokročilou insuficienciou pečene. Jeho vznik je multifaktoriálny, avšak najviac sa podieľa na jeho vzniku zmena **systémovej cirkulácie**. Hyperkinetická cirkulácia so zvýšeným minútovým objemom vedie k **zvýšeniu prietoku krvi v neventilovaných pľúcnych kompartmentoch**. Tak dochádza k zvýšeniu množstva pravo-ľavých skratov, čo sa prejaví hypoxémiou bez hyperkapnie. Okrem toho sa na vzniku hypoxémie môže podieľať zhrubnutie alveolo – kapilárnej membrány (intersticiálny edém pľúc spôsobený poškodením endotelu endotoxínom pôvodom z GIT) a v prípade ascitu aj vysoký stav bránice, ktorý neumožňuje dostatočné exkurzie pri dýchaní (hypoxémia s hyperkapniou). Porucha sa prejaví vznikom dýchavice a zmenou hladiny krvných plynov.

**Hepatorenálny syndróm** je názov charakterizujúci funkčné zlyhanie obličiek, ktoré vzniká pri závažných formách pečenej ochorenia s ascitom a zmenami v systémovej cirkulácii. Mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku renálneho zlyhávania sú nadmerná aktivácia sympatika a RAA pri zmenách v systémovej a portálnej cirkulácii, čo vedie k zhoršeniu renálnej hemodynamiky. Následne dochádza k poklesu glomerulárnej filtrácie čo sa prejaví oligo – anúriou a retenciou draslíka, aniónov fixných kyselín, dusíkatých látok, vody a solútov s rozvratom vnútorného prostredia.

## 5) Zmeny endokrinného systému

Pečeň je miestom metabolizmu viacerých hormónov, preto sa ich hladiny pri pečenej insuficiencii menia. Klinicky najviac viditeľné sú zmeny vyvolané nedostatočnou premenou androgénov, ktorých nadbytok sa na periférii premieňa na estrogény. Postihnutí muži trpia **znížením libida, sexuálnou impotenciou, gynekomastiou a na koži sa im vytvárajú tzv. pavúčkové névy**. Ženy vo fertilnom veku majú poruchy menštruačného cyklu až anemoreu, tiež vznikajú pavúčkové névy. Znížená premena aldosterónu už bola spomínaná a podieľa sa na zvýšení biologického účinku aldosterónu na retenciu sodíka a vody.

## 6) Iné

U pacientov s chronickou hepatálnou insuficienciou sa často objavuje **pruritus** ako dôsledok zvýšenia hladín **žlčových kyselín** a ich ukladania do kože, do blízkosti nervových zakončení, ktoré síce priamo neaktivujú, ale ich výrazne senzibilizujú. Ďalej je to **anémia**, **občasné „nevysvetliteľné“ horúčky**, **psychické zmeny**, **hypovitaminózy A, D, E, K, k. listovej, vit, B1 a B6**.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

58 ročný, nezamestnaný muž bol prijatý na interné oddelenie z dôvodu ožltnutia, náhleho zväčšenia brucha a opuchov na dolných končatinách. Rodinná anamnéza je negatívna, a v osobnej anamnéze pacienta nachádzame, že v posledných rokoch bol viackrát hospitalizovaný (tržné rany, pády z bicykla, nevysvetlené úrazy, vždy s nálezom alkoholu v krvi, pre ktorý ho aj prepustili zo zamestnania). Dlhodobo sa na nič nelieči, neužíva žiadne lieky, alergie neudáva. Podľa údajov od pacienta, pije 3-4 pivá denne, tvrdý alkohol pije príležitostne a fajčí 20 cigariet denne. Pred troma týždňami bol na chate na oslave s priateľmi, kde nachladol a „niečo viac“ aj vypil, od vtedy sa necíti dobre. Je unavený, slabý, nechutí mu jesť, napriek tomu pribral 10 kg, začali mu opúchať dolné končatiny a brucho sa mu zväčšilo. Všimol si že má tmavší moč, a keď príbuzní zistili, že ožltol, šli s ním na vyšetrenie.

### Objektívny nález

Pacient je orientovaný, má unavený výraz, žltú kožu, skléry a sliznice, končatiny má atrofické, čo kontrastuje v objemnom bruchu. Na koži hrudníka sú prítomné pavúčkové névy, jazyk je vyhladený. Dýchanie vezikulárne, poklop plný jasný, bránica posunutá vyššie, bez vedľajších auskultačných fenoménov. Srdce – akcia pravidelná 110/min, ozvy ohraničené, TK 90/60 mmHg. Brucho nad niveau hrudníka, nebolestivé, pozitívny undulačný fenomén, pečeň tuhšej konzistencie, presahuje PRO o 2 cm, slezina v inšpiriu naráža. Na dolných končatinách sú prítomné symetrické opuchy.

### Laboratórne parametre

WBC 5,6; HBG 113 g/l, HTC 0,35; PLR 95, MCV 101,2fl; Na 128 mmol/l, K 3,4 mmol/l, UREA 26 mmol/l, kreatinin 240 umol/l, ALT 4,3 ukat/l, AST 3,8 ukat/l, ALP 2,0 ukat/l, GMT 5,9 ukat/l, bilirubín 45 umol/l, albumín 32 g/l, V moči nie sú prítomné bielkoviny ale je prítomný bilirubín +++, urobilinogén +++, a Na v moči je nízka 8 mmol/l. HBsAg je pozitívny. Koagulačné parametre svedčia pre deficit zrážania krvi.

### Otázky a úlohy

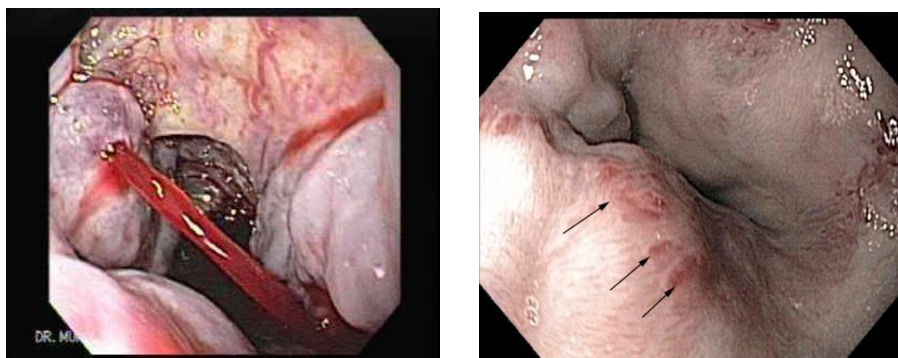
1. Ktoré laboratórne hodnoty sa odlišujú od fyziologických, vysvetlite prečo dochádza k ich zmene?
2. Ako vysvetlíte klinické nálezy?
3. Pri náleze pozitívneho HBsAg, anamnestických údajov, priebehu terajšieho ochorenia a zvýšených hodnôt GMT a MCV, aká je etio-patogenéza pacientovho ochorenia?
4. Uveďte predpokladanú patogenézu dysregulácie hladiny sodíka a tekutín v organizme.

### Kazuistika 2

48 ročný pacient bol privezený vozidlom RZP z o spádu v bezvedomí po epizóde masívneho zvracania krvi. Krv mala tmavo červenú farbu, nebola natrávená. Podľa anamnestických údajov jeho družky, je pacient dlhodobo nezamestnaný, a rád si vypije. Lieky trvalo neužíva, na nič iné sa nelieči, osobná a rodinná anamnéza nie sú významné. Podľa anamnestických údajov mal problémy s trávením občas mu zle trávilo a mal „ťažobu na žalúdku“. Družka si všimla že v poslednom období je náladový, akoby to ani nebol on, je agresívny, potom si na nič nepamätá, viac trasú ruky, a myslí si, že to má z pitia.

**Objektívne vyšetrenie:** Pacient v bezvedomí, nereaguje, GCS 6, v teréne zavedená Blackmoorova-Segstakenova sonda, momentálne nekrváca, a zabezpečená žila s F1/1, spontánna ventilácia, sat O<sub>2</sub> 94%, TK 90/60, akcia srdca pravidelná 140/min, pulz nitkovitý, koža bledá, studená. Brucho pod niveau, bez hmatnej rezistenice, pečeň, slezina nenaráža, dolné končatiny pripuchnuté. Začatá objemová resuscitácia a privolaný endoskopista vykonal opich ezofagálnych varixov adrenalínom a etoxysklerolom. Pacient v stabilizovanom stave prevezený a uložený na JIS.

**Laboratórne vyšetrenie:** Na 145 mmol/l, K 3,2 mmol/l, Cl 98 mmol/l, ATS, ALT na hornej hranici normy, ALP, GMT zvýšené, Bi 32 umol/l, albumin 38 g/l, UREA 4,5 mmol/l, KREAT 120 mmol/l, WBC 7,5; RBC 3,5 mmol/l, HBG 120 g/l, HTK 0,40, PLT 150, MCV 101 fl, koagulačné parameter poukazujú na vážnu poruchu zrážania krvi.



**Obr. 2 Endoskopické vyšetrenie pred a po stabilizácii stavu, čierne šípky ukazujú na vlnitý priebeh masívneho pažerákového varixu pod sliznicou pažeráka**

### Otázky a úlohy

1. Ktoré z anamnestických údajov, fyzikálnych vyšetrení a laboratórnych parametrov poukazujú na poškodenie pečene?
2. Prečo slezina a pečeň sú zmenšené? Vysvetlite.
3. Ktoré z laboratórnych parametrov potvrdzujú chronický etylizmus u pacienta?
4. Ako by ste vysvetlili prítomnosť edémov, avšak neprítomnosť ascitu u daného pacienta?
5. Sú u pacienta pri prijatí prítomné príznaky šoku? Ktoré sú to a akým typom šoku je pacient ohrozený?

## 29. kapitola

### VYBRANÉ ČASTI PATOFYZIOLÓOGIE ENDOKRINNÉHO SYSTÉMU

Ján Hanáček

Endokrinný a nervový systém tvoria **komunikačnú sieť organizmu**. Vďaka ich funkcií sú jednotlivé časti organizmu **vzájomne pospájané, ich činnosť je koordinovaná a integrovaná, sú schopné reagovať na meniace sa podmienky, v ktorých sa organizmus nachádza, čo zabezpečuje integritu organizmu.**

**Endokrinný systém** pozostáva z viacerých častí. Sú to:

- a) špecializované endokrinné žľazy** – hypotalamus, štítna žľaza, nadobličky, hypofýza, pohlavné žľazy, pankreas, prištítna telieska (paratyreoidea)
- b) špecializované endokrinné bunky lokalizované v neendokrinných orgánoch**, resp. v rôznych tkanivách organizmu – endotelové bunky tvoriace endotelíny a prostaglandíny, endokrinné bunky zažívacieho traktu tvoriace napr. cholecystokinín a ďalšie hormóny
- c) nešpecializované bunky rôznych tkanív** – tvoria cytokíny

#### Hlavné skupiny hormónov

##### A. Klasické hormóny

- 1) nízkomolekulové amíny** – odvodené z tyrozínu (katecholamíny, hormóny štítnej žľazy, prostaglandíny, leukotriény, dopamín, serotonín)
- 2) steroidné hormóny** – ich základom je cholesterol (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, pohlavné hormóny)
- 3) polypeptidové a bielkovinové hormóny** (inzulín, bradykinín a ďalšie)

##### B. Skupina novších hormónov

- 1) hypotalamické hormóny (liberíny, statíny)
- 2) polypeptidy tvorené v GIT-e (viac ako 26)

- 3) endogenné opioidy (endorfíny, enkefalíny)
- 4) tkanivové rastové faktory (epidermálny, nervový, platničkový a ďalšie)
- 5) predsieňový a mozgový natriuretický hormón
- 6) transformačné rastové faktory (napr. TGF)
- 7) hemopoetické rastové faktory
- 8) cytokíny

Koncentrácie hormónov v sére sa vyjadrujú: v rozsahu od pg ( $10^{-12}$  g) do  $\mu$ g ( $10^{-6}$  g) v 1 ml séra. Koncentrácia závisí od rýchlosti a množstva secerňovaného hormónu, od rýchlosti jeho inaktivácie a od mechanizmu jeho transportu krvou.

### Transport hormónov krvou

- proteínové a peptidové hormóny, katecholamíny sú vo vode rozpustné a sú transportované ako solúty
- steroidné hormóny – sú vo vode nerozpustné, sú transportované vo väzbe na albumín (nešpecifický transportér), alebo vo väzbe na špecifický transportér, napr. tyroxín viažuci globulín, sexuálne hormóny viažuci globulín, kortikoidy viažuci globulín.

Len voľná frakcia hormónu je biologicky aktívna, je to cca 10% z jeho celkového množstva.

Pre pochopenie porúch funkcie endokrinného systému ako celku a jeho súčastí je potrebné poznať **všeobecné vlastnosti hormónov**. K nim patria:

### Mechanizmus uvoľňovania hormónov

- sú secerňované rôznou rýchlosťou a ich uvoľňovanie do krvi má špecifické rysy – diurnálne, pulzačné, cyklické, závislé na výške hladiny vlastného hormónu alebo substrátu ktorý ovplyvňujú,
- ich sekrécia je regulovaná systémami spätnej väzby,
- vplývajú len na bunky, ktoré majú špecifické receptory pre naviazanie konkrétneho hormónu,
- stimulujú transport iónov a glukózy cez membrány,
- stimulujú alebo inhibujú bunkové enzýmy,
- ovplyvňujú genetickú informáciu buniek,
- sú katabolizované hlavne pečeňou a obličkami, ale sú inaktivované aj v tkanivách v mieste ich

pôsobenia.

### **Základné mechanizmy podieľajúce sa na vzniku porúch hormonálnych funkcií**

Ak sa nejaká hormonálna porucha objaví, potom jej vznik môže byť zapríčinený jedným z troch nasledujúcich mechanizmov:

**1) primárnym zlyhaním regulačných mechanizmov (napr. spätnej väzby) kontrolujúcich tvorbu a uvoľňovanie hormónov**

Takáto regulácia sa normálne uskutočňuje napr. inými hormónmi, nervovým systémom, zmenami plazmatických solútov - iónov, organických nutrientov.

**2) primárnou poruchou samotnej endokrinnnej žľazy alebo endokrinnnej aktivity buniek** Ide o poškodenie endokrinnnej žľazy patologickým procesom – zápalom, tumorom, degeneratívnym procesom alebo existenciou ektopického zdroja tvorby hormónov.

**3) primárnym zlyhaním schopnosti cieľových buniek primerane reagovať na hormón** V týchto prípadoch cieľové bunky stratili z nejakých dôvodov (najčastejšie patologických) schopnosť reagovať adekvátne na vplyv hormónu, teda sú hypo – alebo hyperaktívne, napr. z dôvodu zmeny počtu receptorov, porušenej štruktúry a funkcie receptorov, porušenia vlastných funkcií buniek.

Tieto mechanizmy môžu vyústiť do dvoch základných hormonálnych porúch:

**I. do zvýšenia koncentrácie/účinku hormónu**

**II. do zníženia koncentrácie/účinku hormónu**

### **Patogenéza porúch hypotalamo-hypofyzárnej funkcie**

**Hypotalamus** hrá významnú úlohu v regulácii a koordinácii celého endokrinného systému. Jeho hlavnou funkciou je udržanie stability vnútorného prostredia – **homeostázy**. Túto svoju funkciu plní tak, že stimuluje alebo inhibuje mnoho kľúčových procesov v organizme, ako sú: frekvencia srdca a výška tlaku krvi, telesná teplota, stabilita objemu a zloženia telových tekutín, chuť do jedla a telesná hmotnosť, sekrécia žliaz žalúdka a čreva, funkcia hypofýzy, spánkový cyklus a ďalšie. Považujeme ho za spojenie medzi nervovým a endokrinným systémom. Produkuje hormóny, ktoré uvoľňujú alebo inhibujú tvorbu ďalších hormónov v celom organizme. Hypotalamus sa podieľa aj na mnohých funkciách **autonómneho nervového**



systému.

### Hypotalamické hormóny a ich poruchy

**Antidiuretický hormón = arginin vazopresin (ADH alebo AVP)** – zvyšuje reabsorpciu vody v zbieracích kanálikoch obličiek a pri vyššej koncentrácii v krvi spôsobuje vazokonstrikciu. Jeho produkciu zvyšujú: systémová hypotenzia, hypovolémia, hyperosmolarita extracelulárnej tekutiny, stimulácia sympatika a zvýšená koncentrácia angiotenzínu II. Poruchy v jeho produkcii a uvoľňovaní sa manifestujú typickými syndrómami. Sú to:

#### a) **Syndróm neprimeranej sekrécie ADH**

V hypotalame sa tvorí nadmerné množstvo ADH, ten sa transportuje do zadného laloka hypofýzy a odtiaľ do krvi a v obličkách zvyšuje resorpciu vody, čo vedie k jej akumulácii v organizme. Výsledkom je expanzia a dilúcia extracelulárnej tekutiny, čo sa prejavuje **hypotonickou hypervolémiou a hyponatrémiou**. Ak vznikne z tohto dôvodu **výrazná hyponatrémia** prejaví sa to celým radom symptómov a príznakov ako sú: zvýšená iritabilita, nauzea, zvracanie, tremor, kŕče, kóma, generalizovaná svalová slabosť. Je zrejmé, že na uvedených prejavoch sa podieľa aj prestup tekutiny do buniek (sú v porovnaní s extracelulárnym prostredím hyperosmotické), čiže vzniká intracelulárny edém (nebezpečný je hlavne opuch mozgových buniek).

K hlavným príčinám vzniku tohto syndrómu patria: rôzne druhy neoplastických procesov (pľúcny malobunkový karcinóm, karcinómy prostaty, ovárií, močového mechúra, prsníka, lymfómy, melanómy), zápal (mozgu, pľúc, mozgových blán), čo sú miesta **ektopickej tvorby ADH**, ako aj zlyhanie srdca (ľavého) a psychózy.

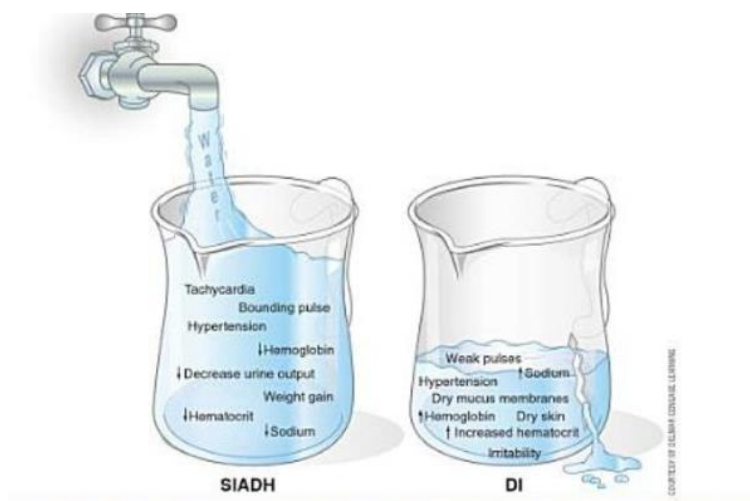
#### b) **Diabetes insipidus (DI)**

Ide o syndróm spôsobený nedostatočným množstvom produkovaného alebo nedostatočným účinkom ADH. Nedostatočná tvorba, „skladovanie“ a uvoľňovanie ADH sú spôsobené poškodením hypotalamu (alebo hypofýzy), napr. pri chirurgických výkonoch v uvedenej oblasti mozgu, tumorom alebo zápalom mozgu, úrazom hlavy. Tento typ DI sa nazýva **centrálny alebo neurogenný**. K zníženiu tvorby ADH dochádza aj po požití alkoholických nápojov a vplyvom chladu. V týchto prípadoch však nejde o DI, ale

o prirodzenú/fyziologickú reakciu hypotalamu na konkrétne noxy.

Iným mechanizmom vzniká **nefrogenný DI**. V tomto prípade je dostatok ADH, ale obličkové tubuly naň reagujú slabo alebo nereagujú vôbec. Takýto defekt tubulov môže byť vrodený, ale môže vzniknúť aj v priebehu chronických ochorení obličiek alebo vplyvom niektorých liekov (napr. s obsahom lítia alebo tetracyklínové antibiotikum).

Základnými prejavmi DI sú: extrémna polyúria (vylučovanie až 20 l/deň hypotonického moču – špecifická hustota 1.000 - 1005), čo vedie k vzniku **hypertonického dehydratácie** a intenzívnemu smädu, ktorý pacient rieši príjmom extrémneho množstva tekutín (polydipsia). Pacienti trpia nyktúriou a nočným pomočovaním sa. Prejavy syndrómu sú spôsobené hlavne hypertonickou dehydratáciou (pozri príslušnú kapitolu v tejto učebnici).



**Ďalšími hormónmi hypotalamu sú liberíny** (CRH, GnRH, GHRH, PRH, TRH) aj statíny (napr. PIH) a Oxytocín (pozri PPP na web stránke ÚPF). Sú to hormóny produkované v hypotalame a stimulujú, až na oxytocín a PIH, tvorbu hormónov v hypofýze, teda ACTH, gonadotrofinov, rastového hormónu, prolaktínu a tyreotropného hormónu.

Hypotalamus je zrejme najdôležitejšia časť endokrinného systému, pretože reguluje cestou produkcie špecifických hormónov aj kvalitu činnosti ostatných častí endokrinného systému. Tým zabezpečuje rovnováhu vnútorných procesov organizmu, ktoré fungujú tak, ako to organizmus v danej chvíli, v danej situácii potrebuje.

## Patofyziológia predného laloka hypofýzy

V prednej hypofýze sa tvoria pod kontrolou hypotalamu **tropné hormóny– adreno-kortikotropný hormón, gonadotropné hormóny, rastový hormón, tyreotropný hormón a prolaktín.**

Z patofyziologického hľadiska rozoznávame 2 základné patologické zmeny, ktoré postihujú adenohypofýzu. Sú to:

**A. Hypofunkcia - hypopituitarizmus**

**B. Hyperfunkcia - hyperpituitarizmus**

### **A. Hypopituitarizmus**

Je to názov pre nedostatočnú tvorbu a sekréciu jedného (parciálny) alebo viacerých hormónov adenohypofýzy (panhypopituitarizmus). Poznáme rad príčin, ktoré môžu takúto zmenu vyvolať, napr. také, ktoré sú lokalizované priamo v adenohypofýze: tumor, ktorý spôsobí deštrukciu adenohypofýzy alebo určitého druhu buniek v nej, tlakom na tkanivo adenohypofýzy z okolia, ischémiou tkaniva (spôsobenej hypotenziou, trombózou, embóliou), krvácaním do tkaniva, chirurgickým výkonom v danej oblasti mozgu, ale aj tie, ktoré sú primárne lokalizované v hypotalame. Dôsledky týchto procesov závisia od **druhu a stupňa hormonálnej deficiencie**. Môžu sa prejaviť vo forme **insuficiencie kôry nadobličiek**, závažnej **hypofunkcie štítnej žľazy**, **poruchami funkcie gonád**, **poruchami rastu**, ale aj nešpecifickými symptómami zvýšenej únavnosti a malátnosti.

**Pri parciálnej deficiencii ACTH** je bazálna sekrécia kortizolu v nadobličkách normálna, ale počas záťaže (napr. infekčná choroba, operácia, iné druhy stresorov), keď sa normálne tvorba ACTH a následne aj kortizolu zvyšuje, sa však zvýšenie nedostaví a nezvýši sa ani tvorba kortizolu, ktorý je pre prekonanie záťaže potrebný. Vzniknú prejavy insuficiencie kôry nadobličiek.

**Pri kompletnej deficiencii ACTH** je produkcia tohto hormónu úplne zastavená alebo je dlhodobo na veľmi nízkej úrovni. Výsledkom je aj strata bazálnej sekrécie kortizolu a výsledkom je život ohrozujúce narušenie dôležitých funkcií organizmu vrátane obranných funkcií (Addisonova choroba).

**Pri panhypopituitarizme** je znížená produkcia nielen ACTH, ale aj gonadálnych, tyreoidálnych a ďalších hormónov, čo sa prejaví hypokortizolizmom, hypogonadizmom, hypotyreózou, poruchou rastu (ak porucha vznikla v detskom veku) a hypoprolaktinémiou.

**Deficiencia ACTH** sa prejavujem radom nešpecifických prejavov, napr. nauzeou, zvracaním, únavou, bolesťou hlavy, aj špecifických symptómov a príznakov, napr. tendenciou k hypoglykémii (zvýšená citlivosť na inzulín a oslabené kontrainzulárne mechanizmy), ortostatickou hypotenziou podmienenej stratou extracelulárnej tekutiny (TK v ležiacej polohe môže byť v medziach normy), strata axilárneho a pubického ochlpenia u žien podmienená stratou vplyvu gonadotropných hormónov, zníženie hornej hranice tvorby aldosterónu (ACTH má tropný vplyv na glomerulárnu zónu nadobličiek), hyponatrémia a eozinofília (z dôvodu chýbania glukokortikoidov).

**Pri deficiencii gonadotropných hormónov** (FSH-folikuly stimulujúceho hormónu, LH – luteinizačného hormónu) sa u žien vo fertilnom veku vyskytujú anovulačné cykly až po vznik amenorey, atrofia vagíny a uteru, návaly tepla a zníženie libida. U mužov v postpubertálnom období vznikne atrofia testes, oslabenie rastu typického mužského ochlpenia, tvorba jemných vrások na tvári a gynekomastia.

**Deficiencia rastového hormónu** sa ináč prejavuje, keď vznikne v detskom veku (trpasličí vzrast) a ináč v dospelosti (strata svalovej sily, zníženie tolerancie na fyzickú záťaž, zvýšenie obsahu tuku v tele).

## B. Hyperpituitarizmus

Tento termín označuje nadprodukciiu hormónov adenohypofýzy. Jej hlavnými príčinami sú: adenóm hypofýzy alebo zvýšená stimulácia adenohypofýzy hormónmi z hypotalamu. Výsledkom sú prejavy spôsobené napr. **nadprodukciiu prolaktínu** – hypogonadizmus (pretože prolaktín inhibuje tvorbu a uvoľňovanie gonadotropínov z adenohypofýzy), galaktorea – produkcia a spontánne vytekanie mlieka z mliečnej žľazy mimo laktačného obdobia u ženy, u muža môže spôsobiť erektilnú dysfunkciu a infertilitu. Dlhodobá nadprodukcia prolaktínu je rizikovým faktorom pre vznik hyperglykémie a tá je rizikovým faktorom vzniku diabetes mellitus.

**Nadprodukcia rastového hormónu** v dobe pred uzavretím epifyzárnych štrbín v dlhých kostiach (v puberte) vedie k nadmernému rastu do výšky – **gigantizmu**. U dospelých sa nadprodukcia RH prejavuje **akromegáliou** – čo je zväčšenie koncových častí tela (nôh, rúk, uší, brady), ako aj vnútorných orgánov (zväčšenie srdca, zväčšenie jazyka, pečene). Zväčšovaním sánky môže dôjsť k vzniku, resp. zväčšovaniu medzier medzi zubami (pozri obrázky). Pacienti

s touto poruchou majú tiež zvýšené riziko vzniku cukrovky.



Porovnanie veľkosti ruky zdravého človeka  
a pacienta s akromegáliou



Rozstup zubov u pacienta s akromegáliou

**Nadprodukcia ACTH** môže byť podmienená nadprodukciou kortikoliberínu (CRH) z hypotalamu (napr. vplyvom stresu), adenómom lokalizovaným v prednom laloku hypofýzy alebo ektopickou tvorbou napr. v bronchiálnom karcinóme. Najdôležitejším efektom ACTH je stimulácia kôry nadobličiek, hlavne jej strednej vrstvy (zona fasciculata), v ktorej sa tvoria glukokortikoidy. ACTH mierne ovplyvňuje aj vonkajšiu vrstvu kôry nadobličiek (trofický vplyv), ale tvorbu mineralokortikoidov v nej priamo nestimuluje. Výsledkom takejto stimulácie je jednak hypertrofia kôry ako aj zvýšenie produkcie glukokortikoidov (hlavne kortizolu). Tieto majú pri ich nadmernom množstve rad negatívnych efektov, prejavujúcich sa v rôznych tkanivách a orgánoch. Ich súhrn sa nazýva **Cushingov syndróm**. K hlavným efektom glukokortikoidov patria:

- a)** stimulácia glukoneogenézy v pečeni a inhibícia spaľovania glukózy v periférnych tkanivách, čo vedie k zvýšeniu rizika vzniku diabetes mellitus (tzv. steroidný DM),
- b)** stimulujú lipolýzu, odbúravanie proteínov v tkanivách a tvorbu plazmatických bielkovín v pečeni. Prejaví sa to hyperlipidémiou (akcelerácia aterosklerózy), stratou svalovej hmoty (napr. tenké dolné končatiny), svalovou slabosťou, stratou kožného kolagénu (koža sa stáva krehká, ľahko sa trhá –vznikajú strie distensae, ak sú poškodené aj kožné cievy vznikajú strie rubrae), osteoporózou (stratou kostnej matrix). V dôsledku nerovnakej citlivosti tukového tkaniva na glukokortikoidy a inzulín v rôznych častiach tela dochádza k redistribúcii tuku v organizme –

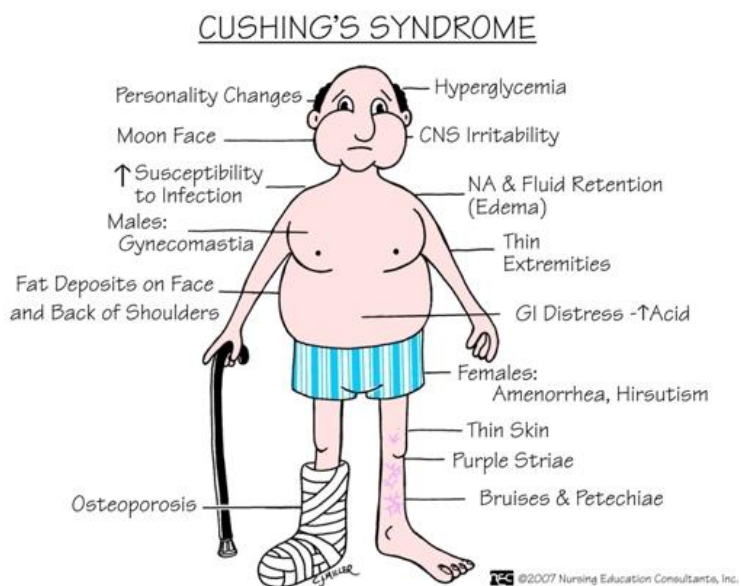
tenké končatiny a hromadenie tuku v oblasti trupu, hlavne v oblasti tváre (mesiačikovitá tvár) a v oblasti šije (byvolia šija). Pretože v organizme prevládajú vplyvom zvýšenej koncentrácie glukokortikoidov katabolické procesy nad anabolickými, je hojenie rán spomalené. U detí to môže spomaliť rast.

c) glukokortikoidy tiež podporujú tvorbu erytrocytov, trombocytov, neutrofilných leukocytov a potláčajú tvorbu eozinofilov, monocytov a lymfocytov, inhibujú aj uvoľňovanie histamínu (z mastocytov), interleukínov a lymfokínov a tvorbu protilátok (pôsobia protizápalovo). Zvýšenie tvorby Er vedie k polycytémii (zvyšuje sa viskozita krvi), zvýšenie tvorby krvných doštičiek zvyšuje nebezpečenstvo tvorby trombov, znižujú množstvo lymfocytov, čo predisponuje týchto pacientov k vzniku infekcií.

d) v žalúdku glukokortikoidy zvyšujú tvorbu HCL a pepsínu, obmedzujú tvorbu hlienu (ochranného faktora sliznice žalúdka proti žalúdočkovej HCL) – výsledkom je zvýšené riziko vzniku žalúdočných a duodenálnych vredov,

e) zvyšujú excitabilitu nervového systému (vznik endokrinného psychosyndrómu). Pacienti trpiaci toto poruchou majú obyčajne zvýšený TK, pretože glukokortikoidy zvyšujú citlivosť srdcových aj cievnych svalových buniek na katecholamíny (zvýšenie minútového objemu srdca a vazokonstrikcia ciev),

f) spôsobujú aj hypervolémiu (zadržiavanie Na v obličkách spoločne s vodou podmienené mineralokortikoidným efektom glukokortikoidov).



Z výpočtu symptómov a príznakov spôsobených nadmernou produkciou ACTH a následne glukokortikoidov je zrejmé, aké silné a široké účinky tieto hormóny v organizme majú. Okrem toho, že spôsobujú rad poškodení – najmä pri ich nadmernej produkcii alebo terapeutickom podávaní v neadekvátne vysokých dávkach, majú tieto hormóny aj veľmi významné účinky pozitívne a tie sa využívajú jednak v regulácii fyziologických funkcií, ako aj v terapii mnohých ochorení. Ich účinky možno prirovnať k účinku obojstranne ostrého meča v stredovekých vojnách.

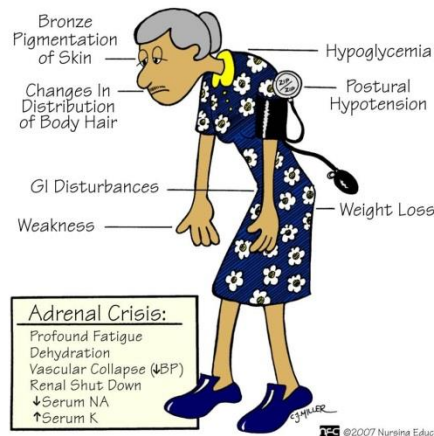
**Hyperfunkcia a hypofunkcia kôry nadobličiek** môže vzniknúť aj nezávisle od zmien funkcie hypotalamu a hypofýzy. Príčinami sú najčastejšie **primárna hyperplázia a nádor kôry nadobličiek alebo atrofia a deštrukcia kôry nadobličiek, napr. infekciou, autoimunitným procesom alebo krvácaním**. Vo všetkých týchto situáciách ide o **autonómu**, teda na regulačných mechanizmoch nezávislú, zmenu produkcie nadobličkových hormónov.

**Hyperfunkcia** sa prejavuje nadbytkom hormónov tvorených bunkami jednotlivých vrstiev kôry. Pri hyperfunkcii buniek v **zona fasciculata** sa zvyšuje koncentrácia glukokortikoidov, ich účinky sú uvedené v predchádzajúcom texte. Ak je hyperfunkcia buniek v **zona reticularis**, potom sa **zvyšuje tvorba androgénov**, čo môže u žien spôsobiť **maskulinizačné prejavy a amenoreu** (virilizmus), u chlapcov **urýchlenie vývoja mužských pohlavných znakov** (pseudopubertas precox). Zvýšená aktivita buniek v **zona glomerulosa** (Connov syndróm) vedie k **nadprodukcii mineralokortikoidov** (hlavne aldosterónu), čo sa prejaví zadržiavaním Na a vody obličkami, hypervolémiou, systémovou artériovou hypertenziou, hypokalémiou, hypomagnezémiou, alkalózou a zvýšenou neuro-muskulárnou dráždivosťou.

**Hypofunkcia kôry nadobličiek** môže byť generalizovaná (hypofunkčné sú všetky zóny), ale môže byť aj lokalizovaná do jednotlivých zón. Pri **hypofunkcii zona glomerulosa** sa **znižuje produkcia mineralokortikoidov**, čo hrozí značnými stratami solí a vody obličkami a tiež retenciou kálie, magnézia a vodíkových iónov. Znížená je aj resorpcia NaCl z GIT-u. Výsledkom je dehydratácia (hypotonická), hypovolémia s poklesom TK a možnosťou vzniku intracelulárneho edému.



## ADDISON'S DISEASE



### Hyperfunkcia a hypofunkcia štítnej žľazy

**Hyperfunkcia štítnej žľazy** je charakterizovaná zvýšením tvorby a/alebo zvýšeným účinkom tyreoidálnych hormónov –  $T_3$  a  $T_4$ . Je spôsobená viacerými mechanizmami:

- nadprodukciou tyreoliberínu (TRH) v hypotalame,
- nadprodukciou tyreotropného hormónu v adenohipofýze (TSH),
- toxickým adenómom štítnej žľazy,
- zápalom štítnej žľazy,
- ektopickými tumormi produkujúcimi  $T_3$  a  $T_4$ .

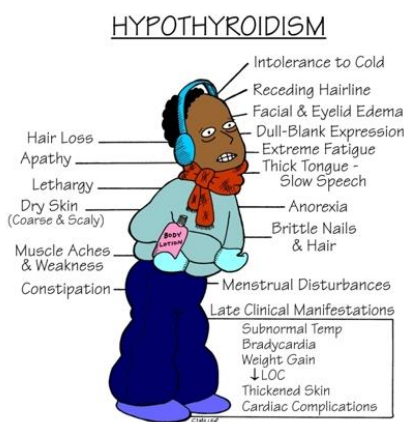
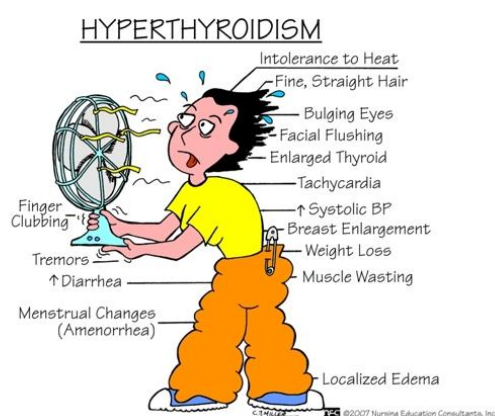
Hyperfunkcia štítnej žľazy (hypertyreóza) je **komplexný patologický proces**. Hlavnými formami tohto ochorenia sú **Gravesova-Basedowova choroba a autonómny toxický adenóm**.

**Gravesova – Basedowova choroba** je hypertyreóza spojená s hyperplastickou strumou. Je vyvolaná protilátkami (long acting thyroid stimulator – LATS, thyroid stimulating immunoglobulin - TSI) viažucimi sa na receptory buniek štítnej žľazy (TSH receptory). Nadprodukcia  $T_3$  a  $T_4$  spolu s rastom žľazy vedú k vzniku **komplexu symptómov a príznakov**, základom ktorých je **zvýšený metabolizmus v tkanivách organizmu**. K nim patria:

- Merseburská triáda – struma, exoftalmus, tachykardia,
- nervozita, emočná labilita, jemný tremor (prsty rúk),
- intolerancia tepla, nadmerné potenie sa,
- dýchavica, smäd, suchosť v ústach,
- porušená funkcia obličiek – zvýšená glomerulárna filtrácia s polyúriou a častejším močením,
- zmeny funkcie GIT-u – achlorhydria, zvýšená motilita s hnačkami,



- zmeny v krvnom systéme – mierna anémia (z dôvodu achlorhydrie alebo účinku protilátky na intrinsic faktor),
- porušenie funkcie srdca – okrem tachykardie je častá aj fibrilácia predsiení, zníženie kontraktility myokardu (je znížená tvorba ATP – kardiomyopatia),
- sú postihnuté kosti a kalciový metabolizmus – osteoporóza,
- je poškodený aj nervový a svalový systém – encefalopatia, svalová slabosť, myopatia,
- sú prítomné kožné zmeny – teplá, vlhká, jemná koža, dlaňový erytém, škvrnité vitiligo, pretibiálny edém,
- očné zmeny – neinfiltratívna oftalmopatia (retrakcia viečok a „vydesený“ výraz očí, - infiltratívna oftalmopatia – edém retrahovaných viečok, protrúzia očných bulbov



## Tyreotoxická kríza

Vzniká ako následok náhleho a masívneho uvoľnenia tyreoidálnych hormónov zo štítnej žľazy alebo ich náhle uvoľnenie z väzby na bielkovinové nosiče v krvi. Prejaví sa výrazným zvýšením intenzity metabolizmu a väčšiny z vyššie uvedených prejavov hypertyreózy. Tachykardia môže dosiahnuť hodnotu až 150/min, pacient je nepokojný s možnosťou vzniku delirantného stavu, má zvýšenú teplotu, bolesti brucha, nauzeu, zvracanie, hnačky (môžu byť príčinou dehydratácie).

## Hypofunkcia štítnej žľazy

Je charakterizovaná zníženou produkciou hormónov štítnej žľazy na základe

patologického procesu prebiehajúceho v samotnej štítnej žľaze (**primárna hypotyreóza**), na základe zníženej tvorby TSH v adenohypofýze (**sekundárna hypotyreóza**) alebo TRH v hypotalame (**terciálna hypotyreóza**).

**Primárna hypotyreóza** je spôsobená autoimunitnou Hashimotovou tyreoiditídou, nedostatkom jódu (dnes už zriedkavo – jodizácia soli), po strumektómii, zvýšenom prívode strumigénov do organizmu alebo po liečbe rádioaktívnym jódom (pri onkologických procesoch v štítnej žľaze). Vznik sekundárnej a terciálnej formy hypotyreózy je podmienený patologickými procesmi na príslušných úrovniach regulácie činnosti štítnej žľazy.

**Primárna hypotyreóza dospelých** je obyčajne výsledkom aktivity patogenetického reťazca začínajúceho autoimunitnou tyreoiditídou, vyúsťujúceho do subklinickej hypotyreózy a neskôr do manifestnej hypotyreózy. Jej vývoj je obyčajne pomalý, trvá roky až desaťročia.

**Hlavnými prejavmi** primárnej hypotyreózy sú:

- zmeny mentálnych funkcií (zníženie kapacity pamäte, spomalené myslenie, strata záujmu o svoje okolie, zvýšená spavosť), je znížená neuromuskulárna dráždivosť,
- pomalšia a monotónna reč, hrubší a drsný hlas,
- telová teplota je nižšia (až okolo 35<sup>0</sup> C – znižuje sa produkcia tepla), je znížená tolerancia na chlad,
- voskovitá, suchá a cestovitá koža (nažltlá - ukladanie karoténu a myxedém), hyperkeratóza kože, lámavé vlasy a nechty, opuchnuté viečka,
- myxedém - akumulácia glykosaminoglykanov (mukopolysacharidov) v tkanivách organizmu všeobecne, vedie aj k morfológickým zmenám v srdcovom svale (srdce je zväčšené, dilatované), k zmenám jeho funkcie (pokles sily srdcovej kontrakcie, bradykardia, zníženie minútového objemu srdca),
- znižuje sa lipolýza, čo prispieva k zvyšovaniu hmotnosti pacienta, a vzniku hyperlipidémie (zvýšenie celkového cholesterolu, hlavne jeho VLDL a LDL frakcií, zníženie HDL cholesterolu – výsledkom je akcelerácia aterosklerotického procesu –vznik arcus lipoides corneae)
- dýchanie je spomalené a reakcia dýchacieho systému na prirodzené stimulanty – zvýšenie PaCO<sub>2</sub> a zníženie PaO<sub>2</sub>, je znížená,
- funkcia obličiek je znížená – znižuje sa GF, soľ a voda sa retinujú,
- produkcia bielkovín v pečeni sa znižuje a spomaľuje sa odbúravanie steroidných hormónov,
- spomaľuje sa aj črevná peristaltika (vznik zápchy), pacient má prehltacie ťažkosti.



**Arcus lipoides corneae**

### **Patofyziológia prištítných žliaz a metabolizmu kalcia**

Homeostáza kalcia, fosfátov a magnézia v organizme človeka je zabezpečovaná integrovaným a komplexným endokrinným systémom, ktorý pozostáva z troch regulačných častí:

- 1) z prištítnych teliesok tvoriacich parathormón (PTH)
- 2) z parafolikulárnych buniek štítnej žľazy tvoriacich kalcitonín
- 3) a vitamínu D

Tvorba PTH je regulovaná hladinou ionizovaného kalcia, fosfátov a magnézia v plazme. Zníženie hladiny kalcia a magnézia stimuluje tvorbu PTH (a naopak), zvýšenie hladiny fosfátov tiež zvyšuje sekréciu PTH - nie priamo, ale sekundárne v dôsledku zníženia hladiny kalcia v krvi. Existujú aj ďalšie faktory, ktoré stimulujú tvorbu PTH, napr. adrenalín, gastrín, etanol, rastový hormón, kortizol, vitamín A. Naopak, niektoré faktory tvorbu PTH utlmujú, napr. somatostatín,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . PTH sa odbúrava hlavne v pečeni a obličkách, preto najmä pri insuficiencii obličiek sa môže zvýšiť hladina PTH v krvi na nebezpečne vysoké hodnoty. Fyziologické hodnoty sérového kalcia sú: - **ionizované kalcium: 1,12 – 1,45 mmol/l, celkové kalcium: 2,2 – 2,6 mmol/l**

### **Hyperparatyreóza**

Ide o poruchu charakterizovanú **zvýšenou produkciou parathormónu**. Táto môže byť výsledkom hyperfunkcie jedného alebo viacerých prištítnych teliesok (**primárna hyperparatyreóza**), môže sa vyvinúť v dôsledku primárnej hypokalcémie, hypovitaminózy D u pacientov s intestinálnym malabsorbčným syndrómom alebo s chronickou renálnou insuficienciou (**sekundárna hyperparatyreóza**). Prejavom zvýšenej produkcie PTH je vznik **hnedých kostných tumorov** a choroby nazvanej **osteitis fibrosa cystica**, čo sa nazýva aj renálna osteodystrofia alebo von Recklinghausenova choroba. K dôsledkom primárnej hyperparatyreózy

patria:

- **renálny syndróm:** charakterizujú ho močové kamene, renálne kóliky; polyúria, polydipsia – podobá sa na diabetes insipidus (z dôvodu hyperkalciúrie sa znižuje citlivosť tubulárnych buniek na antidiuretický hormón; nefrokalcinóza – ukladanie solí kalcia v obličkách
- **kostný syndróm** – osteitis fibróza cystica sa prejavujúca ako difúzne bolesti kostí, spomalenie rastu (u detí) a vznikom patologických fraktúr.
- **gastrointestinálny syndróm** – funkčný dyspeptický syndróm (zápcha, anorexia, zvracanie) vredová choroba duodéna (hyperkalcémia stimuluje produkciu gastrínu), pankreatitída (premena trypsinogénu na trypsin v pankrease), cholelitiáza (vo vápniku presýtenej žlči vznikajú kryštály vápnikových solí
- **hyperurikemický syndróm** – je dôsledkom zníženia funkcie obličiek, ktorá sa prejaví zvýšením hladiny kyseliny močovej a ukladaním jej solí do synoviálnej membrány a klbovej chrupavky
- **neuromyopatia** – vzniká z dôvodu zvýšenej hladiny kalcia, čo sa prejaví svalovou slabosťou, zvýšenou únavnosťou a zníženou nervovo-svalovou dráždivosťou. Súčasťou tejto poruchy je aj apatia, depresia, vznik parosmie s možnosťou vzniku až psychózy
- **kardiovaskulárne zmeny** – bradykardia, skrátenie QTc-intervalu, zvýšená citlivosť na digitalisové preparáty, artériová hypertenzia

## Hypoparatyreóza

Je to patologický proces spôsobený insuficienciou príštinných teliesok, ktorý sa prejavuje nízkou úrovňou sekrécie PTH na fyziologické stimulačné podnety. Dôsledkom je oslabenie až strata schopnosti organizmu regulovať hladinu kalcia so vznikom hypokalcémie. **Príčinami tohto procesu môžu byť:**

- peroperačné poškodenie alebo odstránenie príštinných teliesok pri chirurgických výkonoch na štítnej žľaze, autoimunitný proces, hypomagnesiémia (vzniká rezistencia periférnych tkanív na PTH)

**K prejavom hypoparatyreózy patria:**

- alopecie, šupinatosť kože, deformity nechtov
- zvýšená neuromuskulárna dráždivosť v dôsledku zníženej hladiny ionizovaného kalcia v krvi (zvyšuje sa senzitivita  $\text{Na}^+$  kanálov, čo predisponuje k zvyšovaniu excitability membrán

svalových a nervových buniek a aj k ľahšiemu vzniku ich depolarizácie). Prejavuje sa parestéziami okolo úst, trpnutím končatín, karmo-pedálnymi spazmami a kŕčmi. Tieto prejavy nazývame **tetaniou**. Hypokalcemická tetania podmienená hypoparatyreózou sa však u dospelých obyčajne nemanifestuje tetanickými záchvatmi, ale organickými, dosť bizarnými prejavmi, napr.:

- pocitom úzkosti a nemotivovanou depresiou,
- migrenóznou bolesťou hlavy,
- parkinsonizmom (z dôvodu kalcifikácie bazálnych ganglií),
- chrapľavou rečou a spazmami laryngu, pocitom „zošnúrovaného hrudníka“ a dusenia sa,
- bolesťami v epigastriu,
- vznikom katarakty,
- predĺžením QTc –intervalu (riziko vzniku závažných dysrytmii).

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

Do ambulancie všeobecného lekára prišla 57-ročná pacientka, ktorá sa sťažovala na zvyšujúcu sa telesnú slabosť počas niekoľkých posledných týždňov. Zistila tiež, že jej rýchlejšie bije srdce, čo pociťovala ako búšenie srdca, mala a stále má hnačku – 3-4 stolice/deň. V posledných dňoch bola sotva schopná vystúpiť po schodoch do svojho bytu alebo prejsť do obchodu. Všimla si, že má opuchnutú/zhrubnutú prednú dolnú časť krku. Viac sa potila ako doteraz, snažila sa zdržovať v chladnejšej časti svojho bytu, pretože jej bolo všade teplo. Posledný mesiac schudla o 5 kg.

Všeobecný lekár pri vyšetrení zistil tieto dáta: telesnú hmotnosť 48kg, nepravidelnú činnosť srdca s frekvenciou 120/min, TK 140/65 mmHg, fibriláciu predsiení (z EKG záznamu). Indikoval set laboratórnych vyšetrení, ktoré ukázali, že: počet krviniek je v norme, sedimentácia je 15/41, sérový cholesterol je 3,2 mmol/l, TSH je 0,001, fT3 je 8 nmol/l, fT4 je 54 nmol/l, sérový albumín je 32g/l. Všeobecný lekár poslal pacientku endokrinológovi. Ten indikoval ďalšie laboratórne vyšetrenia: sonografiu štítnej žľazy, výsledok – difúzne zväčšenie bez prítomnosti uzlíkov alebo fokusov. Imunologické vyšetrenie potvrdilo pozitivitu protilátok proti TSH receptorom.

### Otázky a úlohy

- a) Identifikujte relevantné symptómy a príznaky ochorenia u tejto pacientky.
- b) Aké patomechanizmy sa podieľajú na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov pacienta?
- c) O aký typ poruchy imunity ide u tejto pacientky?
- d) U pacientky môže vzniknúť insuficiencia srdca. Je tento výrok správny? Ak myslíte, že áno, zdôvodnite svoj postoj, ak myslíte, že nie, uveďte prečo.

## Kazuistika 2

Ide o 71-ročnú ženu, ktorá je v niekoľkých posledných rokoch abnormálne spavá. Jej deti si všimli, že jej vypadala periférna časť obočia, a že jej opuchli obe predlaktia, pričom opuchy sú tvrdé. Nedávno, jedno ráno, keď pacientka sa ťažko pozviechala z postele, zavolali z obavy o jej zdravie, rodinného lekára. Ten pri vyšetrení pacientky zistil tieto symptómy a príznaky: TK 80/60 mmHg, pulz na periférnych artériách je hmatný, 46/min, tvrdé opuchy na oboch predlaktiach a predkoleniach – v pretibiálnej oblasti. Bol tiež zistený arcus lipoides corneae. Auskultačne boli srdcové ozvy výrazne oslabené. Štítna žľaza nehmatná a nebolestivá. EKG záznam potvrdil frekvenciu srdca 46/min, s nízkou voltážou QRS komplexov, ale so sínusovým rytmom a pravidelnou činnosťou srdca, bez prejavov akútnej lézie myokardu. TSH je 18 nmol/l, preto bola odobratá krv na vyšetrenie sérových hladín T3 a T4. Sérový cholesterol bol 8,2 mmol/l.

### Otázky a úlohy

- a) Zhrňte podstatné symptómy a príznaky u tejto pacientky.
- b) Aké sú mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov?
- c) O aký typ edému ide u tejto pacientky?
- d) O aké ochorenie u pacientky ide?

## Kazuistika 3 (Autor: Dr. Lier)

Ide o 18-ročnú študentku, ktorá navštívila lekára z dôvodu, že v posledných 6 mesiacoch cítila výrazné ubúdanie sily a energie. Predtým bola veľmi aktívna, často sa stretávala s priateľmi, chodila s nimi na výlety a bola aktívna hráčka futbalu. V súčasnosti sa ráno sotva dokáže zdvihnúť z postele, jej absencia v škole narastá. Sťažuje sa aj na opakované infekcie horných dýchacích ciest a vývodných močových ciest. V minulých mesiacoch bola liečená

viacerými antibiotikami, ale keď ich dobrala, infekcia znova prepukla a musela brať ďalšie. Je deprimovaná, a pociťuje zníženú kvalitu života. Jej lekár je presvedčený, že má chronickú infekciu, ktorá je príčinou jej slabosti ako aj opakovaných infekcií. Pacientka a jej rodina prestali lekárovi dôverovať.

Pacientkin stav sa časom trochu zlepšil a preto mohla odísť dovolenku na Krétu. Tu sa v priebehu 2 týždňov veľmi intenzívne opálila, omnoho intenzívnejšie ako jej priatelia. Farba jej kože bola nielen tmavšia, ale na koži boli viditeľné aj lokálne rozdiely v intenzite hnedej farby. Koža bola tmavšia v kožných zárezoch na dlani a na chodidle nohy, v oblasti kĺbov hornej končatiny a v okolí kolena. Matka si to všimla po jej príchode domov a spomenula si, že jej sestra mala tiež podobné prejavy na koži. Išli opäť k praktickému lekárovi, ktorý pacientku odoslal na vyšetrenie k endokrinológovi. Ešte predtým odobral vzorku krvi a jej vyšetrenie ukázalo nasledujúce hodnoty: Na 119 mmol/l; K 4,7mmol/l; Cl 98mmol/l;  $\text{HCO}_3^-$  23 mmol/l; glukóza 4.1 mmol/l; kreatinin - 103  $\mu\text{mol/l}$ ; osmolalita séra 36 mOsm/l; osmolalita moča 163 mOsm/l, Na v moči < 20 mmol/l, sérový kortizolový test použitý pri tomto vyšetrení neodhalil podstatné zmeny hladiny kortizolu.

Endokrinológ na základe uvedeného vyšetrenia urobil záver, že nejde o poškodenia funkcie nadobličky. Matka však žiadala, aby bol použitý iný test na stanovenie kortizolu v krvi, resp. aby sa test opakoval. Endokrinológ súhlasil hlavne preto, lebo pri ďalšom rozhovore s pacientkou zistil, že brala a berie kontraceptíva, čo by mohlo byť dôvodom pre nepresnosť testu na stanovenie hladiny kortizolu. Výsledok opakovaného vyšetrenia ukázal, že kortizol bol menej ako 0,1 a ACTH bol masívne zvýšený. Testovali aj prítomnosť protilátok v krvi a zistili pozitivitu protilátok anti 21-OH vo výške 1:50/l.

### Otázky a úlohy

- Zapíšte si všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky v priebehu jej choroby vyskytli.
- Aké patomechanizmy sa podieľali na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov?
- Ako by ste vysvetlili extrémne silné zhnednutie kože pacientky po expozícii slnku?
- Ktoré z parametrov laboratórneho vyšetrenia by mohli poukazovať na príčinu pacientkiných zdravotných problémov?
- Aká diagnóza prichádza do úvahy u tejto pacientky?

#### Kazuistika 4

K praktickému lekárovi prišla 56-ročná žena, ktorá sa sťažovala na progredujúcu zvýšenú únavnosť, slabosť a difúzne bolesti kostí. Tieto problémy má už dlhšiu dobu, ale výrazne sa zosilnili v posledných 2 mesiacoch.

Osobná anamnéza: má systémovú hypertenziu, ktorá je však veľmi dobre kontrolovaná a má opakovane renálne kamene.

Fyzikálne vyšetrenie: bez patologického nálezu, laboratórne vyšetrenie: sérové kalcium 4,95 mmol/l

#### Otázky a úlohy:

- Identifikujte symptómy a príznaky, ktoré pacientka má a vysvetlite mechanizmus ich vzniku.
- Aké príčiny môžu viesť k hyperkalcémii?
- Aká diagnóza prichádza do úvahy u tejto pacientky?

#### Kazuistika 5

K praktickému lekárovi prišiel 69-ročný muž so sťažnosťami na zvýšenú únavnosť, nauzeu, slabosť a difúznou bolestivosť kostí. Uviedol, že tieto problémy sa postupne zhoršovali počas posledných 2 mesiacov. Okrem toho uviedol, že v tomto istom čase schudol o 7 kg. Jeho manželka, ktorá s ním prišla dodala, že sa jej zdá čím ďalej, tým viac zmätený.

Osobná anamnéza: trpí systémovou hypertenziou, ktorá je dobre kontrolovaná, má chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP). V minulosti vyfajčil cca 100 balení/á 20 cigariet ročne.

Fyzikálne vyšetrenie: muž vyzerá na pohľad chorý, je vychudnutý. Parametre vitálnych funkcií sú nasledujúce: TK 120/80mmHg, frekvencia srdca 98/min, frekvencia dýchania 16/min s predĺženou fázou expíria a stredne intenzívnymi piskotmi a vrzgotmi. V ľavej bazálnej časti pľúc sú oslabené dýchacie fenomény. Ostatné parametre fyzikálneho vyšetrenia sú bez podstatných zmien.

Laboratórne vyšetrenie: hladina sérového kalcia 5,76 mmol/l.

#### Otázky a úlohy

- Identifikujte a zapíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré pacient má.
- Vysvetlite možné mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.



c) Ako ovplyvňuje hyperkalcémia neuromuskulárnu dráždivosť?

### Kazuistika 6

32-ročná žena v 6. mesiaci tehotenstva prišla na ambulanciu urgentného oddelenia z dôvodu náhleho kŕča pravej ruky, čo ju veľmi znepokojilo. Uvádza, že kŕč vznikol pri skladaní prádla, vznikol náhle, bol veľmi silný a spôsobil skrčenie prstov, trval niekoľko minút a potom spontánne skončil.

Osobná anamnéza: pred 3 rokmi tyreoidektómia z dôvodu nádoru štítnej žľazy. Berie substitučnú terapiu vo forme syntetického tyreoidálneho hormónu a prenatálneho multivitamínu.

Fyzikálne vyšetrenie: pozitívny Chvostekov príznak, pozitívny Trousseauov príznak, ostatné parametre bez podstatných zmien.

Laboratórne vyšetrenie: hladina sérového kalcia 1,25 mmol/l.

### Otázky a úlohy

- Vyhľadajte v texte kazuistiky všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky vyskytujú.
- Objasnite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- Čo mohlo byť príčinou hypokalcémie u tejto pacientky?
- Aká je pravdepodobne hladina ionizovaného kalcia v krvi tejto pacientky?

### Kazuistika 7

Do ambulancie urgentného oddelenia nemocnice prišla 30-ročná žena potom, čo pri parkovaní svojho auta poškodila bočnú stranu vedľa parkujúceho auta. Uviedla, že to nie je prvý raz, čo takto zle riadila svoje auto pri jeho parkovaní. Má pocit, že príčinou týchto havárií môže byť porucha jej zraku, pretože parkujúce auto, vedľa ktorého chce zaparkovať svoje auto zaregistrovala až potom, ako poškodila jeho bočnú stranu. Na otázku, či je zranená odpovedá jednoznačne, že nie, ale sťažuje sa na bolesť hlavy (nie však preto, že by si ju pri uvedenom incidente udrela). Ďalej uviedla, že bolesť hlavy, akú pociťuje dnes, má každý deň už v posledných 3 mesiacoch. Bolesť popisuje ako búšivú s lokalizáciou do oblasti čela, ktorá sa zosilňuje v ležiacej polohe, čo je príčinou, že ju občas prebudí zo spánku.

Osobná anamnéza: doterajšia zdravotná anamnéza sa zdá málo významná, odmieta, že by pila alkohol, je nefajčiarka a neberie žiadne drogy. Spomenula však, že má nepravidelnú menštruáciu, ale odmieta, že by mala nejaké ďalšie zdravotné problémy.

Fyzikálne vyšetrenie: normálne vitálne funkcie, vyšetrenie prsníkov – galaktorea, teraz bez menzes. Neurologické vyšetrenie: bola zistená bitemporálna hemianopsia.

### **Otázky a úlohy**

- a) Identifikujte podstatné symptómy a príznaky u tejto pacientky.
- b) Môžete vysvetliť mechanizmus vzniku týchto symptómov a príznakov?
- c) Môže existovať súvislosť medzi bolesťami hlavy pacientky a jej vodičskými problémami?
- d) Aký patologický proces môže spôsobiť výpadky zorného poľa?

### **Kazuistika 8**

RZP priviezla na ambulanciu urgentného príjmu 60-ročného muža. Podľa vyjadrenia jeho manželky bol až do predchádzajúceho dňa v relatívne dobrom zdravotnom stave až na to, že sa jej zdal trochu zmätený. Nasledujúce ráno nevstal z postele v obvyklom čase, zistila, že stále ešte spí, snažila sa ho zobudiť, ale sa jej to nepodarilo, preto zavolała záchranku.

Osobná anamnéza: je dlhodobý fajčiar cigariet – fajčil 40 balíčkov/20 cigariet/rok.

Fyzikálne vyšetrenie: pacient reaguje na bolestivé podnety, ale nehovorí a nereaguje na príkazy.

Laboratórne vyšetrenie: sérové Na 120 mmol/l, RTG hrudníka: 2 cm okrúhly tieň v pravej polovici pľúc.

### **Otázky a úlohy**

- a) Zapište si všetky symptómy a príznaky, ktoré v texte kazuistiky nájdete.
- b) Aké príčiny a mechanizmy sa mohli podieľať na vzniku pacientových zdravotných problémov?
- c) Na aký patologický proces treba myslieť pri uvedenom náleze na RTG hrudníka?
- d) U pacienta ide o poruchu vedomia – čo by mohlo byť jej príčinou? Vysvetlite účasť konkrétnych patomechanizmov.
- e) Čo rozumiete pod pojmom „paraneoplastický syndróm“?

## 30. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA KRVÍ

Ján Hanáček

Hematologický systém je najdiverzifikovanejší, najadaptabilnejší, najkoordinovanejší a najefektívnejší systém, ktorý príroda vytvorila. Je to systém vybavený servokontrolnými mechanizmami, ktoré mu môžu závidieť aj inžinieri projektu Apollo (Isbister JP & Harmening D, 1988). *Clinical hematology: A problem-oriented approach*. Baltimore: Williams & Wilkins).

Objem krvi v organizme človeka koreluje s jeho hmotnosťou (bez tuku), čo v priemere je 3,6 l u žien a 4,5 l u mužov. Krv má rad dôležitých funkcií:

- transportuje v organizme rôzne substancie: kyslík, oxid uhličitý, živiny, produkty metabolizmu, vitamíny, elektrolyty...
- transportuje a distribuuje v organizme teplo a chlad, signály (napr. hormóny)
- funguje ako nárazníkový a obranný systém
- má koagulačnú aj antikoagulačnú vlastnosť
- podieľa sa na udržiavaní homeostázy v organizme (napr. objem telových tekutín, acidobázická rovnováha- ABR)

Na týchto funkciách sa podieľajú tak formované elementy, ako aj substancie nachádzajúce sa rozpustené v tekutej zložke krvi (v plazme). Erytrocyty (Er) zabezpečujú prenos  $O_2$  a  $CO_2$ , ABR, leukocyty –neutrofilné (Ne) sa podieľajú na nešpecifickej, monocyty (Mo) s lymfocytmi (Ly) na špecifickej imunitnej obrane. Trombocyty (Tr) sú dôležité pre normálnu zrážavosť krvi. Plazmatické proteíny zohrávajú dôležitú úlohu v humorálnej imunitnej obrane, v udržovaní primeraného koloidne-osmotického tlaku krvi, v transporte vo vode nerozpustných látok a ich ochrane pred likvidáciou v krvi prítomnými aktívnymi látkami. Naviazanie hormónov, liečiv a toxínov na plazmatické bielkoviny znižuje intenzitu ich okamžitého pôsobenia a znižuje aj rýchlosť ich eliminácie z organizmu. Rad proteínov sa významne podieľa na zrážaní a fibrinolýze. Odstránením bielkovín z plazmy vzniká sérum.

## Patofyziológia červených krviniek

Poruchy Er môžu byť kvantitatívneho aj kvalitatívneho charakteru. Najvýznamnejšími z nich sú **anémie a polycytémie**.

### Anémie

**Anémie sú patologické procesy, ktoré sú charakterizované znížením počtu Er, znížením množstva hemoglobínu v nich (Hb) a znížením hematokritu (Hk) v jednotke objemu krvi pod referenčné hodnoty pri normálnom celkovom objeme krvi.**

Existujú rôzne príčiny a rôzne mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku anémií. Na základe etiopatogenetických kritérií rozlišujeme anémie:

**a) spôsobené zvýšenými stratami Er**

**b) spôsobené zníženou produkciou normálnych Er alebo produkciou defektných Er**

Do **prvej skupiny** patria anémie spôsobené: **krvácaním** (akútnym a intenzívnym alebo chronickým a slabým), **hemolýzou** (spôsobenou defektnými Er, noxami prítomnými v krvi).

Do **druhej skupiny** sa zaraďujú anémie vyskytujúce sa pri diseminovaných malígnych procesoch (napr. leukémiách), pri závažných nemalígnych chronických chorobách zápalového aj nezápalového pôvodu, pri hypovitamínózach (B<sub>12</sub>, kyselina listová, vitamín C), pri nedostatku železa a pri zlyhaní funkcie kostnej drene.

Na vzniku anémií v oboch skupinách sa môžu podieľať aj genetické faktory. Typ vzniknutej anémie závisí od toho, v ktorej fáze vývoja Er hematofilná noxa pôsobí. Ak pôsobí na pluripotentnú hemopoetickú kmeňovú bunku a spôsobí v nej defekt diferenciácie, potom je výsledkom **panmyelopatia** (porucha tvorby všetkých druhov krvných elementov). Noxa môže pôsobiť na neskoršie vývojové štádiá krvných elementov, napr. na prekursorovú bunku červenej rady (napr. vírusy, protilátky proti erytropoetínu alebo proti membránovým proteínom) a jej výsledkom je **izolovaná aplastická anémia**. Erytrocytová prekursorová bunka sa nemôže ďalej vyvíjať ak chýba erytropoetin, čo sa môže vyskytnúť napr. pri závažnom poškodení obličiek – vznikne **renálna anémia**. Proeryteroblast je vývojovým štádiom Er nasledujúcim po prekursorovej bunke červenej rady. Na tejto úrovni sa môže negatívne prejaviť génový defekt a nedostatok dôležitých vitamínov (B<sub>12</sub>, kys. listová), čo vedie k vzniku **megaloblastickej anémii**. V prípade, že vývoj v tomto štádiu prebehol normálne, mení sa proerytroblast na erytroblast s tvorbou hemu a globínu. Ak chýbajú pre tvorbu zložiek Hb súčasti, teda je

nedostatok železa, je defekt v syntéze globínu alebo hemu, potom vzniká **mikrocytárna hypochrómna anémia**. Aj po uvoľnení zreých Er z kostnej drene do krvi môže dôjsť k vzniku ich deficitu z dôvodu, že je chyba v ich stavbe/štruktúre, alebo sa dostanú do prostredia, ktoré je pre ne nepriaznivé. Obe situácie skracujú dobu „prežívania“ Er. Výsledkom sú **hemolytické anémie**. Delíme ich na **korpuskulárne** – príčina predčasného zániku Er je v Er samotných (napr. v ich stavbe), a **nekorpuskulárne** - príčinou ich skráteného „života“ sa nachádza mimo Er (mechanické, imunologické, toxické faktory). Hemolytické anémie sú sprevádzané zvýšenou tvorbou a koncentráciou erytropoetínu v krvi, čo vedie ku kompenzačnej stimulácii tvorby Er. K významným a/alebo častým druhom anémií patria: **anémie z nedostatku železa, perniciózna anémia, aplastické anémie, kosáčkovitá anémia, posthemoragická anémia, hemolytické anémie, anémie pri chronických chorobách, talasémie**.

### 1) Anémie z nedostatku železa

Železo prítomné v organizme je viazané hlavne v Hb (2/3), zostávajúca 1/3 tvorí zásobné železo (ferritin, hemosiderin) a železo v myoglobíne a v enzýmoch. Za fyziologických podmienok je príjem Fe do organizmu a jeho straty z organizmu vyrovnané. Hlavným zdrojom **príjmu železa je potrava**, z ktorej sa resorbuje 3 -15% železa, pri nedostatku Fe v organizme až 25%. Najľahšie sa resorbuje železo **vo forme hemovej (hem-Fe<sup>2+</sup>)**, ktoré je obsiahnuté v červenom mäse a rybách. Po oddelení hemu sa Fe<sup>2+</sup> vstrebe do krvi alebo zostane v bunkách sliznice čreva vo forme ferritinu – Fe<sup>3+</sup>. Táto forma Fe sa vráti do lumenu čreva v odlúpených črevných epitelových bunkách. **Nehemové železo** obsiahnuté v rastlinnej potrave je absorbované sliznicou čreva len v Fe<sup>3+</sup> forme symportom s H<sup>+</sup> nosičom. Je zrejmé, že pre tento prenos je podstatné nízke pH chýmu. Fe<sup>3+</sup> musí byť na povrchu sliznice redukované na Fe<sup>2+</sup>, aby mohlo byť absorbované. Resorbovanie Fe zo sliznice čreva do krvi vyžaduje oxidáciu Fe<sup>2+</sup> na Fe<sup>3+</sup>. V krvi Fe reaguje s apotransferrínom na transferrin, ktorým sa transportuje do kostnej drene, kde sa transferrin naviaže na transferrinové receptory erytroblastov a uvoľní z väzby železo. To sa následne naviaže na hem v Er. Zásobnými formami železa sú ferritin (rýchly zdroj) a hemosiderin. Železo je v organizme recyklované z malformovaných erytroblastov po ich hemolýze ako aj zo zaniknutých Er.

K hlavným príčinám anémií z nedostatku železa patria:

- straty krvi z GIT-u , pri zvýšenej intenzite menštruácie,

- zníženie efektivity recyklácie železa – napr. pri chronických infekciách (vplyvom zápalových cytokínov IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) sa znižuje opätovné použitie železa pohlteneho makrofágmi,
- nízky príjem železa potravou,
- zníženie absorpcie železa z dôvodu achlorhydrie a malsabsorpcie (z dôvodu patologických procesov lokalizovaných v hornej časti tenkého čreva) alebo z dôvodu väzby železa na fytáty, cereálie, zeleninu, kyselinu tanínovú (čaje) a oxaláty,
- zvýšenie spotreby železa, napr. pri raste dieťaťa, v tehotenstve a dojčení.

Zaujímavý je v tejto súvislosti vzťah medzi tanínmi obsiahnutými v čajoch a resorpciou železa z čreva. Resorpcia železa obsiahnutého v rastlinnej potrave je tanínmi výrazne znížená, napr. 1 šálka čaju zníži resorpciu železa prítomného v rastlinnej potrave o 30-60%, ale neovplyvní resorpciu hemového železa. Na tento efekt by si mali dať pozor hlavne vegetariáni (vegáni), pretože kombinácia pitia čajov s požívaním rastlinnej potravy môže vyústiť do vzniku anémie z nedostatku Fe. Anémia z nedostatku železa je **mikrocytárna a hypochrómna**.

## 2) Megaloblastické anémie

Do tejto skupiny patrí, okrem iných, aj **perniciózna anémia**. Základnou poruchou, ktorá vedie k vzniku anémií tohto typu, je nedostatočný príjem alebo porušený metabolizmus **kyseliny listovej** (vitamín B<sub>9</sub>) alebo **kobalamínu** (vitamín B<sub>12</sub>). Výsledkom je obmedzenie syntézy DNA a tým spomalenie bunkového cyklu krvných buniek (ale nielen tohto typu buniek). Vývoj jadrovej hmoty erytroblastov sa spomaľuje, kým tvorba Hb v ich plazme pokračuje normálne, čo vedie k vzniku veľkých erytroblastov nazývaných **megaloblasty** a po zániku ich jadrovej hmoty sa do krvi vyplavujú veľké, často ovoidné Er – **megalocyty** (veľkosť > 100fl). Je porušená aj tvorba **granulocytov a megakaryocytov**. Anémia vzniká v dôsledku spomalenej proliferácie Er, ako aj hemolýzou megaloblastov (znížená rezistencia) v kostnej dreni (neefektívna erytropoéza) a predčasným zánikom megalocytov v krvi (predčasná hemolýza). Pre vznik tohto typu anémií sú rizikové najmä tieto populačné skupiny: seniori (> 60 rokov), pacienti s nadmernou konzumáciou liekov na zvládnutie žalúdočných problémov (napr. pálenie záhy), adolescenti s vegetariánskym stravovaním sa, pacienti s chronickými chorobami žalúdka, tenkého čreva a po operáciách na týchto častiach GITu, pacienti s chronickými infekciami a chronickí alkoholici. Nedostatok kyseliny listovej pre tvorbu Er môže vzniknúť v dôsledku **nízkeho príjmu folátu** (likviduje sa aj dlhotrvajúcim varením produktov, ktoré ju obsahujú - fazuľa a ďalšie strukoviny,

listová zelenina, hydina, bravčové mäso, kôrovce a pečienka), nízkej konzumácie citrusových plodoch a džúsov, pšeničných otrúb a celozrnných výrobkov. Folát sa ukladá v pečeni ako zásobná látka a jeho nedostatočný príjem sa preto neprejaví ihneď po vzniku nutričného deficitu, ale až po 2-4 mesiacoch. Iným dôvodom jeho deficitu môžu byť **zvýšené nároky** organizmu na jeho dodávku (tehotenstvo) alebo **malabsorpcia** spôsobená dysfunkciou tenkého čreva alebo terapeutickým podávaním metotrexátu a **nedostatkom vitamínu B<sub>12</sub>**.

Príčinami nedostatku **kobalamínu** sú hlavne: **nedostatočný príjem** (napr. pri prísne vegetariánskej strave, pri chýbaní **intrinsic faktora** z dôvodu poškodenia sliznice žalúdka (atrofická gastritída), zníženie dostupnosti kobalamínu v čreve z dôvodu **bakteriálnej alebo parazitárnej črevnej infekcie, poškodenia alebo absencie terminálneho ilea**. Vzhľadom na jeho značné zásoby v organizme (za fyziologických podmienok) sa prejavy jeho deficiencie vyvinú až po rokoch blokovania jeho prívodu do organizmu. Výsledkom je **megaloblastický typ anémie**.

### 3) Aplastické anémie

Tento typ anémií je spôsobený **neschopnosťou kostnej drene tvoriť dostatočný počet nových Er**. Dôležitú rolu pri vzniku tejto poruchy hrá viacero faktorov, ktoré majú potenciál **poškodiť kmeňové krvné bunky** kostnej drene – zdroja Er, Le a Tr. Výsledkom je teda nielen anémia, ale aj leukopénia a trombocytopénia. Kostná dreň môže byť pri tejto poruche podľa stupňa jej poškodenia **hypoplastická** (obsahuje len malé množstvo krvných buniek) alebo **aplastická** (kostná dreň je „prázdna“ – neobsahuje žiadne krvné elementy).

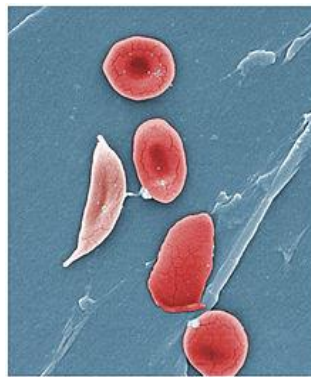
Pri vzniku aplastickej anémie sa predpokladá patogenetický mechanizmus pozostávajúci z nasledujúcich krokov:

- a) geneticky podmienená zmena kostnej drene,
- b) hypoproliférácia hemopoetických buniek,
- c) vznik imunitnej reakcie proti zmeneným bunkám.

Aplastická anémia môže byť dôsledkom priameho toxického vplyvu žiarenia, chemoterapie, niektorých špecifických chemických látok (napr. benzén) a intermediálnych metabolitov niektorých liečiv na kostnú dreň. Imunitná reakcia proti hemopoetickým bunkám sa vyvíja napr. po transfúzii nevhodnej krvi, eozinofilnej fascitíde, pri niektorých druhoch hepatitíd, v tehotenstve, ale môže vzniknúť aj bez známej príčiny (idiopatická forma).

#### 4) Kosáčikovitá anémia (KA)

Ide o chorobu, ktorá má **hematogennú** a **vazookluzívnu formu**. Hlavnou poruchou pri KA je tvorba abnormálneho Hb – **HbS**. Tento má iné vlastnosti ako normálny Hb, napr. HbS polymerizuje pri nízkom parciálnom tlaku  $O_2$ , čo spôsobuje zmenu tvaru Er – mení sa na tvar kosáka (pozri obrázok). HbS spôsobuje aj zmenu funkcie membrány Er, ktorá sa prejavuje znížením elasticity Er, čo vedie k sťaženiu prechodu takýchto Er kapilárami až k blokovaniu kapilárneho riečiska. Tieto Er sú tiež „krehkejšie“, čo vedie k skráteniu ich „života“ z dôvodu hemolýzy už po 15- 20 dňoch ich existencie. Výsledkom obturácie kapilárnej siete neflexibilnými Er je tkanivová ischémia a následné poškodenie tkanív sprevádzané bolesťou a orgánovými zmenami (napr. autosplenektómiou). Výsledkom je hemolytická anémia.



**Obr. 1 Kosáčikovitá anémia – typická zmena tvaru Er.**

#### 5) Posthemoragické anémie (PHA)

Ich príčinami sú rôzne druhy krvácania. Môže to byť **akútne krvácanie** (vonkajšie alebo vnútorné) obyčajne s veľkou stratou objemu krvi. Takáto strata krvi sa môže primárne prejavovať ako hypovolémia až hypovolemický šok. Anémia – obyčajne **normocytárna a normochrómna** – sa vyvíja až s odstupom času od skončenia straty krvi a to vtedy, ak táto strata nebola adekvátne nahradená. Anémia vzniká ako dôsledok aktivácie kompenzačných mechanizmov organizmu vyvolaných stratou krvi. Prvým z nich je nahrádzanie strateného intravaskulárneho objemu krvou z krvných rezervoárov, tekutinou z intersticiálneho priestoru a vodou zadržívanou obličkami, čo vedie k dilúcii krvi – **dilučná anémia**. Ďalším kompenzačným mechanizmom je nahrádzanie počtu Er ich zvýšenou tvorbou v kostnej dreni (počas 4-6 týždňov). Tieto krvinky však môžu obsahovať menej Hb - sú hypochrómne a môžu byť aj



menšie – mikrocyty a môžu byť aj „mladé“ – retikulocyty: vzniká **mikrocytárna, hypochrómna anémia**. Úplná náhrada stratenej krvi a úprava akútnej PHA trvá 6 až 8 týždňov – ako posledná sa upravuje hodnota hemoglobínu, pretože jeho „výroba“ trvá z uvedených procesov najdlhšie. Pri **chronickom krvácaní** s malými opakovanými stratami krvi (okultné krvácanie napr. z GIT-u) sa vyvíja skôr **anémia z nedostatku železa** ako posthemoragická anémia.

## 6) Hemolytické anémie (HA)

Ich charakteristickým rysom je **predčasná deštrukcia Er**, pričom erytropoéza nemusí byť narušená. Výsledkom je **zníženie počtu Er a zníženie množstva Hb**. Erytropoéza môže byť výrazne akcelerovaná, ale ani to nemusí stačiť na adekvátne nahradenie Er stratených hemolýzou. HA delíme na **získané a vrodené**. K **príčinám získaných HA** patria:

- infekcie – baktériové (klostrídie, salmonella typhy ...), protozoálne (malária, toxoplazmóza)
- systémové choroby, napr. lupus erythematosus
- niektoré liečivá, toxíny
- ochorenia pečene a obličiek
- abnormálne imunitné reakcie, napr. post-transfúzne reakcie, hemolytická choroba novorodencov, autoimunitná hemolytická anémia.

**Vrodené hemolytické anémie** môžu mať rad príčin. Základnou je tvorba **abnormálnych Er** – defekty membrány, chýbanie niektorých metabolických enzýmov, porucha syntézy globínu a iné. Napr. deficit enzýmu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, ktorý zabezpečuje oxygenujúcu stabilitu Hb, je najčastejšou vrodenou erytrocytovou enzymopatiou prenášanou cca 400 miliónmi nosičov a vedie k hemolýze. Hemolýza vzniká intravaskulárne alebo v lymfoidnom tkanive.

K základným patomechanizmom vzniku HA patria:

**a) Autoimunitný mechanizmus** – HA vyvolané chladovými a tepelnými protilátkami, HA vyvolané liečivami. Napr. k HA vyvolaným tepelnými protilátkami patria anémie vznikajúce pri chronickej lymfatickej leukémii, tumoroch lymfoidného tkaniva, systémovom lupus erythematosus. HA vyvolané chladovými protilátkami sa vyskytujú ako komplikácia pri infekčnej mononukleóze, pri pľúcnej infekcii vyvolanej mykoplazmou pneumónie.

**b) Iné druhy patomechanizmov** – napr. fyzikálna deštrukcia Er (trauma, umelé srdcové chlopne), teplo a žiarenie (termálna hemolýza, hemolýza spôsobená žiarením), hypofosfatémia.

## 7) Anémie pri chronických chorobách

Vyskytujú sa pri závažných chronických infekčných aj neinfekčných chorobách, ich primárnou príčinou je znížená tvorba Er a anémia je **obyčajne normochrómna a normocytárna**, ale 30 – 50% pacientov môže mať Er hypochrómne a zmenšené (mikrocyty). Na vývoji tejto formy anémie sa podieľajú tri mechanizmy – zlyhávanie erytropoézy, porušený metabolizmus železa a skrátenie „života“ Er.

## 8) Talasémie

Je to skupina geneticky podmienených anémií patriacich do skupiny hemoglobinopatií. Ide o poruchu tvorby globínových reťazcov ( $\alpha$  alebo  $\beta$ ), čo sa prejavuje zmenou vlastností Hb, poškodením membrány Er a hemolýzou. Vzniká **hypochrómna mikrocytárna anémia a hemosideróza**. Hemosideróza poškodzuje myokard, pečeň,  $\beta$ -bunky pankreasu, slezinu a lymfatické uzliny. Talasémia sa prejavuje anemickým syndrómom (slabosť, dýchavica, bledosť kože a slizníc, závrate), zväčšenou slezinou a niekedy aj žltackou.

## Patofyziológia bielych krviniek

Biele krvinky (leukocyty – Le) sú súčasťou imunitného systému a ich funkciou je pomáhať organizmu „bojovať“ proti infekcii. Jedna biela krvinka pripadá na 600 – 700 červených krviniek. Približne 70% Le sú polymorfonukleáry a 30% mononukleáry. V  $1\text{ mm}^3$  je 5 – 9.000 Le. Delíme ich na 5 podtypov: bazofily, eozinofily, lymfocyty, monocyty a neutrofily. Ich patologické zmeny majú tri základné formy:

- zvýšenie počtu
- zníženie počtu
- zmena štruktúry a funkcie

Kombinácie uvedených foriem sú časté. K základným poruchám patria:

**Agranulocytóza** – zníženie počtu granulocytov (neutrofilov, bazofilov, eozinofilov) v krvi, ktoré môže byť spôsobené ich zvýšenými stratami ako aj zníženou tvorbou v kostnej dreni. Pri ich znížení (hlavne neutrofilov) na hodnoty  $2.000 - 500/\text{mm}^3$  dochádza k zníženiu obranyschopnosti proti baktériovým infekciám. Výsledkom môže byť až neutropenná sepsa.

**Leukopénia** – ide o zníženie počtu Le v krvi pod hodnotu  $5.000/\text{mm}^3$ , ktoré je spojené so zvýšením rizika vzniku bakteriálnych a hubových infekcií. Je spôsobená viacerými faktormi, napr. predchádzajúcou infekciou, chemo- alebo rádioterapiou, ako aj niektorými antibiotikami.

**Infekčná mononukleóza** – ochorenie známe ako „žľazová horúčka“, prenášaná napr. bozkávaním sa, vyskytujúce sa najmä u detí a adolescentov. Prejavuje sa lymfocytózou (mononukleáry) so značným počtom tvarovo zmenených lymfocytov, horúčkou, bolesťou hlavy, hrdla, zväčšenými lymfatickými uzlinami, stratou chuti do jedla a celkovou slabosťou. Občas je toto ochorenie sprevádzané komplikáciami, ako sú ruptúra sleziny, pečene, vznikom hemolytickej anémie.

**Myelodysplastický syndróm** – ide o hematologickú poruchu prejavujúcu sa neefektívnou produkciou (dyspláziou) myeloidných buniek v kostnej dreni. Za jej príčinu sa považuje mutácia pluripotentnej kmeňovej krvnej bunky. Definitívna identifikácia mutačného faktora zatiaľ nebola vykonaná. Výsledkom poruchy (podľa typu) môže byť anémia, trombocytopénia a/alebo akútna myeloidná leukémia.

**Myeloproliferatívne ochorenia** – je to skupina porúch hematopoézy charakterizovaných transformáciou kmeňovej hematopoetickej bunky, ktorá sa manifestuje nekontrolovanou proliferáciou a porušenou diferenciáciou erytrocytového, granulocytového a megakaryocytového radu. Výsledkom je vznik metaplázie a myelofibrózy. Transformácia normálnej hematopoetickej kmeňovej bunky na leukemickú vyžaduje uskutočnenie dvoch mutácií – mutáciu génu pre receptorovú tyrozínkinázu (vedie k zvýšeniu proliferačnej schopnosti) a mutáciu génov pre hematopoetické transkripčné faktory (vznik diferenciačného bloku). Kombináciou oboch porúch vzniká napr. akútna myeloidná leukémia. Do tejto skupiny patria ochorenia ako sú: chronické leukémie – myeloidná, granulocytová, eozinofilná, ďalej myelofibróza, pravá polycytémia, primárna trombocytémia.

**Myelofibróza** – je to klonálna neoplastická porucha hematopoézy a je súčasťou myeloproliferatívnych porúch. Abnormálny klon hematopoetických buniek (zvlášť megakaryocytov) produkuje cytokíny, napr. fibroblastový rastový faktor, čo vedie k nahradeniu hematopoetického tkaniva kostnej drene kolagénovou fibrózou s následnou stratou schopnosti kostnej drene tvoriť krvné bunky - vzniká pancytopénia. Objavuje sa extramedulárna tvorba krviniek v pečeni a slezine, čo sa prejavuje hepato – a splenomegáliou.

**Leukocytóza** – je to názov pre zvýšený počet Le v krvi a patrí k najčastejším zmenám krvného obrazu, je to však len laboratórny nález, nie choroba. Príčiny môžu byť infekčného aj neinfekčného pôvodu. Podľa druhu vyvolávajúcej noxy môže ísť o zvýšenie počtu jednotlivých druhov Le, teda o neutrofiliiu (najčastejšia forma), eoszinofiliiu, bazofiliiu, monocytózu a lymfocytózu. Infekčné príčiny leukocytóz sú všeobecne známe, menej známe sú príčiny neinfekčných leukocytóz. K nim patria napr. intenzívna fyzická záťaž, krčové stavy ako je epilepsia, emočný stres, tehotenstvo a pôrod, anestézia, podanie adrenalínu. Pri intenzívnej stimulácii kostnej drene zápalovými mediátormi dochádza k neutrofilnej leukocytóze s „posunom doľava“, čo znamená zvýšenie % mladých foriem Le v krvi. Opačná situácia vznikne pri supresii funkcie kostnej drene, teda „posun doprava“, čo znamená výraznú prevahu „starých“ a zníženie % „mladých“ Le. Je to napr. pri pernicióznej anémii alebo pri chorobe z ožiarenia.

Zdravá kostná dreň môže zareagovať na extrémne intenzívny stres, traumy alebo infekciu tvorbou veľkého množstva Le –  $25 - 30 \times 10^9 / l$ , čo nazývame **leukemoidnou reakciou**. Zmena v krvnom obraze sa v tomto prípade podobá leukémii (preto ten názov), ale od nej sa líši tým, že v krvnom obraze nie sú nezrelé Le, resp. zrelé, ale dysfunkčné Le.

Zmenený môže byť nielen počet, ale aj funkcia Le. K poruchám funkcie neutrofilov patria:

- porucha ich migrácie a chemotaxie – vzniká sy. „lenivých“ Le prejavujúci sa oneskorenou inváziou Le do oblasti poškodeného tkaniva,
- porucha fagocytózy a likvidácie mikróbov – je podmienená napr. deficitom myeloperoxidázy v neutrofiloch a prejavuje sa chronickou granulomatózou.

## Poruchy hemostázy

Hemostatický systém chráni organizmus pred nadmernou stratou krvi formou vonkajšieho a vnútorného krvácania. Pozostáva : - z plazmatických faktorov, trombocytov a cievnej steny. Ich interakcia zabezpečí zatvorenie trhliny v cievnej stene tak, že najskôr vznikne v mieste poškodenia „biely trombus“ z krvných doštičiek a následne plazmatický koagulačný systém vytvorí fibrínovú sieť (červený trombus), ktorá primárny trombus stabilizuje. Tento systém má aj „brzdy“ - inhibičné mechanizmy, ktoré zabránia vzniku neadekvátne silnej koagulačnej reakcie. Teda, u zdravého človeka existuje rovnováha medzi faktormi koagulačnými a antikoagulačnými. Likvidáciu nadbytočných zrazenín zabezpečuje v krvi fibrinolytický systém.

Funkcia tohto systému môže byť porušená vplyvom vnútorných a/alebo vonkajších nox. Prejaví sa **sklonom ku krvácaniu alebo k vzniku trombózy**.

Príčinou vzniku krvácajúcich procesov (hemoragickej diatézy) môžu byť tieto mechanizmy:

- a) porucha koagulačného systému
- b) porucha fibrinolytického systému
- c) zníženie počtu a/alebo funkcie trombocytov
- d) defekty cievnej steny

Procesy uvedené pod bodmi a) a b) vedú k vzniku veľkého krvácania do mäkkých tkanív a kĺbov (vznik hematómov a hemartrosu), kým poruchy prezentované bodmi c) a d) sa manifestujú malým krvácaním - bodkové krvácanie (petéchie).

**Plazmatické hemoragické diatézy** (body a, b) môžu mať hereditárnu provenienciu. Z týchto sú najznámejšie hemofílie a z nich najmä hemofília A, ktorá je spôsobená deficienciou koagulačného faktora VIII. Vznik získaných koagulopatií (body a, b) súvisí so zníženou tvorbou koagulačných faktorov, s ich inhibíciou napr. heparínom, so vznikom protilátok proti koagulačným faktorom, napr. proti faktoru VIII alebo s vysokou spotrebou týchto faktorov (konzumpčná koagulopatia – napr. pri septickom šoku). Častou príčinou získaných koagulopatií sú závažné ochorenia pečene ako aj nedostatkom vitamínu K, resp. jeho inhibícia.

**Hemoragické diatézy trombocytárneho pôvodu** vznikajú pri trombocytopéniách alebo trombocytopatiách. Tieto môžu byť vrodené aj získané. Získané sú častejšie a ich príčinou môžu byť také procesy ako je aplastická kostná dreň, nedostatok kobalamínu a fosfátov, ich zvýšené odbúravanie (napr. vo zväčšenej slezine – hypersplenizmus). Keď klesne počet Tr pod  $20 \times 10^3$  / $\mu$ l krvi hrozí vznik krvácania. Existuje rad ďalších príčin, ktoré môžu spôsobiť pokles počtu alebo zníženie kvality Tr. Z nich treba spomenúť aspoň kyselinu acetylosalicylovú, ktorá zabraňuje agregácii trombocytov a používa sa ako prevencia proti vzniku trombov v artériovom systéme organizmu.

**Hemoragické diatézy vaskulárneho pôvodu** vznikajú pri defektoch cievneho endotelu, pri ktorých je znížená tvorba (alebo tvorba úplne absentuje) von Willebrandovho faktora. Tento je nosičom koagulačného faktora VIII, teda výsledkom je zvýšený sklon ku krvácaniu spôsobený nedostatkom účinku uvedeného faktora. Existuje aj rad ďalších porúch kvality cievnej steny (napr. spojivového tkaniva), čo oslabuje cievnu stenu a výsledkom je krvácanie do kože a slizníc, napr. pri nedostatku vitamínu C, pri imunitných reakciách v cievnej stene.

## KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

Ide o 52 ročného muža, ktorý sa sťažuje na bolesť v prekordiu, dýchavicu pri výstupe po schodoch a nauzeu. Pacient je depresívny a trápí ho častý kašeľ. Lekár pri obhliadke pacienta zistil ikterické sfarbenie kože a sklér, ataxickú chôdzu, dysdiadochokinézu a pozitívny Babinského príznak. Ďalej zistil masívne podkožné krvácanie v oblasti ľavého bedrového kĺba.

Laboratórne výsledky:

Chýba HCL v žalúdočkovej šťave nalačno ako aj po pentagastrínovom teste. Hematologické vyšetrenie ukázalo prítomnosť veľkých Er v periférnej krvi - mnohé z nich sú s jadrami. Počet Er  $1,4 \times 10^{12}$  /l, hematokrit 0,21, Hb 4 mmol/l (norma pre muža 8,6 – 11,2 mmol/l). Čas krvácania bol 90 min a počet krvných doštičiek bol  $50 \times 10^9$  /l. Koncentrácia vitamínu B<sub>12</sub> v sére bola 90ng/l. Celkový bilirubín bol 18mg/l (zvýšenie hlavne nekonjugovanej formy). Bola zistená aj znížená produkcia intrinsic faktora z parietálnych buniek žalúdočkovej sliznice (použitý špeciálny test s rádioaktívnym B<sub>12</sub>).

### Otázky a úlohy

- Identifikujte jednotlivé symptómy a príznaky v prezentovanej kazuistike.
- Vysvetlite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- Predpokladáte, že budú zmeny v bielom krvnom obraze tohto pacienta? Ak áno, tak aké? Ak nie, tak prečo?
- Predpokladáte, že budú u tohto pacienta aktivované nejaké kompenzačné mechanizmy? Ak áno, tak ktoré? Ak nie, tak prečo?
- O aké ochorenie pravdepodobne ide u tohto pacienta?

### Kazuistika 2

Do internej kliniky bol prijatý 65-ročný pacient, ktorý bol doteraz zdravý a v dobrej kondícii. Teraz sa sťažuje na výraznú slabosť, ktorá sa u neho postupne zosilňovala v posledných 3 mesiacoch. Pri pokračujúcom rozhovore sa ukázalo, že pacient pociťuje výraznú difúznú slabosť a má dýchacie ťažkosti (nemôže chytiť dych) už pri výstupe po schodoch z

prízemia na 1. podlažie. Tieto ťažkosti sa postupne v priebehu času stávali stále intenzívnejšími. Pacient neuvádza žiadne iné zdravotné ťažkosti a prvotná obhliadka organizmu bola bez patologického nálezu.

Fyzikálne vyšetrenie: koža je bledá, vitálne funkcie sú v norme, vyšetrenie per rectum – tmavohnedá stolica, test na okultné krvácanie z GIT-u bol pozitívny, laboratórne vyšetrenie: krv – znížený počet Er

### Otázky a úlohy

- Identifikujte všetky relevantné symptómy a príznaky pacienta.
- Aké mechanizmy sa na ich vzniku podieľajú?
- O aký druh anémie ide u tohto pacienta a čo je jej pravdepodobnou príčinou?
- Aké zmeny krvného obrazu možno zistiť u tohto pacienta pri mikroskopickom vyšetrení krvného náteru z periférnej krvi?
- Aké ďalšie vyšetrenia by bolo treba urobiť na potvrdenie a spresnenie diagnózy?
- Vysvetlite patomechanizmy podieľajúce sa na vzniku pacientovej zvýšenej únavnosti, celkovej slabosti, bledosti, dýchavice?
- Aké ďalšie symptómy a príznaky by pacient s týmto typom anémie mohol mať?

### Kazuistika 3

Do ambulancie urgentného príjmu priviedla matka 20-ročnú dcéru s anamnézou 2 týždne trvajúcimi zdravotnými problémami – únavou, krvácaním z ďasien a veľmi silným menštruačným krvácaním.

Fyzikálne vyšetrenie: bledá koža a spojivky, zväčšená slezina, petéchie na dolných končatinách.

Laboratórne vyšetrenie krvi: leukocyty  $178.000/\text{mm}^3$ , Hb 78 g/l, Tr  $25.000/\text{mm}^3$ , blasty - 30% bielych krviniek.

### Otázky a úlohy

- Identifikujte všetky symptómy a príznaky tejto pacientky
- Aké mechanizmy sa podieľajú na vzniku uvedených symptómov a príznakov ?
- Aké príčiny môžu byť zodpovedné za uvedené problémy pacientky?
- Aká je pravdepodobná diagnóza?

- e) Ktoré ďalšie symptómy a príznaky by sa u tejto pacientky mohli vyvinúť?
- f) Ktoré ďalšie vyšetrenia bude potrebné urobiť pre potvrdenie diagnózy?

#### **Kazuistika 4**

Matka priviezla 6-ročného syna do nemocnice na ambulanciu urgentného príjmu pre deti z dôvodu 3 dni trvajúcej všeobecnej nevoľnosti a horúčky okolo 38,5<sup>0</sup>C. Chlapec nemá žiadne lokalizované problémy.

Osobná anamnéza: opakované febrilné stavy. Podľa jeho matky je chlapec chorý prakticky každý mesiac.

Fyzikálne vyšetrenie: sú prítomné prejavy cervikálnej lymfadenopatie, na sliznici úst sú viditeľné ulcerácie.

Laboratórne vyšetrenie: vyšetrenie krvi Ne Le je 200/ $\mu$ l

Pacient bol hospitalizovaný. Kultivačné vyšetrenie krvi, moču a mozgovo-miechového moku bolo negatívne. Po 48 hodinách vyšetrenie krvi ukázalo, že počet Ne sa vrátil k norme. Podľa anamnestických údajov sa zdá, že ide o cyklicky sa opakujúci proces.

#### **Otázky a úlohy**

- a) Zhrňte a zapíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré boli u chlapca zistené.
- b) Skúste vysvetliť mechanizmus vzniku jednotlivých symptómov a príznakov pacienta.
- c) Môže ísť u tohto pacienta o cyklickú neutropéniu? Čo je to cyklická neutropénia?
- d) Čo z uvedených prejavov pacienta podporuje uvedenú diagnózu?



## 31. kapitola

### STARNUTIE A TERMINÁLNE STAVY

Jana Plevková

**Starnutie** je nepretržitý biologický proces, ktorý sa začína narodením jedinca. Je jedným zo základných vývinových prejavov života a staroba je len jeho konečnou fázou. Starnutie je súhrn zmien v štruktúre a funkciách organizmu, ktoré podmieňujú jeho zvýšenú zraniteľnosť, pokles schopností a výkonnosti jedinca, a ktoré kulminujú v terminálne štádium a smrť. **Starnutie nie je chorobnou zmenou, ale normálnym biologickým procesom všetkých organizmov.**

Je potrebné poznamenať, že demografické dáta poukazujú na **výrazné starnutie populácie**, ktoré je spôsobené jednak zmenami životného štýlu seniorov, ako aj dostupnou a viac efektívnou liečebno – preventívnou starostlivosťou (prežívanie seniorov je dlhšie), pri súčasne zníženej pôrodnosti. Starnutie je charakterizované niektorými špecifickými črtami – zmena priebehu biochemických procesov, zvýšená morbidita a mortalita, znížená schopnosť reparačných procesov (hojenie rán), zhoršená adaptácia na zmeny a progresívne zoslabovanie fyziologických procesov. Je veľmi zložitá určiť, či zmeny, ktoré nachádzame u seniorov sú spôsobené starnutím, alebo pridruženými patologickými procesmi (chorobami), ktoré vekom pribúdajú. Predpokladáme, že výsledný stav jedinca je kombináciou jednak prirodzeného procesu starnutia, a dôsledkov ochorení, ktoré ho postihujú.

V rámci starnutia populácie sa udáva vek jedinca. Je možné odlíšiť chronologický, biologický, psychologický, ale i sociálny vek človeka. **Chronologický vek** je daný dátumom narodenia. **Biologický vek** vyjadruje fyzický stav človeka. Indikátorom môže byť krvný tlak, vitálna kapacita pľúc, sila zovretia pästi, reakcia na zrakové/ sluchové podnety, ostrosť zraku/ sluchu, cholesterol a iné. **Psychologický vek** vyjadruje čulosť, pohoda človeka. Intenzita angažovanosti do spoločenského života, sociálnych vzťahov vyjadruje **sociálny vek** človeka.

V procese starnutia vieme identifikovať na základe veku niekoľko kategórií, avšak ich ohraničenie nie je presné. V spôsobe aj rýchlosti starnutia sú veľké interindividuálne rozdiely. Pre dynamiku procesov starnutia majú veľký význam faktory genetické, ekologické, nutričné,

sociálne i veľa fyziologických i patologických faktorov závislých od pracovného a životného prostredia.

### Vymedzenie vekových kategórií podľa WHO

Svetová zdravotnícka organizácia stanovuje vekové kategórie nasledovne: stredný vek 45-59 rokov, vyšší vek (presénium) 60 -74 rokov, starecký vek (sénium) 75 – 89 rokov, veľmi vysoký vek (dlhovekosť) – nad 90 rokov. Hoci má starnutie viacero dimenzií -, biologickú, psychologickú i sociologickú, predmetom medicíny je hlavne starostlivosť o zdravotný stav starnúcej populácie. V rámci medicíny sa požiadavkám populácie seniorov vyprofilovala vedná disciplína – **geriatria**, lekársky odbor, ktorý sa zaoberá chorobami starnutia a posudzovaním chorôb staroby, t.j. degeneratívnych zmien, ktoré sprevádzajú starnutie.

### Príčiny starnutia, teórie vysvetľujúce starnutie organizmu

Snaha človeka o udržanie si mladosti a spomalenie procesu starnutia vždy fascinovala vedcov. Výsledkom týchto aktivít je, že v súčasnosti existuje približne 300 teórií, ktoré vysvetľujú starnutie organizmu na základe rozličných mechanizmov. Najjednoduchšou teóriou je teória **opotrebovania orgánov** ich opakovaným používaním. Vo všeobecnosti sa tieto teórie delia na dve skupiny a to:

- 1) Predprogramované (dané geneticky a regulované na základe určitých endogénnych „hodín“.
- 2) Spôsobené poškodením (error theory) a odpoveďou naň, ktorá viac predpokladá vplyvy environmentálne a ich vplyv na organizmus ako celok.

**Genetické teórie** síce hovoria, že každý živočíšny druh má danú dĺžku života avšak na význam **genetickej predipozície** a jej vplyvu na proces starnutia poukazuje **dlhovekosť v niektorých rodinách**, ako aj ochorenie progéria, ktoré zdôrazňuje účasť génov v tomto procese. Tieto teórie starnutia vysvetľujú, že každá bunka má **obmedzený počet mitóz**, ktoré dokáže zopakovať, a potom sa už deliť nebude.

Ďalej teórie starnutia poukazujú na zvýšený výskyt **mutácií niektorých génov s limitovanými možnosťami reparácie DNA**. Mutácie somatických buniek môžu viesť k **zmene povrchových antigénov**, ktorými sa bunky prezentujú okoliu. Zmena povrchových antigénov aktivuje imunitný systém, ktorý iniciuje autoimunitnú odpoveď voči danému tkanivu (klonu buniek) a tak dochádza k deštrukcii príslušného tkaniva – tieto mechanizmy sú základom **imunitnej teórie** vysvetľujúce starnutie. Je dokázané, že v starobe sa zvyšuje množstvo

autoimunitných ochorení. Imunitné teórie vysvetľujú aj nadprodukciiu medzibunkovej hmoty pri súčasnej apoptóze, či nekróze buniek a to vo forme nadprodukcii rastových faktorov ako je bFGF – bázičný fibroblastový rastový faktor.

**Endokrinná teória** hovorí, že proces starnutia je regulovaný prostredníctvom biologických hodín a tie podliehajú hormonálnej kontrole. Molekula, ktorá sa podieľa na tejto regulácii je IGF – 1 (insulin like growth factor 1). **Metabolicko – toxické teórie** vysvetľujú proces starnutia nahromadením molekúl potenciálne toxických pre bunky a to kyslíkové radikály, lipofuscín, vápnik, cholesterol, amyloid a podobne.

### Zmeny v organizme spôsobené starnutím

**Kardiovaskulárny systém** - myokard je postihnutý hypertrofiou a fibrotizáciou kardiomyocytov, dochádza k degeneratívnym zmenám na chlopniach ako fibrotizácia, sklerotizácia a kalcifikácia, postupne dochádza k znižovaniu srdcového výdaja. Periférna cievna rezistencia sa zvyšuje v dôsledky zvýšenej rigidity ciev a progresie aterosklerózy. Typicky dochádza k zvyšovaniu diastolického krvného tlaku.

**V dýchacom systéme** sa vekom znižuje poddajnosť hrudníka a dochádza k redukcii vitálnej kapacity pľúc, pri zvýšení reziduálneho objemu. Nejde pri tom o skutočné zmenšenie objemov a kapacít pľúc, ale o neschopnosť svalov vykonať potrebné úsilné manévry pri spirometrickom testovaní, rovnako hodnota PEF je redukovaná. U seniorov sa znižuje pohotovosť obranných mechanizmov dýchacích ciest a redukcia efektivity mukociliárneho transportu a kašľa vedie k častejším vírusovým/bakteriálnym ochoreniam dýchacieho systému. Zhrubnutie alveolokapilárnej membrány sa môže podieľať na vzniku gradientov kyslíka medzi alveolami a artériovou krvou.

**V uropoetickom systéme** dochádza k poklesu počtu funkčných glomerulov, prietoku krvi obličkou a aj glomerulárnej filtrácie. U žien dochádza často k vzniku stresovej inkontinencie s únikom moču, opakovanými infekciami močovo-pohlavného systému. U mužov je typická benígna hyperplázia prostaty s retenciou moču. **Tráviaci systém** znižuje svoju činnosť, čo sa prejaví vznikom dysfágie, hiátových hernií, divertikulózy hrubého čreva, klesá motilita tráviaceho systému a limitovanej možnosti trávenia a vstrebávania živín. Mnohí seniori majú nedostatočnú výživu (podvýživa). Metabolizmus je spomalený, tiež aj produkcia tepla

v organizme. **V endokrinnom systéme** klesá hladina klesá hladina STH, klesá tolerancia glukózy, dochádza k zmenám produkcie pohlavných hormónov (menopauza a andropauza).

Všeobecne **pohyblivosť seniorov** je znížená pre degeneratívne zmeny kĺbov s limitovanou obnovou kĺbnej chrupavky a kostrových svalov, ktoré atrofujú. Rovnako ubúda aj základná kostná hmota (osteoporóza) čo predisponuje k vzniku patologických fraktúr (po minimálnej traume). **Priečne pruhované svaly atrofujú**, čo sa prejaví v zníženej sile a výdrží a zvýšenej unaviteľnosti pri vykonávaní pohybovej činnosti. **Výška postavy sa znižuje**, ako aj celkový telesný vzhľad starnúceho človeka (zhrbenie postavy). **Koža** atrofuje, vytvárajú sa vrásky pre zníženie podielu elastických vlákien, pre zníženie tvorby melanínu **vlasý šednú** a atrofujú aj vlasové folikuly. Seniori majú často anémiu spôsobenú zníženou resorpciou železa, zvyšuje sa rigidita červených krviniek, skracuje sa ich prežívanie, znižuje sa reaktivita bieleho krvného radu a adhezívne vlastnosti trombocytov, čo predisponuje k trombotickým komplikáciám.

**Centrálny a periférny nervový systém** tiež podliehajú degeneratívnym zmenám, najčastejšie ide o vaskulárny pôvod degenerácie – najčastejšie z dôvodu aterosklerózy mozgových tepien. Atrofia neurónov má za následok zvýšený výskyt neurologických a psychiatrických porúch v staršom veku ako sú napríklad depresie, demencie, poruchy spánku, poruchy krátkodobej pamäti, pri prevahe staropamäti. Typické sú aj **zmeny nálad a správania seniorov** (hašterivosť, plačlivé nálady). V periférnom nervovom systéme sa znižuje rýchlosť vedenia vzruchov. Tiež dochádza aj k oslabeniu **zmyslov**.

## Terminálne stavy

Starnutie organizmu končí biologickou smrťou jedinca, rovnako aj chronické progresívne ochorenia, i akútne patologické procesy nezlučiteľné so životom končia úmrtím jedinca. Smrti jedinca predchádzajú terminálne stavy. Smrťou jedinca a procesom zomierania sa zaoberá vedný odbor **tanatológia**. **Smrť** je definovaná ako ukončenie existencie jedinca ako bio – psycho – sociálnej entity, pričom **zomieranie** je časovo nepresne ohraničený proces vedúci k smrti, jeho posledná fáza sa nazýva **terminálny stav**.

Patologická fyziológia procesov vedúcich k smrti jedinca je ovplyvnená charakterom ochorenia, ktoré vedie k smrti, inak prebieha pri akútnych stavoch (akútny infarkt myokardu, masívna pľúcna embólia, polytrauma a podobne), kedy jedinec umiera zdanlivo „z plného

zdravia“. A inak pri chronických progresívnych ireverzibilných ochoreniach (onkologické choroby, chronická renálna insuficiencia, chronická respiračná insuficiencia, svalové dystrofie a pod). V prípade chronických chorôb, ktoré majú limitované možnosti liečby prechádza pacient nielen somatickými, ale aj psychickými zmenami, ktoré ovplyvňujú priebeh základného ochorenia predovšetkým prostredníctvom **chronickej stresovej reakcie** – dystres. Pacient prechádza fázami **negácie** (popierania skutočnosti, že trpí závažnou nevyliciteľnou chorobou), **agresie** (hnevu namiereného bezdôvodne voči lekárom, personálu, príbuzným i sebe), **vyjednávania** (mobilizuje rezervy – ak má tento potenciál, aby stihol ukončiť niektoré začaté aktivity) a cez fázu **depresie, prichádza akceptácia skutočnosti**. Tieto fázy nie sú presne časovo vymedzené a ich prežívanie je individuálne.

Približne **1 mesiac pred smrťou** dochádza k nasledovným zmenám: znižuje sa chuť do jedla, pretože organizmus už nepotrebuje toľko energie a regulačné mechanizmy smerujú k smrti a nie k prežívaniu organizmu, pacient pospáva, nie je príliš aktívny mentálne ani fyzicky. Približne **1-2 týždne pred smrťou** dochádza k zníženiu úrovne vedomia, pacient čoraz viac pospáva, má zníženú senzitivitu, percepciu a koncentráciu. Zo somatickej stránky je znížená telesná teplota, nízky tlak krvi, nepravidelný pulz, zvýšené potenie, hypoperfúzia, ktorá vedie k zmene farby kože na akrálnych častiach, zmeny dýchania.

U niektorých pacientov sa objaví tzv. **lucidny interval** – po týždňoch pospávania sa pacientov stav akoby klinicky zlepšil, nadobudne vedomie, má chuť do jedla, pitia, má euforickú náladu (endorfíny) a má túžbu sa stretnúť s príbuznými a podobne. Tento lucidny interval je spôsobený „finálnym“ **vyplavením kortikosteroidov a endorfínov**. Prítomnosť lucidného intervalu je známkou blížiacej sa smrti.

Nasleduje **terminálny stav**, ktorý pozostáva z preagonálneho a agonálneho štádia.

### **Preagonálne štádium**

V preagonálnom štádiu sa dostávajú do stretu dva protichodné procesy, ktoré sa navzájom ovplyvňujú. Na jednej strane je to **patologický proces (acidóza, hypoxia, hyperfúzia)** ktorá smeruje k dezintegrácii a smrti organizmu a na druhej strane sú to **kompenzačné mechanizmy (tachypnoe, tachykardia, vazokonstrikcia, hypertenzná reakcia)**, ktorých tendencia je zabezpečiť prežitie organizmu – tieto dva procesy sa navzájom vylučujú. Pri zlyhaní

kompenzačných mechanizmov sa objavuje **preterminálne apnoe, atrio-ventrikulárne blokády tretieho stupňa s preautomitickou pauzou, hypoperfúziou tkanív a hypotenziou.**

### Agonálne štádium

Agonálne štádium je charakterizované chaotickou, nekoordinovanou činnosťou orgánových systémov. Dominantné sú subkortikálne a reflexné mechanizmy, ktoré riadia niektoré funkcie. U pacienta sa objavuje nepravidelné dýchanie, ktoré často býva interpretované ako chrčanie (pre kongesciu – zlyhávanie ľavého srdca) a zhoršenú elimináciu hlienu, neskôr ho vystrieda **gasping (lapavé dýchanie), Adamsov – Stokesov syndróm (asystólia, bezvedomie a kŕče)** vyvolané absenciou srdcového výdaja.

### Štádium klinickej smrti

Agonálne štádium prechádza do štádia klinickej smrti. Neprítomnosť spontánneho dýchania a akcie srdca sa nazýva klinická smrť a kardiopulmonálnou resuscitáciou je možné za určitých podmienok obnoviť činnosť srdca a dýchanie. Ak to nie je možné, dochádza k ireverzibilným patologickým zmenám, v zvislosti od citlivosti jednotlivých orgánov na deficit kyslíka – dochádza k **biologickej smrti jedinca.**

V dobe, kedy je možné technicky nahradiť činnosť dýchania (umelá pľúcna ventilácia pacienta) a farmakologickú podporu kardiovaskulárneho systému bolo pre potreby transplantácie a intenzívnej medicíny potrebné stanoviť tzv. smrť mozgu. Najdôležitejšie klinické znaky sú **absencia spontánneho dýchania po dobu 15 min, absencia voluntárnych a nevoluntárnych pohybov, strata mozgových reflexov (miechové môžu byť prítomné), extrémna mydriáza s nereaktívnymi zrenicami.** Tento stav sa potvrdí opakovaným komplexným vyšetrením s absenciou kortikálnych a kmeňových evokovaných potenciálov (izoelektrické EEG), zástavou perfúzie mozgu, zvýšením intrakraniálneho tlaku a znížením a - v O<sub>2</sub> diferencie v mozgovej cirkulácii.

## 32. kapitola

### REFERENČNÉ BIOCHEMICKÉ HODNOTY

#### Sérum

#### Základné metabolity a enzýmy

Skratka	Názov	P	Vek od	Vek do	Norma od	Norma do	Jednotka
ALP	ALP	F	0	1M	0,80	6,77	μkat/l
ALP	ALP	F	1M	1	2,10	5,70	μkat/l
ALP	ALP	F	1	3	1,80	5,25	μkat/l
ALP	ALP	F	3	7	1,60	4,95	μkat/l
ALP	ALP	F	7	9	1,15	5,42	μkat/l
ALP	ALP	F	9	12	0,85	5,53	μkat/l
ALP	ALP	F	12	15	0,85	2,70	μkat/l
ALP	ALP	F	15	18	0,78	2,00	μkat/l
ALP	ALP	M	0	1M	1,25	5,27	μkat/l
ALP	ALP	M	1M	1	1,37	6,38	μkat/l
ALP	ALP	M	1	3	1,73	5,75	μkat/l
ALP	ALP	M	3	7	1,55	5,15	μkat/l
ALP	ALP	M	7	9	1,43	5,25	μkat/l
ALP	ALP	M	9	12	0,70	6,00	μkat/l
ALP	ALP	M	12	15	1,25	6,50	μkat/l
ALP	ALP	M	15	18	0,87	2,85	μkat/l
ALP	ALP	U	18	150	0,50	2,00	μkat/l
ALT	ALT	F	1	150	0,10	0,60	μkat/l
ALT	ALT	M	1	150	0,10	0,85	μkat/l
ALT	ALT	U	0	1	0,22	0,75	μkat/l
AMS	Amyláza	U	0	150	0,46	1,66	μkat/l
AMSP	AMS pankreatická	U	0	100	0,00	0,88	μkat/l
AST	AST	F	1	150	0,10	0,60	μkat/l
AST	AST	M	1	150	0,10	0,85	μkat/l
AST	AST	U	0	6T	0,42	1,25	μkat/l
AST	AST	U	6T	1	0,25	1,00	μkat/l
CK	CK	F	6	12	0,00	2,57	μkat/l
CK	CK	F	12	17	0,00	2,05	μkat/l
CK	CK	F	17	150	0,00	2,42	μkat/l
CK	CK	M	6	12	0,00	4,12	μkat/l
CK	CK	M	12	17	0,00	4,50	μkat/l
CK	CK	M	17	150	0,00	2,85	μkat/l

CK	CK	U	0	1D	0,00	11,90	μkat/l
CK	CK	U	1D	5D	0,00	10,90	μkat/l
CK	CK	U	5D	6M	0,00	4,92	μkat/l
CK	CK	U	6M	1	0,00	3,38	μkat/l
CK	CK	U	1	3	0,00	3,80	μkat/l
CK	CK	U	3	6	0,00	2,48	μkat/l
GMT	GMT	F	0	6M	0,25	2,20	μkat/l
GMT	GMT	F	6M	1	0,02	0,65	μkat/l
GMT	GMT	F	1	12	0,07	0,37	μkat/l
GMT	GMT	F	12	18	0,07	0,40	μkat/l
GMT	GMT	F	18	150	0,07	0,63	μkat/l
GMT	GMT	M	0	6M	0,20	2,03	μkat/l
GMT	GMT	M	6M	1	0,02	0,65	μkat/l
GMT	GMT	M	1	12	0,05	0,37	μkat/l
GMT	GMT	M	12	18	0,03	0,70	μkat/l
GMT	GMT	M	18	150	0,03	0,92	μkat/l
CHS.	Cholinesteráza	F	0	150	65,00	180,00	μkat/l
CHS.	Cholinesteráza	M	0	150	77,00	192,00	μkat/l
LD	LD	U	0	4D	4,83	12,92	μkat/l
LD	LD	U	4D	10D	9,10	33,30	μkat/l
LD	LD	U	10D	2	3,00	7,20	μkat/l
LD	LD	U	2	15	1,83	4,92	μkat/l
LD	LD	U	15	150	1,83	4,12	μkat/l
LPS.	Lipáza	U	0	150	0,22	1,00	μkat/l

ALB	Albumín	U	0	4D	28,00	44,00	g/l
ALB	Albumín	U	4D	150	35,00	52,00	g/l
TBIL	Bilirubín celkový	U	0	1D	24,00	149,00	μmol/l
TBIL	Bilirubín celkový	U	1D	2D	58,00	197,00	μmol/l
TBIL	Bilirubín celkový	U	2D	5D	26,00	205,00	μmol/l
TBIL	Bilirubín celkový	U	5D	15	5,00	21,00	μmol/l
TBIL	Bilirubín celkový	U	15	150	5,00	21,00	μmol/l
BILk_	Bilirubín konjugovaný	U	0	150	0,10	3,40	μmol/l
TP	Celkové bielkoviny	U	0	1M	41,00	63,00	g/l
TP	Celkové bielkoviny	U	1M	18	57,00	80,00	g/l
TP	Celkové bielkoviny	U	18	150	66,00	83,00	g/l
GLU_	Glukóza	U	0	15	3,30	5,60	mmol/l
GLU_	Glukóza	U	15	150	4,10	5,90	mmol/l
KRE	Kreatinín	F	15	150	58,00	96,00	μmol/l
KRE	Kreatinín	M	15	50	74,00	110,00	μmol/l
KRE	Kreatinín	M	50	150	72,00	127,00	μmol/l



KRE	Kreatinín	U	0	4D	45,00	105,00	μmol/l
KRE	Kreatinín	U	4D	1	35,00	62,00	μmol/l
KRE	Kreatinín	U	1	15	45,00	105,00	μmol/l
KMOC	Kyselina močová	F	0	1M	101,00	303,00	μmol/l
KMOC	Kyselina močová	F	1M	15	190,00	363,00	μmol/l
KMOC	Kyselina močová	F	15	150	155,00	357,00	μmol/l
KMOC	Kyselina močová	M	0	1M	131,00	340,00	μmol/l
KMOC	Kyselina močová	M	1M	15	190,00	440,00	μmol/l
KMOC	Kyselina močová	M	15	150	208,00	428,00	μmol/l
UREA	Močovina	U	0	6T	1,40	4,30	mmol/l
UREA	Močovina	U	6T	15	1,80	6,40	mmol/l
UREA	Močovina	U	15	150	2,80	7,20	mmol/l

## Elektrolyty

K	Draslík	U	1M	1	4,00	7,00	mmol/l
K	Draslík	U	1	150	3,50	5,10	mmol/l
P	Fosfor	U	0	15	1,29	2,26	mmol/l
P	Fosfor	U	15	150	0,81	1,45	mmol/l
Mg	Horčík	F	0	150	0,77	1,03	mmol/l
Mg	Horčík	M	0	150	0,73	1,06	mmol/l
Cl	Chloridy	U	0	150	101,00	109,00	mmol/l
Clpo	Chloridy v pote	U	0	15	5,00	35,00	mmol/l
Clpo	Chloridy v pote	U	15	150	0,00	39,00	mmol/l
Li	Lítium	U	18	150	1,00	1,20	mmol/l
Cu..	Med'	F	15	150	11,60	19,20	μmol/l
Cu..	Med'	M	15	150	12,40	20,60	μmol/l
Cu..	Med'	U	0	6T	3,00	10,00	μmol/l
Cu..	Med'	U	6T	15	10,30	21,40	μmol/l
OSM	Osmolalita	U	0	15	285,00	295,00	mmol/kg
OSM	Osmolalita	U	15	60	275,00	295,00	mmol/kg
OSM	Osmolalita	U	60	150	280,00	300,00	mmol/kg
Na	Sodík	U	0	1M	130,00	145,00	mmol/l
Na	Sodík	U	1M	15	132,00	144,00	mmol/l
Ca	Vápnik	U	0	1T	1,90	2,60	mmol/l
Ca	Vápnik	U	1T	2	2,25	2,75	mmol/l
Ca	Vápnik	U	2	15	2,20	2,75	mmol/l
Ca	Vápnik	U	15	150	2,20	2,65	mmol/l
Cal	Vápnik ionizovaný	U	0	15	1,05	1,45	mmol/l
Cal	Vápnik ionizovaný	U	15	150	1,13	1,32	mmol/l

Fe..	Železo	F	12	150	10,70	32,20	μmol/l
Fe..	Železo	M	12	150	12,50	32,20	μmol/l
Fe..	Železo	U	0	1M	17,90	44,80	μmol/l
Fe..	Železo	U	1M	2	7,20	17,90	μmol/l
Fe..	Železo	U	2	12	9,00	21,50	μmol/l

## Proteíny

Al1A	Alfa-1-antitrypsín	U	0	150	0,89	2,05	g/l
AL1G	Alfa-1-kyslý glykoproteín	F	0	150	0,40	1,20	g/l
AL1G	Alfa-1-kyslý glykoproteín	M	0	150	0,50	1,30	g/l
ASLO	ASLO	U	0	15	0,00	150,00	U/ml
BETA	Beta-2-mikroglobulín	U	0	150	0,80	1,80	mg/l
C1IN	C1 - inhibítor	U	0	150	0,23	0,41	g/l
CPL.	Ceruloplazmín	U	0	150	220,00	610,00	mg/l
C3.	C3-komplement	U	0	150	0,90	1,80	g/l
C4.	C4-komplement	U	0	150	0,10	0,40	g/l
IgG	IgG	F	2	150	5,52	16,31	g/l
IgG	IgG	M	2	150	5,40	18,22	g/l
IgG	IgG	U	0	1M	3,97	17,65	g/l
IgG	IgG	U	1M	1	2,05	9,48	g/l
IgG	IgG	U	1	2	4,75	12,10	g/l
IgA	IgA	F	12	60	0,65	4,21	g/l
IgA	IgA	F	60	150	0,69	5,17	g/l
IgA	IgA	M	12	60	0,63	4,84	g/l
IgA	IgA	M	60	150	1,01	6,45	g/l
IgA	IgA	U	0	3M	0,01	0,34	g/l
IgA	IgA	U	3M	1	0,08	0,91	g/l
IgA	IgA	U	1	12	0,21	2,91	g/l
IgM	IgM	F	1	12	0,47	2,40	g/l
IgM	IgM	F	12	150	0,33	2,93	g/l
IgM	IgM	M	1	12	0,41	1,83	g/l
IgM	IgM	M	12	150	0,22	2,40	g/l
IgM	IgM	U	0	3M	0,06	0,21	g/l
IgM	IgM	U	3M	1	0,17	1,43	g/l
IgE	IgE	U	0	1	0,00	25,00	IU/ml
IgE	IgE	U	1	5	0,00	60,00	IU/ml
IgE	IgE	U	5	9	0,00	90,00	IU/ml
IgE	IgE	U	9	15	0,00	200,00	IU/ml

IgE	IgE	U	15	150	0,00	100,00	IU/ml
HPT	Haptoglobín	U	18	150	0,32	2,05	g/l
Kapa.vol.s	Kappa voľné reťazce sérum	U	0	150	3,30	19,40	mg/l
Lamb.vol.s	Lambda voľné reťazce sérum	U	0	150	5,71	26,30	mg/l
PK/L	Pomer Kappa/Lambda	U	0	150	0,26	1,65	
CRP	CRP	U	0	1M	0,00	1,60	mg/l
CRP	CRP	U	1M	150	0,00	5,00	mg/l
PRES	Presepsín	U	0	150	0,00	337,00	pg/ml
PROC	Prokalcitonín	U	0	150	0,00	0,50	ng/ml
RF	Reumatoidný faktor	U	0	150	0,00	15,00	U/ml
TRF	Transferín	U	0	150	2,00	3,60	g/l
FERI	Feritín	F	18	50	15,00	150,00	ng/ml
FERI	Feritín	F	50	150	30,00	400,00	ng/ml
FERI	Feritín	M	18	150	30,00	400,00	ng/ml
FERI	Feritín	U	0	18	15,00	150,00	ng/ml

## Lipidy

CHOL	Cholesterol	U	0	4T	0,00	4,40	mmol/l
CHOL	Cholesterol	U	4T	15	0,00	4,40	mmol/l
CHOL	Cholesterol	U	15	150	0,00	5,17	mmol/l
HDLC	Cholesterol HDL	F	15	100	1,20	2,20	mmol/l
HDLC	Cholesterol HDL	M	15	100	1,03	2,00	mmol/l
HDLC	Cholesterol HDL	U	0	6T	0,73	1,17	mmol/l
HDLC	Cholesterol HDL	U	6T	1	0,94	1,26	mmol/l
HDLC	Cholesterol HDL	U	1	10	1,11	1,83	mmol/l
HDLC	Cholesterol HDL	U	10	15	1,27	1,71	mmol/l
LDLV	Cholesterol LDL-výp.	U	0	150	0,00	3,88	mmol/l
TRG	Triacylglyceroly	F	15	150	0,40	1,70	mmol/l
TRG	Triacylglyceroly	M	15	150	0,40	1,70	mmol/l
TRG	Triacylglyceroly	U	0	6	0,32	0,95	mmol/l
TRG	Triacylglyceroly	U	6	10	0,35	1,14	mmol/l
TRG	Triacylglyceroly	U	10	15	0,10	1,64	mmol/l

## Elektroforéza

Ealb	Elfo alfa1	U	0	150	1,20	3,30	%
EA1	Elfo albumín	U	0	150	54,30	65,50	%
EA2	Elfo alfa1	U	0	150	1,20	3,30	%
EB	Elfo alfa2	U	0	150	8,30	15,00	%
EB2	Elfo beta1	U	0	150	6,50	11,50	%
EGAM	Elfo beta2	U	0	150	2,50	7,20	%

HBA	Elfo gama	U	0	150	7,10	19,50	%
HBF	Hemoglobín A	U	0	150	96,50	100,00	%
HEA2	Hemoglobín F	U	0	150	1,00	2,00	%
	Hemoglobín A2	U	0	150	0,00	3,50	%


### Vnútročné prostredie

PO2.	PO2	U	0	1M	7,60	9,20	kPa
PO2.	PO2	U	1M	1	8,00	12,00	kPa
PO2.	PO2	U	1	14	9,30	12,00	kPa
PO2.	PO2	U	14	150	9,80	13,30	kPa
PCO2	PCO2	U	0	1M	4,00	6,30	kPa
PCO2	PCO2	U	1M	1	4,40	5,30	kPa
PCO2	PCO2	U	1	14	4,40	5,60	kPa
PCO2	PCO2	U	14	150	4,64	6,00	kPa
pH	pH	U	0	1M	7,22	7,44	_
pH	pH	U	1M	1	7,32	7,44	_
pH	pH	U	1	150	7,36	7,44	_
BEB	BE(B)	U	0	1D	-7,50	-0,50	mmol/l
BEB	BE(B)	U	1D	3	-3,40	2,30	mmol/l
BEB	BE(B)	U	3	4	-3,00	2,50	mmol/l
BEB	BE(B)	U	4	150	-2,50	2,50	mmol/l
HCO3	HCO3 act	U	0	1M	18,50	24,00	mmol/l
HCO3	HCO3 act	U	1M	1	20,00	23,00	mmol/l
HCO3	HCO3 act	U	1	150	22,00	26,00	mmol/l
O2HB	Oxyhemoglobín	U	0	6T	40,00	90,00	%
O2HB	Oxyhemoglobín	U	6T	150	90,00	95,00	%
COHB	Karboxyhemoglobín	U	0	150	0,50	2,50	%
MetH	Methemoglobin	U	0	150	0,40	1,50	%

### Onkomarkery

AFP.	Alfa-1-fetopr. AFP	U	18	150	0,00	9,00	ng/ml
BHCG_	Total beta HCG	F	18	150	0,00	2,90	mIU/ml
BHCG_	Total beta HCG	M	18	150	0,00	2,67	mIU/ml
C724	CA 72-4	U	18	150	0,00	6,90	U/ml

C153	CA 15-3	U	18	150	0,00	31,30	U/ml
C125	CA 125	U	18	150	0,00	35,00	U/ml
C199	CA 19-9	U	18	150	0,00	35,00	U/ml
CY21	CYFRA 21-1	U	18	150	0,00	2,08	ng/ml
NSE.	NSE	U	18	150	0,00	16,30	ng/ml
PSA.	PSA	M	18	150	0,00	4,00	ng/ml
SCC	Antigen SCC	U	0	150	0,00	1,50	ng/ml
ChrgA	Chromogranín A	U	0	150	19,40	98,10	ng/ml
GAST	Gastrín	U	0	150	0,00	90,00	pg/ml
Thyr	Thyreoglobulín	U	0	150	0,10	35,00	ng/ml

### Liečivá

CSP	Cyklosporín	U	0	150	50,00	200,00	ng/ml
DIG	Digoxín	U	0	150	0,80	2,00	ng/ml
FENY	Fenytoín	U	0	150	10,00	20,00	µg/ml
KARB	Karbamazepím	U	0	150	5,00	12,00	µg/ml
VALP	Kyselina valprová	U	0	150	50,00	100,00	µg/ml
SIR	Sirolimus	U	0	150	3,00	10,00	ng/ml
TAC	Tacrolimus	U	0	150	3,00	15,00	ng/ml
TEOF	Teofylín	U	0	4T	5,00	10,00	µg/ml
TEOF	Teofylín	U	4T	150	10,00	20,00	µg/ml
VAN	Vankomycín	U	0	150	5,00	40,00	µg/ml
SALI	Salicyláty	U	0	150	150,00	300,00	mg/l
PAR	Paracetamol	U	0	150	10,00	30,00	µg/ml

### Toxikológia

AMAN	Amanitín sérum	U	0	150	0,00	1,50	ng/ml
------	----------------	---	---	-----	------	------	-------

### Vitamíny

VIDc	Vitamin D celkový	U	0	150	30,00	100,00	ng/ml
B12	Vitamin B12	U	0	150	180,00	914,00	pg/ml

### Hormóny

CPEP	C-peptid	U	0	150	0,78	5,19	ng/ml
ESTR	Estradiol	M	0	150	20,00	75,00	pg/ml
ESTR	Estradiol	F	0	150	cyklus		pg/ml
hFSH	Folikulostimulačný hormón	F	50	150	16,74	113,59	mIU/ml
hFSH	Folikulostimulačný hormón	M	0	150	1,27	9,00	mIU/ml
INZ	Inzulín	U	0	150	1,90	23,00	uIU/ml
KORT	Kortizol	U	0	150	185,00	624,00	nmol/l

hLH	Luteinizačný hormón	M	0	150	1,24	8,62	mIU/ml
hLH	Luteinizačný hormón	F	0	150	cyklus		mIU/ml
PTH	Parathormon	U	0	150	12,00	88,00	pg/ml
PRL	Prolaktín - PRL	F	0	50	3,34	26,72	ng/ml
PRL	Prolaktín - PRL	F	50	150	2,74	16,64	ng/ml
PRL	Prolaktín - PRL	F	0	150	2,64	13,13	ng/ml
PROG	Progesteron	M	0	150	0,10	0,84	ng/ml
PROG	Progesteron	F	0	150	cyklus		ng/ml
hGH	hGH-Rastový hormón	F	0	150	0,01	5,22	ng/ml
hGH	hGH-Rastový hormón	M	0	150	0,01	5,22	ng/ml
FT3	FREE T3	U	0	1M	3,30	10,50	pmol/l
FT3	FREE T3	U	1M	18	3,90	6,70	pmol/l
FT3	FREE T3	U	18	150	3,80	6,00	pmol/l
FT4	FREE T4	U	0	2D	10,70	40,00	pmol/l
FT4	FREE T4	U	2D	1M	6,20	30,00	pmol/l
FT4	FREE T4	U	1M	18	7,86	17,00	pmol/l
FT4	FREE T4	U	18	150	7,86	14,41	pmol/l
TSTR	Testosterón	F	18	150	0,07	0,85	ng/ml
TSTR	Testosterón	M	18	150	3,00	12,00	ng/ml
TSTR	Testosterón	F	18	150	0,10	0,75	ng/ml
TSTR	Testosterón	M	18	150	1,75	7,81	ng/ml
TPOA	TPO Ab	U	0	150	0,00	9,00	IU/ml
TgAb	TgAb	U	0	150	0,00	4,00	IU/ml
TSH	TSH	U	0	3D	5,20	14,60	mIU/l
TSH	TSH	U	3D	4T	0,40	16,10	mIU/l
TSH	TSH	U	4T	12M	0,60	8,10	mIU/l
TSH	TSH	U	12M	4	0,50	4,50	mIU/l
TSH	TSH	U	4	11	0,70	4,10	mIU/l
TSH	TSH	U	11	19	0,50	3,60	mIU/l
TSH	TSH	U	19	150	0,34	3,60	mIU/l

### Kardiálne markery

CKMB	CK-izoenzym MB	U	0	150	0,00	0,40	μkat/l
HOM	Homocysteín	U	18	150	5,00	20,00	μmol/l
MYOG	Myoglobín	U	0	150	0,00	70,00	μg/l
TRPI	Troponin I	U	0	150	0,00	0,02	ng/ml
NTBN	NT pro BNP	U	0	75	0,00	125,00	pg/ml
NTBN	NT pro BNP	U	75	150	0,00	450,00	pg/ml

### Iné vyšetrenia

HIOK	5-HIOK	U	0	150	10,40	31,20	umol/24h
AMON	Amoniak	U	0	150	16,00	53,00	μmol/l

GIHh	Glykovaný hemoglobín - HbA1c	U	0	150	2,80	4,80	%
LAK.	Laktát	U	0	4T	0,00	3,00	mmol/l
LAK.	Laktát	U	4T	15	0,56	2,25	mmol/l
LAK.	Laktát	U	15	150	0,50	2,20	mmol/l
KVMA	Vanilmandlová kys.	U	0	150	0,00	68,60	umol/24h
Quantiferon	Quantiferón	U	0	150	neg	pozit.	

## Serológia

HIV	HIV 1/2	U	0	150	0,00	0,90	
AHCV	Anti.HCV	U	0	150	0,00	1,00	
HBsA	HBsAg	U	0	150	0,00	1,00	IU/ml
AHBC	Anti HBc	U	0	150	1,00	99,00	
EBNA	anti EBNA-IgG	U	0	150	0,00	20,00	RU/ml
TOXG	TOXO IgG	U	0	150	0,00	1,00	IU/ml
CMV	CMV IgG	U	0	150	0,00	1,00	
Syfilis	Syfilis	U	0	150	neg.	poz.	

## Ženské hormóny:

<b>LH</b>	hFSH	hLH		mIU/ml
<b>FSH</b>	folikul.f.	2.12-10.89	3.85-8.78	
	uprostr.cyk.	19.18-103.03	4.54-22.51	
	luteálna f.	1.20-12.86	1.79-	
	5.12			
	po menopauze	10.87-58.64	16.74-113.59	

<b>ESTRADIOL</b>	ESTRADIOL	pg/ml
	folikulačná f.	24 - 114
	periovulačná f,	62 - 534
	luteálna f.	80 - 273
	po menopauze	20 - 88

<b>PROGESTERON</b>	PROG	ng/ml
	folikulač.f	0.31 - 1.52
	luteálna f.	5.16 -
	18.56	
	po menopauze	0.08 -
	0.78	
	tehotné 1.trimester	4.73 -
	50.74	

tehotné 2.trimster  
45.3

19.41 -

## HCG BETA

tehotné	Beta HCG -	mlU/ml
0.2 - 1 týždeň	5 - 50	
. 1 - 2 týždňov	50 - 500	
. 2 - 3 týždne	100 - 5000	
. 3 - 4 týždne	500 -	
10000		
. 4 - 5 týždňov	1000 -	
50000		
. 5 - 6 týždňov	10000 - 100000	
. 6 - 8 týždňov	15000 - 200000	
. 8 - 12 týždňov	10000 - 100000	

## Použité skratky:

Vek	D - deň
	T - týždeň
	M - mesiac
	R - rok
Pohlavie	P - pohlavie
	F - ženské
	M - mužské
	U - mužské a ženské

## Referenčné hodnoty moč

Skratka	Názov	P	Vek od	Vek do	Norm. od	Norm. do	Jednotka
fAMS	Amyláza - odpad	U	0	150	0,00	8,20	ukat/l
B2MG	Beta-2-mikrog. moč	U	18	150	0,00	0,50	mg/l
fKVP	Celková bielkovina - odpad	U	0	150	0,00	0,15	g/d
fUK	Draslík-odpad	U	0	1M	5,00	25,00	mmol/d
fUK	Draslík-odpad	U	1M	1	15,00	40,00	mmol/d



fUK	Draslík-odpad	U	1	5	20,00	60,00	mmol/d
fUK	Draslík-odpad	U	5	15	40,00	90,00	mmol/d
fUK	Draslík-odpad	U	15	150	25,00	125,00	mmol/d
fUP	Fosfor-odpad	U	0	150	12,90	42,00	mmol/d
	Glukóza	U	0	150	0,1	0,8	mmol/l
Mg..	Horčík moč	U	0	150	0,00	4,11	mmol/l
fUMG	Horčík-odpad	U	0	1	0,80	1,60	mmol/d
fUMG	Horčík-odpad	U	1	150	3,00	5,00	mmol/d
fUCI	Chloridy-odpad	U	0	1	2,00	10,00	mmol/d
fUCI	Chloridy-odpad	U	1	7	22,00	73,00	mmol/d
fUCI	Chloridy-odpad	U	7	15	110,00	250,00	mmol/d
fUNa	Sodík	U	0	150	40,00	220,00	mmol/d
fUCa	Vápnik-odpad	F	15	150	0,60	6,20	mmol/d
fUCa	Vápnik-odpad	M	15	150	0,60	7,50	mmol/d
fUCa	Vápnik-odpad	U	0	1M	0,50	2,50	mmol/d
fUCa	Vápnik-odpad	U	1M	5	0,50	4,00	mmol/d
fUCa	Vápnik-odpad	U	5	15	0,60	5,50	mmol/d
Kapa.vol.m	Kappa voľné reťazce moč	U	0	150	0,01	32,71	mg/l
Lamb.vol.m	Lambda voľné reťazce moč	U	0	150	0,00	5,00	mg/l
fUKR	Kreatinín-odpad	U	0	1M	0,13	0,26	mmol/d
fUKR	Kreatinín-odpad	U	1M	1	0,70	0,92	mmol/d
fUKR	Kreatinín-odpad	U	1	5	2,24	4,08	mmol/d
fUKR	Kreatinín-odpad	U	5	10	3,50	6,38	mmol/d
fUKR	Kreatinín-odpad	U	10	15	6,09	11,09	mmol/d
fUKR	Kreatinín-odpad	U	15	150	4,40	18,00	mmol/d
fUKM	Kyselina močová - odpad	U	0	150	1,48	4,46	mmol/d
MALB	Mikroalbuminúria	U	0	150	0,00	30,00	mg/d
fURE	Močovina-odpad	U	0	1T	2,50	3,30	mmol/d
fURE	Močovina-odpad	U	1T	2M	10,00	17,00	mmol/d
fURE	Močovina-odpad	U	2M	1	33,00	67,00	mmol/d
fURE	Močovina-odpad	U	1	15	67,00	333,00	mmol/d
fURE	Močovina-odpad	U	15	150	250,00	570,00	mmol/d
Lamb.vol.m	Lambda voľné reťazce moč	U	0	150	0,00	5,00	mg/l
Kapa.vol.m	Kappa voľné reťazce moč	U	0	150	0,01	32,71	mg/l
ERY	Erytrocyty	U	0	150	0,00	10,00	v 1μl
LEUK	Leukocyty	U	0	150	0,00	15,00	v 1μl
VALC	Valce	U	0	150	0,00	1,00	v 1μl
EPDL	Epitelie dlaždicové	U	0	150	0,00	15,00	v 1μl
PH..	pH moča	U	18	150	4,80	7,40	
ETAU	Etanol - moč	U	0	150	0,00	0,00	mg/ml

AMAm	Amanitin moč	U	0	150	0,00	1,50	ng/ml
------	--------------	---	---	-----	------	------	-------

#### Drogy v moči

ETAU	Etanol - moč	U	0	150	0,00	0,00	mg/ml
AMAm	Amanitin moč	U	0	150	0,00	1,50	mg/ml
THC	THC - tetrahydrokanabinol	U	0	150	negat	pozit	
METF	Methamfetam/PERVITÍN	U	0	150	negat	pozit	
AMPH	Amphetamín	U	0	150	negat	pozit	
MOR	Morfín	U	0	150	negat	pozit	
KOKA	Kokaín	U	0	150	negat	pozit	
EXT	Extáza	U	0	150	negat	pozit	
BENZ	Benzodiazepiny	U	0	150	negat	pozit	
BARB	Barbituráty	U	0	150	negat	pozit	

#### Osmolalita moča

OSM	Osmolalita moč	U	18	20	0,00	970,00	mmol/kg
OSM	Osmolalita moč	U	21	50	0,00	940,00	mmol/kg
OSM	Osmolalita moč	U	51	60	0,00	830,00	mmol/kg
OSM	Osmolalita moč	U	61	70	0,00	790,00	mmol/kg
OSM	Osmolalita moč	U	71	150	0,00	780,00	mmol/kg

#### Referenčne hodnoty žalúdočná šťava

BAO	BAO	F	18	150	1,00	3,00	mmol/h
BAO	BAO	M	18	150	2,00	5,00	mmol/h
MAO1	MAO 1	U	18	150	5,00	20,00	mmol/h
BAO1	BAO1	F	18	150	1,00	3,00	mmol/h
BAO1	BAO1	M	18	150	2,00	5,00	mmol/h
BAO2	BAO2	F	18	150	1,00	3,00	mmol/h
BAO2	BAO2	M	18	150	2,00	5,00	mmol/h
BAO3	BAO3	F	18	150	1,00	3,00	mmol/h
BAO3	BAO3	M	18	150	2,00	5,00	mmol/h
BAO4	BAO4	F	18	150	1,00	3,00	mmol/h
BAO4	BAO4	M	18	150	2,00	5,00	mmol/h

#### Elfo moča

EGAM	Elfo gama	U	0	150			%
EAM	Elfo albumín moč	U	0	150			%
EA1M	Elfo alfa1 moč	U	0	150			%

EA2M	Elfo alfa2 moč	U	0	150			%
EB1M	Elfo beta1 moč	U	0	150			%
EB2M	Elfo beta2 moč	U	0	150			%
EGM	Elfo gama moč	U	0	150			%

#### Imunofixácia

IEFMD	IFX v moči (IgD)	U	0	150	slovné hodnotenie		
IEFM	IFX v moči (IgA, IgG, IgM)	U	0	150	slovné hodnotenie		

#### Stolica

FZTK	Tukové kvapky	U	0	150	negat	pozit	
FZSV	Svalové vlákna	U	0	150	negat	pozit	
FZŠZ	Škrobové zrná	U	0	150	negat	pozit	
FOK1	Okultné krvácanie 1	U	0	150	negat	pozit	
FOK2	Okultné krvácanie 2	U	0	150	negat	pozit	
FOK3	Okultné krvácanie 3	U	0	150	negat	pozit	

#### Referenčné hodnoty likvor

<b>Skratka</b>	<b>Názov</b>	<b>P</b>	<b>Vek od</b>	<b>Vek do</b>	<b>Norm. od</b>	<b>Norm. do</b>	<b>Jednotka</b>
ALB	Albumín Likvor	U	0	150	0,09	0,21	g/l
PROT	Bielkovina Likvor	U	1M	3M	0,20	0,72	g/l
PROT	Bielkovina Likvor	U	3M	6M	0,15	0,50	g/l
PROT	Bielkovina Likvor	U	6M	12M	0,10	0,45	g/l
PROT	Bielkovina Likvor	U	1	2	0,10	0,40	g/l
PROT	Bielkovina Likvor	U	2	4	0,10	0,43	g/l
PROT	Bielkovina Likvor	U	4	15	0,10	0,45	g/l
EPAL	Elfo prealbumín likvor	U	0	150	1,85	4,50	%
EAL	Elfo albumín likvor	U	0	150	52,70	68,30	%
EA1L	Elfo alfa1 likvor	U	0	150	2,60	6,40	%
EA2L	Elfo alfa2 likvor	U	0	150	3,80	7,80	%
EB1L	Elfo beta1 likvor	U	0	150	9,20	16,00	%
EB2L	Elfo beta2 likvor	U	0	150	3,80	6,00	%
EGL	Elfo gama likvor	U	0	150	5,60	11,40	%
GLU	Glukóza Likvor	U	0	16	1,80	4,60	mmol/l

GLU	Glukóza Likvor	U	16	150	2,66	4,36	mmol/l
Cl	Chloridy Likvor	U	0	150	113,00	131,00	mmol/l
IgA.	IgA likvor	U	0	150	0,00	3,00	mg/l
IgG,	IgG Likvor	U	0	150	0,00	34,00	mg/l
IgM,	IgM Likvor	U	0	150	0,00	1,00	mg/l
LAKT	Laktát Likvor	U	0	15	1,10	1,80	mmol/l
LAKT	Laktát Likvor	U	15	50	1,50	2,10	mmol/l
LAKT	Laktát Likvor	U	51	150	1,10	2,90	mmol/l
ERYL	Erytrocyty likvor	U	0	150	0,00	5,00	
SEGL	Segmenty likvor	U	0	150	0,00	1,00	
LYMF	Lymfocyty likvor	U	0	150	0,00	5,00	
SPEK	Spektro. likvor	U	0	150	0,00	0,02	

#### Transudát

Skratka	Názov	P	Vek od	Vek do	Norm. od	Norm. do	Jednotka
pPH	pH punktát transudát	U	0	150	7,25	7,54	
pGLU	Glukóza punktát transudát	U	0	150	3,6	5,6	mmol/l
pBIE	Celkové bielkoviny transudát	U	0	150	0	15	g/l
pCHO	Cholesterol transudát	U	0	150	0	5,2	mmol/l
pLD	LD punktát transudát	U	0	150	0	3,3	μkat/l
pKM	Kyselina močová transudát	U	0	150	178	416	μmol/l
pAMS	AMS transudát	U	0	150	0	1,66	μkat/l
pERY	Erytrocyty transudát	U	0	150	0	1	v 1 μl
pLEU_	Leukocyty transudát	U	0	150	0	2000	v 1 μl
pRFt	Reuma. faktor transudát	U	0	150	1,4	1,6	U/ml

#### Synoviálny punktát

Skratka	Názov	P	Vek od	Vek do	Norm. od	Norm. do	Jednotka
ERY.	Erytrocyty	U	0	150	0	1	v 1 μl
LEU	Leukocyty	U	0	150	0	200	v 1 μl
RF	Reuma. faktor	U	0	150	0	1	U/ml
C3ps	C3-komplement	U	0	150	0,9	1,8	mg/l
C4ps	C4-komplement	U	0	150	0,1	0,4	g/l
PROT	Celkové bielkoviny	U	0	150	11	22	g/l
GLUC	Glukóza	U	0	150	3,3	5,3	mmol/l
KMp	Kyselina močová	U	0	150	178	416	μmol/l

LDp	LD	U	0	150	0	3,3	μkat/l
-----	----	---	---	-----	---	-----	--------

#### Exsudát

Skratka	Názov	P	Vek od	Vek do	Norm. od	Norm. do	Jednotka
pHe	pH exsudát	U	0	150	6,85	7,41	
pGLUe	Glukóza exsudát	U	0	150	0	3,3	mmol/l
pCBe	Celkové bielkoviny exsudát	U	0	150	30	60	g/l
pKMe	Kyselina močová exsudát	U	0	150	178	416	mmol/l
pChe	Cholesterol exsudát	U	0	150	0	5,2	mmol/l
pLDe	LD exsudát	U	0	150	0	3,3	μkat/l
pAMSe	AMS exsudát	U	0	150	0	1,66	μkat/l
pERYe	Erytrocyty exsudát	U	0	150	0	1	v 1 μl
pLEUe	Leukocyty exsudát	U	0	150	6000	40000	v 1 μl
pRFe	Reuma. faktor exsudát	U	0	150	1,4	1,6	U/ml
pC3e	C3-komplement exsudát	U	0	150	0,9	1,8	g/l
pC4e.	C4-komplement exsudát	U	0	150	0,1	0,4	g/l

## **Zoznam použitej literatúry a ďalšia odporúčaná literatúra**

**Veselý O, Adamus M, Veselý J:** Patofyziologie a klinická fyziologie vnitřního prostředí. Univerzita Palackého Olomouc, 2013, 150 s.

**Vokurka M a spolupracovníci.** Patofyziologie pro nelékařské směry, Karolinum, 2005, s 218 , ISBN-13: 978-80-246-0896-9

**Emanuel Nečas a spolupracovníci:** Obecná patologická fyziologie , Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2006, 377 s, ISBN: 978-80-246-1291-1

**Stránský M, Ryšavá L:** Fyziologie a patofyziologie výživy, Jihočeská Univerzita, Zdravotně sociální fakulta ISBN-13: 978-80-7394-241-0

**Silbernagl S, Lang F:** Atlas patofyziologie člověk, Grada, 2010, ISBN-10: 80-7169-968-3, Grada

**Emanuel Nečas a spolupracovníci:** Patologická fyziologie orgánových systémů část I, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2006, 379 s, ISBN: 978-80-246-0615-6 (1. Díl)

**Emanuel Nečas a spolupracovníci:** Patologická fyziologie orgánových systémů část II, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2006, 379 s, ISBN: 80-246-0674-7 (2. Díl)

**Lukáš K, Žák A a kolektiv:** Chorobné znaky a príznaky 2. Grada Publishing 2011, 327 s, ISBN 978-80-247-3728-7

**Javorka K a kolektiv:** Lekárska fyziológia. Osveta 2001 s, 678 s, ISBN 80-8063-023-2

**Hulín I a spolupracovníci:** Patofyziológia (6. vydanie), Slovak Academic Press 2002, s. 1397, ISBN 80-89104-05-3

**Kalita a kolektiv:** Akutní cévní mozgové příhody. Maxdorf 2006, s. 621, ISBN 80-85812-26-0

**Huether SE, McCance KL:** Understanding Pathophysiology (Fifth edition), Elsevier, Mosby 2012, 1159 s, ISBN 978-0-323-07891-7

**Berkowitz A:** Clinical Pathophysiology made ridiculously simple. MedMaster, 2007, 193 s, ISBN 0-940780-80-1

**McPhee SJ, Hammer GD:** Pathophysiology of Disease an Introduction to Clinical Medicine, McGraw-Hill Companies, 2010, s, 737, ISBN978-0-07-163850-0

Zdroje obrázkov

kap. 1: prednáška prof. Prof. Hanáček zverejnená na

<https://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinikke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

kap. 2. neobsahuje obrázky

kap. 3. Immunopaedia <http://www.immunopaedia.org.za/index.php?id=245>

kap. 4. autorka

kap. 5. Pearson Education Cards a Futura Science

[http://www.easynotecards.com/print\\_cards/3774?view=back&layout=fb&cpp=4&pl=on&pi=on](http://www.easynotecards.com/print_cards/3774?view=back&layout=fb&cpp=4&pl=on&pi=on)

<http://forums.futura-sciences.com/biologie/276730-origine-frisson-lie-aux-emotions.html>

kap. 6. Laboratory of Correlative Physiology <http://www.nips.ac.jp/rvd/intro-e.html>

a prednáška prof. Hanáček zverejnená na <https://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinikke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

kap. 7. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/dehydration>

kap. 8. neobsahuje obrázky

kap. 9. neobsahuje obrázky

kap. 10. <http://www.trinity.edu/lespey/biol3449/lectures/lect10/lect10.htm>

[http://www.pennmedicine.org/health\\_info/diabetes2/000284.html](http://www.pennmedicine.org/health_info/diabetes2/000284.html) © by A.D.A:M.

<http://www.cormedicalgroup.com/testing>

kap. 11. <http://quizlet.com/21984002/pathophysiology-8-stress-objectives-flash-cards/>

<http://web.lfhk.cuni.cz/patfyz/Intranet/22.html>

[http://jpp.krakow.pl/journal/archive/12\\_11/articles/01\\_article.html](http://jpp.krakow.pl/journal/archive/12_11/articles/01_article.html)

kap. 12. <http://www.klinikaikozpont.u-szeged.hu/radiology/radio/trauma2/a2tra10c.htm>

kap. 13. <http://www.nature.com/nature/journal/v413/n6852/full/413203a0.html>

<http://www.medscape.org/viewarticle/582128>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/referred+pain>

a prednáška prof. Hanáček zverejnená na <https://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinikke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

kap. 14. Netter Images Elsevier a prednáška prof. Hanáček zverejnená na <https://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinikke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

kap. 15. <http://emedicine.medscape.com/article/379861-overview>

<http://www.cornmedicalgroup.com/testing>

<http://www.ultrasoundpaedia.com/normal-renal-arteries/>

kap. 16. <https://www.pinterest.com/explore/myocardial-infarction/>

<http://www.scientific-art.com/portfolio%20medicine%20pages/atherosclerosis.htm>

Veronika Medzihradská: Špecifiká infarktu pravej komory. 2013, diplomová práca, JLF UK v Martine

kap. 17. <http://www.ijcasereportsandimages.com/archive/2011/003-2011-ijcri/003-03-2011-raju/ijcri-00303201133-raju-full-text.php>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Heart>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Aortic\\_valve\\_stenosis](http://en.wikipedia.org/wiki/Aortic_valve_stenosis)

<http://heartsurgeryinfo.com/inoperable-mitral-valve-2/>

<http://muchpics.com/used-to-love-thesein-nursing-school-right-sided-heart-failure/>

<http://www.cardiovascularultrasound.com/content/4/1/15/figure/F2?highres=y>

kap. 18. prednáška prof. Hanáčka zverejnená na

<https://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinikke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Edema>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Jugular\\_venous\\_pressure](http://en.wikipedia.org/wiki/Jugular_venous_pressure)



- <http://emsbasics.com/2011/10/17/what-it-looks-like-jugular-vein-distention/>
- <http://cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP012.htm>
- kap. 19. <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v8/n8/full/nrcardio.2011.81.html>
- <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/7/1/14/figure/F1?highres=y>
- <http://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/ultrasound>
- kap. 20. <http://www.chestradiology.net/main.cgi?tut=/tumors.cgi&frame=menu&s=1&t=Lung%20metastases%20of%20various%20tumors>
- kap. 21. prednáška prof. Hanáček zverejnená na <https://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinicke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>
- kap. 22. neobsahuje obrázky
- kap. 23. <http://www.spirometry.guru/quality.html>
- [http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig\\_tab/gimo73\\_F6.html](http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig_tab/gimo73_F6.html)
- [http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig\\_tab/gimo73\\_F4.html](http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig_tab/gimo73_F4.html)
- kap. 24. neobsahuje obrázky
- kap. 25. <http://en.wikipedia.org/wiki/Edema>
- kap. 26. <http://www.ultrasoundpaedia.com/normal-kidney/>
- <http://lifeinthefastlane.com/ecg-library/sinus-bradycardia/>
- kap. 27. neobsahuje obrázky
- kap. 28. <http://craigcameron.us/what-is/536-what-is-are-varices/>
- <http://illuminationstudios.com/archives/150/structure-of-a-hepatic-lobule>
- kap. 29. <http://www.iridology-swanssea.co.uk/>
- <https://nclexies.files.wordpress.com/2011/01/hypothyroidism.jpg>
- [http://www.medscape.com/viewarticle/737408\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/737408_2)
- <http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=9582>
- kap. 30. [http://en.wikipedia.org/wiki/Sickle-cell\\_disease](http://en.wikipedia.org/wiki/Sickle-cell_disease)
- kap. 31. neobsahuje obrázky