

**Univerzita Komenského
Jesseniova lekárska fakulta**

PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA PRE ZUBNÉ LEKÁRSTVO

Učebný text pre študentov zubného lekárstva

**Prof. MUDr. Miloš Tatár, CSc.
Prof. MUDr. Ján Hanáček, CSc.
Doc. MUDr. Renáta Péčová, PhD.
Doc. MUDr. Jana Plevková, PhD.**

Martin 2016

Autori

Prof. MUDr. Miloš Tatár, CSc.

Prof. MUDr. Ján Hanáček, CSc.

Doc. MUDr. Renáta Péčová, PhD.

Doc. MUDr. Jana Plevková, PhD.

Autori sú zodpovední za obsah a gramatickú úpravu textu.

Recenzenti

Prof. MUDr. Martin Petřek, CSc.

Doc. MUDr. Dagmar Statelová, CSc.

© 2016 Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

Vydavateľ: Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

ISBN 978-80-8187-011-8

PREDHOVOR

Neoddeliteľnou súčasťou pregraduálnej prípravy študentov študijného programu zubné lekárstvo sú aj základné poznatky z patologickej fyziológie, ktoré sú teoretickým základom na výučbu klinických predmetov.

Cieľom učebnice je skompletizovanie poznatkov, ktoré študenti získajú na prednáškach a seminároch, a z niekoľkých ďalších tém, ktoré nie sú súčasťou plánovanej výučby počas semestra. Vychádzali sme z tém, ktoré sú už dlhé obdobie súčasťou plánovanej výučby a samoštúdia študentov študijného programu všeobecné lekárstvo.

Z hľadiska grafickej úpravy, text je doplnený len niekoľkými inštruktívnymi morfológickými obrázkami. Počas študovania učebnice si možno pre lepšie pochopenie textu pomôcť obrázkami z prednášok patologickej fyziológie pre študentov tretieho ročníka JLF UK uverejnených na webovej stránke Ústavu patologickej fyziológie JLF UK: <http://www.jfmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinicke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

Veríme, že učebný text pomôže študentom v efektívnej príprave na skúšku z patologickej fyziológie. Okrem toho by nás potešilo, keby sa tento text využil aj na sústavné vzdelávanie zubných lekárov.

Autori

OBSAH

VŠEOBECNÁ PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA

01. ÚVOD DO ŠTÚDIA PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE	5
02. CHOROBA A ZDRAVIE	9
03. VŠEOBECNÁ ETIOPATOGENÉZA CHORÔB	12
04. PORUCHY TERMOREGULÁCIE	19
05. PORUCHY METABOLIZMU VODY A SOLÚTOV	24
06. PORUCHY ACIDOBÁZICKEJ ROVNOVÁHY	30
07. SYNDRÓM SYSTÉMOVEJ ZÁPALOVEJ ODPOVEDE (SIRS)	35
08. STRES	43
09. PATOFYZIOLOGIA BOLESTI	50
10. PORUCHY VÝŽIVY, ICH VÝZNAM V PATOGENÉZE CHORÔB, PROCESE UZDRAVOVANIA A REZISTENCII ORGANIZMU NA ZÁŤAŽ	57
11. DIABETES MELLITUS	64
12. CIRKULAČNÝ ŠOK	73
13. MOZGOVÁ ISCHÉMIA	77
14. PORUCHY VEDOMIA	82
15. STARNUTIE A TERMINÁLNE STAVY	88
16. ZNEČISTENIE OVZDUŠIA A JEHO VPLYV NA ORGANIZMUS	93

ŠPECIÁLNA PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA

17. ZÁKLADY PORÚCH ELEKTRICKEJ AKTIVITY SRDCA	99
18. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCA	108
19. ZLYHANIE SRDCA	114
20. PORUCHY CIRKULÁCIE KRVÍ V DOLNÝCH KONČATINÁCH	119
21. PORUCHY PĽÚCNEJ A VISCERÁLNEJ CIRKULÁCIE	128
22. PORUCHY VONKAJŠIEHO DÝCHANIA	132
23. HYPOXIE	140
24. RESPIRAČNÁ INSUFICIENCIA	144
25. OBRANNÉ A OCHRANNÉ MECHANIZMY DÝCHACÍCH CIEST A PĽÚC	147
26. PORUCHY FUNKCIE OBLIČIEK	155
27. ZLYHANIE OBLIČIEK	164
28. PATOFYZIOLOGIA ÚSTNEJ DUTINY	167
29. PORUCHY FUNKCIE FARYNGU	172
30. PORUCHY GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU	176
31. ZLYHANIE PEČENE	182
32. PORUCHY ENDOKRINNÉHO SYSTÉMU	190
33. PORUCHY KRVNÉHO SYSTÉMU	199
34. PORUCHY IMUNITNÉHO SYSTÉMU	207
35. PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU A SVALSTVA	214

01. ÚVOD DO ŠTÚDIA PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Úvod

Čo je to patofyziológia ?

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

Pathophysiology (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 (ukončenie) patologických procesov, čím vytvára základný predpoklad pre ich pochopenie a ovplyvnenie.

Čím sa patofyziológia zaoberá?

Patofyziológia skúma a hodnotí zmeny funkcií tkanív, orgánov a systémov organizmu, ktoré vznikli vplyvom patologických príčin a vhodných podmienok, využívajúc poznatky z biológie, anatómie, histológie a embryológie, biofyziky, fyziológie, biochémie patologickej anatómie, mikrobiológie a imunológie a 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 ochranných a obranných mechanizmov pôsobiacich na úrovni buniek, tkanív, orgánov a systémov organizmu a ich úlohe v patogenéze a sanogenéze.

Význam patofyziológie pre študentov medicíny a lekárov

Umožňuje im nájsť odpovede na dôležité medicínske otázky:

- čo chorobu spôsobilo
- prečo choroba vznikla
- aké mechanizmy sa na vzniku a vývoji choroby podieľajú

Tieto odpovede sú dôležité pre diagnostiku a liečbu chorôb. Bez zvládnutia základov patofyziológie nemôže medik ani lekár dostatočne hlboko pochopiť patogenézu chorôb a preto nemôže robiť racionálnu diagnostiku, prevenciu a terapiu chorôb. Úspešné štúdium klinických disciplín je podmienené schopnosťou študenta integrovať vedomosti získané štúdiom teoretických disciplín a práve túto integráciu zabezpečuje štúdium patofyziológie.

Postavenie patofyziológie v pregraduálnom štúdiu medicíny

Patofyziológia tvorí pomyslený most medzi štúdiom teoretických a klinických disciplín. Preto sa niekedy nazýva aj „teóriou medicíny“. Na pregraduálne medicínske vzdelávanie sa môžeme pozeráť metaforicky ako na stavbu „medicínskeho domu“. Na jeho stavbu potrebuje študent

veľa „materiálu“, ktorým sú vedomosti zo všetkých teoretických disciplín vrátane poznatkov z filozofie, psychológie, sociológie a antropológie. Tieto vedomosti sa musí študent naučiť aplikovať, využívať pri riešení konkrétnych medicínskych problémov, zdravotných problémov pacienta.

Štruktúra patologickej fyziológie

Patofyziológiu delíme na časti na základe druhov patomechanizmov, ktorými sa zaoberá a to na:

1. **Všeobecnú patofyziológiu**, ktorá sa zaoberá všeobecnými patomechanizmami vzniku a vývoja chorôb. Tieto mechanizmy sú súčasťou obrazu nie jednej špecifickej choroby, ale viacerých chorôb.
2. **Špeciálnu patofyziológiu**, ktorá sa venuje štúdiu patomechanizmov charakteristických pre konkrétnu chorobu (nozologickú jednotku)

Všeobecná patofyziológia je systém poznatkov o všeobecných pato- a sanomechanizmoch podieľajúcich sa na vzniku, vývoji a ukončení choroby. Zaoberá sa poznávaním a popisom príčin a podmienok, ktoré sa na patogenéze choroby podieľajú.

Príčinami vzniku chorôb môžu byť rôzne druhy nox – biologické, chemické, fyzikálne a psychologické.

Podmienky pre vznik chorôb sú okolnosti, ktoré umožnia/uľahčia vznik choroby vplyvom určitej príčiny/príčin, napr. porušená výživa, znížená imunita, stres, genetická „výbava“ človeka.

Zaoberá sa aj poznávaním a popisom všeobecných mechanizmov prispievajúcich k uzdraveniu sa človeka z predchádzajúcej choroby, ako aj mechanizmov prispievajúcich k upevňovaniu zdravia (prevencia chorôb).

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

Aj **obránné a adaptačné mechanizmy** sa často podieľajú na patogenéze radu ochorení. K takýmto patrí napr. systém renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý v zdravom organizme plní hlavne funkciu regulátora zloženia a objemu telových tekutín, ale pri jeho 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.

Dôležité termíny používané v patofyziológii

Nozológia: Je 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: Je veda o príčinách a podmienkach vzniku chorôb. Dnes sa používa aj termín **etiológia zdravia**, ako dôsledok novej medicínskej filozofie prezentovanej ako

prevencia. Vychádza z faktu, že ak poznáme mechanizmy organizmu a vonkajšie podmienky, ktoré udržiavajú a podporujú zdravie človeka, a dokážeme ich posilniť, znížime pravdepodobnosť vzniku choroby.

Patogenéza: Je veda zaoberajúca sa mechanizmami vzniku a vývoja chorôb.

Sanogenéza: Je veda zaoberajúca sa mechanizmami, ktoré sa podieľajú na procesoch vedúcich k ukončeniu a uzdraveniu sa z predchádzajúcej choroby.

Semiológia: Je veda o prejavoch choroby. Manifestácia chorôb má dve podoby – subjektívne a objektívne. 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 presne kvantifikovať, ale dá sa hodnotiť ich intenzita a kvalita nekvantitatívnymi metódami (deskripcia, 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. 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.

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 a 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. Teda, pri závažnej poruche jedného systému vzniká dysfunkcia celého organizmu – chorý teda nie je jeden orgán, ale chorý je človek ako celok.

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

- a) experimentálnej metódy: vytváranie modelov chorobných procesov na zvieratách a ich skúmanie - experimentálna patofyziológia
- b) moderné zobrazovacie metódy: použitie neinvazívnych metód pri identifikovaní patologických procesov u reálnych pacientov, napr. nukleárna magnetická rezonancia, pozitronová emisná tomografia a iné, ktoré sú rozhodujúce re rozvoj klinickej patofyziológie.

V patogenéze chorobných procesov sa uplatňujú kvantitatívne zmeny jednotlivých funkcií, ich zvýšenie alebo naopak, zníženie mimo referenčnú hodnotu, napr. nadmerné zvýšenie funkcie

štítnej žľazy vedie k vzniku Basedowovej choroby, výrazné zníženie funkcie tejto žľazy vedie k vzniku hypotyreózy.

V patogenéze chorôb však zohrávajú dôležitú úlohu aj kvalitatívne iné, 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 samoudržovaní aktivity pozitívnych spätných väzieb, ktoré vedú k udržiavaniu 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 pri závažnom poškodení tkanív.

Ciele výučby patofyziológie

Študenti by mali poznať a pochopiť základné mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku, vývoji a ukončení chorôb. Na dosiahnutie tohto cieľa musia študenti:

- a) poznať a porozumieť **patofyziologické pojmy**
- b) poznať a pochopiť **jednotlivé patomechanizmy**
- c) spájať jednotlivé patomechanizmy do **racionálnych patogenetických reťazcov** typických pre patologické procesy a jednotlivé choroby
- d) pochopiť patologický proces ako **dej majúci odozvu v celom organizme**
- e) chápať **patologické procesy ako dynamický dej**

02. CHOROBA A ZDRAVIE

Úvod

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:

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

Zo subjektívneho aspektu je **odvodený humanitný** (existencialistický) 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**. Bežne sa 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 nepredstavuje vždy zdravie a abnormálna hodnota vždy chorobu.

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 činnosti.

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.

Aj v pojme choroba je obsiahnutý aspekt **objektívny a subjektívny**. Objektívny aspekt znamená, že choroba sa prezentuje merateľnými a našimi zmyslami vnímateľnými znakmi. Subjektívnosť choroby spočíva v tom, že človek sa cíti chorý, ale pri jeho vyšetrení (bežnom) nenájdeme objektívne zistiteľné prejavy choroby. Pri väčšine chorôb však zistíme subjektívne aj objektívne prejavy choroby.

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 krvného tlaku, tachykardia, zvracanie, hnačka, hyperémia, zvýšenie permeability kapilárnej steny, leukocytóza.

Patologický proces je komplex patologických a obranno-adaptačných reakcií vyvolaných pôsobením noxy na organizmus. Ide o na seba nadväzujúce procesy, 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.

Patologický stav je patologická zmena, ktorá je v priebehu času stabilná alebo sa mení len málo počas dlhšieho obdobia.

Príklady: artróza, kongenitálne srdcové chyby, hluchota, slepota.

Dynamika choroby

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

1. štádium: latentné (skryté – pre neinfekčné choroby), **inkubačné** (tlecie - pre infekčné choroby). Je vymedzené časom, ktorý uplynie medzi začiatkom pôsobenia noxy na organizmus a vznikom prvých (nešpecifických) prejavov jej vplyvu. 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 (predzvesť) - noxa (y) spôsobili taký stupeň (rozsah)

poškodenia buniek (tkanív, orgánov) organizmu, ktoré sa už prejaví vznikom nešpecifických symptómov a znakov choroby (malátnosť, zvýšená únavnosť, ospalosť, nespavosť, bolesti hlavy a iné. Trvá od objavenia sa prvých nešpecifických prejavov choroby až po vznik špecifických symptómov a znakov choroby.

3. štádium: manifestné (poškodenie je lokalizované hlavne v niektorých tkanivách a orgánoch). Sú prítomné symptómy a znaky charakteristické (špecifické) pre určitú chorobu a poškodenie určitého (-tých) orgánov.

4. štádium:

a) vyliečenie a rekonvalescencia (zotavovanie sa z choroby). Procesy obranné a obnovovacie prevládnu nad procesmi poškodzujúcimi, ničiacimi. Vyliečenie môže byť rýchle(kritický vývoj) alebo pomalé (postupné, lytický vývoj).

b) pri prevládnutí poškodzujúcich procesov dôjde k **smrti** jedinca.

Formy vyliečenia a rekonvalescencie:

- a) **restitutio, alias sanatio ad integrum** – ide o návrat štruktúry a funkcie chorobou poškodených buniek, tkanív a orgánov do fyziologických hraníc
- b) **sanatio per compensationem** – choroba síce spôsobila straty 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:

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

Akútny priebeh choroby - trvá niekoľko dní až týždňov (obyčajne končí do 3 týždňov - napr. furunkulus, bronchitis simplex, respiračné vírusové ochorenia).

Subakútny priebeh choroby - choroba trvá dlhšie ako 3 týždne a obyčajne nie viac ako 6 týždňov – napr. infarkt myokardu, zápal pľúc.

Chronický priebeh choroby - choroba trvá dlhšie než 6 týždňov, nezriedka počas celého života

(napr. dna, cukrovka, ateroskleróza, ischemická choroba srdca, venózna insuficiencia dolných končatín, chronická obštrukčná choroba pľúc).

Rýchlosť nástupu a vývoja choroby ako aj jej priebeh závisia od druhu a intenzity noxy (nox), ktoré chorobu spôsobili a od kapacity a rýchlosti aktivácie obranných systémov, ktoré môže organizmus proti noxe použiť.

Choroba je charakterizovaná aj ďalšími znakmi. Sú to:

Exacerbácia choroby – ide o náhle zosilnenie intenzity prejavov chronicky prebiehajúcej choroby (napr. akútna exacerbácia chronickej bronchitídy).

Remisia choroby – ide o zníženie intenzity symptómov a znakov chronicky prebiehajúcej choroby (spontánne alebo vplyvom liečby).

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

03. VŠEOBECNÁ ETIOPATOGENÉZA CHORÔB

Úvod

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 Kochových bacilov a vnímavý organizmus (s oslabenou imunitou a podvýživou podmienenou sociálnym postavením človeka či alkoholizmom).

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 možné. Všeobecne je platné tvrdenie, že čím viac faktorov sa na vzniku určitej choroby podieľa, tým viac z týchto faktorov sú skôr podmienky ako príčiny choroby.

Podľa etiológie delíme choroby na:

1. etiologicky homogénne

2. etiologicky heterogénne

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

Etiologicky heterogénne choroby 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. Teda príčin je viacero, ale chorobou je vždy cukrovka. Iným príkladom môže byť napr. hypoxia tkanív. Táto porucha môže byť dôsledkom niekoľkých patologických procesov:

- znížením prítoku artériovej krvi (ischemická hypoxia),

- znížením odtoku venózne krvi (stagnačná hypoxia),
- znížením nasýtenia artériovej krvi kyslíkom v pľúcach (hypotenzná hypoxemická hypoxia),
- znížením množstva funkčného hemoglobínu (normotenzná hypoxemická hypoxia),
- ďalšie typy hypoxií.

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 látky a biologické noxy. 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 rôznou mierou.

Hlavné skupiny príčin a podmienok vzniku chorôb pochádzajúce z vonkajšieho prostredia (exogénne)

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 (SO₂, NO_x, HCN, NH₃, CO, O₃),
- 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: poškodenie anatomickej a funkčnej integrity tkanív, orgánov a systémov organizmu. Dôsledky:

- priame: poranenia/rany (odreniny, pomliaždeniny, zlomeniny, bodné, strelné a sečné rany, strata zubov),
- nepriame: ischémia, denervácia, dislokácia orgánov alebo ich častí.

Príklady poškodenia organizmu mechanickou energiou

Crush syndróm – je to komplex symptómov a príznakov spôsobený dlhšie trvajúcim tlakom na mäkké tkanivá organizmu (zasypanie zemou, pieskom. Snehom, ruinami domu). Dôsledkom je hypoperfúzia v stlačených tkanivách vedúca k ischemii a hypoxickému poškodeniu buniek, krvných ciev a nervov. Po odstránení tlaku na tkanivá sa cirkulácia krvi v takomto tkanive obnoví (čiastočne), z poškodených svalových buniek sa uvoľní myoglobín, ktorý v obličkových kanálikoch 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. Ciev (kapiláry a venuly) v poškodenom tkanive majú zvýšenú permeabilitu, čo vedie k úniku plazmy/krvi do tkaniva s nasledujúcou hypovolémiou a jej negatívnymi dôsledkami pre celý organizmus - vznik šoku, vývoj multiorgánového zlyhania. **Preležaniny (dekubity)** – ide o poškodenie až odumretie mäkkých tkanív organizmu vplyvom fixovanej polohy tela. V stlačenom tkanive vzniká ischemia, ktorá vedie k poškodeniu buniek s nasledujúcou nekrózou a vznikom najskôr kožného, potom aj svalového defektu, ktorý môže byť infikovaný a pri nedostatočnej terapii môže viesť k sepe.

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, pretože fibrilácia srdcových komôr znamená zastavenie cirkulácie s nebezpečenstvom smrti a v dôsledku depolarizácie mozgových buniek vzniká paralýza dôležitých mozgových centier so vznikom apnoe, vazodilatácie a totálnej dezintegrácie mozgových funkcií.

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 bielkoviny.
2. Viazu sa na aktívne súčasti bunky – vznik inaktívnych komplexov, napr. kyanid + Fe = inaktívny komplex – zastavenie oxidačných procesov (bunkového dýchania).
3. Indukcia toxicity chemickej látky jej metabolizovaním, napr. metabolizmom metanolu (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 toto terminológiou:

- 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 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 najmä:

- ketolátky pri DM alebo hladovaní,
- NH₃, falošné neurotransmitery pri insuficiencii pečene,
- akumulácia káliových, vodíkových iónov a laktátu pri ischémii tkanív,
- akumulácia bilirubínu pri ikteroch.

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 uvedených predmetov. Sem patria živočíšne toxíny rôznych druhov živočíchov – hmyzu, plazov, obojživelníkov a pavúkov. Toxíny, ktoré tvoria, delíme na:

- vazoaktívne, spôsobujú vazodilatáciu alebo krvácanie (hemoragíny),
- hemolytické, vyvolávajú rozpad červených krviniek,
- 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. Existujú na všetkých úrovniach živých systémov, teda na subbunkovej a 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.

Na úrovni tkanív sa autoregulácia prejavuje napr. primeraným bunkovým zložením 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 meniace sa podmienky, do ktorých sa organizmus dostane. 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)**.

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 adrenergné receptory vyvolá silnú adrenergnú reakciu v senzitívnych tkanivách.

Tento systém nie je „nezničiteľný“, jeho funkcia závisí od toho, či je bunka zdravá. Ak je, potom je aj funkcia EZSB primeraná potrebám bunky a príslušného tkaniva. Ak je bunka poškodená, potom aj funkcia EZSB je zmenená a to v smere nadmernej aktivity alebo opačne, neadekvátne nízkej aktivity.

Zníženie aktivity EZSB môže byť spôsobené napr. nízkou aktivitou enzýmu/enzýmov na post-receptorovej úrovni bunky (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, ktorý je výsledkom veľkého nárastu tvorby prozápalových cytokínov vplyvom deinhibície Nf-kapa B v cytoplazme s následným enormným zvýšením tvorby pro-zápalových cytokínov.

Antagonistický systém regulácie štruktúr a funkcií organizmu a jeho poruchy

Základným princípom antagonistickej regulácie funkcií organizmu je to, že každá funkcia, každý proces prebiehajúci v organizme má svoj protipól. Koordinovaná činnosť týchto antagonistických systémov je predpokladom normálnej regulácie funkcií organizmu a tým aj homeostázy.

Príkladmi takýchto antagonistických funkcií sú:

podráždenie – útlm

depolarizácia – repolarizácia (dve súčasti toho istého procesu – elektrickej aktivity vzrušivej membrány)

nocicepcia – antinocicepcia

stres – antistres

spánok – bdenie (nevyhnutnosť)

svalová kontrakcia – svalová relaxácia

Príkladmi antagonistických štruktúr organizmu sú:

sympatikus – parasympatikus

α -adrenergné receptory – β -adrenergné receptory

flexory – extenzory

nocicepčný systém – antinocicepčný systém

inzulín – glukagón

prozápalový systém – protizápalový systém

Antagonistická regulácia funguje (zjednodušene) tak, že oba systémy sú aktivované tým istým signálom. Napr. stresor aktivuje stresový aj antistresový systém, čo sa prejaví vazokonstrikciou kožných artérií a dilatáciou artérií vo svaloch, teda opačnými reakciami.

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 na prevencii vzniku, resp. progresie už vzniknutého patologického procesu (ohraničenie, zníženie 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 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.

Prevencia 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 **poruchou regulačných systémov organizmu**. Delíme ich na:

a) choroby spôsobené zmenou/poruchou regulačných systémov

b) choroby spôsobené stratou regulačných systémov

Do prvej skupiny patria také syndrómy a choroby ako sú poruchy dýchania, napr. Pickwickow 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 v patogenéze chorôb

Homeostáza bunky ako základnej štruktúry tkanív, orgánov a systémov organizmu, je nevyhnutná pre ich normálnu funkciu. **Udržanie normálneho objemu bunky patrí k základným predpokladom jej normálnej funkcie.** Za fyziologických, najmä však za patologických podmienok je objem bunky exponovaný prostrediu (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.** Uvedené mechanizmy sú schopné meniť – zvyšovať alebo znižovať - koncentráciu osmoticky aktívnych solútov v bunke a tým v nej regulovať objem vody a tak aj jej objem. **Zvýšený prienik vody do bunky je dôsledkom vyššej osmolarity jej vnútorného prostredia ako je v prostredí extracelulárnom a naopak, voda prúdi z bunky do extracelulárneho prostredia keď je v extracelulárnom prostredí osmolarita vyššia ako v bunke.** 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 solútov – kálium, chlór - sú okamžite k dispozícii a sú v prípade potreby aktívne a rýchlo transportované cez membránu (anorganické osmolyty), 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. Ak sú uvedené mechanizmy poškodené, 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 ich scvrknutiu alebo opuchu.

Pri chronických zmenách osmolarity extracelulárneho prostredia, napr. pri nedostatočne kontrolovanom DM sa zvýši hladina glukózy v extracelulárnej tekutine, sú na obranu objemu bunky tvorené organické osmolyty, ktoré ani pri zvýšenej intracelulárnej koncentrácii nie sú pre bunku toxické a zabránia scvrkávaniu buniek a vzniku ich dysfunkcie. Problém nastane vtedy, keď agresívnou terapiou rýchlo znížime hladinu extracelulárnej glukózy a teda aj osmolaritu, ale bunka sa nevie 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 zrejmý – voda bude prúdiť do buniek, vznikne ich opuch (intracelulárny edém). Ak tento proces prebieha v bunkách CNS, potom hrozí vznik intrakraniálnej hypertenzie s vážnymi následkami pre funkciu mozgu – herniácia, kóma, smrť.

04. PORUCHY TERMOREGULÁCIE

Úvod

Človek, podobne ako značná časť cicavcov, patrí z hľadiska udržiavania telesnej teploty medzi **homoiotermné druhy**. Na rozdiel od poikilotermných živočíchov, organizmus človeka si udržiava stálu teplotu **termoregulačného jadra** (mozog a orgány hrudnej a brušnej dutiny) napriek tomu, že teplota vonkajšieho prostredia sa mení v relatívne značnom rozsahu (nahý jedinec približne v rozmedzí $-1 - +50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Udržiavanie stálej telesnej teploty je podmienené rovnováhou medzi tvorbou a výdajom tepla v organizme. Termoregulačné mechanizmy však zabezpečujú zmenu teploty **termoregulačného obalu** (koža, lebka, hrudná a brušná stena, horné a dolné končatiny) smerom k teplote vonkajšieho prostredia, čím tieto časti tela menia teplotu vo väčšom rozsahu ako orgány termoregulačného jadra.

Telesná teplota

Priemerná teplota organizmu v normálnych podmienkach je $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ s rozsahom od $36,2$ do $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. V organizme sa neustále vytvára teplo ako **vedľajší produkt metabolických pochodov** a taktiež sa kontinuálne z organizmu odvádza do okolitého priestoru. Vplyvom cirkadiálneho rytmu je teplota najvyššia okolo 18 hodiny večer a najnižšia počas spánku.

Koža a podkožné tkanivá, včítane tuku, predstavujú **izolačný mechanizmus** pre tkanivá termoregulačného jadra. V situácii, kedy krv z vnútorných orgánov produkujúcich teplo priteká do kože len v minimálnom objeme, tento izolátor predstavuje približne tri štvrtiny tepelných izolačných vlastností bežného oblečenia. Cez podkožný tuk prenikajú cievy, ktoré sa hojne distribuuju tesne pod kožou. Dôležitý je najmä bohatý **venózný plexus**, ktorý odvádza krv z kožného kapilárneho systému. Na exponovaných miestach (ruky, nohy, ušnice) krv prichádza do venózneho plexu aj z malých artérií prostredníctvom vysoko muskularizovaných arteriovenózných anastomóz. Prítok krvi do venózneho plexu sa môže značne meniť, skoro od 0 až do prietoku, ktorý predstavuje 30 % celkového srdcového minútového výdaja. Takto sa veľmi efektívne odvádza teplo s telesného jadra do kože, alebo sa v jadre udržiava. Prítok krvi do systému reguluje sympatický nervový systém.

Dôsledky zmenenej teploty buniek

Významné zmeny teploty buniek poškodzujú viacero molekulárnych mechanizmov buniek, ide hlavne o **redukovanie enzymatickej efektivity a poškodenie difúznej kapacity a stability membrán**. Dochádza ku kritickej redukcii bunkových funkcií ako sú dostupnosť energie a prestup iónov cez membránu. Dôsledkom v nervovom systéme je strata vedomia a neschopnosť koordinovať a vykonávať motorické funkcie.

Termoregulácia

Centrálny termoregulačný systém reguluje homeostatické procesy udržiavania stálej telesnej teploty. Obsahuje nervové dráhy, pomocou ktorých spracúva informácie jednak z kožných a viscerálnych chladových a tepelných receptorov ako aj informácie o zvýšenej alebo zníženej teplote mozgu. Vyvoláva zmeny aktivity v termoregulačných efektorových tkanivách, ktorých úlohou je protismerne pôsobiť oproti teplotným zmenám v mozgu a ďalších kritickej orgánoch a viesť k **tepelnej homeostáze**.

Úloha termoregulácie pri **obrane proti podchladeniu** spočíva vo zvýšení energetického výdaja. Najdôležitejšími mechanizmami sú:

- a) termoregulačné správanie znižujúce stratu tepla,
- b) vazokonstrikcia v koži uchováva teplo v telesnom jadre,
- c) zvýšenie tvorby tepla v hnedom tuku,
- d) triaška kostrového svalstva.

Najdôležitejšími mechanizmami **obrany proti prehriatiu** sú:

- e) termoregulačné správanie zvyšujúce stratu tepla,
- f) vazodilatácia v koži sprostredkujúca stratu tepla jeho vedením z termoregulačného jadra na povrch tela,
- g) ochladzovanie povrchu tela vyparovaním potu.

Zložky termoregulačného systému

1. analyzátory zmenenej teploty tkanív
2. termoregulačné centrum v hypotalame (najmä area preoptica)
3. termoregulačné efektorové tkanivá

Termoreceptory

Kožné chladové a termálne receptory analyzujú teplotu povrchu organizmu, teplotu vo viscerálnej oblasti analyzujú prevažne **abdominálne** chladové a tepelné receptory. Informácie sa vedú miechou a mozgovým kmeňom do termoregulačného centra. Pravdepodobne najdôležitejšími termoreceptormi pre reguláciu telesnej teploty sú **teplo citlivé neuróny** v area preoptica.

Termoregulačné centrum

Zadný hypotalamus spracúva signály prichádzajúce z termoreceptorov, tu sa integrujú a vytvára sa informácia pre efektorové tkanivá. Tento kontrolný systém sa nazýva **hypotalamický termostat**. Keď sa zvyšuje telesná teplota, približne pri 37 °C, aktivuje sa **potenie**, ktoré sa so zvyšujúcou teplotou kontinuálne výrazne zvyšuje. Na druhej strane termostat reguluje **produkciu tepla**. Pri teplotách nad 37,1 °C je produkcia tepla konštantná. Pri poklese pod túto úroveň sú mechanizmy produkujúce teplo kontinuálne značne aktivované, týka sa to najmä svalovej činnosti, ktorá kulminuje až triaškou.

Termoregulačné efektorové mechanizmy

Produkcia tepla - termoregulačný systém stimuluje termogénezu primárne v troch tkanivách:

- **Kostrové svalstvo** – teplo sa produkuje jednak zvýšením svalového tonusu, kontrakciami svalstva termoregulačným správaním a rýchlou osciláciou kontrakcie antagonistických a agonistických svalov (triaška).
- **Srdce** zvýšením srdcového výdaja.
- **Hnedý tuk** je dôležitý prevažne u dojčiat, ale význam má aj v dospelosti.
- **Strata tepla** – teplo sa stráca prevažne kožou viacerými procesmi:
- **Radiácia** (sálenie) – strata tepla prostredníctvom elektromagnetického žiarenia. Nahý jedinec stráca prostredníctvom radiácie v normálne temperovanej miestnosti až 60 % z celkovej straty tepla.
- **Vedenie** – teplo predstavuje kinetickú energiu kmitajúcich molekúl a vedením sa prenáša energia z povrchu tela na molekuly okolitého vzduchu. Prenos vedením sa zastaví, keď teplota vzduchu (hraničná vrstva) je taká istá ako teplota kože.
- **Prúdenie vzduchu** – vzduch prúdi aj v uzatvorenom priestore. Z dôvodu gravitačnej sily teplý vzduch stúpa a chladný klesá. Vplyvom prúdenia sa stenčuje hraničná vrstva

vzduchu okolo tela, ktorá je súčasťou tepelného izolátora a tým sa podporuje vedenie tepla.

- **Vazodilatácia** – zvýši sa odvádzanie tepla z telesného jadra, zvýši sa teplota kože a tým sa zosilňujú procesy radiácie a vedenia tepla z kože navonok.
- **Zníženie svalového tonusu a redukcia svalovej aktivity** – zníženie produkcie tepla.
- **Odparovanie** potu z povrchu kože a periciliárnej tekutiny v dýchacích cestách. Teplo sa stráca premenou tekutiny na plyn. Voda sa odparuje nepozorovateľne z kože a dýchacích ciest v objeme asi 600 ml/deň. Tento proces sa zvyrazňuje pri zvyšovaní teploty tela alebo okolia a môže dosahovať až 4 l/h. V takejto situácii sa odparovanie stáva rozhodujúcim mechanizmom straty tepla. Avšak nadmerné potenie môže viesť ku zníženiu objemu intravaskulárnej tekutiny, čo má za následok zníženie tlaku krvi, slabosť a závraty. Poteenie stimuluje zvýšená aktivita sympatického nervového systému. Strata tepla vyparovaním sa ovplyvňuje vlhkosťou vzduchu a jej zvýšenie obmedzuje odparovanie tekutiny z povrchu tela, čím sa potenie stáva menej účinné a pot len odkvapkáva z kože.
- **Adaptácia na teplejšie podnebie** - presun jedinca z oblasti s chladnejším podnebím do teplejšieho vedie v priebehu dní až týždňov k prispôsobeniu sa na nové prostredie. Jediniec po adaptácii sa začína skôr potiť, zvyšuje sa objem potu a obsah sodíka v pote sa znižuje. V dukte potných žliaz sa vplyvom aldosterónu zvyšuje reabsorpcia sodíka.

Zadržiavanie tepla v organizme:

- **Vazokonstrikcia** zoslabí prítok teplej krvi z jadra do kože. Teplota kože sa zníži a tým sa zníži vyžarovanie a vedenie tepla.

Dôležitým mechanizmom v termoregulácii je **termoregulačné správanie**, ktoré zahŕňa jednak vôľové aktivity ale aj mimovoľné procesy. V chladnejšom prostredí si jedinca obliekajú viac vrstiev oblečenia, čím sa zvýši zadržiavanie teplého vzduchu v šatách (zväčšenie izolačnej hraničnej vrstvy). Podskakovanie a ďalšie motorické aktivity zvyšujú produkciu tepla. Poloha „schúlenia sa do kľbka“, zmenší povrch tela, z ktorého sa odovzdáva teplo. Naopak v teplejšom prostredí sa zväčšuje povrch tela pre odovzdávanie tepla (relaxovaná poloha z roztiahnutými končatinami). Pitie chladných nápojov, zoblíkanie sa a obmedzenie fyzickej aktivity taktiež napomáha termoregulácii.

Zmeny v termoregulácii vplyvom veku

Dojčatá vyprodukovujú dostatočné množstvo tepla, ale mechanizmy zadržiavania tepla sú nedostatočné. Je to v dôsledku väčšieho pomeru medzi povrchom tela a jeho hmotnosťou. Taktiež majú tenšiu vrstvu podkožného tuku.

Starší jedinca majú slabšiu odpoveď na extrémne zmeny vonkajšej teploty v dôsledku pomalšej cirkulácie, štrukturálnych a funkčných zmien kože a celkového zníženia aktivity mechanizmov produkcie tepla (napr. oslabená triaška). Oslabené je aj potenie a percepcia tepla a chladu.

Abnormality regulácie telesnej teploty

Horúčka

Predstavuje stav, pri ktorom sa zvyšuje teplota nad normálne hodnoty. Najčastejšími príčinami sú bakteriálne a vírusové ochorenia, nekrotické tkanivo, zmeny v mozgu, ktoré ovplyvňujú termoregulačné centrum (tumor, toxíny, dehydratácia).

Patogenéza horúčky

Rôzne substancie vonkajšieho prostredia (proteíny a ich štiepne produkty, lipopolysacharidy membrány G- baktérií), ktoré vniknú do tkanív sa stávajú **exogénnymi pyrogénmi**, ktoré sú odstraňované makrofágmi a neutrofilmi. Bunky uvoľňujú „**endogénne pyrogény**“, najčastejšie interleukín-1 a tumor nekrotizujúci faktor-alfa (TNF- α), ktoré sa cirkuláciou dostávajú do termoregulačného centra a nastavujú hypotalamický termostat na vyššiu úroveň. Endogénne pyrogény zvyšujú produkciu **prostaglandínu E₂** v mozgových cievach a tento je rozhodujúcim mediátorom prestavenia hypotalamického termostatu na vyššiu teplotu. **Prestavenie termostatu neznamená poruchu termoregulácie.** Mechanizmy produkcie, straty a udržiavania tepla udržiavajú telesnú teplotu, ale na vyššej úrovni (horúčka). Po nastavení hypotalamického termostatu na vyššiu úroveň prevažujú vazokonstrikcia, zvýšený svalový tonus, triaška a stimulácia metabolizmu. Po zvýšení telesnej teploty a jej vyrovnaní s „nastavenou teplotou“ termostatu sú termoregulačné procesy v rovnováhe. Po odznení produkcie endogénnych pyrogénov sa hodnota termostatu zníži k norme a v termoregulácii prevažuje periférna vazodilatácia, zníženie svalového tonusu a potenie, pokiaľ sa nezníži telesná teplota.

Význam horúčky

Horúčka sa považuje za nešpecifickú obrannú odpoveď organizmu počas reakcie akútnej fázy (odkaz na kapitolu SIRS). Horúčka vedie k **optimálnemu hypertermickému prostrediu** v rámci obrany organizmu voči invázii baktérií a vírusov, čím sa znižuje životnosť mikroorganizmov. Znižuje sa rast mikroorganizmov, ale aj sérová hodnota železa, zinku a medi, ktoré sú dôležité pre delenie sa baktérií. Taktiež sa zlepšujú niektoré parametre imunity.

Horúčka (nie hyperpyrexia) by sa mala znižovať antipyretikami len vtedy ak je vysoká a vedie k vážnym vedľajším účinkom, ako sú poškodenie funkcie CNS, kŕče, prípadne oslabenie funkcie srdca, obličiek a pľúc.

Hypertermia

Extrémne teplo, ktoré môže jedinec tolerovať, **závisí od relatívnej vlhkosti vzduchu**. Pokiaľ je vzduch suchý a je dostatočné prúdenie vzduchu, jedinec môže tolerovať niekoľko hodín teplotu nad 50 °C, ak nedochádza k limitovaniu potenia. Naopak, ak je relatívna vlhkosť vzduchu 100 %, teplota tela začne stúpať už pri teplote prostredia okolo 35 °C. Ak súčasne jedinec vykonáva **ťažkú fyzickú prácu** kritickou teplotou vo vlhkom prostredí je 29,5 – 32 °C. Ak dôjde k prehriatiu hypotalamického termostatu nad kritickú hodnotu jeho termoregulačné možnosti sa oslabujú a potenie sa oslabuje.

Ak teplota tela stúpne do hodnôt v rozsahu 41-42,5 °C, je pravdepodobné, že jedinec sa dostane do **tepelného šoku**. Rozvíjajú sa nasledovné symptómy: závraty, abdominálny diskomfort, delírium až strata vedomia. Poteenie sa oslabuje, koža je suchá a červená a centrálna teplota stúpa. V tejto situácii **procesy termoregulácie zlyhávajú** a nastupuje smrť.

Hypotermia

Expozícia jedinca extrémnemu chladu vyvoláva pokles telesnej teploty pod 35 °C. Termoregulačné procesy sa oslabujú už pri poklese telesnej teploty pod 34,5 °C a pokles pod 29,4 °C vedie k úplnej **strate regulácie telesnej teploty**. Nízka telesná teplota kriticky znižuje metabolické procesy a tým produkciu tepla.

V akútnej hypotermii značná periférna vazokonstrikcia vedie ku tkanivovej ischémii. Termoregulačné centrum aktivuje triašku, ktorá je intenzívna pri teplote 35 °C a trvá po pokles na 30-32 °C. Ďalší pokles telesnej teploty vyvolá vazodilatáciu, pričom teplotné jadro stráca schopnosť ohrievať perifériu organizmu. Pod 30 °C jedinec stráca vedomie, frekvencia srdca a dýchania sa znižujú a prietok krvi mozgom sa znižuje. Aktivita sínusového uzla a prevodového systému sa spomaľuje. V ťažkej hypotermii (26-28 °C) pulz a dýchanie sú nemerateľné. Objavuje sa fibrilácia komôr a zastavenie srdcovej činnosti.

Faktory ovplyvňujúce termoregulačné procesy

Spánok a poruchy vedomia významne znižujú aktivitu termoregulácie. Závažným faktorom, ktorý oslabuje termoreguláciu je aj traumatické **poškodenie CNS** a zvýšený intrakraniálny tlak. Pacienti v **cirkulačnom šoku** sú náchylní na rýchly pokles telesnej teploty.

05. PORUCHY METABOLIZMU VODY A SOLÚTOV

Úvod

V roku 1878 Claude Bernard popísal, že prostredie, ktoré obklopuje bunky v organizme nie je totožné s vonkajším prostredím organizmu. Zdôraznil, že jeho vlastnosti musia byť také, aby umožňovali optimálnu činnosť bunkových štruktúr. Bol zavedený pojem vnútorné prostredie pre bunky obklopujúce prostredie (v súčasnosti používame termín extracelulárna tekutina resp. intersticiálna tekutina).

Regulačné mechanizmy zaisťujú, aby zloženie vnútorného prostredia bolo stabilné nezávisle na meniacich sa podmienkach vonkajšieho prostredia organizmu a rôznej úrovni metabolizmu. Túto reguláciu zaisťujúcu stabilitu parametrov vnútorného prostredia, teda **objemu, osmolarity, koncentrácie iónov, teploty a pH** súhrnne nazývame **homeostáza**.

Zásoby látok v organizme a jednotlivých telových tekutinách sú určované **bilanciou** medzi príjmom a výdajom určitej látky. **Retencia** znamená prevahu príjmu nad výdajom; zásoba látky je zvýšená; **deplécia** znamená prevahu strát nad príjmom, zásoba látky je znížená. Klinicky merateľné sú **koncentrácie** látok v plazme. Je možné odhadovať (v podmienkach intenzívnej starostlivosti aj merať) bilanciou niektorých látok.

Celková telová tekutina (CTT)

CTT je percento z celkovej telesnej hmotnosti, ktoré tvorí voda. Množstvo CTT ovplyvňuje **pohlavie** – voda tvorí 60% hmotnosti muža a 50% hmotnosti ženy; **vek** – 75% hmotnosti novorodenca tvorí voda, v prvom roku života dieťaťa tvorí voda 60% hmotnosti; k proporcionálnemu deleniu podľa pohlavia dochádza v adolescencii. **Obsah tuku v tele** ovplyvňuje CTT, pretože tukové tkanivo obsahuje 20% vody, kým ostatné tkanivá (napr. svalové tkanivo) obsahujú približne 73% vody.

CTT má dva hlavné oddiely (kompartmenty), ktoré sú oddelené bunkovou membránou. Približne 60% CTT sa nachádza vo vnútri buniek (**intracelulárna tekutina** - ICT) 40% tvorí mimobunková tekutina (**extracelulárna tekutina** - ECT). Časť ECT cirkuluje v kardiovaskulárnom systéme a predstavuje približne 15% CTT (**intravaskulárna tekutina** – IVT, čiže krvná plazma), zvyšných 25% sa nachádza v intersticiálnom priestore (**intersticiálna tekutina** – IST, čiže tkanivový mok). Tieto dva kompartmenty sú oddelené kapilárnou stenou. V priamom kontakte s bunkami je tkanivový mok.

Rozdiely v zložení IST a IVT sú minimálne a sú podmienené rozdielnou koncentráciou molekúl bielkovín, voda a ióny z plazmy prestupujú, bielkoviny za fyziologických okolností neprestupujú. O rozložení ECT do extravaskulárneho a intravaskulárneho kompartmentu rozhodujú **Starlingove sily** – hydrostatický a onkotický tlak v kapiláre a intersticiálnej tekutine.

ICT je oddelená od ECT bunkovou membránou, na ktorej prebiehajú osmóza a difúzia – fyzikálne procesy, ktoré závisia od koncentračného gradientu. Cez bunkovú membránu dochádza k presunu elektrolytov rôznymi transportnými procesmi, niekedy energeticky závislými.

Osmotické sily

Zachovanie rovnakého objemu buniek je dôležité pre existenciu buniek a ich normálnu

funkciu. Pri zmene podmienok sú bunky vystavené vplyvu zmien osmotického tlaku v intracelulárnom alebo extracelulárnom prostredí. Normálna **osmolalita** jednotlivých priestorov telových tekutín je **290 ± 10 mmol/kg** (osmolalita – vyjadruje osmotický tlak v 1 kg rozpúšťadla a je priamo úmerná počtu rozpustených častíc v roztoku danej hmotnosti – vyjadruje sa v jednotkách mmol/kg). Tradičné a názornejšie je použitie **osmolarity** – vzťahuje sa k objemu roztoku, vyjadruje sa v jednotkách mosm/l. Dobrá permeabilita (priepustnosť) biologických membrán pre vodu znamená vyrovňovanie výkyvov v osmolarite jednotlivých priestorov telových tekutín. **Hyperosmolarita** znamená zvýšenie koncentrácie solútov v niektorom z kompartmentov, **hypoosmolarita** znamená zníženie koncentrácie solútov v niektorom z kompartmentov.

Osmotická koncentrácia ECT a ICT je za fyziologických podmienok rovnaká. Zmeny, ktoré vzniknú v týchto kompartmentoch majú za následok **vznik osmotického gradientu** na úrovni membrán. Všetky membrány sú voľne priepustné pre vodu. Výsledkom vstupu vody do bunky alebo z bunky je obnovenie osmotickej rovnováhy. Ako príklad môžeme uviesť zmenu veľkosti erytrocytov v závislosti od zmeny osmolarity krvnej plazmy – erytrocyty umiestnené v hyperosmolárnom prostredí zmenšia svoj objem - zvrátenie bunky, erytrocyty umiestnené v hypoosmolárnom prostredí zväčšia svoj objem - edém bunky. To znamená, že presun vody sa uskutoční z kompartmentu s menšou osmolaritou do kompartmentu s osmolaritou vyššou. Objemová homeostáza je veľmi dôležitá hlavne pre bunky centrálného nervového systému. Objem bunky môže byť zmenený len zmenšením alebo zväčšením množstva osmoticky aktívnych látok v nej – ide predovšetkým o anorganické ióny Na^+ , K^+ , Cl^- alebo malé organické osmoly.

Zmeny objemu telových tekutín

Ak dôjde k **reakcii bunky na zmenu objemu** (vznik edému alebo zvrátenia bunky), potom v priebehu milisekúnd reagujú transportné systémy na membráne buniek. Zatiaľ nie sú známe presné mechanizmy, ktoré registrujú zmenu objemu bunky a transformujú ju na odpoveď regulujúcu objem. Môžu to byť zmeny napätia membrány, cytoskeletálnej architektúry bunky, koncentrácie iónov, makromolekúl a pod.

Zisťovanie objemu jednotlivých kompartmentov telovej tekutiny má význam pre výpočet nedostatku – deficitu alebo nadbytku telových tekutín, sodíka a iných osmoticky aktívnych látok v jednotlivých kompartmentoch organizmu. Je potrebné si uvedomiť, že na priame vyšetrenie koncentrácie jednotlivých elektrolytov je prístupný len intravaskulárny kompartment. Koncentrácia iónov Na^+ , K^+ , Cl^- a HCO_3^- je takmer rovnaká v IVT a IST. Koncentrácia elektrolytov v praxi sa vzťahuje na 1 l plazmy alebo séra (osmolarita), nie na 1 l vody, prípadne na 1 kg vody.

Hlavným katiónom ECT je Na^+ a **hlavnými aniónmi ECT** sú Cl^- a HCO_3^- .

Starlingove sily rozhodujú aj o rozdelení IVT a IST. Ide o reguláciu procesu resorpcie a filtrácie v závislosti od hydrostatického a onkotického tlaku v kapiláre a interstíciu. Tento proces nie je rovnaký vo všetkých kapilárach a okrem zmien v hydrostatických a onkotických tlakoch sa v danom procese uplatňuje tiež proces difúzie. Úlohu zohráva aj lymfatická drenáž, ktorá zabezpečuje transport časti tkanivového moku.

Regulovanie objemu a osmolarity telových tekutín

Objem a osmolaritu telových tekutín možno ovplyvniť cez **gastrointestinálny trakt (GIT)** – príjem vody a solútov. **Obličky** sú **hlavný regulačný orgán riadenia objemu a osmolarity** cez

vylučovanie vody a iónov. Zabezpečujú hlavne intenzívnu kontrolu ECT. Ultrafiltrácia prebieha takmer rovnakým spôsobom ako v tkanivách, pretože glomerulárny ultrafiltrát je takmer identický s IST. Hlavnú úlohu v regulácii zohráva aktívna činnosť tubulárnych buniek, ktoré majú regulačné mechanizmy upravujúce homeostázu (objem a zloženie ECT – samozrejme aj acidobázickú rovnováhu). **Cirkulačný systém** ovplyvňuje udržiavanie stálosti tlakov a perfúzie životne dôležitých orgánov, distribúciu vody a iónov vo vnútri jednotlivých kompartmentov ECT cez Starlingove sily, sprostredkované cez perfúziu obličiek zasahuje do vylučovania vody a elektrolytov.

Regulačné mechanizmy ECT sú veľmi úzko prepojené s ovplyvnením intravaskulárneho objemu – predovšetkým na arteriálnom konci riečiska. Pri zmenšení intravaskulárneho objemu riadiacimi signálmi pre **GIT** je pocit smädu, pre **cirkulačný systém** – nervové vplyvy (v tomto prípade sympatikus). Riadiacimi signálmi pre **obličky** sú spomínané nervové vplyvy a tri hormonálne regulačné systémy: antidiuretický hormón (ADH), blokácia atriálneho natriuretického faktora (ANF) a aktivácia systému renín – angiotenzín – aldosterón (R-A-A). Dôsledkom je znížené vylučovanie sodíka a vody obličkami. Obličky sú kľúčovým efektorovým orgánom homeostázy vodného a minerálového metabolizmu. O obsahu vody a elektrolytov v definitívnom moči rozhodujú distálne časti nefrónu – distálny tubulus a zberný kanálik. Nevyhnutnou podmienkou funkcie obličiek je dostatočný a konštantný prietok krvi obličkami.

Vyhodnocovanie stavu telových tekutín sa uskutočňuje pomocou dvoch parametrov: efektívna osmolarita a efektívny objem. Efektívna osmolarita je vyhodnocovaná osmoreceptormi v hypotalame cez zmenu objemu osmoreceptorových buniek a cez aktiváciu nucleus supraopticus a nucleus paraventricularis. ADH účinkuje cez V1 receptory na odporové cievy a spôsobuje vazokonstrikciu a cez V2 receptory na obličky, kde spôsobuje zvýšenú resorpciu vody v zberných kanálikoch.

Regulácia efektívneho objemu môže byť lokálna (autoregulácia na úrovni tkanív) a systémová. **Systémová regulácia objemu** môže byť **nepriama** prostredníctvom vysokotlakových **baroreceptorov** v arcus aortae, glomus caroticum a vas afferens a **baroreceptorov** v predsieňach srdca. Uskutočňuje sa aj prostredníctvom nízkotlakových **chemoreceptorov** v tkanivách ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, H^+ , lokálne vazoaktívne látky), ale predovšetkým cez aktiváciu oblasti macula densa obličiek a aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón.

Aktivácia baroreceptorov znamená aktiváciu sympatikového nervového systému a následnú vazokonstrikciu cez alfa 1 receptory a tiež pozitívny chrono-, ino- dromo- a batmo-tropný efekt na myokard. Dôsledkom je prispôsobenie kapacity obehu aktuálnemu objemu. Tento efekt je rýchly, ale len dočasný.

Regulácia cez aktiváciu sympatikového nervového systému vedie k vazokonstrikcii vas afferens, k zníženiu efektívneho filtračného tlaku, zníženej glomerulárnej filtrácii, k zníženej tvorbe moča a tým retencii tekutín. Ďalej dochádza k stimulácii spätnej resorpcie Na^+ v tubuloch a k stimulácii vyplavovania renínu z juxtaglomerulárnych buniek.

Regulácia cez aktiváciu chemoreceptorových buniek macula densa citlivých na zníženie množstva NaCl na začiatku distálneho tubulu vedie k zvýšenej sekrécii renínu z granulárnych buniek juxtaglomerulárnych arteriol (hlavne vas afferens).

Regulácia cez systém renín-angiotenzín-aldosterón je relatívne pomalá a prispôsobuje objem kapacity riečiska. Atriálny natriuretický faktor (peptid) (ANF) má kontraregulačné účinky ako systém R-A-A a ADH.

Regulácia vodnej a soľnej homeostázy rovná sa regulácii efektívneho objemu a tonicity. Regulácia osmolarity sa uskutočňuje prostredníctvom ADH, regulácia efektívneho objemu sa uskutočňuje cez aktiváciu sympatika, systém R-A-A, ANF a ďalšie. Tieto regulačné okruhy sa napájajú na obličky ako na efektorový orgán.

Poruchy objemu a osmolarity

Poruchy objemu a osmolarity v klinických podmienkach sú úzko prepojené. Bilancia medzi príjmom a výdajom vody určí, či je objem normálny (normovolémia) alebo či je prítomná hypovolémia alebo hypervolémia. Relatívny pomer medzi príjmom a stratami solútov a vody určí hodnoty osmolarity: môže byť prítomná izoosmolarita, hypoosmolarita alebo hyperosmolarita. Príjem vody do organizmu je zabezpečený formou tekutín, potravy a formou metabolickej vody. Výdaj vody je zabezpečený močom, stolicou, dýchaním, kožou (perspiratio sensibilis, perspiratio insensibilis).

Tab. 1

	↓ V	n V	↑ V	
↓ osm	hypotonická dehydratácia	hypotonická normovolémia	hypotonická hyperhydratácia	HYPOOSMOLÁRNE STAVY
N osm	izotonická dehydratácia	izotonická normovolémia	izotonická hyperhydratácia	
↑ osm	hypertonická dehydratácia	hypertonická normovolémia	hypertonická hyperhydratácia	HYPEROSMOLÁRNE STAVY
	DEHYDRATÁCIA		HYPERHYDRATÁCIA	

Vysvetlivky: V – objem, osm – osmolarita, N, n – norma

Dehydratácia

Znamená zmenšenie objemu tekutín, zníženie CTT, ide o negatívnu bilanciu vody v organizme. Delíme ju na hypertonickú, izotonickú a hypotonickú. Môže ju spôsobiť **nedostatočný príjem tekutín, zvýšené straty tekutín** renálne alebo extrarenálne (GIT, potenie, pľúcami, tretí priestor) alebo **nedostatok solútov**.

Príznaky dehydratácie môžeme rozdeliť na **obehové** (znížený tlak krvi, zvýšená frekvencia srdca, periférna vazokonstrikcia, kolaps), **mukokutánne** (znížený turgor kože, suchosť kože a slizníc, zvýšená telesná teplota), **obličkové** (oligo až anúria) a príznaky dehydratácie **zo strany centrálného nervového systému** (smäd, neklud, zmätenosť, apatia, nauzea, zvracanie, bolesti hlavy, kŕče, bezvedomie).

Izotonická dehydratácia

Znamená stratu ECT v dôsledku straty izotonického tekutiny (krvácanie, popáleniny znamenajúce stratu plazmy, zo strany GIT hnačky, ileus, zo strany obličiek nadmerné užívanie diuretík, punkcie ascitu, pooperačné drény a pod.). Príznaky izoosmolárnej (izotonického)

dehydratácie sú predovšetkým obehové so zapojením všetkých vyššie uvedených systémov ako dôsledku zníženého intravaskulárneho objemu.

Hypertonická dehydratácia

Môže byť spôsobená **zníženým príjmom vody** v dôsledku zníženého pocitu smädu (vek, pooperačné stavy) alebo **zníženej autoregulácie príjmu tekutín** (kojenci, bezvedomie). K hypertonickej dehydratácii môžu viesť aj **straty hypotonické tekutiny zo strany GIT** (hnačky, vracanie), **zvýšené straty potením, hyperventilácia, osmotická diuréza pri diabetes mellitus, diabetes insipidus** – centrálnej a periférnej forme, polyurická fáza renálneho zlyhania.

Hypotonická dehydratácia

Znamená v konečnom dôsledku zníženie ECT s následným zvýšením ICT. Príčinou sú zvýšené straty solútov v porovnaní so stratami vody. Najčastejšie to býva v prípade hradenia strát vody a elektrolytov iba čistou vodou a v rámci obličkových zmien Barterov syndróm, hypoaldosteronizmus a pod. Príznaky sú hlavne zo strany centrálného nervového systému a tiež príznaky obehové zo zníženej náplne intravaskulárneho kompartmentu.

Hyperhydratácia

Znamená zväčšenie objemu tekutín, zvýšenie CTT a tým pozitívnu bilanciu vody v organizme. Príčinou môže byť **nadmerný príjem tekutín** exogénne (parenterálne, psychogénne), **znížené vylučovanie tekutín** v dôsledku zlyhania obličiek, nadmerný príjem solútov (pitie morskej vody), ale hlavne presun IVT do intersticiálneho priestoru pri zlyhavaní srdca, cirhóze pečene alebo nefrotickom syndróme.

Medzi hlavné symptómy a znaky hyperhydratácie patria edémy, polyúria alebo oligoanúria a príznaky zo strany centrálného nervového systému (neklud, zmätenosť, nauzea, vracanie, bolesti hlavy, zvýšená neuromuskulárna dráždivosť, kŕče, bezvedomie).

Hyperhydratáciu delíme na hypoosmolárnu, izoosmolárnu a hyperosmolárnu.

Izoosmolárna hyperhydratácia (generalizované edémy)

Príčinou je retencia izoosmolárnej tekutiny v dôsledku **primárnej poruchy bilancie v ECT** (predávkovanie i.v. infúzie izoosmolárnej tekutiny). Veľmi častou príčinou je presun IVT do interstícia s následným znížením efektívneho arteriálneho objemu krvi s následnou stimuláciou retencie izoosmolárnej tekutiny obličkami pri **zlyhaní srdca, cirhóze pečene a pečňovom zlyhaní** a **nefrotickom syndróme** a **poruchy funkcie obličiek**.

Hyperosmolárna hyperhydratácia

Príčinou je väčšie zadržiavanie solútov ako vody. Zriedkavou príčinou môže byť primárna porucha bilancie v ECT (predávkovanie hyperosmolárnou infúziou, masívny p.o. príjem Na⁺ vzhľadom k príjmu vody po pití morskej vody) a endokrinné poruchy (primárny nadbytok mineralokortikoidov). Pri akútnom zlyhaní obličiek zvýšenie osmolarity a volumu vedie k smädu a následný prisun vody mení hyperosmolárnu hyperhydratáciu na hypoosmolárnu.

Hypoosmolárna hyperhydratácia

Príčinou je väčší príjem resp. zadržiavanie vody ako solútov. Ide o primárnu poruchu bilancie príjmu vody a solútov v ECT (príjem neprimerane veľkého množstva vody pri psychogénnej polydipsii alebo neprimeraná tvorba ADH endogénneho pôvodu z hypotalamu alebo ektopická tvorba ADH (bronchogénny karcinóm, karcinóm prostaty, niektoré lymfómy).

Najčastejšou príčinou hypoosmolárnej hyperhydratácie je **oligoanúrická fáza pri akútnom zlyhaní obličiek**.

Edém

Je abnormálne hromadenie tekutiny v extravaskulárnom priestore. Výmena tekutiny medzi IVT a IST prebieha v kapilárnom riečisku. Na arteriálnom konci kapiláry prebieha filtrácia, čiže prestup tekutiny z kapiláry do interstícia. Pre uskutočnenie filtrácie je dôležitý hydrostatický tlak v kapiláre, ktorý je oponovaný hydrostatickým tlakom v interstíciu a osmotickým tlakom plazmatických proteínov (koloidne-osmotický tlak, onkotický tlak). Prestupom tekutiny do interstícia sa znižuje hydrostatický tlak v kapiláre a zvyšuje sa koncentrácia plazmatických proteínov, ktoré cez kapilárnu membránu neprestupujú. Vplyvom takto zmenených tlakových pomerov prestupuje na venóznom konci kapiláry tekutina z interstícia do kapiláry, čo spôsobuje resorpciu. Za fyziologických okolností sa väčšia časť prefiltrovannej tekutiny resorbuje a zvyšná časť sa odvádza lymfatickým systémom, takže k hromadeniu tekutiny nedochádza.

V patogenéze vzniku edémov dôležitú úlohu zohráva hlavne **zvýšenie hydrostatického tlaku v kapiláre** (srdcové zlyhanie, venózna insuficiencia), zníženie koncentrácie plazmatických proteínov (ochorenia pečene, nefrotický syndróm) – **znížený onkotický tlak v kapiláre**, **zvýšená priepustnosť kapilárnej steny** (zápalové procesy, poškodenie kapilárnej steny) a **porucha lymfatickej drenáže** (obštrukcia lymfatických ciev).

Samotné zvýšenie prestupu tekutiny z kapilár do interstícia na vznik edému nestačí, je potrebné, aby sa zároveň zvýšilo množstvo tekutiny v organizme. Mechanizmy tohto procesu vyplývajú z postupného znižovania objemu IVT pri jej prestupe do interstícia v dôsledku vyššie uvedených zmien. Zníži sa cirkulujúci objem tekutiny, vznikne tzv. relatívna hypovolémia a uplatnia sa kompenzačné mechanizmy, ktoré spôsobia zadržiavanie sodíka a vody obličkami (R-A-A, ADH). Pri niektorých ochoreniach obličiek sa sodík a voda zadržiavajú primárne bez uplatnenia uvedených kompenzačných mechanizmov.

Lokalizovaný edém vzniká pri zápaloch, cievnych obštrukciách a venóznej insuficiencii. Generalizovaný edém vzniká pri pravostrannom srdcovom zlyhávaní, ochoreniach obličiek a pečene. Edémová tekutina sa akumuluje v mäkkých tkanivách s uplatnením vplyvu gravitácie.

06. PORUCHY ACIDOBÁZICKEJ ROVNOVÁHY

Úvod

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 elektrolytov, krvných plynov, zloženia moču 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 v krvi 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 hydrogén uhličitanov** ($[HCO_3^-]$) 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_2** . Jeho denná produkcia predstavuje asi 20 000 mol. CO_2 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 $[\text{H}^+]$ (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.

$\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 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 pri závažných ochoreniach hrajú aj ďalšie systémy:

- Hemoglobínový,
- Fosfátový,
- krvné bielkoviny.

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 reabsorpcie 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:

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.
2. **Laktátová acidóza** vzniká najčastejšie z porušenej funkcie mitochondrií pri tkanivovej hypoxii; anaeróbnou glykolýzou končí energetický metabolizmus tvorbou laktátu.
3. **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.
4. **Insuficiencia obličiek** – znížený počet funkčných nefrónov výrazne zníži exkrečnú funkciu obličiek. Jednak sa oslabí reabsorpcia hydrogénuhličitanov, ale významne sa zníži aj exkrécia fixných kyselín.
5. **Strata 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.

6. **Tubulárna acidóza.** Vzniká pri vrodenej alebo získanej poruche sekrécie H^+ v jednotlivých častiach tubulárneho systému obličiek. Z toho vyplýva znížená reabsopcia 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 katiónov v plazme zvyšuje koncentrácia hydrogénuhličitanov. Pomer $HCO_3^-/PaCO_2$ sa zvyšuje a pH stúpa.

Respiračná acidóza

Respiračná acidóza je klinická porucha z dôvodu **alveolárnej hypoventilácie**. Táto vedie k hyperkapnii, pretože vydychovanie CO_2 pľúcami je nižšie ako je jeho metabolická produkcia v tkanivách. Pomer $HCO_3^-/PaCO_2$ 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 (kapitola 24). 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 $HCO_3^-/PaCO_2$ 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.

07. SYNDRÓM SYSTÉMOVEJ ZÁPALOVEJ ODPOVEDE (SIRS)

Úvod

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 PaCO₂ 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 štyroch diagnostických kritériách, je stále dôležitým markerom závažnosti SIRS. Pretrvávajúca hypotenzia, alebo hypotenzia slabo reagujúca na liečbu môže byť znakom 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.

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 ₂ < 4.3 kPa
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

Príčiny SIRS

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

Infekčné príčiny SIRS	Neinfekčné príčiny SIRS
bakteriálna sepsa infekcie rán - popáleniny, chirurgické rany, diabetická noha a jej infekčné komplikácie cholecystitída cholangitída iné vnútrobrušné infekcie pneumónie nozokomiálne ako aj komunitné urogenitálne infekty plynová gangréna meningitída a iné infekčné ochorenia	akútna črevná ischémia 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 prejavujú na systémovej úrovni a nie na lokálnej) z nich sú najdôležitejšie **TNF α** a **interleukín 1 (IL-1)**. Pri vírusových ochoreniach SIRS býva menej intenzívny, a k jeho iniciovaniu dochádza predovšetkým po uvoľnení **IFN γ** z vírusom napadnutých buniek.

Dôležitým krokom pri progressi zápalu je aktivácia **NFκ B 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 NFκ- B. Je známe, že glukokortikoidy sprostredkujú svoj imunosupresívny účinok práve prostredníctvom zníženia produkcie NFκ- B. **TNFα- 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.

NFκ B je primárny transkripčný faktor preexistujúci v neaktívnej forme v cytoplazme vo forme komplexu s inhibičnou podjednotkou IκB. 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-α **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. Fybrinolyza je pri zápale porušená pretože IL-1 a TNF-α stimulujú **produkciu PAI 1** - plasminogen activator inhibitor-1.

Prozápalové mediátory taktiež zozkladajú 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

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 α)** 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 udržiava 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 „prestavi“ 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 CO_2). Zmena 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 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 endokrinnéj siete (kam patrí aj os hypotalamus-hypofýza-nadoblička) a limituje rozsah a trvanie systémovej zápalovej odpovede. Vzájomná 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 TNF- α , IL-1, IL-6, a IL-8,
- produkciou antagonistov receptorov pre TNF- α , a IL-1, ktoré sa buď naviažu cytokín a tým ho inaktivujú alebo blokujú receptor pre cytokín a jeho biologický signál,
- aktiváciu osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička s nadprodukciou glukokortikoidov, ktoré účinkujú ako inhibítory aktivácie NF κ B.

Aktuálny stav pacienta, prípadne komorbidity môžu ovplyvniť funkciu tohto „SIRS antagonistického systému“ 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 imunosupresia 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 infekcie 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 indukčnou 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** – neschpnosťou 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 R-A-A. Hemodynamické zmeny v systémovej a renálnej cirkulácii vedú k zníženiu glomerulárneho filtračného tlaku a glomerulárna 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 mikroatelektázy.

Prítomnosť mikroatelektáz 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 CO₂. U pacientov so systémovým zápalom sa rozvíja syndróm akútnej dychovej tiesne – ARDS.

Kardiovaskulárny systém

KVS zohráva dôležité miesto pri SIRS, a jeho ochorenia (existujúce choroby srdca, hypertenzia, ICHS, zlyhávajúce srdce) 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 sympatickú aktivitu a pretrvávajú 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 kontraktility, čím sa stráca pozitívny kompenzačný efekt tachykardie. Okrem toho prozápalové cytokíny, ako aj endotoxíny majú **depressorický 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

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 intravaskulárnej 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 orgnizmus 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.

08. STRES

Reakcie organizmu na zmeny vo vonkajšom a vnútornom prostredí

Vonkajšie prostredie sa vyznačuje častými a niekedy výraznými zmenami svojich fyzikálno-chemických charakteristík. Okrem toho sú organizmy vystavené neustálej kompetícii či už v rámci svojho druhu alebo medzidruhovo. Na organizmus teda neustále pôsobia rôzne podnety vonkajšieho prostredia (napr. chlad, teplo, kompetícia o zdroje potravy), čo vedie k následným zmenám vo vnútornom prostredí organizmu (zmena telesnej teploty, glykémia a osmolality extracelulárnej tekutiny). **Aby mohli organizmy prežívať aj v nepriaznivých podmienkach vonkajšieho prostredia, vyvinuli sa u nich vysoko komplexné mechanizmy zabezpečujúce relatívnu stálosť vnútorného prostredia aj v nepriaznivých podmienkach, panujúcich vo vonkajšom prostredí.** Zatiaľ čo u jednobunkových organizmov ide o systémy zabezpečujúce relatívnu stálosť zloženia vnútrobunkového prostredia, u vyšších organizmov sa pridružuje aj udržiavanie relatívnej stálosti chemického zloženia a teploty vnútorného prostredia, t. j. extracelulárnej tekutiny, ktorá sa nachádza v okolí väčšiny buniek organizmu.

Vnútorné prostredie

Väčšina buniek mnohobunkových organizmov sa nachádza v prostredí vyplnenom **extracelulárnou tekutinou**, ktorá vytvára tzv. vnútorné prostredie organizmu. Extracelulárnu tekutinu reprezentujú krvná plazma, lymfa, cerebrospinálna tekutina, tekutina v serózných dutinách a tekutina v medzibunkových priestoroch jednotlivých tkanív. Vnútorné prostredie predstavuje priestor, z ktorého bunky získavajú živiny a kyslík, a do ktorého vylučujú odpadové produkty.

Pre optimálne fungovanie buniek, tkanív a orgánov musia byť **chemické a fyzikálne premenné vo vnútornom prostredí udržiavané v relatívne úzkom rozmedzí hodnôt**. Týka sa to najmä:

- množstva vody,
- obsahu kyslíka,
- koncentrácie iónov sodíka, chlóru, vápnika a ďalších,
- koncentrácie vodíkových iónov (pH),
- koncentrácie látok potrebných pre zabezpečenie energetických potrieb buniek, ich rastu a reparácie (napr. glukóza, aminokyseliny);
- osmotického tlaku,
- telesnej teploty,
- koncentrácie signálnych molekúl (hormóny, cytokíny a neurotransmitery).

Podkladom pre udržiavanie stability vnútorného prostredia je prítomnosť regulačných mechanizmov.

Aby mohol organizmus správne fungovať v rôznych, často aj nepriaznivých podmienkach, musí mať **schopnosť vnímať výchylky fyziologických hodnôt vo vnútornom prostredí od normálu a musí disponovať mechanizmami, ktoré upravujú podmienky vo vnútornom prostredí na fyziologické hodnoty.**

Homeostáza

Aj keď termín homeostáza naznačuje stálosť, resp. nemennosť fyziologických fyzikálno-chemických parametrov vnútorného prostredia (napr. pH, glykémia, osmolalita, telesná

teplota), v skutočnosti ide o **dynamickú rovnováhu**. Hodnoty jednotlivých fyziologických parametrov v určitom vymedzenom rozsahu oscilujú.

Intracelulárna homeostáza

Základným cieľom udržiavania stálosti vnútorného prostredia je práve udržiavanie intracelulárnej homeostázy, a preto sú **procesy prebiehajúce v cytoplazme precízne regulované**. Chemické reakcie, ktoré prebiehajú v bunke, musia byť navzájom regulované tak, aby zabezpečovali tvorbu energie a primeranú rýchlosť syntézy a odbúravania štrukturálnych zložiek bunky. Metabolické reakcie prebiehajúce v bunkách sú katalyzované enzýmami a sú preto ovplyvňované viacerými faktormi, ktoré regulujú alebo ovplyvňujú enzýmové aktivity.

Dôležitým faktorom regulácie je **koncentrácia vodíkových iónov** (pH), ktorá ovplyvňuje elektrický náboj molekúl proteínov, a tým ich konfiguráciu a väzobné vlastnosti. Okrem toho pH ovplyvňuje chemické reakcie v bunkách a usporiadanie štrukturálnych proteínov. Bunky regulujú svoje pH prostredníctvom mechanizmov zabezpečujúcich pufrovanie vnútrobunkových iónov vodíka a ich transportom do extracelulárnej tekutiny.

Allostáza

Koncept homeostázy nie je dostatočný pre popis zmien, ku ktorým dochádza **počas stresovej reakcie**.

Homeostatické mechanizmy sú zvyčajne schopné zabezpečiť fungovanie organizmu pri pôsobení bežných faktorov vonkajšieho prostredia. **Ak ale na organizmus pôsobia záťažové podnety obzvlášť veľkej intenzity, bežné homeostatické reakcie sa stávajú nedostatočnými**. V takýchto situáciách dochádza k aktivácii regulačných adaptačných systémov na vyššej úrovni.

Koncept allostázy predstavuje rozdielny pohľad na faktory ovplyvňujúce stabilitu vnútorného prostredia. Na rozdiel od homeostázy, pri ktorej je stabilita dosiahnutá prostredníctvom procesov, ktoré pôsobia proti zmenám, allostáza predstavuje schopnosť dosiahnuť stabilitu práve prostredníctvom zmien. Aktivácia mechanizmov allostázy vedie teda k prestaveniu set point na **novú hodnotu, ktorá je počas danej situácie najvýhodnejšia**.

Medzi **primárne mediátory allostázy** patria hormóny osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA) (glukokortikoidy), neurotransmitery a hormóny sympatiko-adrenálneho systému (katecholamíny) a signálne molekuly imunitného systému (cytokíny).

Počas záťažových situácií allostatické reakcie prostredníctvom krátkodobého prestavenia nastavených hodnôt regulačných systémov umožnia organizmu prekonať takéto situácie, a tým často zabezpečiť aj prežitie. Prestavenie regulačných systémov vedie k tomu, že organizmus funguje v novom režime, kedy môže podať veľký fyzický a psychický výkon, potrebný pre zvládnutie záťažovej situácie.

Allostatické preťaženie

Krátkodobá aktivácia allostatických mechanizmov je teda pre fungovanie organizmu z dlhodobého hľadiska prospešná, nakoľko zabezpečuje jeho prežitie. Na druhej strane **allostatické reakcie kladú veľké nároky na činnosť orgánových systémov** (napr. výrazné zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku). Pokiaľ nedochádza k týmto reakciám často a organizmus má dostatok času na regeneráciu, allostatické reakcie sú prospešné.

Opakovaná a chronická aktivácia allostatických reakcií má ale kumulatívny negatívny

dopad na činnosť organizmu. Tak napríklad opakované prestavenie nastavenej hodnoty krvného tlaku na vyššie hodnoty síce zabezpečuje adekvátnu perfúziu kostrových svalov a mozgu, avšak zároveň môže spôsobovať allostatické preťaženie manifestujúce sa poškodením srdca a obličiek.

Allostatické preťaženie je teda dôsledkom pretrvávajúcej alebo opakovanej aktivácie allostatických reakcií. Pritom **chronická aktivácia efektorových systémov počas allostatických reakcií môže narušiť účinnosť vlastného homeostatického systému.**

Vplyv allostatického preťaženia na činnosť orgánových systémov

Akútna záťaž (stres) podporuje imunitné funkcie zvýšením pohyblivosti imunitných buniek, ktoré sa potom môžu promptne dostať do oblasti, kde sú potrebné na obranu proti patogénom. Naproti tomu **chronický stres imunitné funkcie potláča**, pričom však na to využíva tie isté hormonálne mediátory.

Aj v metabolizme je prítomný paradox medzi akútnou a chronickou reakciou na záťaž. Glukokortikoidy, ktoré umožňujú premenu proteínov a lipidov na rýchlo použiteľné energetické substráty (sacharidy), vykazujú pre organizmus prospešne účinky ak pôsobia krátkodobo a to tým, že dopĺňajú energetické zásoby po obdobiach zvýšenej aktivity (napr. po úteku pred predátorom). Glukokortikoidy tiež účinkujú v mozgu tak, že zvyšujú chuť do jedla a zvyšujú lokomočnú aktivitu a správanie spojené s vyhľadávaním potravy, čím regulujú správanie, ktoré moduluje energetický príjem a výdaj. Uvedené pôsobenie je prospešné vtedy, keď je jedinec fyzicky aktívny. **Zvýšené vyplavovanie glukokortikoidov vykazuje naopak nepriaznivé dôsledky v situáciách spojených so zvýšeným príjmom potravy a súčasnou fyzickou inaktivitou.**

Stresová reakcia

Na organizmus neustále pôsobia rozlične faktory vonkajšieho prostredia. Ich pôsobenie zväčša vedie k aktivácii kompenzačných mechanizmov, ktoré zabraňujú výraznejším zmenám fyzikálnych a chemických charakteristík vnútorného prostredia a poškodeniu organizmu. Avšak v prípade, že intenzita pôsobiaceho podnetu presiahne úroveň, kedy sú ešte dostačujúce bežné kompenzačné mechanizmy, dochádza k aktivácii mechanizmov stresovej reakcie.

Podnet, ktorý aktivuje stresovú (záťažovú) reakciu charakterizovanú u vyšších organizmov **koordinovanou neuroendokrinnou reakciou** sa potom označuje ako stresový (záťažový) podnet – stresor. Ako stres potom možno označiť stav/reakciu organizmu na pôsobenie stresora, kedy dochádza k aktivácii stresovej reakcie. Organizmy, ľudí nevynímajúc, sú vystavené pôsobeniu rôznorodých stresorov. **Vo vyspelých spoločnostiach pôsobia prevažne psychické stresory.**

Zatiaľ čo krátkodobá aktivácia stresovej reakcie je pre organizmus nevyhnutná na zvládnutie záťažových situácií, nadmerná a opakovaná aktivácia stresovej reakcie má na činnosť organizmu nepriaznivý dopad.

Stres však nie je faktor, ktorý pôsobí na organizmus iba negatívne, poškodzujúco a je pociťovaný ako nepríjemný (distres). Počas stresu sa mobilizujú energetické zdroje (glukóza, mastné kyseliny), ktoré sú pre organizmus dôležité pre vykonanie adekvátnej fyzickej aktivity, dochádza tiež k aktivácii mozgových štruktúr, čo zasa zabezpečuje adekvátny a pohotový psychický výkon, čo je potrebné pre zvládnutie záťažových situácií.

Jedným z príkladov pozitívneho pôsobenia stresu je fyzická aktivita spojená s cvičením. Takýto stres zvyšuje aj mentálnu a fyzickú kondíciu, čím zvyšuje výkon a produktivitu a môže byť pociťovaný ako príjemný, pozitívny alebo vzrušujúci. **Stres, ako neoddeliteľná súčasť života ľudí teda predstavuje na jednej strane esenciálnu zložku života, na druhej strane ak je neprimeraný, môže predstavovať poškodzujúci faktor vedúci k patologickým reakciám.**

Stresory

Ako stresory možno označiť **podnety vonkajšieho alebo vnútorného prostredia, ktoré narušujú homeostázu organizmu a vedú k aktivácii stresovej reakcie**. Niekedy však môže ako stresor pôsobiť paradoxne aj nedostatok podnetov. U človeka ovplyvňuje rozsah stresovej reakcie vedomé ako aj podvedomé vnímanie. Genetické faktory, zážitky a kultúrne vplyvy podmieňujú, ako jedinec vníma a reaguje na daný stresor. Okrem kognitívneho spracovania stresorov môžu ovplyvniť reakciu na závažné stresory aj ďalšie sprievodne faktory, najmä dostupnosť energetických zdrojov.

Najdôležitejšie stresory:

- fyzikálne (výrazne vysoká alebo nízka teplota ovzdušia, žiarenie, hluk, vibrácie), tieto stresory často pôsobia poškodzujúco, hlavne na povrchové tkanivá organizmu, a preto môžu byť sprevádzané bolesťou,
- chemické (napr. hypoglykémia, oxidačný stres, otravy, hypoxia),
- biologické (napr. patogénne mikroorganizmy, toxíny, akútne ochorenie, chronická choroba),
- stresory narušujúce kardiovaskulárnu a metabolickú homeostázu (hemoragia, svalová práca),
- psychické stresory, ktoré odzrkadľujú odpoveď na pôsobenie podnetov, ktoré už v minulosti vyvolali averznú reakciu (obmedzenie príjmu potravy, spánková deprivácia, emočný stres, pocity beznádeje, pocit ohrozenia, exogénna depresia),
- sociálne stresory (narušené pracovné vzťahy, nezamestnanosť),
- kultúrne (normy správania),
- vplyvy ovplyvňujúce viaceré systémy (imobilizácia, bolesť, hladovanie a smäd, zmeny v osvetlení, nútená nadmerná fyzická záťaž),
- stresormi sú aj niektoré diagnostické a terapeutické výkony a často aj samotná hospitalizácia.

Eustres – distres

Nie každá stresová reakcia je škodlivá, a preto sa zaviedli termíny eustres a distres. Medzi charakteristiky eustresu patria:

- Eustres je stav organizmu, ktorý je síce charakterizovaný aktiváciou stresovej reakcie, pričom ale daný jedinec aktívne vyhľadáva takéto situácie. Situácia, ktorá spôsobuje eustres nie je pociťovaná ako negatívna.
- Mierne, krátke a kontrolovateľné periódy eustresu môžu byť pociťované ako pozitívne podnety a môžu slúžiť pre emočný a intelektuálny rast a vývin.
- Intenzitu a dĺžku aktivít spojených so vznikom eustresu jedinec môže z väčšej časti kontrolovať.
- V porovnaní s eustresom sa jedinec situáciám spojeným s distresom snaží vyhýbať, alebo aspoň minimalizovať dĺžku ich pôsobenia. Distres je vedome vnímaný ako nepríjemný. Pre distres je charakteristické **pociťovanie neschopnosti zvládnuť**

stresovú situáciu alebo strata kontroly nad vývojom tejto situácie. Závažné, dlhé a nekontrolovateľné situácie psychického a fyzického stresu (distres) spôsobujú narušenie zdravia.

Neurónové okruhy stresovej reakcie

Stresová reakcia je výsledkom viacerých pochodov. V prvom rade organizmus deteguje podnet, alebo situáciu, ktorá môže viesť k ohrozeniu jeho integrity (fyzickej alebo psychickej).

Centrálny nervový systém monitoruje takéto podnety, alebo zmeny prostredníctvom

- senzorických orgánov: zrakové (vizuálne scény, ktoré vyvolávajú strach), sluchové (zvuk sirény), čuchové (zápach dymu),
- senzitivných nervových zakončení: somatosenzitívne (teplo, chlad, bolesť), viscerosenzitívne (hypoglykémia, hypoxia)
- kognitívnej činnosti: predstava situácie nepríjemnej pre daného jedinca.

Signály vznikajúce aktiváciou týchto systémov sú centrálné spracované a následne dochádza k aktivácii efektorových zložiek systémov stresovej reakcie. Výsledkom aktivácie neuronálnych okruhov stresovej reakcie je aktivácia sympatiko-adrenálneho systému, osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička a ďalších neuroendokrinných systémov, čo umožní adekvátnu fyzickú a psychickú reakciu na pôsobenie stresorov.

Ako psychické stresory ale môžu pôsobiť aj určité predstavy, a teda stresová reakcia môže byť vyvolaná aj bez prítomnosti reálneho podnetu pôsobiaceho na senzorické nervové štruktúry.

Hypotalamus predstavuje centrálnu štruktúru mozgu, ktorá **zabezpečuje homeostatické regulácie**. Hypotalamické jadrá regulujú základné funkcie organizmu, ako sú príjem potravy a vody, reprodukciu, termoreguláciu a sekréciu hormónov. Hypotalamus zohráva kľúčovú úlohu v **registrácii a integrácii signálov súvisiacich s pôsobením stresorov** prostredníctvom vylučovania hormónu kortikotropínu, ktorý stimuluje jednak sympatoadrenálny systém ako aj vylučovanie ACTH, ktorý je rozhodujúci v aktivácii kôry nadobličiek a na ich základe koordinuje reakcie organizmu, ktorých cieľom je zvládnuť stresovú situáciu.

Integrácia stresovej reakcie, ku ktorej dochádza na úrovni centrálného nervového systému, je komplexná. Je založená na komunikácii medzi neurónovými dráhami mozgovej kôry, limbického systému, hypotalamu, hypofýzy a retikulárneho aktivačného systému. V stresovej reakcii je **mozgová kôra** zapojená moduláciou bdlosti, kognície a zameranej pozornosti a **limbický systém** moduláciou emočných reakcií (strach, rozrušenie, zúrivosť, hnev). **Hypotalamus** koordinuje odpovede endokrinného systému a autonómneho nervového systému. **Retikulárny aktivačný systém** moduluje bdlosť, aktivitu autonómneho nervového systému a tonus kostrového svalstva.

Sympatiko-adrenálny systém

Jedným zo základných systémov zabezpečujúcich neuroendokrinnú reakciu na pôsobenie stresorov predstavuje sympatiko-adrenálny systém. **V priebehu niekoľkých sekúnd od začiatku pôsobenia stresora dochádza k vyplaveniu katecholamínov z drene nadobličiek** a uvoľneniu noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení. Katecholamíny promptne zvýšia aktivitu kardiovaskulárneho a respiračného systému ako aj plazmatické hladiny glukózy, čím zabezpečia adekvátny prísun kyslíka a energetických substrátov k bunkám kostrových svalov a neurónom, čo je potrebné pre adekvátne zvládnutie záťažovej situácie.

Účinky katecholamínov možno vo všeobecnosti rozdeliť na kardiovaskulárne, viscerálne a

metabolické, pričom medzi nimi dochádza k vzájomnému prekrývaniu. Vo všeobecnosti sa kardiovaskulárne účinky podieľajú na regulácii srdcového výdaja a presmerovaní krvného prietoku; viscerálne účinky zahŕňajú reguláciu vegetatívnych funkcií v iných systémoch a **metabolické účinky zahŕňajú mobilizáciu energetických rezerv**, reguláciu vychytávania kyslíka a udržiavanie konštantného zloženia extracelulárnych tekutín.

Katecholamíny stimulujú glykogenolýzu v pečeni a kostrových svaloch, mobilizáciu voľných mastných kyselín, zvyšujú obsah **laktátu v plazme a celkovo stimulujú metabolizmus**.

Os hypotalamus-hypofýza-nadoblička (HPA)

Zatiaľ čo katecholamíny sa začínajú uvoľňovať už v priebehu niekoľkých sekúnd po pôsobení stresora, k zvýšeniu plazmatických hladín glukokortikoidov, efektorových molekúl HPA osi, dochádza až o niekoľko minút po začatí pôsobenia stresora.

Jedným zo základných účinkov glukokortikoidov počas stresovej situácie je zabezpečiť také metabolické zmeny, ktoré umožnia organizmu fungovať pri zvýšení nárokov tkanív na dodávku energie spôsobených katecholamínmi.

Aktivácia HPA osi teda obmedzuje potenciálne poškodzujúci účinok intenzívnej stimulácie sympatikoadrenálneho systému, ku ktorému dochádza počas záťažových situácií. Na druhej strane sú to práve glukokortikoidy, ktoré v prípade dlhodobej aktivácie HPA osi vedú v dôsledku allostického preťaženia k patologickým reakciám, medzi ktoré patria napríklad inzulinová rezistencia a ďalšie metabolické poruchy, inhibícia imunitných reakcií, ako aj narušenie činnosti neurónov mozgu.

Účinky glukokortikoidov

Glukokortikoidy stimulujú **glukoneogenézu, glykogenogenézu** a pôsobia **proteokatabolicky**. Glukokortikoidmi indukované procesy glukoneogenézy a glykogenogenézy majú za cieľ prispieť k zachovaniu energetickej rovnováhy, narušenej vplyvom procesov indukovaných katecholamínmi v počiatočných fázach stresovej reakcie. Hlavné diabetogénne pôsobenie glukokortikoidov je vyvolané katabolizmom proteínov a zvýšením pečenej glukoneogenézy a ketogenézy a poklesom periférnej využitia glukózy. Glukokortikoidy majú v periférnych tkanivách **antiinzulínový účinok** a aktivujú **lipolýzu** v tukovom tkanive.

Stres a choroby

Pre prehistorických predkov človeka, ktorí žili v relatívne nehostinnom a nebezpečnom prostredí, nebola stresová reakcia iba primeraným, ale v skutočnosti kritickým faktorom umožňujúcim ich prežitie. V tomto období prevažovalo pôsobenie fyzikálnych stresorov (napr. chlad, bolesť), ktoré pôsobili zväčša akútne, pričom neuroendokrinná stresová reakcia zabezpečovala primeranú mobilizáciu energetických zdrojov, potrebných pre vykonanie svalovej práce spojené s reakciou „útok alebo útek“.

V modernej histórii ľudstva došlo k tak výrazným zmenám v spektre pôsobiacich stresorov ako aj v reakciách jedincov, že adaptačná stresová reakcia sa často stáva reakciou patologickou. Vo vyspelých krajinách v súčasnosti pôsobia na ľudí prevažne psychosociálne stresory (napr. interpersonálne konflikty). **Psychosociálne stresory pritom aktivujú neuroendokrinnú stresovú reakciu, ktorá bola povodne zameraná na zabezpečenie primeranej fyzickej a psychickej aktivity potrebnej na zvládnutie záťažovej situácie.** Avšak stresová reakcia moderného človeka prebieha často bez primeranej fyzickej aktivity, čím nedochádza k adekvátnemu využitiu mobilizovaných energetických zdrojov. **Nesúlad medzi**

geneticky podmienenou neuroendokrinnou stresovou reakciou a moderným životným štýlom tak predstavuje významný rizikový faktor, podieľajúci sa na vzniku širokého spektra chorôb.

Účinok akútneho stresu

Reakcie na akútny stres, ktorý pôsobí na organizmus v rozmedzí sekúnd, minút až niekoľkých hodín, sú spojené s aktiváciou autonómneho nervového systému a HPA osi. Na centrálnej úrovni dochádza k facilitácii neurónových dráh, potrebných pre udržanie adekvátneho stupňa bdlosti, ostražitosti, kognitívneho výkonu a zameranej pozornosti ako aj primeranej miery útočného správania (agresivity). V situácií, keď je ohrozený život, sú často tieto akútne reakcie nevyhnutné pre prežitie.

U osôb s obmedzenou schopnosťou zvládať záťaž, buď na základe somatických alebo psychických chorôb, môže mať akútna stresová reakcia poškodzujúci účinok.

Nadmerná sympatiko-adrenálna stimulácia sa najvýraznejšie prejavuje na činnosti srdca, pričom negatívne účinky zahŕňajú narušenie diastolických funkcií, tachykardiu a tachyarytmie a ischémiu myokardu. Škodlivé účinky katecholamínov sa týkajú aj ďalších orgánov a systémov, ako sú pľúca (pľúcny edém, zvýšený pľúcny arteriálny tlak), koagulačný systém (hyperkoagulabilita, tvorba trombov), gastrointestinálny systém (hypoperfúzia, inhibícia peristaltiky).

Účinok chronického stresu

Stresová reakcia je za normálnych okolností akútna a ohraničená. Akútna stresová reakcia je teda pre jedinca výhodná aj napriek tomu, že počas nej prevládajú katabolické procesy a môže dôjsť k viacerým akútnym zmenám v činnosti organizmu, ktoré majú potenciálne poškodzujúci efekt (imunosupresívny účinok). Uvedené **nepriaznivé zmeny sú ale krátkodobé a po ukončení pôsobenia akútneho stresu odznievajú**.

Charakteristickou črtou modernej spoločnosti je ale pôsobenie chronických stresorov (strach zo straty zamestnania, nepriaznivé interpersonálne vzťahy). Je to práve chronicita stresovej reakcie, o ktorej sa predpokladá, že pôsobí negatívne na fyzické aj psychické zdravie jedinca.

Chronický stres a vznik chorôb

Chronická aktivácia stresovej reakcie môže viesť k allostatickému preťaženiu orgánových systémov. Zdá sa ale, že **chronická aktivácia stresovej reakcie sama o sebe nepredstavuje faktor, ktorý by samostatne a priamo spôsoboval vznik patologických stavov a chorôb**. Chronickosť a nadmerná aktivácia stresovej reakcie predstavuje skôr **permisívny faktor v etiopatogenéze viacerých chorôb**. Chronická aktivácia stresovej reakcie je významným **rizikovým faktorom**, ktorý sa dáva do spojitosti najčastejšie s chorobami kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho, imunitného a nervového systému (hypertenzia, depresia, chronický alkoholizmus a iné látkové závislosti, poruchy príjmu potravy, nehody). Rozsah, v ktorom jedinec môže úspešne zvládať stresové situácie sa rôzni a tieto rozdiely sú dôsledkom genetických faktorov, vývinových vplyvov, skúsenosti, tréningu, sociálneho zázemia a súčasného psychického a fyzického stavu jedinca.

09. PATOFYZIOLOGIA BOLESTI

Úvod

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

Definícia bolesti

Podľa International Association for Study of Pain je **boleť 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 po podráždení nociceptorov. **Určuje lokalizáciu bolesti a jej šírenie sa, podieľa sa aj na stanovení jej intenzity a kvality.** Percepcia znamená identifikovanie senzitívneho signálu ako bolestivého. Tento proces prebieha v CNS.
2. **afektívno-motivačná** – charakterizovaná je takými fenoménmi ako sú utrpenie, depresia, úzkosť a frustrácia.
3. **uvedomelo-hodnotiacia** – vyjadruje fakt, že pacient hodnotí význam bolesti pre seba, premýšľa o príčine bolesti a o jej možných dôsledkoch.

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 interindividuálne rozdiely. V prahu bolesti nie sú také intenzívne intra- a interindividuálne rozdiely.

Klasifikácia bolesti

Existuje viacero kritérií, podľa ktorých sa bolesť klasifikuje.

Podľa času trvania bolesti rozlišujeme bolesť:

- akútnu, subakútnu, chronickú

Akútnu bolesť (trvanie do 3 týždňov) môžeme považovať za fyziologický ochranný a obranný fenomén, pretože upozorňuje človeka na možné poškodenie tkaniva, čo ovplyvní jeho ďalšie správanie sa a zabránenie progresie poškodzujúceho procesu.

Subakútnu (3-6 týždňov), hlavne však chronickú bolesť (viac ako 6 týždňov) treba považovať za patologický fenomén, ktorý poukazuje na závažné poškodenie tkanív organizmu. Chronická

boleť je považovaná za samostatný chorobný syndróm alebo chorobu.

Podľa miesta vzniku

Somatická:

- povrchová (v koži a podkoží)
- hlboká – svalová, kĺbová, spojivová, kostná, zubná

Viscerálna:

- z orgánov dutiny hrudnej a brušnej

Podľa mechanizmu vzniku rozlišujeme bolesť:

1. **nociceptívnu**
2. **neuropatickú**
3. **psychogénnu**
4. **idiopatickú**

Nociceptívna bolesť je taká bolesť, ktorá vzniká stimuláciou nociceptívnych nervových zakončení v tkanivách organizmu. Tieto zakončenia ani aferentné nervové vlákna, ku ktorým zakončenia patria, nie sú 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 chronicitou. Bolesť sa postupne stáva samostatnou nozologickou jednotkou.

Mechanizmus vzniku

Ide o čiastočné poškodenie alebo úplné zničenie periférneho nervu alebo časti CNS (kompresia, zápal, infiltrácia tumorom, iatrogenné poškodenia chirurgom, rádioterapiou, chemoterapiou) spojené s obmedzením až vyradením senzitivnej inervácie v danej oblasti. Poškodený nerv, resp. jeho novoutvorené výrastky, sú extrémne citlivé nielen na nociceptívne stimuly (**hyperalgézia**), ale aj na nenociceptívne (nebolestivé) stimuly, čo nazývame **allodýniou** (napr. bolestivo sa pociťuje podnet, ktorý za normálnych okolností vedie k pociťovaniu dotyku). 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.

Psychogénna bolesť je bolesť nesúvisiaca s morfológickým poškodením tkanív, vrátane nervového tkaniva, ale s poruchou spracovania nebolestivých (anxiózných, naučených alebo vrodených signálov nebezpečia) aferentných informácií v sieti štruktúr mozgu spracúvajúcich senzitivnu/nociceptnú informáciu. Je často súčasťou psychického ochorenia a je indukovaná psychogénnymi noxami.

Regulácia bolesti a jej poruchy

Nociceptívna informácia prichádzajúca z poškodeného tkaniva do CNS vo forme elektrického signálu cez prvý aferentný neurón s telom bunky v dorzálnom miechovom koreni, cez druhý neurón, začínajúci v dorzálnom rohu miechy a končiaci v talame a subkortikálnych štruktúrach mozgu (spinothalamické dráhy) a cez tretí neurón – talamo-kortikálna dráha, je na svojej „ceste“ upravovaná (modulovaná). Modulácia tejto primárnej nociceptívnej informácie znamená buď **zvýšenie intenzity bolesti alebo naopak, jej zníženie**. Zníženie intenzity je uskutočňované v **antinociceptívnom systéme (endogénny systém analgézie)**. Ten má niekoľko častí, ktoré sa nachádzajú v rôznych úrovniach a v rôznych štruktúrach miechy a mozgu:

a) v spinálnej mieche – ide o komplex buniek nazvaných **substantia gelatinosa**. 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 prejdú do vyššej časti nervového systému. Princíp tejto regulácie spočíva v tom, že elektrické signály prichádzajúce do substantia gelatinosa cez nervové vlákna typu A- α a A- β (nemociceptívne) **privierajú bránu** pre transport elektrických signálov prichádzajúcich sem cez A- δ 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.

b) v mozgovom kmeni – tu 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:

- periaquedukálnu 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 eferentnými vláknami miechou smerom dolu a ihubujú prenos bolestivej informácie na úrovni mozgového kmeňa aj na úrovni zadných rohov miechy. Tu vytvárajú synapsy na membráne prvého aferentného nociceptívneho neurónu, uvoľňujú endogénne opiáty, ktoré sa viažu na pre-synaptickú membránu synapsy medzi prvým a druhým nociceptívnym neurónom. Výsledkom je utlmenie uvoľňovania excitačných neurotransmiterov z prvého nociceptívneho neurónu a tým aj zníženie stimulácie druhého neurónu a utlmenie prenosu bolestivej informácie do CNS.

c) v mozgovej kôre a v subkortikálnych štruktúrach. Antinociceptívny systém môže byť aktivovaný aj z mozgovej kôry a niektorých podkôrových štruktúr. Napr. strach cez aktiváciu amygdaly a cez aktiváciu stresového systému inhibuje percepciu bolesti. Modulácia primárnej bolestivej informácie môže byť aj v smere zvýšenia jej sily. Deje sa to napr. **periférnou a centrálnou senzitiváciou nociceptívneho systému**.

Periférna senzitivácia znamená zvýšenie citlivosti a reaktivity nociceptorov lokalizovaných v

rôznych tkanivách vplyvom mediátorov uvoľňovaných z poškodených buniek, Tieto nociceptory majú na svojom povrchu viac nociceptných receptorov, resp. vytvárajú nové druhy nociceptných receptorov a tým sa intenzita bolestivej informácie vytvorenej a vedenej cez príslušné aferentné nervy zvyšuje.

Centrálna senzitivácia znamená zvýšenie citlivosti 2. a 3. neurónu nociceptívnej dráhy alebo oslabenie antinociceptívneho systému. Na 2. neuróne nociceptnej aferentnej dráhy sa zvyšuje počet NMDA a AMPA receptorov (sú to receptory, ktoré sú aktivované glutamátom) vplyvom dlhodobého „bombardovania“ týchto neurónov nociceptívnymi stimulmi (plasticita nervového systému). Ďalšími mechanizmami, ktoré sa na vzniku centrálnej senzitivácie podieľajú sú „pučanie“ nových nervových výbežkov z centrálneho 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 senzitívnych 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 mieste, ako je jej skutočný zdroj. 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. Mechanizmus, ktorým sa prenos bolesti vysvetľuje je **konvergencia**. Jej princíp spočíva v tom, že senzitívne (nociceptívne) nervové vlákna zo srdca a z 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.

Kraniofaciálna bolesť (resp. orofaciálna bolesť)

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

Klasifikácia kranio-faciálnej bolesti (podľa Hapaka et al., 1994)

Kraniofaciálna bolesť sa delí do troch skupín:

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

Do **prvej skupiny** patria hlavne tieto druhy bolesti:

- bolesť temporomandibulárneho kĺbu
- myofasciálna bolesť
- bolesť spôsobená postihnutím slinných žliaz

- atypická tvárová bolesť/idiopatická orofaciálna bolesť
- bolesť pri zápaloch sliznice ústnej dutiny
- neuralgia optického nervu
- bolesť podmienená rakovinou, postihnutím sínusov, nazofaryngu

Do **druhej skupiny** sú zaradené tieto druhy bolesti:

- neuralgia nervus trigeminus
- neuralgia nervus glossopharyngicus
- klastrová neuralgia, postherpetická neuralgia
- kraniálna arteritída
- krátkotrvajúca jednostranná neuralgiformná bolesť hlavy s nastrieknutými spojovkami a slzením

Do **dentoalveolárnej skupiny** bolestí patria:

- bolesť spôsobená poškodením dentínu
- bolesť spôsobená poškodením zubnej pulpy
- syndróm zlomeného zuba
- termálna senzitivita zubov
- atypická odontoalgia

Príčiny, mechanizmy vzniku a charakteristiky vybraných druhov orofaciálnej bolesti

Neuralgia n. trigeminus

Ide o náhle a opakovane vznikajúcu, obvyčajne 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 trvajúcu 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 jedinečný pre každého pacienta.

Bolesť temporomandibulárneho kĺbu (TMK)

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

- psychogénne faktory, napr. depresia, úzkosť, psychogénne stresory
- bolesť v iných častiach tela
- ženské pohlavie
- svalová hyperreaktivita
- traumatické poškodenie kĺbu

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 sánky (žuvanie, rozprávanie) alebo stresom a k jej ústupu vedie znehybnenie čeľuste a sánky
- rozsah otvorenia úst je limitovaný

Bolesti zubov

Tieto bolesti patria v našej dospeljej populácii k bežným dôvodom, ktoré prinútiť človeka vyhľadať pomoc lekára. Je to aj najčastejšie sa vyskytujúca bolesť lokalizovaná do orofaciálnej oblasti a jej riešenie spadá do kompetencie zubného lekára. Primárna bolesť zubov môže vyžarovať do okolitých štruktúr – do kože, pier, paranasálnych dutín, temporomandibulárneho kĺbu 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).

Primárna bolesť zubov je väčšinou akútna a je podmienená nadmernou citlivosťou **dentínu**, **zápalom zubnej drene**, prípadne **zápalom periodontia**. V dreni zuba sa nachádzajú motorické vlákna sympatika regulujúce tonus hladkých svalov arteriol a tým aj prietok krvi v pulpe. Tu sa nachádzajú aj aferentné senzitivné nervové vlákna pochádzajúce z vetiev n. trigeminus, ktoré patria do skupiny nociceptorov citlivých na teplo, chlad a tlak. V centrálnej časti pulpy sa nachádzajú C-vlákna, vo vnútornej vrstve dentínu (v jeho kanálikoch) sa nachádzajú A-delta vlákna. Podráždenie A-delta nervových zakončení v dentíne vedie k vzniku ostrej bolesti, ktorá odznie po skončení dráždenia..

Dentínová hypersenzitivita zapríčinená zubným kazom, netesniacou výplňou, eróziou skloviny, odkrytím krčkov zubov je charakteristická okamžitým nástupom po pôsobení mechanických, termických a osmotických podnetov. Je podmienená zvýšením citlivosti A-delta vlákien, ktoré majú zakončenia v dentíne.

Pri **zápaloch zubnej drene** (pulpy) ide o závažnejší hlboký zubný kaz. Akútna pulpitída sa prejavuje intenzívnou bolesťou a je časovo stratifikovaná – iníciaľna pulpalgia s vystreľovaním bolesti a záchvatovitým charakterom aj bez vonkajšieho podnetu, rozvinutá pulpalgia „šľahajúcou“ bolesťou propagujúcou sa do čeľuste a sánky a provokovaná chladom, poklepom (a nereaguje na analgetiká), ťažká pulpalgia je charakterizovaná pulzujúcou bolesťou hlavne v noci, s úľavou po výplachoch ústnej dutiny chladnou tekutinou. Pri zvýšení

intenzity bolesti na teplý podnet ide už o purulentný zápal. Čím dlhšie pulpalgia trvá, tým viac má charakter neuralgie nervu trigeminu. Častý je prestup zápalu do periodontálneho komplexu. Ak patologický proces postihne centrálnu časť pulpy, môže vzniknúť bolesť tupá, difúzna, ťažko presne lokalizovateľná pretrvávajúca aj po skončení dráždenia vyššie uvedenými stimulmi. Tento typ bolesti vzniká stimuláciou C-vlákien. Pri nástupe nekrózy pulpy bolesť ustupuje.

Orofaciálna bolesť srdcového pôvodu

Ide o mimoriadne dôležitú informáciu hlavne pre zubných lekárov, ku ktorým prídu na základe vlastného rozhodnutia, odporúčania blízkych alebo praktického lekára pacienti, ktorí majú „bolesti zubov“, ale tieto bolesti môžu mať skutočný pôvod nie v zuboch, ale inde v organizme. Nebezpečné pre pacienta je, ak je zdrojom tejto bolesti srdce – **ischemická choroba srdca**. V prípade, že bude zubný lekár považovať túto bolesť za nekardiogénnu a bude ju takto aj liečiť, potom to môže mať pre pacienta fatálne dôsledky. Preto musí mať zubný lekár základné poznatky o **prenesenej bolesti zo srdca do oblasti zubov a tváre**.

Prenos ischemickej srdcovej bolesti do krku, sánky a zubov je známy už dlhú dobu, ale význam tohto fenoménu nie je stále docenený. Hlavne prenos ischemickej bolesti do zubov vedie k nesprávnej, resp. oneskorenej správnej diagnóze, čo môže znamenať ohrozenie života pacienta. Mechanizmus prenosu bolesti je vysvetlený v predchádzajúcom texte, preto o ňom netreba znova hovoriť. Treba však opísať charakteristické znaky bolesti prenesenej zo srdca do kraniofaciálnej oblasti. Sú to:

- a) Kraniofaciálna 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) Kraniofaciálna prenesená bolesť a klasická lokalizácia ischemickej bolesti srdca sa vyskytujú súčasne asi u 40 % pacientok.
- c) Kraniofaciálna prenesená bolesť ako samostatný symptóm (teda bez bolesti v typických oblastiach) myokardiálnej ischémie alebo infarktu myokardu je takmer 10-násobne 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 ischémiou myokardu sa vyskytuje prenesená bolesť v kraniofaciálnej oblasti ako jediný symptóm a pacient ju môže cítiť v hrdle, v ľavej strane mandibuly, v pravej strane mandibuly, v uchu, v temporomandibulárnom kĺbe, v zuboch.

Pri absencii bolesti na hrudníku je kraniofaciálny región najčastejším miestom, do ktorého sa ischemická bolesť srdca prenáša trojnásobne častejšie ako do ľavého ramena a štvornásobne častejšie ako do epigastria a chrbta.

10. PORUCHY VÝŽIVY, ICH VÝZNAM V PATOGENÉZE CHORÔB, PROCESU UZDRAVOVANIA A REZISTENCII ORGANIZMU NA ZÁŤAŽ

Úvod

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 **marazmus – 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 prominuje 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 malnutricia – jednoduché hladovanie

Ide o výživu s významne zníženým alebo úplne zastaveným energetickým príjmom. Častejšie vidíme jednoduché hladovanie u pacientov, ktorí sa snažia o redukcii 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 pečenné 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 doplňovania 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 α (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 endokrinnnej 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 usmrčovania baktérií, pri zachovanej 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 (brucha 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, „malígna 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“. Nepotrebné

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, tumor, či iné lézie v oblasti ventromediálneho hypotalamu Cushingov syndróm, hyperprolaktinémia, hypergonadizmus u mužov, syndróm polycystických ovárií u žien (Stein- Leventhalov syndróm), inzulínóm,
- DM typ 2 s inzulínorezistenciou, 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.

Regulácia 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 α 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. (výrazne skrátiť a zjednodušiť)

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 senzitivný na to, aby potlačil chuť do jedla a zvýšil rýchlosť metabolizmu a jedince neprimerane priberá na hmotnosti (**leptínová rezistencia**).

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 žlčových 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 pečenných 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 antirefleuxných 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.

11. DIABETES MELLITUS

Definícia

Diabetes mellitus (DM) je **chronický metabolický syndróm porušeného metabolizmu glukózy**, ktorý zahŕňa absolútnu alebo relatívnu (inzulínovú rezistenciu) **poruchu sekrécie inzulínu**, prípadne obidve poruchy. Hlavným znakom je **hyperglykémia**. Porušené metabolické procesy, ktoré postihujú **sacharidy, tuky a bielkoviny**, vedú k vývoju **chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií**, vrátane orgánovo špecifických degeneratívnych procesov.

Diabetes mellitus je jedným z najčastejších, najzávažnejších a ekonomicky najnáročnejších chronických chorôb. V dôsledku akútnych a chronických komplikácií významne zvyšuje morbiditu a mortalitu a zhoršuje kvalitu života pacientov. Ak sa DM dostatočne nelieči, skracuje očakávanú dĺžku života viac ako o 25%.

Výskyt DM sa veľmi rýchlo zvyšuje a nadobúda rozmery epidémie. Kým v roku 1985 bolo vo svete evidovaných asi 30 miliónov diabetikov, v roku 2003 ich už bolo 194 miliónov a ak sa tento trend nepodarí spomaliť, prognózy uvádzajú, že v roku 2025 počet evidovaných pacientov presiahne 333 miliónov. Na Slovensku pribudne každý rok asi 6 – 8 tisíc nových pacientov. V roku 2008 celkový počet diabetikov presiahol 350 000.

Hyperglykémia

Hlavným znakom DM je hyperglykémia. **Patofyziologický mechanizmus** hyperglykémie zahŕňa:

1. **Znížený vstup glukózy do buniek závislý na inzulíne** (tukové tkanivo a kostrové svaly). Po naviazaní inzulínu na inzulínový receptor na povrchu tukovej alebo svalovej bunky, ktorý má tyrozín-kinázovú aktivitu, nasleduje kaskáda dejov, ktorých výsledkom je zvýšený presun glukózových transportérov GLUT 4 z Golgiho aparátu do plazmatickej membrány a tým je umožnený vstup glukózy do bunky.
2. **Zníženú utilizáciu glukózy (glykolýza)**. Inzulín stimuluje kľúčové enzýmy glykolýzy - glukokinázu, fosfofruktokinázu 1 a pyruvát kinázu.
3. **Zvýšenú glykogenolýzu v pečeni.**
4. **Zvýšenú glukoneogenézu v pečeni.**

Deficit a/alebo znížený účinok inzulínu vedie k **nadbytku glukagónu**, ktorý v pečeni stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenézu. Koncentrácia glukagónu je relatívne vyššia v porovnaní s deficitom inzulínu a samotná hyperglykémia dostatočne nepotlačí sekréciu glukagónu. Za fyziologických okolností je sekrécia glukagónu inhibovaná inzulínom. Nadprodukcia glukózy v pečeni u dekompenzovaného diabetes mellitus je výsledkom nadbytku glukagónu relatívne k množstvu funkčného inzulínu. Metabolizmus v pečeni je závislý na vzájomnom pomere inzulínu a glukagónu v portálnej krvi a nie na absolútnych koncentráciách týchto hormónov. Nadbytok glukagónu pri deficite inzulínu vedie u diabetikov k **lipolýze a ketogenéze**.

Diagnóza a diagnostické kritériá DM

Náhodná glykémia sa zvyčajne stanovuje vo venóznej plazme v mmol/l. Ak je náhodná glykémia nad 11 mmol/l, DM je pravdepodobný, od 5,6 do 11 mmol/l, DM je neistý (tzv. šedá zóna), ak je náhodná glykémia po 5,6 mmol/l, DM je nepravdepodobný.

Orálny glukózový tolerančný test (oGTT) sa uskutočňuje vtedy, keď je náhodná glykémia 5,6-

11 mmol/l (šedá zóna). Po nočnom hladovaní (8-14 hodín) pacient vypije 75 g glukózy v 250-300 ml vody. Plazmatická glykémia je meraná nalačno a po 2 hodinách. U detí sa podáva 1,75 g glukózy na 1 kg váhy. Normálne hodnoty oGTT: glykémia nalačno ≤ 6 mmol/l a po 2 hodinách $\leq 7,7$ mmol/l.

Diabetes mellitus (DM): glykémia nalačno: 7 a viac a/alebo po 2 h: 11,1 mmol/l a viac.

Porucha glukózovej tolerancie (PGT): glykémia nalačno: pod 7 a po 2 h: 7,8-11 mmol/l.

Porušená glykémia nalačno (IFG = impaired fasting glycaemia): glykémia nalačno: 6,1-6,9 a po 2 h: pod 7,8 mmol/l.

Hyperglykémia, ktorá sa môže vyskytovať pri akútnej infekcii, traume, obehovom zlyhaní alebo v rámci iného ochorenia, môže byť prechodná a nie je sama o sebe diagnostická pre diabetes mellitus (súčasť stresovej odpovede). Diagnóza diabetu u asymptomatického jedinca by nikdy nemala byť stanovená len na základe jednej abnormálnej glykémie.

Klasifikácia DM

I. Diabetes mellitus 1. typu

- a) Autoimunitný
- b) idiopatický

II. Diabetes mellitus 2. typu

(s prevahou inzulínovej rezistencie alebo s prevahou poruchy inzulínovej sekrécie)

III. Iné špecifické typy diabetes mellitus

IV. Gestačný diabetes mellitus

Diabetes mellitus 1. typu

Autoimunitný DM 1. typu: Ide o **autoimunitnú deštrukciu beta buniek** Langerhansových ostrovčiek pankreasu, ktorá môže viesť k absolútnemu deficitu inzulínu, pacienti potrebujú inzulín na prežitie. U belochov je výskyt 1,5 – 2 krát vyšší ako u ostatných rás. Najvyššia incidencia je vo Fínsku (29,5/100 000) a najnižšia v Japonsku (1,6/100 000).

Idiopatický DM 1. typu: nie je možné preukázať autoimunitný charakter deštrukcie beta buniek (je častejší u Aziatov a Afričanov).

Autoimunitný DM 1. typu

Je spôsobený autoimunitnou deštrukciou špecificky namierenou na beta bunky Langerhansových ostrovčiek pankreasu. Ostatné bunky ostávajú neporušené. V patogenéze zohráva dôležitú úlohu genetická predispozícia a faktory vonkajšieho prostredia. Konkordancia medzi jednovaječnými dvojčatami je menej ako 50 %, to znamená, že genetické faktory zohrávajú úlohu v menej ako 50 % a vonkajšie faktory vo viac ako 50 %.

Genetické faktory: predovšetkým gény HLA II. triedy.

Faktory vonkajšieho prostredia: vírusové infekcie (Coxsackie B, rubeola, cytomegalovírus - CMV), kravské mlieko, cereálie, nedostatok zinku, toxíny, lieky a chemikálie, stres a iné. Úloha vonkajších faktorov zatiaľ nie je celkom objasnená. Pri vírusových infekciách sa môžu uplatňovať tzv. molekulárne mimikry (imunitná reakcia proti vírusu poškodí beta bunky z dôvodu podobnosti vírusových a beta bunkových antigénov alebo poškodenie beta buniek vplyvom vonkajších faktorov vedie k uvoľneniu autoantigénov, proti ktorým nie je navodená imunitná tolerancia).

Na začiatku procesu je **autoantigén beta buniek** prezentovaný vo väzbe na rizikový HLA

molekulu II. triedy na povrchu antigén-prezentujúcej bunky pomocnému T-lymfocyту. Tým sa začína autoimunitná reakcia proti beta bunke. Bolo identifikovaných veľa autoantigénov beta buniek, medzi najdôležitejšie patrí dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD), islet antigen 2 (IA-2) a inzulín. Bunky imunitného systému (monocyty, T a B lymfocyty postupne infiltrujú Langerhasove ostrovčeky pankreasu a dôjde ku vzniku a rozvoji **inzulitídy**. Najprv môže mať inzulitída nedeštruktívny charakter, neskôr pod vplyvom ďalších vonkajších faktorov (napr. infekcia, stres), inzulitída nadobudne deštruktívny charakter a rozvinie sa DM. Faktory, ktoré spúšťajú celý autoimunitný proces, môžu byť odlišné od faktorov, ktoré spôsobujú rozvoj deštruktívnej inzulitídy a následne DM.

DM sa manifestuje až vtedy, keď je zničených 80-90 % beta buniek (pri deštrukcii 50-60 % s môže objaviť IFG alebo PGT). U detí sa najčastejšie manifestuje v puberte (vrchol je okolo 12 rokov), ale môže sa objaviť v ktoromkoľvek veku. Manifestácia ochorenia má sezónny charakter, najčastejšie na jar a na jeseň, pravdepodobne ide o zvýšený výskyt vírusových infekcií v tomto období. Ochorenie môže mať dlhé predklinické štádium (mesiace, roky, dokonca desaťročia), kým dôjde k manifestácii diabetu. V ostrovčekoch prebieha autoimunitný proces a v sére môžeme stanoviť protilátky.

Charakter inzulitídy a rýchlosť deštrukcie je rôzna.

Rýchlo progredujúca forma inzulitídy je častejšia u detí (môže sa objaviť aj v dospelosti), inzulitída trvá týždne, mesiace a rýchlo progreduje do deštrukcie beta buniek. Manifestácia diabetu je v tomto prípade dramatická s klasickými symptómami a znakmi diabetu: polyúria, polydipsia, polyfágia, únava a strata hmotnosti. Má sklon k rozvoju ketoacidózy a ketoacidotickej kómy, ktoré môžu byť prvou manifestáciou diabetu. Pacienti potrebujú inzulinoterapiu k prežitiu od začiatku ochorenia.

Pomaly progredujúca forma inzulitídy trvá roky až desaťročia a zvyčajne vedie k manifestácii DM až v dospelosti – ide o **LADA** – latent autoimmune diabetes in adults. Neprejavuje sa typickými symptómami a znakmi charakteristickými pre DM 1. typu a býva často zamieňaná za DM 2. typu.

Rozpoznanie DM 1. a 2. typu býva u dospelých pacientov niekedy zložitý. Pre DM 1. typu svedčí nízka hladina C-peptidu a výskyt ostrovčekových autoprotílátok (napr. anti-GAD, anti-IA-2). Títo pacienti nebývajú obézni. Diabetici 2. typu majú zvýšenú alebo normálnu hladinu C-peptidu, autoprotílátky majú negatívne a sú zvyčajne obézni.

Autoimunitný DM 1. typu je spojený so zvýšeným rizikom rozvoja ďalších autoimunitných ochorení: Hashimotova thyroiditis, Graves-Basedowova choroba, coeliakia, Addisonova choroba, perniciózna anémia, myasthenia gravis a iné.

Klinické symptómy a znaky manifestácie DM 1. typu

- **Polydipsia:** hyperglykémia zvyšuje extracelulárnu osmolaritu, voda uniká z buniek, vzniká intracelulárna dehydratácia a stimulácia centra smädu v hypotalame.
- **Polyúria:** hyperglykémia vedie k osmotickej diuréze, glukóza filtrovaná v glomeruloch prekročí renálny prah pre reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule, vznikne glykozúria a veľké straty tekutín a minerálov močom.
- **Polyfágia:** deplécia zásob karbohydrátov, tukov a proteínov v bunkách vedie k zvýšeniu pocitu hladu.

- **Strata hmotnosti:** využívanie zásobného tukového tkaniva a proteínov ako zdrojov energie, prispieva k tomu aj dehydratácia, pokiaľ pacient nie je schopný nahradiť straty vody pri polyúrii.
- **Únava:** z nedostatku intracelulárnej glukózy ako zdroja energie.

Diabetes mellitus 2. typu

Patofyziologický mechanizmus u DM 2. typu je **inzulínová rezistencia** a/alebo **porucha sekrécie inzulínu**.

Ide o najčastejší typ diabetu (asi 90 %). Prevalencia vo vyspelých krajinách neustále rastie, v posledných desaťročiach sa hovorí o epidémii diabetu. Súvisí to s nezdravým životným štýlom (málo pohybu, prejedanie, obezita). Vo vyspelých krajinách je prevalencia DM 2. typu rovnako ako aj obezity, ktorá je jeho predisponujúcim faktorom, vyššia medzi chudobnými a menej vzdelanými. Najvyššia prevalencia je u severoamerických Pima Indiánov (80 % populácie).

Konkordancia medzi jednovaječnými dvojčatami je viac ako 70 %, to znamená, že genetické faktory zohrávajú úlohu vo viac ako 70 % a vonkajšie faktory v menej ako 30 %.

Genetické faktory: heterogénne skupiny interagujúcich génov, genetická predispozícia je omnoho významnejšia ako u DM 1. typu.

Faktory vonkajšieho prostredia: obezita patrí medzi najdôležitejšie rizikové faktory (obézni majú 10 krát vyššie riziko vzniku DM 2. typu ako neobézni), životný štýl, fyzická inaktivita, prejedanie, starší vek.

DM 2. typu a ďalšie tzv. prediabetické stavy uvedené vyššie sa často vyskytujú v rámci metabolického syndrómu X. **Metabolický syndróm X** sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt **porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR)**, ako je hraničná glykémia nalačno (IFG) a/alebo porušená glukózová tolerancia (IGT), **centrálnej obezity**, **dyslipidémie** spojenej so zvýšením hladiny triacylglycerolov a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), **artériovej hypertenzie** a ďalších faktorov. Metabolický syndróm X postihuje vo vyspelých krajinách až jednu tretinu populácie a preto je závažným problémom, keďže je spojený s akceleráciou aterosklerózy a z toho vyplývajúcimi komplikáciami (ischemická choroba srdca, ischemia mozgu, ischemia dolných končatín).

Patogenéza DM 2. typu je oveľa menej objasnená. Na vzniku DM 2. typu sa podieľa porušená funkcia beta buniek – **porucha sekrécie inzulínu** a/alebo znížená citlivosť periférnych tkanív (pečeň, kostrové svaly, tukové tkanivo) na pôsobenie inzulínu – **inzulínová rezistencia**. Ktorá z týchto porúch je primárna, nie je známe. Obidve z týchto porúch majú genetický podklad a plne sa rozvinú pod vplyvom faktorov vonkajšieho prostredia. Hlavným rizikovým faktorom je **obezita**, ktorá spôsobuje a zhoršuje inzulínovú rezistenciu.

Inzulínová rezistencia môže mať niekoľko príčin a u diabetika 2. typu sa zvyčajne tieto príčiny kombinujú:

1. down-regulácia inzulínových receptorov v dôsledku obezity (zníženie ich počtu),
2. poruchy inzulínového receptora,
3. postreceptorové poruchy – porucha aktivácie receptorovej tyrozínkinázy.

Obezita môže spôsobiť alebo zhoršiť inzulínovú rezistenciu. Všetci obézni majú down reguláciu inzulínových receptorov a teda určitý stupeň inzulínovej rezistencie, ale nie u všetkých vznikne diabetes mellitus 2. typu. Len samotná down regulácia nestačí k rozvoju

diabetu. U geneticky predisponovaných jedincov dochádza k rozvoju ťažkej inzulínovej rezistencie v dôsledku receptorových a hlavne postreceptorových porúch.

Inzulínová rezistencia vedie ku kompenzátorne zvýšenej produkcii inzulínu - **hyperinzulinémii**. Kompenzátorne zvýšená sekrécia inzulínu postupne vyčerpáva beta bunky a svoju úlohu hrajú aj funkčné (geneticky podmienené) defekty beta buniek. Rozvíja sa dysfunkcia beta buniek s **poruchou sekrécie inzulínu**, hladina glykémie sa zvyšuje a rozvíja sa diabetes.

Hladina inzulínu (C-peptidu) je normálna alebo dokonca zvýšená, ale už nie je schopná ďalej kompenzovať inzulínovú rezistenciu a udržať normoglykémiu. Chronická hyperglykémia navyše pôsobí toxicky na samotné beta bunky a ďalej zhoršuje ich funkciu a sekréciu inzulínu a v periférnych tkanivách ďalej prehľbuje inzulínovú rezistenciu (tzv. glukotoxicita). Tiež zvýšená hladina mastných kyselín pôsobí nepriaznivo na funkciu beta buniek a inzulínovú senzitivitu (tzv. lipotoxicita).

V Langerhansových ostrovcích pankreasu dochádza k určitým morfológickým zmenám, hlavne k akumulácii **amyloidu**.

Klinické symptómy a znaky manifestácie DM 2. typu:

DM 2. typu sa obvykle nemanifestuje klasickými príznakmi ako DM 1. typu. Býva často mnoho rokov nerozpoznaný, diagnostikovaný náhodne alebo sa manifestuje až chronickými komplikáciami diabetu. Manifestuje sa spravidla až po 40. roku života. Ide o:

- **Rekurentné infekcie**, hlavne bakteriálne a kandidové, ktoré nereagujú na štandardnú liečbu. Hyperglykémia stimuluje rast mikroorganizmov, hlavne v koži a podkoží (vzniká folikulitis, karbunkul).
- **Predĺžené hojenie rán**.
- **Únava** z nedostatku energie.
- **Poruchy videnia**. Porušená vodná rovnováha v oku v dôsledku hyperglykémie, prípadne sa na poruchách videnia môže už podieľať diabetická retinopatia.
- **Parestézie** ako jeden z prvých prejavov diabetickej neuropatie.

Iné špecifické typy diabetes mellitus

1. **choroby exokrinného pankreasu** (pankreatitída, trauma, neoplázia, pankreatektómia),
2. **endokrinopatie** (Cushingov syndróm, akromegália, feochromocytóm, glukagonóm, hypertyreóza, somatostatinóm) a **exogénne podávanie kontraregulačných hormónov**,
3. **lieky a chemikálie**, ktoré zničia beta bunky alebo narušia ich funkciu alebo funkciu inzulínu (kyselina nikotínová, tiazidy a mnohé ďalšie),
4. **infekcie**, ktoré zničia beta bunky (kongenitálna rubeola, Coxackie B, CMV, vírus parotitídy, adenovírusy),
5. **genetické defekty beta buniek** napr. MODY = maturity-onset diabetes of the young, monogénovo podmienený a mnohé ďalšie zriedkavo sa vyskytujúce.

Gestačný diabetes mellitus

Gestačný diabetes sa manifestuje v tehotenstve, zvyčajne po 20. týždni, častejšie ako PGT. Vyskytuje sa v 2 % gravidít. Všetkým tehotným ženám by mala byť preventívne skontrolovaná glykémia na začiatku tehotenstva, aby sa zachytil predtým nerozpoznaný diabetes, pretože môže dôjsť k mnohým závažným komplikáciám pre plod (úmrtie plodu, malformácie).

Patogenéza gestačného DM zahŕňa genetickú predispozíciu, nadmerné zvyšovanie

hmotnosti počas gravidity (rozvoj inzulínovej rezistencie) a zvýšenú hladinu kontraregulačných hormónov (predovšetkým HPL – human placental lactogen, kortizol a ďalšie).

Po uplynutí šestonedelia by mala byť žena s gestačným diabetom znovu skontrolovaná. Glykémia sa môže normalizovať, alebo pretrváva PGT, alebo môže dôjsť k progresii PGT do DM. Pokiaľ diabetes alebo PGT pretrváva aj po uplynutí šestonedelia, je potrebné ho preklasifikovať. Aj keď PGT alebo diabetes odoznie so skončením tehotenstva, je zvýšené riziko rozvoja diabetu, hlavne 2. typu v neskoršom veku. U 60 % týchto žien sa rozvinie diabetes do 15 rokov.

Akútne komplikácie diabetes mellitus

Hypoglykémia

Hypoglykémia nie je komplikáciou diabetu, ale jeho liečby. Vyskytuje sa viac ako u 90% diabetikov 1. typu v súvislosti s liečbou inzulínom. Častá je tiež u diabetikov 2. typu, ktorí sú liečení perorálnymi antidiabetikami (PAD) alebo inzulínom.

Vyvolávajúce faktory hypoglykémie sú: nadmerné dávky inzulínu alebo PAD, nižší príjem potravy ako zodpovedá aplikovanej dávke inzulínu, fyzická záťaž, cvičenie, alkohol a iné.

Časový priebeh je veľmi rýchly, vyvíja sa v priebehu niekoľkých minút.

Klinické symptómy a znaky hypoglykémie sú prejavom aktivácie 2 mechanizmov:

- a) Aktivácie sympatikového nervového systému (hypoglykémia je stresor): bledosť, potenie, tachykardia, palpitácie, hlad, nekľud, úzkosť, tras a iné.
- b) Nedostatku glukózy pre mozgové bunky – vznik tzv. neuroglukopenických príznakov: únava, podráždenosť, bolesť hlavy, nesústredenosť, poruchy zraku, závraty, hlad, zmätenosť, prechodné senzorické a motorické výpadky, postupne kŕče, kóma až smrť.

Symptómy a znaky hypoglykémie sa líšia medzi jednotlivcami, ale opakovaná hypoglykémia u daného jedinca sa spravidla prejavuje rovnakými symptómami a znakmi.

Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza až diabetická ketoacidotická kóma sa častejšie vyskytuje u DM 1. typu, kde môže byť prvou manifestáciou diabetu, ale tiež aj u ostatných typov diabetu, hlavne v súvislosti s prítomnosťou vyvolávajúcich faktorov.

Vyvolávajúce faktory diabetickej ketoacidózy sú: akútna stresová reakcia organizmu, ktorú môže vyvolať infekcia, trauma, operácia, infarkt myokardu, emocionálne stresory (neuroendokrinná a metabolická odpoveď organizmu spôsobuje zvýšenie glykémie aj cez inhibíciu účinku inzulínu a zvýšenie hladiny jeho kontraregulačných hormónov); vynechanie inzulínu; lieky antagonizujúce účinok inzulínu.

Časový priebeh je pomalší, vyvíja sa v priebehu niekoľkých hodín, prípadne dní.

Patogenéza vzniku diabetickej ketoacidózy až ketoacidotickej kómy:

Ketogenéza je fyziologickým mechanizmom tvorby alternatívnych zdrojov energie (ketolátok) pri hladovaní. Vzniká zvyčajne po dvoch dňoch hladovania. Vplyvom katecholamínov je v tukovom tkanive stimulovaná lipolýza a uvoľnené mastné kyseliny sú oxidované na acetyl-koenzým A, ktorý je substrátom pre tvorbu ketolátok v pečeni pod vplyvom glukagónu.

Vďaka tomu, že u zdravého človeka je aj pri hladovaní zachovaná bazálna sekrécia inzulínu, ketogenéza je regulovaná a tým nedochádza k vzniku metabolickej acidózy.

U dekompenzovaného diabetu je proces ketogenézy vystupňovaný v dôsledku nedostatku inzulínu a z toho vyplývajúcej prevahy účinku glukagónu. Na hyperketonémii sa môžu spolupodieľať aj poruchy využitia ketolátok v periférnych tkanivách. Glukagón teda zvyšuje hladinu glykémie stimuláciou glykogenolýzy a glukoneogenézy v pečeni a hladinu ketolátok stimuláciou ketogenézy. V rozvoji diabetickej ketoacidózy zohráva významnú úlohu tiež zvýšenie kontraregulačných hormónov – kortizolu, katecholamínov a rastového hormónu v dôsledku aktivácie stresovej reakcie organizmu. Tieto hormóny ďalej zvyšujú hladinu glykémie (stimulácia glykogenolýzy a glukoneogenézy), znižujú účinok inzulínu a v tukovom tkanive stimulujú lipolýzu (katecholamíny). Uvoľnené mastné kyseliny sú využité na tvorbu ketolátok. Rozvíja sa metabolická acidóza.

Klinické symptómy a znaky diabetickej ketoacidózy: polyúria, polydipsia, suchosť v ústach, pokles hmotnosti, malátnosť, letargia, bolesť hlavy, nauzea, zvracanie, bolesť brucha, Kussmaulovo dýchanie (z metabolickej acidózy), acetónový zápach z úst, pruritus (z prítomnosti ketolátok).

Hyperglykemický hyperosmolárny syndróm (HHS)

Hyperglykemický hyperosmolárny syndróm až hyperglykemická hyperosmolárna neketoacidotická kóma sa vyskytuje najčastejšie u DM 2. typu, hlavne u starých osôb a pacientov s renálnou insuficienciou.

Vyvolávajúce faktory HHS sú ako u diabetickej ketoacidózy a ďalej: vysoký príjem karbohydrátov (hlavne pri kŕmení sondou alebo pri parenterálnej výžive), liečba manitolom (vedie k zvýšeniu osmolarity).

Časový priebeh je veľmi pomalý, rozvíja sa v priebehu dní.

Patogenéza vzniku HHS:

Hladina inzulínu potrebná na inhibíciu lipolýzy a ketogenézy je menšia ako hladina potrebná na udržanie normoglykémie. Hladina inzulínu stačí k inhibícii lipolýzy a ketogenézy (preto nedochádza k rozvoju ketoacidózy), ale dochádza postupne k enormnému vzostupu glykémie, osmotickej diuréze so stratou 5-13 l hypotonického moča, dehydratácii a hyperosmolarite. Pravdepodobne v dôsledku inhibovanej ketogenézy dochádza k ešte väčšej produkcii glukózy v pečeni, preto u HHS býva oveľa vyššia glykémie ako u diabetickej ketoacidózy. Hyperosmolarita následne zníži glomerulárnu filtráciu a vedie k ešte väčšiemu vzostupu glykémie. Dehydratácia je u HHS ďaleko výraznejšia ako u ketoacidózy a vedie k hypovolémii.

Klinické symptómy a znaky HHS: polyúria, polydipsia, symptómy a znaky dehydratácie (suchosť kože a slizníc, znížený kožný turgor), hypovolémia (hypotenzia, tachykardia, hypoperfúzia, úbytok telesnej hmotnosti, slabosť), nauzea, zvracanie, bolesť brucha, hypotermia, stupor, kóma, kŕče (z hyperosmolarity).

Chronické komplikácie diabetes mellitus

Hlavným patofyziologickým mechanizmom rozvoja chronických komplikácií diabetu je hyperglykémia. Jediným spôsobom, ako týmto komplikáciám predchádzať, je dôsledná kompenzácia diabetu (udržanie normoglykémie) dosiahnutá optimálnou liečbou (zo strany lekára) a jej dodržiavaním (zo strany pacienta).

Chronická hyperglykémia vedie

a) extracelulárne k neenzymatickej glykozylácii proteínov.

Naviazanie glukózy na aminoskupiny proteínov vedie postupne k vytváraniu ireverzibilných produktov nazývaných advanced glycosylation end products (AGE). AGE majú negatívne účinky na cievy – poškodzujú endotel, zvyšujú jeho permeabilitu a uvoľnenie zápalových mediátorov; stimulujú proliferáciu fibroblastov a hladkých svalových buniek (v stene ciev) a mnohé ďalšie procesy. Rozvíja sa angiopatia na všetkých úrovniach arteriálneho riečiska.

b) intracelulárne k tvorbe sorbitolu a fruktózy.

Glukóza je v mnohých bunkách, do ktorých vstupuje bez pôsobenia inzulínu, premenená enzýmom aldózoreduktázou na sorbitol, ktorý je ďalej oxidovaný na fruktózu. Negatívne účinky sorbitolu a fruktózy znamenajú zvýšenie intracelulárnej osmolarity, influx vody, poškodenie iónových púmp. Kumulácia sorbitolu a fruktózy je hlavným mechanizmom poškodenia očnej šošovky a vedie k rozvoju katarakty, Schwanových buniek a podieľa sa na rozvoji diabetickej neuropatie, pericytov kapilár sietnice a podieľa sa na rozvoji mikroaneuryziem.

Tieto dva mechanizmy vedú k rozvoju chronických komplikácií DM – hlavne k rozvoju diabetickej mikroangiopatie a makroangiopatie.

Diabetická mikroangiopatia

1. Diabetická retinopatia

V dôsledku oslabenia cievnej stený (mikroangiopatia a strata pericytov) dochádza k vzniku edému, exsudátov, mikroaneuryziem, hemorágií. Neskôr v dôsledku neovaskularizácie a fibroprodukcie môže dôjsť k organizácii hemorágií a poškodeniu sietnice, pri zasiahnutí makuly dochádza k slepote.

2. Diabetická nefropatia

Mikroangiopatia v oblasti glomerulov sa rozvíja už v prvých rokoch od manifestácie diabetu; nemusí sa prejavíť alebo sa prejaví **mikroalbuminúriou**. Je to prvý príznak diabetickej nefropatie, môže byť reverzibilná. Postupne sa môže rozvíjať **glomeruloskeróza**, ktorá vedie k **proteinúrii**, prípadne k rozvoju nefrotického syndrómu. V pokročilom štádiu zmeny vedú k ischémii a následne k rozvoju tubulárnej atrofie a intersticiálnej fibrózy, čo môže vyústiť do **chronickej renálnej insuficiencie**. Stav zhoršujú recidivujúce uroinfekcie.

3. Diabetická neuropatia

V rámci **periférnej senzomotorickej polyneuropatie** dochádza ku vzniku **parestézií, bolesti, strate citlivosti** v dôsledku demyelinizácie a k **svalovým atrofiám** v dôsledku axonálnej degenerácie.

V rámci **autonómnej neuropatie** vzniká **gastroparéza** (spomalené vyprázdňovanie žalúdka), **črevné poruchy** (zápcha alebo hnačka), **poruchy močového mechúra** (inkontinencia), **impotencia, posturálna hypotenzia** a sklon k **tachykardii**.

Diabetická neuropatia je hlavným mechanizmom vzniku **syndrómu diabetickej nohy** (infekcie, ulcerácie a/alebo deštrukcia hlbokých tkanív, postihujúca končatinu distálne od členka (vrátane členka), spojená s neurologickými abnormalitami a rôznym stupňom ischemickej choroby dolných končatín. Vážnou komplikáciou syndrómu diabetickej nohy je

vznik **gangrén** s následnou **amputáciou** prstov, prípadne časti dolnej končatiny.

Diabetická makroangiopatia spolu s akceleráciou aterosklerózy vedie k vzniku:

- ischemickej choroby srdca s rizikom vzniku infarktu myokardu (najčastejšia príčina smrti diabetikov, na druhom mieste je renálne zlyhanie),
- cievnych mozgových príhod (tretia najčastejšia príčina smrti diabetikov),
- ischemickej chorobe dolných končatín.

Zvýšená náchylnosť na infekcie (DM vedie k nešpecifickým poruchám imunitnej odpovede) a z toho vyplývajú časté kožné, respiračné (vrátane tbc) a močové infekcie.

12. CIRKULAČNÝ ŠOK

Úvod

Šokový stav, bez ohľadu na jeho príčinu, sa charakterizuje ako syndróm iniciovaný **akútnou systémovou hypoperfúziou**. Cirkulačný šok nie je doménou zubného lekárstva, ale k takémuto stavu by mohlo dôjsť pri intenzívnom krvácaní z ústnej dutiny, pri generalizovaní anafylaktickej reakcie alebo pri generalizovaní zápalového procesu z ústnej dutiny a vzniku sepsy.

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 náhlým 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, vyústí k **rozvratu energeticko-metabolických dejov** (šok plodí závažnejší šok) a končí smrťou. Vyvíjajú sa nasledovné metabolické zmeny:

- energetické zlyhanie (\downarrow ATP),
- metabolická acidóza (\uparrow 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 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 CO₂, 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 rozdielnym hemodynamickým poruchám, 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:

- Krvácanie, najčastejšie po traume a gastrointestinálnom krvácaní.
- Strata plazmy prípadne intersticiálnej tekutiny pri rozsiahlych popáleninách.
- 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 venózný 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 (**centralizácia obehu**). 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 ischemiou. 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 kardiogénemu 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 zaškrtanie 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 nemala bez kompenzačných reakcií šancu na prežitie. Vo fáze šoku, kedy sa kompenzačné reakcie stávajú insuficientnými, šok progreduje a bez antišokovej terapie vedie k smrti.

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, včítane 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 renín-angiotenzín-aldosterón (R-A-A)**, čím sa znižuje tvorba moču 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 (kapitola 05). 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 dominuje nad centrálnou sympatikovou reguláciou. 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 **blúdnych 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 blúdneho kruhu. Najnebezpečnejším zdrojom **blúdnych 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 zrážacích 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**. Najcitlivejšími sú mozog, obličky, pľúca, srdce a črevný trakt.

13. MOZGOVÁ ISCHÉMIA

Úvod

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 prívodných artérií – pravej a ľavej karotickej artérie a pravej a ľavej vertebrálnej artérie** (pozri obrázky v PP prezentácii na web stránke ÚPF). 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 prívodné 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 prívodných 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.

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 (border zone ischemia)**.

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 arachnoidálnou 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.

Definícia mozgovej ischémie

Pod pojmom mozgová ischémia rozumieme **potenciálne reverzibilné poškodenie mozgu** charakterizované **funkčnými a biochemickými parametrami** 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:

- **trombus vytvorený vo fibrilujúcich predsieňach srdca**, z ktorého sa uvoľňujú fragmenty vo forme mikroembolov,
- **subakútna baktériová endokarditída** – tvorba vegetácií na postihnutých miestach endokardu mitrálnej chlopne a ich odtrhnutie,
- **transmurálny alebo subendokardiálny infarkt steny ľavej srdcovej komory** s tvorbou nástenného trombu,
- **aneuryzma 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 ischémii (subklinické zúženie), ale ak je skombinované so znížením systémového TK, tak zníženie prietoku krvi je také intenzívne, že ischémiu vyvolá (vznik klinických prejavov ischémie 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 ciev.

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 perfúzný tlak v mozgových artériách. Výsledkom je vznik ischémie v hraničných oblastiach „povodia“ veľkých mozgových artérií (border zone ischemia).

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 neotvorí 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 artérií/arteriol (autoregulácia), ktoré sa tam nachádzajú. Tieto cievy nereagujú normálne na stimuly, ktoré ich funkciu ovládajú za fyziologických podmienok, teda na zvýšenie PaCO₂ nereagujú dilatáciou, ale buď nereagujú vôbec alebo odpovedajú vasokonstrikciou; na zvýšenie intraluminálneho tlaku nereagujú dilatáciou (myogenná autoregulácia), ale opačne, vasokonstrikciou. 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 na webe ÚPF).

Dôsledky ložiskovej ischémie mozgu – metabolické a elektrofyzikálne

Ak ischémia mozgu trvá dostatočne dlho a je dostatočne intenzívna (termín „dostatočne“ nie je presne definovateľný) 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. K nim patria:

- **acidóza** – vzniká pri zmene aeróbného na anaeróbný metabolizmus, čo vedie 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 Ca²⁺ v cytosóle buniek** z dôvodu porušenia membránových transportných mechanizmov, čo podporuje aktivitu proteáz a lipáz,
- **tvorba voľných radikálov**, ktoré sa svojou vysokou reaktivitou viažu na funkčné a štruktúrne molekuly bunky a poškodzujú ich,

- **zníženie pokojového membránového potenciálu buniek až ich úplná depolarizácia** (strata polarity bunkovej membrány) – vedie k narušeniu až zastaveniu tvorby a vedenia elektrických impulzov v nervovom tkanive,
- **uvoľnenie 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 ischémie** – čím je ischémia silnejšia, tým sa uvedené zmeny vyvíjajú rýchlejšie,
- **trvania ischémie** – čím trvá ischémia dlhšie, tým sú uvedené zmeny silnejšie,
- **polohy buniek v ischemickom ložisku** – v centrálnej časti ložiska je ischémia intenzívnejšia a aj uvedené zmeny nastupujú rýchlejšie a sú intenzívnejšie; v periférnej časti ložiska je intenzita ischémie 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,
- **koncentrácia 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.

Ďalšie dôsledky ischémie mozgu – klinické

- 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.
- 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 Na^+ a Ca^{2+} , 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**.
- Vznik ischemického edému mozgu** Tekutina sa najskôr hromadí v poškodených bunkách vyššie popísaným mechanizmom – **vzniká intracelulárny edém**, neskôr

ischémia 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, vtláčaním 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.

Vzťah medzi chorobami v oblasti ústnej dutiny a náhlymi cievnyimi mozgovými príhodami

Existujú poznatky o tom, že pri zápale periodoncia sa do krvi dostávajú zápalové cytokíny, lipopolysacharidové fragmenty aj baktérie, ktoré (ako dnes vieme), sú súčasťou patogenetických mechanizmov podporujúcich vznik aterosklerózy. Dlhodobé alebo často sa opakujúce zápaly periodoncia môžu byť teda jedným z rizikových faktorov vzniku aterosklerózy a jednou z ich komplikácií je aj vznik ischemického poškodenia mozgu.

Špeciálnu pozornosť si zaslúži **dentálny manažment u pacientov s cievnyimi mozgovými príhodami**. Ak takáto príhoda neskončí fatálne, potom dosť často zostanú po nej určité, viac alebo menej vážne, dlhodobé následky, napr. poruchy reči, poruchy citlivosti a motoriky v oro-faciálnej oblasti, ako aj poškodenie periodoncia a zubov. Poškodenie periodoncia a zubov môže vzniknúť ako dôsledok ischémie podmienenej obturáciou karotického vaskulárneho systému. Rozvíjajúca sa obturácia v oblasti a.carotis communis (ateroskleróza a trombóza) znižuje prietok krvi tak v a. carotis interna, ktorá zásobuje krvou mozog, tak aj v a. carotis externa, z ktorej vychádzajú vetvy do dento-mandibulárnej oblasti. Výsledkom môže byť ischémia mozgu ako aj ischémia lokálnych tkanivových a nervových štruktúr dentálneho a periodontálneho systému, čo môže viesť k funkčným aj štrukturálnym zmenám v ischemizovanej oblasti.

Pacientom, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu a musia sa podrobiť dentálnemu výkonu, je treba venovať špeciálnu pozornosť. Je viacero dôvodov pre zabezpečenie adekvátneho manažmentu. Po prvé, dentálny výkon treba odložiť najmenej o 6 mesiacov po ataku, pretože riziko vzniku ďalšieho ataku je po 1 mesiaci až 33 % a riziko zostáva vysoké aj počas ďalších 5 mesiacov. V ďalších mesiacoch klesá a po 1 roku sa riziko znižuje na 14 %, čo už nebráni uskutočneniu dentálneho výkonu. Aj v tomto čase musia byť urobené všetky nutné opatrenia, aby pacient netrpel pri výkone bolesťou, lebo stres sprevádzajúci bolesť by mohol vyprovokovať ďalší atak mozgovej ischémie.

14. PORUCHY VEDOMIA

Definícia

Bezvedomie je definované ako zníženie, až úplná strata schopnosti reagovať na podnety z vonkajšieho prostredia vyvolaná **poškodením centrálného nervového systému**. Bezvedomie je v poradí štvrtou z piatich najčastejších život ohrozujúcich procesov a to nezávisle od príčiny, ktorá ho vyvolala. Ak je osoba pri vedomí, je **schopná vnímať, interpretovať a primerane reagovať na podnety z vonkajšieho a vnútorného prostredia** (najčastejšie sa ale o poruchách vedomia orientujeme podľa reakcie na vonkajšie podnety), pričom obsah jej myšlienkových procesov je primeraný okolnostiam – napríklad odpovedá primeranie na otázky vyšetrojúceho, vie kde sa nachádza, čo sa stalo a podobne.

Bezvedomie je potrebné odlíšiť od **synkopy** (kolapsového stavu), ktorý vzniká ako dôsledok neadekvátnej perfúzie centrálného nervového systému z dôvodu zníženého srdcového výdaja. **Synkopa je tiež bezvedomie – avšak krátkodobé trvajúce v priemere 20 sekúnd so spontánnou úpravou** v čase, kedy pacient padá na zem a dochádza k úprave hemodynamických pomerov a tým aj prietoku krvi mozgovými tepnami. Synkopy vznikajú z rôznych príčin, z prognostického hľadiska sú závažné tzv. **kardiogénne synkopy**, kde k zníženiu srdcového výdaja dochádza primárne patologickým procesom vyplývajúcim z poškodenia srdca. Ako príklad je možné uviesť synkopy pri štrukturálnych poruchách srdca:

- aortálnej stenóze (a súčasnej fyzickej námahe, kedy dochádza k redistribúcii krvi pre pracujúce svaly), kardiomyopatiách, akútnej ischémii myokardu,
- bradyarytmiách (zníženie frekvencie srdca nie je dostatočné na udržanie srdcového výdaja), napr. poruchách prevodu vzruchu prevodovým systémom srdca (Adamsov – Stokesov syndróm),
- tachyarytmiách (rýchla frekvencia srdca avšak s nedostatočným diastolickým plnením a tým aj srdcovým výdajom).

Hoci pacient môže nadobudnúť vedomie spontánne, alebo vplyvom liečby, je vždy nutné pri podozrení na kardiogénne synkopy odporučiť špecializované kardiologické vyšetrenie, pretože patologický proces v srdci môže viesť k vzniku život ohrozujúcich situácií – akútneho zlyhania srdca, kardiogénneho šoku alebo tzv. náhlej kardiálnej smrti.

Nekardiogénne synkopy sú prognosticky priaznivé a zvyčajne vznikajú z reflexných príčin – **reflexné synkopy** sú spôsobené kombináciou príčin ako zníženie preloadu pri znížení venózneho návratu a aktivácia nervus vagus, ktorý má kardioinhibičné účinky. K reflexným synkopám patrí **vazovagálna synkopa, ortostatická synkopa, mikčná synkopa, defekačná synkopa, kašľová synkopa** a tzv. **pseudosynkopy** pri niektorých neurologických a psychiatrických ochoreniach.

Komponenty vedomia

Vedomie má dva základné komponenty – **bdelosť a obsahovú zložku**. Kým obsahová zložka vedomia závisí od činnosti mozgovej kôry – percepcie, spracovania a interpretácie jednotlivých vnemov sprostredkovaných komplexným senzorickým systémom (rôzne typy receptorov a senzorických orgánov), bdelosť závisí hlavne na aktivite **ascendentného retikulárneho aktivačného systému (ARAS)**.

ARAS zodpovedá aj za prepojenia jednotlivých štruktúr mozgového kmeňa, talamických

jadier a mozgovej kôry. **ARAS** je časť retikulárnej formácie lokalizovaná v mozgovom kmeni, má ascendentné ako aj descendentné dráhy a prepojenie na mnohé štruktúry CNS. Má význam pri stresovej reakcii, nocicepcii, antinocicepcii a mnohých iných funkciách. Neuróny ARAS sú aktivované pri prenose aferentných informácií ascendentne (príklad – ak sa v miestnosti svieti, je tu hluk(senzorické vnemy), niečo nás bolí (nocicepcia), pohybujeme sa (propriocepcia) alebo nám je príliš zima, alebo príliš teplo (termocepcia) – pravdepodobne bude problematické zaspáť, lebo všetky uvedené aferentné informácie sa dostávajú do vyšších oblastí CNS aj s pomocou neurónov ARAS. Zaspíme vtedy, ak je tok aferentných informácií čo najnižší (ležíme bez pohybu v tme, v tichu a pod).

Neuróny ARAS sú lokalizované predovšetkým v mozgovom kmeni a k ich funkčnému prípadne až morfológickému poškodeniu dochádza vplyvom: metabolických vplyvov (hypoxia, hypoglykémia, azotémia...), traumatizmu, ischemického poškodenia (vertebrobazilárna cirkulácia), kompresívneho poškodenia pri zvýšení intrakraniálneho tlaku, deštruktívnych lézií (tumor, apoplexia, herniácia). Zníženie aktivity neurónov ARAS vedie ku kvantitatívnym poruchám vedomia.

Kvalitatívne poruchy vedomia

Týkajú sa poruchy obsahu a rozsahu vedomia, pri nich dochádza k neprimeranej percepcii podnetov z vonkajšieho prostredia, nesprávnemu mysleniu a aj neadekvátnym reakciám pacienta. Tieto poruchy sa vyskytujú hlavne u psychiatrických pacientov, ale môžu byť prítomné aj u pacientov s celkovým metabolickým ochorením, abstinenčnými prejavmi, intoxikáciou a podobne.

Obnubilácia

Mrákotný stav je porucha vedomia so zachovalou orientáciou v priestore, a schopnosťou vykonávať určité naučené pohybové stereotypy, ktoré však nemajú žiadny účel, má formu stuporóznou, delirioznu a automatickú, podľa toho, čo dominuje v klinickom obraze.

Delirantné stavy

Ide o náhlu časovú a priestorovú dezorientáciu, býva spojená s výraznou excitáciou a agitovanosťou pacienta, halucináciami a inými psychiatrickými symptómami, nepokojom, agresivitou, hlučnosťou. Sprewádza niektoré infekčné choroby spojené s horúčkou (týfus), otravy atropínovými látkami, alkoholové intoxikácie (aj počas odvykacej liečby – mikrozoopsie – halucinácie malých zvierat (myšky).

Amentné stavy

Do istej miery sa podobajú delíriu, avšak nie sú doprevádzané halucináciami, majú dlhšie trvanie, avšak v rámci týchto stavov sa vyskytujú aj obdobia, kedy je možné naviazať s pacientom adekvátny kontakt.

hodnotený parameter	výsledok	body
otvorenie očí	spontánne	4
	na výzvu	3
	na bolestivý podnet	2
	chýba	1

verbálna reakcia	orientovaná	5
	zmätená, nepriliehavá	4
	jednotlivé slová	3
	zvuky	2
	chýba	1
motorická reakcia	vyhovie výzvam	6
	cielené reakcie na bolesť	5
	flekčné odpovede	4
	atypické flekčné odpovede	3
	napínacie mechanizmy	2
	chýba	1

Kvantitatívne poruchy vedomia

Tieto poruchy sa týkajú rozsahu vedomia – bdelosti a zvyčajne ich klasifikujeme na základe stupňa „bezvedomia“ či „spavosti“ - to znamená že kvantifikujeme pacientovu schopnosť reagovať na podnety z vonkajšieho prostredia, ktoré aplikujeme pri vyšetrení. Stupeň bezvedomia sa objektívizuje pomocou Glasgowskej škály bezvedomia, kde hodnotíme otvorenie očí, verbálnu odpoveď pacienta a motorický prejav tab.č.1.

Z kvantitatívneho hľadiska je najmenej závažnou formou **znížené (zastrené) vedomie**. Ide o ľahkú poruchu charakterizovanú „akoby“ nevnímavosťou a spomalenou psychickou aktivitou. Typicky môže byť prítomná u starších pacientov, pri metabolických ochoreniach charakterizovaným bradypsichizmom (napríklad hypotyreóza), renálnej insuficiencii v štádiu hromadenia dusíkatých látok, alebo pečeneového zlyhávania s vzostupom amoniaku a falošných neurotransmiterov v centrálnom nervovom systéme. Tiež aj pri psychiatrických ochoreniach – depresívne syndrómy, kde je typický bradypsichizmus a nezáujem o okolie, ktorý však nie je kvantitatívnou poruchou vedomia. Ďalej nasleduje **somnolencia**.

Somnolencia

Pacient je pasívny a spavý pokiaľ je ponechaný sám na seba. Vonkajšími podnetmi ho však možno aktivovať a zobudiť (oslovením, dotykom), keď sa zobudí je správne orientovaný, na otázky odpovedá primerane. AK ho necháme osamote bez vonkajších podnetov opäť zaspáva.

Sopor

Je to ťažká porucha vedomia niekedy spojená s poruchou autonómneho nervového systému, môže pri nej dochádzať k poklesu krvného tlaku, nepravidelnostiam v dýchaní, je znížená vybaviteľnosť šľachovosvalových reflexov. Pacienta môžeme prebudiť pomocou silných podnetov, spravidla krátkodobých bolestivých podnetov, prebudí sa na krátku dobu a neúplne. Verbálny kontakt s ním nie je možný, na otázky neodpovedá, po prebudení otvorí oči, zatvorí, prípadne vykoná jednoduchý pohyb končatinami, a opäť upadá do bezvedomia.

Kóma

Je najzávažnejšou a najhlbšou formou bezvedomia. Pacient v kóme **nereaguje na oslovenie, dotyk, ani na bolestivé podnety** – nie je možné ho prebudiť žiadnou stimuláciou. Častým znakom je aj postihnutie autonómneho systému sa mení podľa závažnosti kómy, zrenice sú mydriatické, nereagujú na svetlo, mizne rohovkový reflex, hlboká kóma je charakteristická neprítomnosťou obranných reflexov. Bezvedomie je vážna život ohrozujúca porucha, bez ohľadu na to aká choroba, či proces, ho vyvolali.

Poruchy vedomia sú potenciálne reverzibilné, hlavne ak išlo o prechodné funkčné poškodenie neurónov napríklad nedostatkom energetických substrátov, napríklad glukózy. V prípade kritickej hypoglykémie dochádza po prvom alarmovom (sypatoadrenálnom štádiu) k **neuroglukopenickému** štádiu, ktoré sa prejavuje bezvedomím. Rýchle podanie glukózy parenterálne vedie k opätovnému nadobudnutiu vedomia.

Sú však aj také poruchy, ktoré sú absolútne ireverzibilné (ak akceptujeme človeka ako bio-psycho-sociálnu entitu) – napríklad tzv. **vegetatívny stav - apalický syndróm**. **Apalický syndróm** vzniká pri **rozsiahlej ireverzibilnej poruche neokortexu**, od kómy sa líši dlhšími periódami spontánneho otvorenia očí, ktoré svedčí o zachovanej funkcii ARAS. Spojenie ARAS s mozgovou kôrou je však porušené, a mozgová kôra je ireverzibilne poškodená. S postihnutým nie je možné naviazať kontakt, nehovorí, hoci môže mať zachované niektoré reflexy, napríklad úchopový, prehĺtací, či „sleduje“ pohybujúci sa predmet očami, lebo tieto funkcie sú riadené z mozgového kmeňa. Každé bezvedomie predstavuje riziko pre pacienta – ak pri synkope je vždy nebezpečenstvo, že pri páde si pacient poraní hlavu. Avšak riziká bezvedomia sa týkajú hlavne pacientov v kóme s limitovanými obrannými reflexami.

Riziká bezvedomia

Najzávažnejšou kvantitatívnou poruchou vedomia je **kóma**. Pacient v kóme si vyžaduje špeciálnu intenzívnu starostlivosť. Je potrebné venovať pozornosť bilancii **energetického príjmu a tekutín počas 24 hodín**. Ďalej je tu riziko **aspirácie žalúdočného obsahu** pretože kašeľ, ako najdôležitejší obranný reflex dýchacích ciest a pľúc nie je prítomný a vzniku aspiračnej pneumónie. Ďalej je tu riziko vzniku **porúch regulácie dýchania s rizikom desaturácie**, preto za pacienta v bezvedomí dýchajú prístroje, aby bola zabezpečená oxygenácia a ventilácia. Hoci je dýchanie regulované automaticky prostredníctvom neurónov mozgového kmeňa, môže sa stať, že sa objavia v bezvedomí nevysvetliteľné apnoické pauzy striedané periodickým dýchaním a podobne.

Kóma môže byť sprevádzaná aj poruchami vegetatívneho nervového systému s kolísaním krvného tlaku často si vyžadujúce **vazopresorickú podporu**.

Etiológia a patogenéza porúch vedomia

V etiopatogenéze porúch vedomia sa uplatňujú nasledované mechanizmy:

Metabolické a toxické vplyvy

Funkcie neurónov sú závislé na plynulom prívode substrátov pre metabolizmus a aj kyslíka a na normálnom zložení vnútorného prostredia. Za takýchto podmienok je zabezpečená funkčná aj morfológická integrita neurónov, prenos nervových impulzov na synapsách ako aj uvoľňovanie neurotransmiterov. Vedomie môže porušiť akýkoľvek proces spôsobujúci nedostatočnú ponuku kyslíka a substrátov pre CNS, hromadenie endogénny, alebo

exogénnych toxínov, alebo porucha vodnej a elektrolytovej rovnováhy.

<p>Nedostatok substátov</p> <p>hypoxia</p> <p>ischémia</p> <p>hypoglykémia</p>	<p>Iné príčiny</p> <p>úrazy mozgu</p> <p>úraz elektrickým prúdom</p> <p>vzostup vnútrolebkového tlaku</p> <p>epilepsia</p>
<p>Poruchy vnútorného prostredia</p> <p>hypo a hypertermia</p> <p>poruchy vodného a iónového hospodárenia</p> <p>niektoré endokrinné poruchy</p> <p>infekcie</p> <p>laktátová acidóza</p> <p>hepatálne zlyhanie</p> <p>urémia</p> <p>hyperkapnia</p> <p>sepsa</p>	<p>Exogénne intoxikácie</p> <p>predávkovanie, nežiaduce účinky liekov</p> <p>návykové drogy</p> <p>alkohol</p> <p>metanol</p> <p>etylenglykol</p> <p>ťažké kovy</p> <p>organofosfáty</p> <p>kyanidy</p>

Pri takomto type porúch dochádza k porušeniu spojenia medzi ARAS, talamom a mozgovou kôrou a táto porucha obyčajne mizne po úprave vnútorného prostredia a odstránení toxických vplyvov. Metabolické a toxické porušenie vedomia nebýva spojené s ložiskovými neurologickými príznakmi, ktoré by umožnili lokalizovať ohraničenú léziu. Funkcie mozgového kmeňa bývajú zachované.

Príkladom vzniku bezvedomia v dôsledku deplécie energetických substrátov je hypoglykemická kóma. Vzniká spravidla u diabetikov typu jedna na liečbe inzulínom, pri porušení vzájomných vzťahov medzi príjmom potravy, dávkou inzulínu a fyzickou aktivitou. Pokles hladiny glukózy v krvi pod 3,5 mmol/l vyvoláva tzv. **sympatoadrenálne štádium** hypoglykémie, kedy sú prítomné varovné príznaky vyvolané aktiváciou symatoadrenálneho systému – tachykardia, tras, palpitácie, potenie, hlad, poruchy videnia, zblednutie – ak si pacient uvedomí príznaky a doplní si cukor, k bezvedomiu nedochádza. Ak nie je možné glukózu doplniť, alebo si pacient symptómy hypoglykémie neuvedomuje (hypoglycemia unawareness) prechádza hypoglykémia do tzv. **neuroglukopenického štádia** (pod 2,5mmol/l) a pacient upadá do bezvedomia. Ako už bolo uvedené, bezvedomie spôsobené depléciou substrátov je **reverzibilné pri ich včasnej suplementácii**, a tak aj pacient diabetik

v hypoglykémii po podaní glukózy intravenózne, alebo glukagónu intramuskulárne nadobúda vedomie.

Takto by sme mohli vymenovať aj ďalšie príklady na metabolicko–toxické poruchy s reverzibilnou poruchou vedomia. V našich podmienkach je štatisticky najčastejšie bezvedomie spôsobené intoxikáciou alkoholom.

Kompresívne lézie CNS

Súčet objemov tkanív jednotlivých kompartmentov v lebke musí byť konštantný. Ak sa mení objem niektorého z uvedených kompartmentov (mozgové tkanivo – šedá a biela hmota, likvor a krv), dochádza k vzostupu tlaku v dutine lebky. Príčinami môže byť napríklad toxický, traumatický alebo vazogénny edém mozgu, blokáda likvorových ciest, hematóm. Vzostup tlaku v lebečnej dutine je klinicky charakterizovaný vznikom syndrómu intrakraniálnej hypertenzie – prudké bolesti hlavy, nauzea, zvracanie, bradykardia, hypertenzia (z útlaku mozgového kmeňa) až bezvedomie.

Ak tlak v lebke naďalej stúpa, hrozí tu riziko vzniku ložiskového poškodenia CNS a presunom mozgovej hmoty v smere najmenšieho odporu, čo je smerom k foramen occipitale magnum. Presuny mozgového tkaniva sa súborne nazývajú herniácia, pričom najčastejšie dochádza k herniácii okcipitálnych častí pod tentorium (subtentoriálna herniácia), alebo zatlačeniu – herniácii mozgového kmeňa do foramen occipitale magnum, čím sa komprimujú vitálne dôležité neurónové siete podieľajúce sa na regulácii dýchania a činnosti kardiovaskulárneho systému a dochádza k zástave dýchania a činnosti srdca.

Zväčšovanie objemu tkaniva (edém) tlačí na cievy, ktoré privádzajú kyslík a metabolické substráty a tiež aj likvorové cesty. Tak sa vytvára bludný kruh a na vzniku bezvedomia sa mlžou podieľať viaceré mechanizmy.

Deštruktívne lézie CNS

Sú väčšinou ireverzibilné, pretože deštrukcia mozgového tkaniva vedie k trvalému neurologickému deficitu, ak pacient prežije. Masívne krvácanie do tkaniva (apoplexia), trauma (priestrel) vedú k deštrukcii tkaniva. Ak je táto deštruovaná oblasť lokalizovaná v oblasti systém ARAS a talamus pacient upadá do bezvedomia.

15. STARNUTIE A TERMINÁLNE STAVY

Úvod

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 terminálnom štádiu 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 zrkové/ 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 rámci procesu starnutia vieme vyčleniť niekoľko kategórií, predovšetkým na základe chronologického veku, avšak tieto ohraničenia obdobia starnutia nie sú presné. V spôsobe, tempe 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 kategorizuje 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 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:

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 nadprodukcie rastových faktorov ako je bFGF – bázičný fibroblastový rastový faktor.

Endokrinná teória hovorí, že proces starnutia je regulovaný prostredníctvom biológických 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.

Dýchací systém

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 hodnote 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.

Uropoetický systém

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.

Endokrinný systém

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 kĺbovej 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 výdrži 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 **vlasy šednú** a atrofujú aj vlasové folikuly. Seniori majú často anémiu spôsobenú zníženou resorbciou železa, zvyšuje sa rigidita červených krviniek, skraca sa ich prežívanie, znižuje sa reaktivita bieleho krvného radu a adhezívne vlastnosti trombocytov, čo predisponuje k trombotickým komplikáciám.

Centrálny a periférny nervový systém

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 nezlúčiteľné 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. 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, hypoperúzia, ktorá vedie k zmene farby kože na akrálnych častiach, zmeny dýchania.

U niektorých pacientov sa objaví tzv. lucídny 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 lucídny interval je spôsobený „finálnym“ vyplavením kortikosteroidov a endorfínov. Prítomnosť lucídneho 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, hypoperfúzia)** ktorá smeruje k dezintegrácii a smrti organizmu a na druhej strane sú to **kompensačné 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 preautomatickou 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 **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 závislosti 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 O₂ diferencie v mozgovej cirkulácii.

16. ZNEČISTENIE OVZDUŠIA A JEHO VPLYV NA ORGANIZMUS AKO CELOK

Úvod

Dýchací systém je otvorený a komunikuje s vonkajším prostredím pri každom nádychu. Preto je exponovaný potenciálne škodlivým faktorom vonkajšieho prostredia – **predovšetkým ovzdušia**. Znečistenie ovzdušia je významným faktorom, ktorý prispieva k zvyšovaniu chorobnosti dýchacích ciest a pľúc. Je známy vzťah medzi expozíciou škodlivinám prítomným vo vdychovanom vzduchu a vznikom ochorení dýchacieho systému, napríklad:

cigaretový dym – chronická obštrukčná choroba pľúc, nádorové ochorenia pľúc

častice minerálov – pneumokoniózy

alergény – alergická nádcha, priedušková astma

mikroorganizmy – vírusové a bakteriálne ochorenia dýchacích ciest

studený, suchý vzduch – chladom indukovaná astma a nádcha

Existencia potenciálneho ohrozenia dýchacieho systému viedla k **vývoju a maturácii obranných a ochranných mechanizmov dýchacích ciest a pľúc**.

Znečistenie ovzdušia, ktoré bolo v minulosti spôsobené **hlavne vplyvom vykurovania domácností**, je dnes nahradené inými zdrojmi, akými sú narastajúce **množstvo automobilov, doprava a priemysel**. Ide hlavne o oxidy dusíka, ozón, oxidy síry, prchavé organické chemické látky a respirabilné častice s priemerom menším ako 10 µm, nazývané aj korpuskulárne znečisteniny. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je znečistenie ovzdušia hlavným environmentálnym rizikovým faktorom, ktorý prispieva ku zhoršeniu zdravotného stavu obyvateľstva. Znečisteným ovzduším sú ohrozované najmä deti a staršie osoby, ďalej ľudia trpiaci chronickými ochoreniami dýchacích ciest ako astma, CHOCHP a ochoreniami srdca. Rozsah klinických prejavov je závislý od trvania expozície a od koncentrácie daných chemických látok v ovzduší.

Účinky vdychovania znečisteného vzduchu na zdravie sú **krátkodobé** alebo naopak **dlhodobé**. Najčastejšie krátkodobé účinky zahŕňajú **iritáciu očí, nosa, hrdla a infekcie dýchacieho systému, ako sú bronchitídy a pneumónie**. Popisované sú aj **bolesti hlavy, nauzea a alergické reakcie**. Zároveň dochádza ku zhoršeniu zdravotného stavu u osôb s chronickými ochoreniami dýchacích ciest.

Z dlhodobého hľadiska znečistenie ovzdušia môže viesť ku chronickým ochoreniam - **CHOCHP, nádorom v dýchacích cestách, k ochoreniam srdca, popísané je aj poškodenie obličiek, mozgu, nervov a pečene**. Okrem znečistenia ovzdušia vo **vonkajšom prostredí** je závažným fenoménom aj znečistenie ovzdušia v **obytných priestoroch a budovách**.

Znečistenie ovzdušia v obytných priestoroch

V posledných desaťročiach sa pozornosť venuje problematike znečistenia ovzdušia v **obytných priestoroch a budovách** a jeho vplyvu na zdravotný stav. Hlavne v rozvojových krajinách sa ukazuje, že „indoor“ znečistenie predstavuje jeden z hlavných environmentálnych vplyvov na zdravie predovšetkým žien a detí. „Indoor“ znečistením

rozumieme prítomnosť chemických, fyzikálnych a biologických znečistenín vo vnútri obytných priestorov a budov. Ide o látky pochádzajúce z **cigaretového dymu, čistiacich prostriedkov, zo stavebných materiálov, náterov, farieb, pesticídov a zlúčeniny, ktoré vznikajú pri spaľovaní biomás a uhlia používaných na varenie a vykurovanie v domácnostiach. Je to však aj problém moderných domácností pri varení na zemnom plyne bez spustenia digestora.**

Z chemického hľadiska sú znečisteniny heterogénnou skupinou chemických zlúčenín: oxidy uhlíka, oxidy dusíka, oxidy síry, formaldehyd, benzén a benzopyrény, z ktorých mnohé sú dokázané karcinogénny. Únava, bolesti hlavy, poruchy koncentrácie a iné zdravotné ťažkosti, ktoré sú spôsobené pobytom v „kontaminovaných“ priestoroch, boli nazvané ako **„sick building syndrome“**

„Indoor“ znečistenie patrí k rizikovým faktorom pre rozvoj chronickej bronchitídy, CHOCHP a vzniku rakoviny pľúc (najmä produkty spaľovania pevných palív v domácnostiach). Predpokladá sa, že v rozvojových krajinách prispieva k vyššiemu výskytu aj ďalších ochorení - astmy, zápalov stredného ucha, infekcií horných dýchacích ciest, tuberkulózy, nádorov hrtana a nosohltana ako aj kardiovaskulárnych ochorení.

Charakteristika najčastejších vzdušných znečistenín vo vonkajšom prostredí

Historicky sa v literatúre o znečistení ovzdušia definujú dva základné typy znečistenia a to **londýnsky a los angelský typ znečistenia**. O londýnskom type znečistenia hovoríme vtedy, ak sa v ovzduší nachádzajú prevažne zlúčeniny síry (oxidy), ktoré vznikajú pri spaľovaní uhlia. Tento názov má svoj historický pôvod - väčšinovým typom vykurovania domácností v Británii bolo spaľovanie uhlia a v päťdesiatych rokoch minulého storočia bolo znečistenie tak závažné, že spôsobilo vážne poškodenie zdravia obyvateľstva – až úmrtia. Tieto udalosti viedli k legislatívnym krokom britskej vlády, ktorá zakázala spaľovanie uhlia v domácnostiach, a začal sa využívať hlavne plyn (The clean air act). Čiže kombinácia znečistenia vyvolaného zlúčeninami síry a hmla (resp. vysoká vlhkosť) typická pre Londýn sa nazýva **„londýnsky typ znečistenia“**. V našich podmienkach sa stále s týmto typom znečistenia môžeme stretnúť v zimných mesiacoch na dedinách, ktoré nie sú plynofikované a obyvatelia vykurujú uhlím.

Losangelský typ znečistenia je typický pre rozsiahle mestské aglomerácie s dopravnými uzlami (diaľnice, križovatky) a počasím s prevahou teplých slnečných dní. Do ovzdušia sa dostávajú prevažne zlúčeniny dusíka, aromatické uhľovodíky z výfukov motorov a z týchto **primárnych znečistenín** sa vplyvom UV žiarenia sa vytvárajú **sekundárne znečisteniny**, ktoré sú reaktívnejšie a toxickejšie – najčastejšie ozón.

Zlúčeniny uhlíka

Uhlík sa v atmosfére vyskytuje najmä vo forme oxidu uhličitého (CO_2), oxidu uhoľnatého (CO) a vo forme organických zlúčenín - uhľovodíkov. Prevažná časť zlúčenín uhlíka sa do ovzdušia dostáva z prírodných zdrojov. Veľká pozornosť z hľadiska znečistenia ovzdušia sa venuje halogénovým derivátom uhľovodíkov - chlórované deriváty metánu a etylénu. Fluorované uhľovodíky, najmä fluórchlórmetán a freón sú málo reaktívne a nie sú známe biologické procesy, ktoré by ich eliminovali z atmosféry. Postupne difundujú do stratosféry, kde fotodisociačnými reakciami redukujú ozónovú vrstvu. Pri produkcii uhľovodíkov do ovzdušia dochádza v atmosfére k ich reakciám s ďalšími chemikáliami alebo k fotooxidácii, čoho výsledkom je vznik fotooxidačného smogu.

Zlúčeniny síry

Ďalšími emisiami podieľajúcimi sa na znečisťovaní atmosféry sú zlúčeniny síry, a to najmä oxid siričitý (SO_3), oxid sírový (SO_2), kyselina sírová (H_2SO_4), sulfán (H_2S), sírouhlík (CS_2) a organické zlúčeniny síry. Pochádzajú najmä zo spaľovania fosílnych palív a priemyselnej činnosti. Oxid siričitý v ovzduší oxiduje na kyselinu siričitú a sírovú a už pri bežne sa vyskytujúcich koncentráciách pôsobí veľmi dráždivo na sliznicu dýchacích ciest. Ešte dráždivšie účinky má hmla kyseliny sírovej a siričitej, ktorá priamo potencuje vznik spazmov v dýchacích cestách. Ak sa zlúčeniny síry vyskytnú v ovzduší vo veľmi vysokých koncentráciách, bývajú príčinou prudkých otráv, poškodzujú dýchací systém a spôsobujú pľúcny edém. Znečistenie ovzdušia s masívnou prevahou zlúčenín síry sa nazýva aj **londýnsky typ znečistenia**, nakoľko sa tento typ znečistenia vyskytoval vo zvýšenej miere v Británii – v Londýne, pri vykurovaní domácností uhlím.

Zlúčeniny dusíka

Najdôležitejšie emisie dusíka v atmosfére sú oxidy - oxid dusný (N_2O), oxid dusnatý (NO), oxid dusičitý (NO_2), amoniak (NH_3), amónny kation (NH_4^+), dusičný anión (NO_3^-), organické zlúčeniny dusíka a tiež kyselina kyanovodíková (HCN) a kyanometán (CH_3CN).

Prevažným zdrojom dusíkatých emisií sú prírodné procesy, kde dusík a jeho zlúčeniny vznikajú ako odpadový produkt biologických aktivít. Z antropogénnych zdrojov sú to najmä spaľovacie procesy z energetiky, komunálnych zdrojov a dopravy. Oxidy dusíka sú typickou súčasťou ovzdušia veľkých mestských aglomerácií a sú prekursorom vzniku fotochemického smogu. Toxické účinky na organizmus človeka má hlavne peroxiacetylitrát (PAN), ktorý je jeho súčasťou.

Fotochemický smog

Fotochemický smog (tiež nazývaný losangeleský smog, oxidačný smog) vzniká vo veľkých mestských aglomeráciách najmä vplyvom dopravy, slnečného žiarenia a ich reakcií s oxidmi dusíka. Jeho súčasťou sú aj vysoké koncentrácie prízemného ozónu, ktorý pôsobí ako silné oxidačné činidlo, ďalej zmes uhlíkovodíkov a už spomínaných oxidov dusíka a uhlíka (CO , CO_2). Z chemického hľadiska ide o rozpad NO_2 pomocou ultrafialového slnečného žiarenia na NO a kyslíkové radikály, z ktorých v ďalších reakciách vzniká ozón (O_3).

Ozón patrí k najzávažnejším problémom znečistenia ovzdušia v Európe. Nebezpečné sú jeho dráždivé účinky najmä na sliznice dýchacích ciest a očí. Ovplyvňuje však aj imunitné mechanizmy. Okrem ozónu sa na negatívnych účinkoch fotochemického smogu podieľajú aj prachové častice nachádzajúce sa v atmosfére, CO a organické zlúčeniny dusíka. Ako hlavný indikátor smogovej situácie sa používa peroxyacetylitrát (PAN). Práve PAN patrí medzi najtoxickéjšie zlúčeniny fotochemického smogu. Vyznačuje sa výraznou fytotoxicitou a dráždivým efektom na dýchacie cesty a oči. Chemicky je to síce nestála zlúčenina, ktorá sa pôsobením tepla rozkladá, ale jej rozpad nie je dostatočne rýchly, preto je detekovateľný aj v „čistých“ oblastiach, ktoré sú značne vzdialené od veľkých mestských aglomerácií.

Cigaretový dym

Cigaretový dym je jedným z najčastejších zdrojov znečistenia ovzdušia v obytných priestoroch. Spotreba tabakových výrobkov celosvetovo stúpa, aj keď vyspelé krajiny čoraz častejšie prijímajú legislatívne opatrenia na ochranu zdravia nefajčiarov a zníženia spotreby

tabaku. Je produktom spaľovania tabaku, cigaretového papiera a množstva prísad, ktoré slúžia na zlepšenie vône, rovnomerného horenia cigarety a zabránenie samozhášania. Cigaretový dym je koncentrovaný aerosól, kde 8% tvorí hmotná fáza (pevné a kvapalné častice) a zvyšných 92% tvorí plynná fáza. Chemicky je to komplex viac než 4000 látok, a to cytotoxických, antigénnych, mutagénnych, karcinogénnych, kokarcinogénnych a dráždivých.

Medzi najškodlivejšie zložky patrí nikotín, u ktorého je dokázaný škodlivý vplyv na kardiovaskulárny systém (poškodenie endotelu, vznik aterosklerózy, spazmy ciev, poruchy rytmu) a je zodpovedný tiež za vznik závislosti na fajčení. Bola dokázaná súvislosť medzi koncentráciou CO prítomného v cigaretovom dyme s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Veľmi nebezpečné sú dechty, ktoré obsahujú viac než 60 chemických zlúčenín s potvrdenými karcinogénnymi účinkami.

Syndróm reaktívnej dysfunkcie dýchacích ciest (RADS)

Jednorazová expozícia škodlivinám prítomným vo vdychovanom vzduchu môže viesť k vzniku akútnej respiračnej symptomatológie. RADS (reactive airway dysfunction syndrom) vzniká po expozícii dráždidlám ako chlór, plyny rozpustné vo vode s následným poklesom pH, ako sú oxidy síry a dusíka, NH₃, rôzne chemikálie ako formaldehyd, paraformaldehyd, izokyanáty, organické prchavé látky (rozpúšťadlá), dezinfekčné, čistiace prostriedky a iné.

RADS je definovaný ako vznik symptómov podobných astme - **kašeľ, pískanie na hrudníku, pocit tlaku na hrudníku a dýchavica, ktoré vzniknú do 24 hodín od expozície iritantom u pacientov bez predchádzajúcej anamnézy respiračných ochorení**. Pri pľúcnom funkčnom vyšetrení je dokázaná obštrukcia v dýchacích cestách. U týchto pacientov býva pozitívny metacholínový bronchoprovokačný test pri súčasnom vylúčení iného závažného pľúcneho ochorenia.

Symptómy a znaky RADS vznikajú ako následok aktivácie aferentných nervových zakončení v dýchacích cestách a následne rozvoja **neurogénneho zápalu v dýchacom systéme**.

Podobnú klinickú symptomatológiu, avšak s dlhším trvaním a spravidla chronickým priebehom má **iritantmi vyvolaná astma** (IIA – irritants induced asthma), ktorá často vzniká ako dôsledok profesionálnej expozície iritantom v pracovnom prostredí.

Znečistenie ovzdušia a neurogénny zápal

Dýchacie cesty sú inervované vláknami trojklaného nervu a vágu a niektoré z ich aferentných zakončení majú charakter **chemosenzorov** – detegujú prítomnosť chemických látok v ich bezprostrednom okolí a teda aj znečistenín ovzdušia.

Nociceptory v dýchacích cestách sú zodpovedné za vznik podnetov interpretovaných ako **iritácia/podráždenie a/alebo bolesť** v prípade potenciálneho poškodenia tkaniva **termickými, mechanickými a chemickými podnetmi**. Ich aktivácia vedie k iniciovaniu obranných a ochranných reflexov dýchacieho systému. V prípade **neurogénneho zápalu** je potrebné poznať fyziológiu systému C vlákien – tenkých nemyelinozovaných aferentných vlákien, ktoré vedú vzduchy jednak smerom do CNS – **antegrádne šírenie vzruchu**, ale aj smerom na perifériu – **retrográdne šírenie vzruchu**. Tento mechanizmus sa nazýva axónový reflex. V dôsledku axónového reflexu sa v tkanive z C vlákien uvoľňujú neuromediátory - **neurokiníny**. Najznámejšími neurokinínmi sú substancia P (SP), neurokinín A, neurokinín B, CGRP (calcitonin gene related peptid), VIP (vazoaktívny intestinálny peptid) a mnohé ďalšie. Dôležité je uviesť, že tieto látky majú **silný proinflamačný potenciál** a vedú k **dilatácii ciev** a **zvýšeniu permeability cievnej steny v okolí podráždenia**, ďalej zvyšujú aktivitu žliazok a

zasahujú ako **prohyperreaktívne faktory do regulácie bronchiálnych hladkých svalov**.

Neurokiníny majú účinky aj na imunitné bunky, pričom aktivujú imunitné bunky asociované sliznici dýchacích ciest, ktoré ďalej produkujú cytokíny a iné signálne molekuly relevantné pre zápalovú odpoveď. Niektoré z týchto látok – **neurotrofíny** - majú účinok na nervové tkanivo a pri dlhodobom zvýšení ich hladín v tkanive môže dochádzať k nadmernému rastu a vetveniu už existujúcich nervov, čím sa zvyšuje denzita nervových zakončení v tkanive, ale aj k zmene ich neurofyziológických vlastností, čo sa prejaví napríklad zvýšenou reaktivitou nervov na podnety, ktoré boli predtým podprahové.

Pri opakovanom dráždení aferentných nervov napríklad aj znečisteninami ovzdušia dochádza k vzniku tzv. **neurogénneho zápalu v tkanive** (iniciovaného nervami), ktorý má tendenciu pretrvávať, môže viesť k vzniku **hyperreaktivity dýchacích ciest, zmene ich funkcie, ako aj zmene ich štruktúry procesom remodelácie**.

Molekulárne mechanizmy účinku vzdušných znečistenín

Znečistenie ovzdušia zahŕňa heterogénnu skupinu látok, pričom všetky majú podobný efekt na dýchacie cesty. Vyvolávajú **pocit podráždenia, kašeľ, hypersekréciu a u vnímavejších jedincov môžu viesť k vzniku dýchavice, či pocitu tlaku na hrudníku**. Nedávno bol pomocou farmakologických experimentov identifikovaný receptor – iónový kanál, ktorý je relevantný pre väčšinu vzdušných znečistenín.

Tento iónový kanál patrí do skupiny TRP kationových kanálov, člen A1 (TRPA1). TRPA1 je podobne ako TRPV1 exprimovaný na aferentných senzitivných neurónoch, včítane neurónov inervujúcich dýchacie cesty. TRPA1 kanál je aktivovaný prostredníctvom svojich selektívnych agonistov, ako sú napríklad **cinamonaldehyd** (obsiahnutý v škoricí), **allylisothiocyanát** (obsiahnutý v chrene). Ďalšími agonistami TRPA1 kanála sú lipidy, chlór, akroleín a niektoré endogénne produkty ako leukotriény a prostaglandíny. Vlastnosti, ktoré má TRPA1 kanál, dokonale vyhovujú požiadavkám na **receptor pre iritanty v dýchacích cestách**, ako to dokázali imunohistochemické a elektrofyziologické štúdie. TRPA1 nie je citlivý len na elektrofilné molekuly, ale je tiež aktivovaný látkami s oxidačným potenciálom ako hypochlorid či chlór, čo je bežná chemikália používaná v priemysle, ale aj na dezinfekčné účely. Ďalej TRPA1 aktivuje peroxid vodíka, iné kyslíkové a dusíkové radikály, produkty oxidačného stresu (2-oxononenal, 4-oxononenal) ako aj ďalšie reaktívne molekuly, napríklad akroleín pochádzajúci z cigaretového dymu, organické rozpúšťadlá, izotiokyanáty, formaldehyd, paraformaldehyd a iné. Ako je možné, že jeden receptor dokáže pokryť také široké spektrum molekúl?

Nové štúdie zamerané na štruktúru tohto receptora vysvetľujú jeho schopnosť sa aktivovať v prítomnosti širokého spektra molekúl. TRPA1 je aktivovaný prostredníctvom **kovalentnej modifikácie proteínu, tvoriaceho kanál**. Ako je zrejmé z prehľadu agonistov TRPA1 kanála, všetko sú to pomerne nestabilné látky, vysoko reaktívne v prostredí, v ktorom sa vyskytujú a reagujú veľmi rýchlo s lipidmi, proteínmi, či nukleovými kyselinami. Pre každú jednotlivú molekulu agonistická aktivita závisí od jej schopnosti kovalentne modifikovať bielkovinu tvoriacu TRPA1 kanál. V prípade vzdušných nečistôt, ktoré sa dostávajú do dýchacieho systému, pri každom ďalšom nádychu sa dostáva do dýchacích ciest vyššie množstvo znečistenín, a tento kumulatívny efekt vedie k robustnej aktivácii TRPA1 tohto receptora a vzniku pocitu podráždenia, iritácie dýchacích ciest aj pri nízkych koncentráciách vzdušných nečistôt v pracovných, či obytných priestoroch. Keď už je raz kanál kovalentne modifikovaný, môže jeho aktivita pretrvávať aj v prípade, že príslušný iritant už nie je vo vzduchu prítomný.

Dôsledky inhalácie škodlivín pre respiračný systém

Senzitívne nervy v dýchacích cestách reagujúce na prítomnosť vzdušných znečistení vyvolávajú celý rad reakcií.

- Expozícia škodlivinám prítomným vo vdychovanom vzduchu vedie k iniciovaniu **obraných a ochranných reflexov dýchacích ciest**, ako je apnoe, kýchanie, či kašeľ.
- Na základe aktivácie senzitívnych nervov dochádza k retrográdnemu vyplaveniu tachykinínov (**aktivácii neurogénneho zápalu**) a nakoniec zvýšeniu toku parasympatikových cholinergných eferentných impulzov. Uvedené mechanizmy sú zodpovedné za vznik väčšiny symptómov nasledujúcich expozíciu znečisteninám.
- Následkom expozície znečisteninám dochádza v dýchacích cestách k **náboru a aktivácii imunokompetentných buniek**, neutrofilov, ale aj eozinofilov.
- Ďalej dochádza k zníženiu riasinkovej aktivity, čo môže byť nebezpečné hlavne v prípade, že súčasne dochádza k nadprodukcii hlienu so zhoršenými visko-elastickými vlastnosťami. Tým sa naruší mukociliárny transport v dýchacích cestách
- Dlhodobá expozícia môže viesť k poškodeniu epitelu a jeho metaplázii.
- Existuje vzťah medzi znečistením ovzdušia a incidenciou alergických ochorení dýchacieho systému ako aj všeobecne respiračnou morbiditou.

17. ZÁKLADY PORÚCH ELEKTRICKEJ AKTIVITY SRDCA

Úvod

Každému sťahu srdca predchádza vlna elektrického podráždenia, ktorá začína v sinoatriálnom uzle (SA). Vlny elektrickej aktivity sa šíria po predsieňach až dosiahnu atrioventrikulárny uzol (AV). Spontánna depolarizácia v SA je jedinečným automatickým zdrojom impulzov, ktoré aktivujú predsieň a AV uzol. Ten vedie impulzy k Tawarovým ramienkam a prostredníctvom nich je aktivovaná svalovina komôr. V pracovnej svalovine srdca za normálnych okolností neprebíha spontánna depolarizácia, preto musia byť aktivované impulzmi zo SA uzla.

Bunková membrána kardiomyocytov patrí medzi **vzrušivé membrány**. Je to dané prítomnosťou rôznych typov iónových kanálov (hlavne sodíkových, draslíkových a vápnikových) s rozdielnou priepustnosťou. Okrem toho rozhodujúcu úlohu hrá sodíko-draslíková ATP-áza, ktorá na základe spotrebovania energie vracia sodíkové ióny na vonkajšiu stranu membrány a ióny draslíka do vnútra bunky. V neaktivovanej bunke srdcového svalu sú na základe týchto procesov sodíkové ióny prevažne navonok bunky a draslíkové ióny vo vnútri bunky. Pretože draslíkové kanály majú väčšiu priepustnosť, vnútorná strana membrány je negatívna, pretože molekuly s negatívnym nábojom prenikajú z bunky veľmi pomaly. Bunková membrána je v **polarizovanom stave**, ktorý predstavuje asi -90 mV na vnútornej strane membrány (pokojný membránový potenciál).

Ak pôsobí na bunku vlna elektrického podráždenia, v membráne dochádza k významným zmenám priepustnosti iónových kanálov a vzniká **akčný membránový potenciál** (AMP). Najprv sa otvoria iónové kanály pre sodík a ten prúdi do vnútra bunky, čím sa membránový potenciál zníži na nulovú hodnotu s krátkym prekmitom na pozitívnu stranu. Táto zmena polarita membrány sa označuje ako **depolarizácia**. Potom sa priepustnosť pre sodík výrazne zníži a nastáva plochá fáza AMP (plató), kedy sa transmembránový potenciál drží približne okolo nuly. V tejto fáze vstupujú do bunky vápnikové ióny, ktoré sprostredkujú spojenie elektrickej aktivity na membráne s kontrakčnou aktivitou kontraktilných proteínov myozínu, aktínu a tropomyozínového komplexu. Následne sa zvýši prestup draslíka navonok bunky a polarita membrány sa vracia k pôvodnej hodnote pokojového membránového potenciálu. Tento proces sa označuje ako **repolarizácia**.

Vo fáze medzi jednotlivými AMP sa **obnovuje iónová rovnováha na membráne** kardiomyocytov. Táto závisí od aktivity Na-K-ATPázy (sodíková pumpa), ktorá prečerpáva Na^+ z vnútrobunkového priestoru do mimobunkového priestoru a K^+ smeruje z extracelulárneho do intracelulárneho priestoru, čím sa vyrovnávajú pôvodné koncentrácie iónov pred AMP bez zmeny pokojového membránového potenciálu. Membrána je takto pripravená pre tvorbu ďalšieho AMP po podráždení. Poznanie fáz akčného membránového potenciálu je dôležité pre pochopenie abnormalít srdcového rytmu (arytmií) a tiež liečebného účinku antiarytmík.

AMP sa šíri z miesta vzniku v udavači kroku (pacemakeri) a postupne sa šíri prevodovým systémom srdca a následne jednotlivými časťami svaloviny srdca. Pretože postupne vstupuje kalcium do kardiomyocytov, mechanická akcia srdca sa najprv prejaví na predsieňach a neskôr na komorách.

Sinoatriálny uzol

Jedinečnosť sinoatriálneho uzla je v tom, že nemá stály pokojový potenciál. Po dokončení repolarizácie sa neudržiava stála polarita membrány ako je to u kardiomyocytov, ale prebieha

pomalá **spontánna depolarizácia**, ktorá je príčinou automaticky vznikajúcich elektrických aktivít v SA uzle, ktoré sa šíria do okolia a predstavujú udavač kroku v činnosti srdca (pacemaker). Frekvencia SA uzla, za normálnych okolností 60-100 za minútu, je ovplyvňovaná vegetatívnym nervovým systémom, chemickými a hormonálnymi vplyvmi.

Atrioventrikulárny uzol

Atrioventrikulárny uzol (AV) za fyziologických okolností **spomaľuje šírenie depolarizácie** medzi predsieňami a komorami, čím sa získava čas na doplnenie komôr krvou v poslednej fáze diastoly systolickou aktivitou predsiení. Spomalené vedenie depolarizácie v AV uzle má dôležitú ochrannú úlohu u chorých s fibriláciou a s flutterom predsiení. V obidvoch týchto často sa vyskytujúcich situáciách prichádzajú do AV uzla rýchle impulzy z predsiení s frekvenciou 300 až 600 za minútu, táto „závora“ znižuje frekvenciu elektrických impulzov, ktorú dosiahnu siete komôr približne na 80-120 impulzov za minútu, a tým sa bráni závažným príhodám tachykardie, ktoré by ohrozovali život pacienta.

Po prechode AV uzlom a Hisovým zväzkom prebieha elektrický impulz veľmi rýchlo všetkými súčasťami prevodového systému komôr, ľavým a pravým Tawarovým ramienkom a Purkyňovými vláknami a všetka svalovina komôr je postupne depolarizovaná. Depolarizácia sa šíri od hornej časti septa k hrotu srdca medzikomorovým septom a potom stenou obidvoch komôr súčasne. Za normálnych okolností sa šíri od endokardu smerom k epikardu. Jemné periférne vetvenie ramienok, ktoré vytvára sieť Purkyňových vlákien, je anatomicky lokalizované pod endokardom komôr.

Elektrokardiogram (EKG)

Srdcový sval je tvorený mnohými tisícmi (približne 10^{10}) svalových buniek. Každý okamih depolarizácie alebo repolarizácie predstavuje pre veľké skupiny buniek rôzne fázy aktivity. Elektrickú činnosť každej súčasti si môžeme predstaviť ako vektorovú silu.

Vektor je definovaný ako sila, ktorá má smer a veľkosť. Súhrn všetkých okamžitých srdcových vektorov vytvára elektrickú činnosť srdca. EKG zaznamenáva sled okamžitých srdcových vektorov. Srdcový sval je tvorený tromi svalovými hmotami: medzikomorovou prepážkou, veľkou hmotou svaloviny ľavej komory a podstatne menšou hmotou svaloviny komory pravej. Na veľkosť alebo amplitúdu zaznamenávaných výchyliek má vplyv hmota depolarizovanej svaloviny a jej vzdialenosť od registrujúcej elektródy.

Grafický záznam elektrickej činnosti srdca zaznamenaný elektródami na strategických miestach povrchu tela vytvára elektrokardiogram. Pre zjednodušené hodnotenie postačí konštatovať, že **EKG zachytáva tri nápadné vlny a kmity**: vlnu P, komplex kmitov QRS a vlnu T. Pri hodnotení EKG sú dôležité **dva časové intervaly**: interval PR a dĺžka QRS. **Úsek ST** je dôležitý pre včasnú diagnostiku akútneho infarktu myokardu a ischémie myokardu.

Vlna P zachytáva elektrickú aktivitu pravej a ľavej predsieni. Vlna P je prvou výchylkou elektrokardiogramu, je to malá, hladko kontúrovaná zaoblená výchylka, predchádza komplexu hrotnatých kmitov komplexu QRS. **Interval PR** informuje o čase, ktorý potrebuje elektrický impulz z predsiení pre prienik AV uzlom, Hisovým zväzkom, Tawarovými ramienkami a Purkyňovými vláknami až k začiatku depolarizácie svaloviny komôr. **Komplex QRS** je obrazom postupu elektrickej aktivácie myokardu komôr, elektrické sily vznikajúce pri depolarizácii svaloviny komôr sa na EKG registrujú ako ostré kmity. Ostré hrotnaté kmity sa označujú ako komplex QRS bez ohľadu na to, či sú prevažne pozitívne (smerujú hore) alebo negatívne (smerujú dole). **Vlna T**, široká vlna zaobleného tvaru, vzniká pri repolarizácii komôr.

Vlna T nasleduje po každom komplexe QRS a je oddelená od komplexu QRS časovým intervalom, ktorý je pre každé EKG konštantný. Vlna T vzniká v čase mechanickej systoly komôr, komplex QRS ju bezprostredne predchádza.

Na registráciu EKG sa používa 12 zvodov. Ide o štandardné bipolárne končatinové zvody I, II, III, hrudné, prekordiálne alebo V zvody (V1-V6, prípadne C1-C6) a unipolárne končatinové zvody aVL, aVR a aVF.

Poruchy tvorby vzruchov

Arytmie spôsobené porušenou činnosťou sinoatriálneho uzla

Spoločnou vlastnosťou porúch srdcového rytmu v tomto prípade je, že podnet ku kontrakciám vzniká v SA uzle a že sled činností jednotlivých oddielov srdca je normálny. Abnormálna činnosť SA uzla sa môže manifestovať rýchlejšou, pomalšou alebo nepravidelnou tvorbou vzruchov. Pri normálnom sínusovom rytme sa frekvencia akcie srdca pohybuje v rozmedzí 60 až 100 úderov za minútu.

Sínusová tachykardia. O sínusovej tachykardii hovoríme vtedy, keď frekvencia akcie srdca prevyšuje 100 úderov za minútu. Obyčajne sa sínusová tachykardia pohybuje v rozmedzí 100-150/min. Pri extrémnej fyzickej námahe u športovcov sa zistila sínusová tachykardia s hodnotou 180 až 200/min. Všetky stavy, ktoré vedú k zvýšeným požiadavkám na srdce, k zvýšeniu metabolizmu, k zvýšeniu telesnej teploty, vyústia do sínusovej tachykardie v dôsledku zvýšeného tonusu sympatika. Psychické emócie a viaceré lieky taktiež spôsobujú sínusovú tachykardiu. Pri sínusovej tachykardii sa skrakuje diastola.

Sínusová bradykardia. O sínusovej bradykardii hovoríme vtedy, keď frekvencia akcie srdca u dospelého človeka je nižšia ako 60/min. Vyskytuje sa pri trvalej prevahe tonusu parasympatika, v spánku a u dobre trénovaných atlétov, tiež po podaní niektorých liekov.

Sínusová respiračná arytmia. V tomto prípade SA uzol vysiela impulzy nepravidelne, v závislosti od dýchania. V inšpiriu sa frekvencia zrýchľuje a v expíriu sa spomaľuje. Sínusovú respiračnú arytmiu môžeme pozorovať častejšie u vegetatívne labilných ľudí.

Zastavenie sínusu (sinus arrest). V tomto prípade v SA uzle nevznikne podnet. Na EKG sa to prejaví vypadnutím celého predsieňového i komorového komplexu (chýba P vlna a QRS komplex). Zastavenie sínusu môže byť ojedinelé, ale môže vypadnúť aj niekoľko podnetov za sebou. Môže sa opakovať alebo nastať aj trvalé zastavenie činnosti sínusového uzla. Príčinou môže byť stimulácia nervus vagus. Po pauze sa prejaví aktivita sekundárneho udávača kroku, najčastejšie z AV junkčnej oblasti, ktorá je podkladom náhradného rytmu (junkčný rytmus).

Sick Sinus Syndrom (syndróm „chorého“ sínusu). V tomto prípade ide o porušenie SA uzla, ktoré môže byť spojené aj s istými zmenami špecifického vodivého systému srdca. U chorých sa pozoruje sínusová bradykardia, ktorú niekedy vystriedajú paroxyzmy supraventrikulárnej tachykardie alebo fibrilácie a flutteru. Niekedy sa označuje tento syndróm ako syndróm brady-tachykardie.

Heterotopné automatické rytmy

Náhradné systoly (uniknuté sťahy, escape beats) sa zjavujú vtedy, keď medzi dvoma normálnymi systolami vzniká dlhá pauza buď preto, že SA uzol netvorí vzruchy, spomalil svoj rytmus, vznikla sinoatriálna blokáda, alebo preto, že vznikol atrioventrikulárny blok. Môžu sa zjavovať jednotlivo, obyčajne na konci pauzy. Nemajú konštantný vzťah k predchádzajúcej systole. Niekedy môžu náhradné systoly prejsť do rytmu. Náhradné ektopické vzruchy alebo

ektopické rytmy vznikajú najčastejšie v AV junkčnej oblasti. Vzácnnejšie sa vyskytujú náhradné ektopické komorové systoly. Prichádzajú pri kompletnom predsieňovokomorovom bloku.

Extrasystoly

Extrasystoly sú predčasné kontrakcie srdca, ktoré vyvolal vzruch z **ektopického centra**, ktoré vzniká počas rôznych patologických procesov v srdci. Vzruchy vedúce k extrasystolám môžu vznikať v predsieňach, v AV junkčnej oblasti a v komorách. Extrasystoly sa môžu vyskytovať sporadicky alebo v tzv. salvách extrasystol.

Príčinou vzniku vzruchu v ektopickom ložisku môže byť **zvýšená automacia buniek prevodového systému srdca**. Bunky prevodového systému sa môžu stať zdrojom vzruchu vtedy, keď sa ich diastolický potenciál abnormálne rýchlo zvýši. Inou príčinou vzniku ektopického vzruchu môže byť **opakovaná aktivácia tkaniva alebo buniek (tzv. reentry mechanizmus)**. Tento mechanizmus sa pri vzniku extrasystol môže uplatniť fokálnou reexcitáciou alebo kruhovou excitáciou. Fokálnu excitáciu spôsobuje vzájomná aktivácia dvoch susedných skupín buniek, ktoré majú rôzne trvanie repolarizácie. Takáto situácia sa vytvára na hranici normálnych a poškodených buniek, keď sú napríklad v rôznom stupni ischémie. Na vzniku extrasystol sa zúčastňuje aj **vegetatívne nervstvo**. Dráždenie n. vagus môže spôsobiť vznik predsieňových extrasystol. Dráždenie sympatika rýchlo zvyšuje diastolický potenciál a tak môžu vzniknúť extrasystoly v komorách.

Delenie extrasystol môže byť z rôznych hľadísk. **Podľa miesta vzniku** ektopického vzruchu ich môžeme deliť na supraventrikulárne a komorové (ventrikulárne). Supraventrikulárne extrasystoly môžu mať ložisko vzniku v predsieňach alebo v AV junkčnej oblasti. **Podľa frekvencie výskytu** sa extrasystoly rozdeľujú na sporadické (ojedinelé), salvo extrasystol a na extrasystoly s pevnou väzbou na základný rytmu srdca (bigemínia, trigemínia). Ektopické ložisko pre vznik extravzruchov môže byť buď jedno, alebo ich môže byť viac. Ak vznikajú extrasystoly z jedného ložiska, označujú sa ako monotopné, ak vznikajú z viacerých ložísk, označujú sa ako polytopné.

Extrasystola uvedie svalovinu srdca do refraktérnej fázy, a preto sa nasledujúci normálny podnet nemôže uplatniť. Preto sa interval medzi extrasystolou a nasledujúcim normálnym komplexom predĺži, čo sa označuje ako **kompENZAČNÁ pauza**. Rozlišujeme dva typy kompenzačnej pauzy – úplnú a neúplnú. O úplnej kompenzačnej pauze hovoríme vtedy, keď vzdialenosť od posledného normálneho komplexu k nasledujúcemu normálnemu komplexu je rovnaká ako vzdialenosť medzi dvoma normálnymi komplexmi (2RR). Úplná kompenzačná pauza je typická pre komorové extrasystoly. Extravzruch, ktorý vznikne v komore, aktivuje len komory a neovplyvní tvorbu vzruchu v SA. Vzruch zo SA zastihne komory v refraktérnej fáze a neuplatní sa. Preto len nasledujúci vzruch vedie ku kontrakcii komôr a tak vznikne veľký interval medzi extrasystolou a ďalšou normálnou systolou. Pri predsieňových extrasystolách sa vzruch z ektopického ložiska šíri aj na oblasť SA a spôsobí jeho predčasnú depolarizáciu. V SA sa od tohto okamihu začne repolarizácie s následnou diastolickou depolarizáciou. Interval po predsieňovej extrasystole je preto len mierne predĺžený (neúplná kompenzačná pauza), prípadne môže trvať normálne ako interval medzi dvoma normálnymi systolami.

Predsieňové extrasystoly

Extravzruch, ktorý vznikne v predsieňach mimo SA, šíri sa po predsieňach inou cestou ako vzruch zo SA. Zmení sa preto priemerný smer predsieňového vektora a predsieňová P vlna má iný tvar. Zdrojom predsieňových extravzruchov môže byť hociktoré miesto na

predsieňach. Ak je ložisko extravzruchu bližšie k atrioventrikulárnemu uzlu, skráti sa PQ interval. AV uzol je aktivovaný normálnym spôsobom a vzruch sa ďalej šíri na komory obvyklými cestami. Preto sú komorové komplexy extrasystol a normálnych systol v tomto prípade rovnaké.

Extravzruch, ktorý je podkladom extrasystoly, sa rozšíri aj na oblasť SA a depolarizuje ho. To znamená, že v SA sa znova začne repolarizácia a obnovenie diastolického potenciálu. Preto nasledujúca spontánna depolarizácia a systola srdca vzniknú len po tom, keď uplynie čas normálneho cyklu. Extrasystola je nekompensovaná. Cyklus pred extrasystolou a po nej nie je dvojnásobkom intervalu RR.

AV junkčné extrasystoly

V AV junkčnej oblasti vznikajú extrasystoly pomerne zriedkavo. Pri AV junkčných extrasystolách nemusí byť P vlna vždy prítomná. Ak je prítomná, tak je vždy abnormálne konfigurovaná. Komorový komplex QRS môže byť pri AV junkčných extrasystolách normálne konfigurovaný, ale môže byť aj aberantný. Tieto extrasystoly nemajú kompenzačnú pauzu. Vzhľadom na uvedené znaky sa AV junkčné extrasystoly veľmi často nedajú diferencovať od predsieňových extrasystol. Preto sa predsieňové extrasystoly a extrasystoly z AV junkčnej oblasti označujú ako **supraventrikulárne extrasystoly**.

Komorové extrasystoly

Komorové extrasystoly vznikajú na podklade extravzruchu, ktorý sa tvorí na hociktorom mieste v komorách. Vznik extravzruchu v komorách sa vysvetľuje hlavne fokálnou reexcitáciou. Podmienky na vznik extravzruchov sa vytvárajú na rozhraní poškodeného a nepoškodeného myokardu. Lokálna ischemia myokardu vytvára miesto s rozdielnou refraktérnou fázou v porovnaní s neporušeným myokardom. K tomu pristupujú ešte lokálne elektrolytové a iné zmeny, ktoré vytvárajú podmienky na fokálnu reexcitáciu.

Ak vzniká extravzruch hocikde na srdcových komorách, postup depolarizácie z tohto ektopického ložiska je iný ako pri normálnej systole. Extravzruch sa rozširuje na okolitý myokard a na stenu komory, kde sa nachádza ektopické ložisko. Potom sa depolarizuje oblasť komorového septa a nakoniec kontralaterálna komora. Z uvedeného vyplýva, že komorové extrasystoly sa pre neprirodzený postup depolarizácie podobajú na ramienkové blokády. Ak vznikne extravzruch v pravej komore, depolarizuje sa najprv pravá komora a potom ľavá. Preto sa extrasystola vzniknutá v pravej komore podobá ľavoramienkovému bloku. Ak vznikne extrasystola na podklade extravzruchu v ľavej komore, podobá sa morfológicky pravoramienkovému bloku.

Pri komorových extrasystolách trvá QRS komplex obyčajne dlhšie ako 0,12 s, jeho tvar je zmenený, má tzv. zálomy. Repolarizácia pri komorovej extrasystole je zmenená, T vlna je vždy opačne orientovaná ako QRS komplex, je asymetrická. Normálny vzruch, ktorý nasleduje po extrasystole, rozšíri sa zo SA uzla na predsieň. Výsledkom depolarizácie predsiení je P vlna, ktorá sa v prípade komorovej extrasystoly zaznamenáva v ST úseku alebo v oblasti zostupného ramena T vlny. Vzruch zo SA uzla zasiahne svalovinu v refraktérnej perióde, preto sa nerozšíri a systola nevznikne. Uplatní sa až ďalší vzruch zo SA uzla. Táto skutočnosť je príčinou úplnej kompenzačnej pauzy, ktorá nasleduje po komorovej extrasystole.

Niekedy sa extrasystoly striedajú pravidelne s normálnymi systolami. Tento stav označujeme ako **bigemínia**. Ak vždy po dvoch systolách nasleduje extrasystola, ide o stav, ktorý sa nazýva **trigemínia**.

Komorové extrasystoly sa vyskytujú pri hypoxii a ischémii myokardu, hlavne pri infarkte myokardu. Vyskytujú sa aj pri stavoch spojených so zvýšením tonusu sympatika. Zaznamenávajú sa pri hypertyreoidizme a pri podávaní rôznych liečiv. Komorové extrasystoly sú časté pri kardiálnej insuficiencii, pri vrodených a získaných chlopňových chybách.

Fibrilácia a flutter predsiení

Fibrilácia a flutter predsiení sú obzvlášť dôležité arytmie, nie však preto, že komplikujú klinický obraz rôznych ochorení srdca, ale preto, že zvyšujú frekvenciu akcie srdca, čo nepriaznivo vplýva na základné ochorenie srdca.

Fibrilácia predsiení

Fibrilácia predsiení je **najčastejšia klinicky významná arytmia**. Môže sa vyskytovať len prechodne, ale častejšie ako trvalá porucha. Trvalá fibrilácia predsiení vzniká najčastejšie u chorých s organickým poškodením srdca - pri ischemickej chorobe srdca, pri zlyhávaní srdca a pri chlopňových chybách. Je charakterizovaná chaotickou neusporiadanou elektrickou aktivitou v predsieňach so stratou mechanickej kontrakcie. Prevod na komory cez AV uzol je náhodný, RR intervaly sú preto nepravidelné. Prietok krvi predsieňami je pasívny. Dochádza ku zvýšenému riziku tvorby trombov, hlavne v ušku ľavej predsieni, ktoré je mimo pasívneho prúdu krvi.

Z patofyziologického hľadiska sa rozoznávajú dva arytmogénne substráty fibrilácie predsiení. Substrátom pre spustenie fibrilácie predsiení sú rýchle salvy predsieňových extrasystol. Substrátom pre udržanie fibrilácie predsiení sú degeneratívne zmeny vo svalovine predsiení vedúce k zvýšenej tvorbe väziva a k elektrofyziologickej remodelácii.

Na elektrokardiograme sa prejavuje veľkým počtom predsieňových vln. Predsieňových vlniek sa môže zistiť 400 až 600/min. Sú nízke, nepravidelného tvaru a trvania. **Komorové komplexy nasledujú nepravidelne za sebou**. Frekvencia akcie srdca je zvyčajne zvýšená. Pri zvýšenej frekvencii vzruchov na predsieňach ich svalovina nie je schopná odpovedať na každý vzruch kontrakciou ako celok. Preto vzniká chaotická nepravidelná a hemodynamicky neefektívna činnosť predsiení. V dôsledku neustále sa meniacej diastolickej náplne sa mení aj vývrhový objem srdca. Z hemodynamickej stránky predstavuje fibrilácia predsiení vážnu poruchu, ktorá poškodzuje myokard nepravidelnou a rýchlou kontrakciou komôr a čiastočne aj stratou hemodynamickej činnosti predsiení.

Flutter predsiení

Flutter predsiení sa najčastejšie vyskytuje u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Je veľmi častou arytmiou. Ide o pravidelnú tachykardiu s veľkým reentry okruhom v pravej predsieni.

Na elektrokardiograme sa prejavuje pravidelnou frekvenciou flutterových vln, ktorá sa môže pohybovať v rozmedzí 200 až 400/min. **Predsieňové vlny sú špicaté, ostré a majú stále rovnaký tvar**. Rytmus predsieňovej činnosti je zvyčajne pravidelný. Steny predsiení sa dostatočne nekontrahujú ani nerelaxujú. Komory obyčajne neprijímajú každý vzruch a nekontrahujú sa v rytme predsiení. **Cez AV uzol sa neprevedie každý vzruch**. V AV uzle sa priebeh depolarizácie fyziologicky spomaľuje, a tak pri vysokej frekvencii vzruchov na predsieňach vzniká fyziologická blokáda niektorých vzruchov v tomto uzle. Obyčajne sa na komory prevedie každý druhý, tretí, prípadne ďalší vzruch.

Najobávanejšou komplikáciou flutteru predsiení je vznik plného rytmu (tzv. **deblokovaný flutter**) – ak sa všetky vzruchy z predsiení prevedú na komory. Vysoká frekvencia komôr má

negatívny dôsledok na cirkuláciu. Diastolické plnenie komôr je pri vysokej frekvencii také malé, že minútový vývrhový objem prudko klesá a môže nastať smrť v dôsledku **kardiogénneho šoku**.

Komorové tachykardie a fibrilácia komôr

Komorové tachykardie

Komorové tachykardie vznikajú mechanizmom reentry či zvýšenej automacie v pracovnom myokarde komôr, prípadne v prevodovom systéme distálne od Hisovho zväzku. Vzhľadom na potenciálnu závažnosť arytmie, hlavne u pacientov s organickým poškodením myokardu (s ICHS), je definovaný záchytom troch a viac širokých QRS komplexov (viac ako 120 ms) komorového pôvodu s frekvenciou viac ako 100/min, teda tripletom komorových extrasystol.

Komorové tachykardie delíme 1. podľa morfológie komorových komplexov (monomorfné, polymorfné), 2. podľa dĺžky trvania a hemodynamickej významnosti, 3. podľa prítomnosti či neprítomnosti štrukturálneho poškodenia srdca. Komorové tachykardie pri organickom poškodení srdca so systolickou dysfunkciou ľavej komory ohrozujú pacienta **hemodynamickým poškodením a môžu prejsť do fibrilácie komôr**.

Fibrilácia komôr

Fibrilácia komôr je charakterizovaná veľmi rýchlou (viac ako 300/min) neusporiadanou elektrickou aktivitou komôr vedúcou k **zastaveniu obehu**. Do 10 sekúnd dochádza k strate vedomia a po 3-5 minútach k ireverzibilnému poškodeniu mozgu a smrti. Arytmia vzniká často v priebehu akútneho infarktu myokardu a u chorých so štrukturálnym poškodením srdca, hlavne so zníženou systolickou funkciou ľavej komory. Často fibrilácii komôr predchádza komorová tachykardia, ktorá do fibrilácie komôr „degeneruje“.

Z hemodynamického hľadiska sa fibrilácia komôr rovná zastaveniu srdcovej činnosti.

Poruchy vedenia vzruchov

Za fyziologických okolností sa depolarizácia zo sinoatriálneho uzla rozširuje na predsieň a dosahuje atrioventrikulárny uzol v čase, keď sa zapisuje vrchol vlny P. Aktivácia atrioventrikulárneho uzla spadá do obdobia po vlne P v úseku PR. Za tým sa depolarizácia rozširuje na Hisov zväzok, ramienka zväzku a Purkyňove vlákna na komorovú svalovinu. Podľa miesta, kde vznikne porucha vo vedení vzruchu, rozlišujeme sinoatriálne poruchy vedenia vzruchov a atrioventrikulárne poruchy vedenia vzruchov.

Sinoatriálny blok

Ide o blokádu depolarizácie pri výstupe zo sinoatriálneho uzla. Sinoatriálny blok sa na elektrokardiograme prejaví **chýbaním predsieňového aj komorového komplexu**. Po normálnom QRS komplexe, ST a T vlne nasleduje pauza. Môže trvať krátko alebo až tak dlho, že v srdci a celom organizme sekundárne nastanú ďalšie zmeny. Predpokladá sa, že vzruch v sinoatriálnom uzle vzniká, ale jeho prevod na predsieň je zablokovaný. Vznik vzruchu v sinoatriálnom uzle sa na elektrokardiografickej krivke nezaznamenáva.

Sinoatriálny blok sa môže vyskytovať pri zvýšenom tonuse n. vagus, pri horúčkovitých stavoch, pri hyperkaliémii a pri predávkovaní digitálisu.

Ak sinoatriálna blokáda trvá dlhšie, môže vzniknúť systola, ktorú vyvoláva nevybitý vzruch z distálnejšieho ektopického ložiska. Takúto extrasystolu označujeme ako **uniknutú**. V tomto prípade nejde o extrasystolu v pravom slova zmysle, pretože neprichádza predčasne.

Sinoatriálna blokáda sa môže klinicky prejavíť krátkodobým bezvedomím, ktoré sa označuje ako **kardiálna synkopa**.

Atrioventrikulárne bloky

Frekvencia akcie srdca už za fyziologických podmienok ovplyvňuje elektrofyziológické vlastnosti atrioventrikulárneho uzla a Hisovho zväzku. Z elektrofyziológického hľadiska AV uzol funguje ako filter, a tým chráni komory pred nadmerným prívodom vzruchov z predsiení na komory. V AV uzle sa postup depolarizácie významne spomaľuje.

Ak sa **postup depolarizácie cez atrioventrikulárny uzol spomalí alebo celkom zastaví**, hovoríme o atrioventrikulárnom bloku. Podľa stupňa spomalenia môžeme atrioventrikulárne bloky rozdeliť do niekoľkých stupňov.

AV blok prvého stupňa.

Je charakterizovaný spomalením prevodu, čo sa na elektrokardiograme prejaví predĺžením PQ (resp. PR) intervalu nad 0,20 s. Po každej predsieňovej vlne nasleduje komorový komplex.

AV blok druhého stupňa.

Pri tomto AV bloku sa na komory prevedú vzruchy z predsiení, ale nie všetky, ktoré vznikli v sinoatriálnom uzle. Takto vzniká obraz parciálneho bloku, pri ktorom sa niektorý vzruch z predsiení na komory neprevedie. Môže to vznikať nepravidelne tak, že vzruch z predsiení sa na komory neprevedie, hoci depolarizácia predsiení nastala v obvyklom čase, alebo sa periodicky blokuje prevod vzruchu z predsiení na komory. Podľa toho rozlišujeme dva typy tejto poruchy:

Prvý typ AV bloku druhého stupňa (Mobitz I, Wenckebachove periódy)

Pri tejto poruche sa na elektrokardiograme zaznamenáva periodické vypadnutie komorovej systoly. PQ interval sa z normálnej hodnoty postupne predlžuje na patologické hodnoty až nakoniec po jednej predsieňovej P vlne nenasleduje komorový QRS komplex. Nasledujúci vzruch po vypadnutí systoly komôr sa prevedie v normálnom intervale. Závažnosť bloku môžeme vyjadriť pomerom medzi vzruchmi, ktoré v sinoatriálnom uzle vznikli, a vzruchmi, ktoré sa na komory previedli. Je to pomer predsieňových kontrakcií k počtu komorových kontrakcií. Podľa toho stupeň blokady 4:3 znamená, že zo štyroch vzruchov, ktoré v sinoatriálnom uzle vznikli, tri sa na komory previedli.

Druhý typ AV bloku druhého stupňa (Mobitz II)

Pri tejto poruche je prevodová doba obvyčajne normálna a nastáva zablokovanie niektorého vzruchu. Zablokovanie sa deje nepravidelne. Na elektrokardiograme pri prevedených sťahoch sa zaznamenáva normálne trvanie PQ. Vzdialenosti jednotlivých P vln od seba sú rovnaké. Po niektorej vlne P nenasleduje komorový QRS komplex.

AV blok tretieho stupňa – kompletný atrioventrikulárny blok

Pri tomto type bloku je frekvencia predsieňových kontrakcií podstatne vyššia ako frekvencia komorových systol. Všetky znaky elektrokardiogramu nasvedčujú tomu, že **predsieňová a komorová aktivita sú od seba nezávislé**.

Z klinického hľadiska je dôležité uviesť, že prvý stupeň AV bloku sa pozoruje u osôb so značnou prevahou n. vagus, po aplikácii rôznych liekov (digitalis, beta blokátory). Môže sa vyskytovať pri rôznych kardiomyopatiách, pri ischemickej chorobe srdca, infarkte myokardu.

Najčastejšou príčinou AV bloku druhého a tretieho stupňa býva akútny infarkt myokard.

Bloky Tawarových ramienok

Ramienkový blok sa objavuje vtedy, keď vzruch prichádzajúci zo sinoatriálneho uzla sa zastaví v niektorom ramienku alebo keď sa jeho prechod cez ramienko spomalí. Blok môže byť trvalý alebo prechodný.

Za fyziologických okolností sa depolarizácia rozširuje cez obidve ramienka takmer súčasne. Ak vznikne porucha ramienka, zmení sa postup depolarizácie, čo sa prejaví na elektrokardiografickej krivke.

Úplný blok pravého Tawarovho ramienka.

Pri úplnom bloku pravého ramienka je významne porušená aktivácia komorovej svaloviny. Na začiatku aktivácie komôr sa depolarizácia rozšíri normálne z ľavého ramienka na septum. Ďalej sa postup depolarizácie mení, čo sa prejaví rozšírením QRS komplexu s trvaním viac ako 0,12 s. Kmit R vo zvodoch z pravého prekordia je vrúbkovaný, veľmi často dvojité. Vo zvodoch z ľavého prekordia sú široké kmity S a pozitívne vlny T. Blok pravého ramienka sa vyskytuje hlavne pri ischemickej chorobe srdca.

Úplný blok ľavého Tawarovho ramienka.

Pri úplnom bloku ľavého ramienka vzruch zo sinoatriálneho uzla neprechádza cez ľavé ramienko. Preto obraz aktivácie komôr je celkom iný ako za fyziologických okolností. Depolarizácia zo sinoatriálneho uzla prechádza cez pravé ramienko na pravú stranu komorového septa na Purkyňove vlákna. Depolarizácia septa je v tomto prípade abnormálna, lebo prechádza sprava doľava. Táto skutočnosť je príčinou **asynchronie komorovej aktivácie**. QRS komplex je s trvaním viac ako 0,12 s. Príčinou bloku ľavého ramienka býva najčastejšie ischemická choroba srdca.

18. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCA

Úvod

Ischemická choroba srdca (ICHS) je spektrum chorôb, ktorých spoločným menovateľom je **postihnutie koronárnych artérií** (v prevažnej väčšine prípadov koronárnou aterosklerózou) a v dôsledku toho vzniká reverzibilná alebo ireverzibilná ischémia časti myokardu. Rozlišujeme formy akútne a chronické.

Delenie ICHS

Akútne formy: akútny infarkt myokardu (AIM), nestabilná angina pectoris, náhla srdcová smrť.

Chronické formy: stav po infarkte myokardu (viac ako 6 týždňov), stabilná angina pectoris, nemá ischémia, variantná/vazospastická angina pectoris, mikrovaskulárna angina pectoris, chronické zlyhanie srdca v dôsledku ICHS.

Akútny koronárny syndróm (ACS)

ACS je súhrnné označenie pre akútne formy ICHS – akútny infarkt myokardu a nestabilnú anginu pectoris. Akútny infarkt myokardu aj nestabilná angina pectoris majú rovnakú príčinu – ruptúru tzv. nestabilného aterosklerotického plátu v koronárnej artérii s nasadajúcou intraluminálnou trombózou. Práve trombus spôsobuje akútnu progresiu už predtým prítomnej stenózy koronárnej artérie alebo jej uzáver. Rozdiel medzi AIM a nestabilnou anginou pectoris je v tom, či dôjde alebo nedôjde k nekróze myokardu. Tá je typická pre AIM a prejavuje sa vyplavením niektorých molekúl z postihnutého myokardu – predovšetkým troponínu, myoglobínu a kreatínfosfokinázy – do krvi, kde ich môžeme stanoviť. K vyplaveniu týchto molekúl však dochádza až po niekoľkých hodinách a laboratórne stanovenie tiež trvá určitý čas. Pacient s ACS je bezprostredne ohrozený, preto musíme stanoviť diagnózu rýchlo, len na podklade anamnézy a EKG. Z tohto dôvodu bol zavedený súhrnný termín akútny koronárny syndróm. Pacienti s podozrením na ACS musia byť okamžite hospitalizovaní na monitorovacím lôžku v kardiocentre.

Akútny infarkt myokardu

Akútny infarkt myokardu (AIM) je nekróza myokardu v dôsledku náhleho uzáveru koronárnej artérie prasknutým aterosklerotickým plátom a nasadajúcou trombózou. Prejavuje sa **bolesťou na hrudníku a dyspnoe** (subjektívny pocit nedostatku vzduchu). V diagnostike AIM má zásadný význam EKG – v prípade elevácie úseku ST ide o STEMI, inak o NSTEMI. Pacienti so STEMI urgentne patria do kardiocentra na uskutočnenie perkutánnej koronárnej intervencie. U pacientov s NSTEMI je času o trochu viac. Laboratórne dokážeme nekrózu tzv. kardiospecifickými markermi – sú to predovšetkým troponíny I a T a kreatínkináza. Smrteľné môžu byť niektoré **komplikácie** AIM – mechanické (systolická dysfunkcia, ruptúra steny komory, ruptúra septa) a arytmičné (poruchy prevodu s bradykardiou a malígne arytmie).

AIM je nekróza časti myokardu vznikajúca v dôsledku prolongovanej ischémie pri náhlom uzávere koronárnej artérie. Z hľadiska patologickoanatomického je nevyhnutný dôkaz o prítomnosti smrti myocytov. Našťastie však väčšina pacientov toto ochorenie v dnešnej dobe prežije, a preto je praktické použitie klinickej diagnózy, ktorá sa opiera o kombináciu subjektívnych ťažkostí pacienta, EKG zmien a biochemických výsledkov.

Staršia terminológia používala rozlíšenie na transmurálny a netransmurálny infarkt myokardu

podľa vývoja **kmitu Q** na EKG. Rozvoj Q kmitu zodpovedá intenzívnemu ischemickému poškodeniu svalového tkaniva a vzniká asi o 6 hodín po začiatku AIM (tzv. **zóna nekrózy**). V dnešnej dobe sa snažíme rozvoju nekrózy predísť a orientujeme sa podľa prítomnosti alebo neprítomnosti **elevácie ST úseku** na EKG, ktoré predstavujú aspoň čiastočne reverzibilnú ischémiu (tzv. **zóna poškodenia**). Rozlišujeme tak infarkty s ST eleváciami – STEMI a bez ST elevácií – NSTEMI. STEMI na EKG obvykle znamená kompletný uzáver proximálneho úseku niektorej z koronárnych artérií, zatiaľ čo obraz NSTEMI môže vzniknúť „len u“ akútne vzniknutej významnej stenózy takejto artérie alebo u periférnejšieho postihnutia (tzv. **zóna ischémie**). Ide o **depresiu ST úseku a inverziu vlny T**.

Príčinou AIM je vo veľkej väčšine prípadov **ateroskleróza**. Výnimkou môžu byť embolizácie vegetácií pri infekčnej endokarditíde, prípadne embolizácie drobných kalcifikácií z degeneratívnych chýb srdcových chlopní, rôzne arteriitídy (napr. polyarteriitis nodosa), spazmy koronárnych artérií (Prinzmetalova angina pectoris), drogy – kokaín, ale aj cannabis, ale tieto stavy sú raritné.

Aterosklerotické pláty nespôsobujú žiadne ťažkosti, pokiaľ nespôsobia tzv. hemodynamicky významnú stenózu. To je stenóza, ktorá spôsobí pokles prietoku krvi na hodnoty, ktoré sú nedostatočné pre adekvátne zásobenie tkanív okysličenou krvou pri námahe alebo v pokoji. Inak je možné významnú stenózu popísať rozvojom tlakového gradientu – pred stenózou je vyšší krvný tlak ako za ňou. To vysvetľuje zníženie prietoku artériou (v kľude alebo pri záťaži), pretože prietok artériou je priamo úmerný perfúznemu tlaku a nepriamo periférnej cievnej rezistencii daného povodia. Stenózy začínajú byť hemodynamicky významné, keď zužujú lumen o 60-70 a viac % v porovnaní so zdravým úsekom tepny. Aterosklerotické pláty narastajú skokovite v dôsledku drobných hemorágií do plátov, ktoré môžu veľmi rýchlo zvýšiť hemodynamickú významnosť stenózy. Len niekedy takáto hemorágia „prerastie“ do lúmenu artérie a spôsobí AIM. Pláty schopné skokovite narastať nazývame nestabilné. Je pre ne typická tenká vrstva na povrchu, ktorá sa rýchlo natrhne, zvyčajne v mieste, kde prirastá k zdravému úseku artérie a väčšie lipidové (cholesterolové) jadro.

Pri AIM trombus obturuje čiastočne alebo úplne lumen postihnutej artérie a môže ďalej narastať (obvykle distálnym smerom). Trombus nasadajúci na aterosklerotický plát označujeme ako biely, doštičkový – začína agregáciou krvných doštičiek. Práve na rozvoj trombu je cieľená časť medikamentózneho liečby AIM a tromboaspirácia pri perkutánnej intervencii.

Podľa EKG zmien nie je možné úplne presne stanoviť, ktorá artéria je postihnutá, napriek tomu je EKG hodnotenie lokalizácie AIM nesmierne klinicky dôležité. Platí to predovšetkým pre pacientov so stenotickým postihnutím viacerých artérií, kedy sa musíme rozhodovať, ktorú artériu intervenovať.

Typickou manifestáciou AIM je **bolesť na hrudníku** lokalizovaná retrosternálne. Bolesť býva popisovaná pacientom ako zvieravá, tlaková, pálivá. Časté je vyžarovanie bolesti do ľavého ramena alebo prípadne do celej ľavej hornej končatiny, do krku, do epigastria, medzi lopatky. Veľmi často je bolesť sprevádzaná **dyspnoe** rôzneho stupňa a **vegetatívnymi prejavmi** – nauzea, potenie, niekedy zvracanie. Infarktová bolesť trvá obvykle aspoň 30 minút, niekedy celé hodiny, počas ktorých sa pacient rozhoduje, či bude alebo nebude volať rýchlu záchrannú službu. Negatívne rozhodnutie má preňho nezriedka tragické následky. Nitráty prinášajú obvykle len čiastočnú a dočasnú úľavu. Niekedy bolesť ustúpi už v sanitke alebo dokonca pred jej príchodom. Táto situácia sa vysvetľuje spontánnou rekanalizáciou

infarktovej artérie – rozpustením trombu. Priaznivý vplyv môže mať podanie kyseliny acetylsalicylovej a heparínu.

Niektoré AIM prebehnú bez prítomnosti bolesti na hrudníku. Najčastejšie táto situácia nastáva u diabetikov so senzitívnou neuropatiou.

K diagnóze je nevyhnutné predovšetkým **EKG** a **biochémia**. **Myoglobín** sa z bežne používaných markerov objavuje najskôr, po 90-120 minútach po vzniku AIM. Táto výhoda je spochybnená jeho nízkou senzitivitou, lebo myoglobín sa vyskytuje aj v priečne pruhovaných svaloch. **Kreatinkináza** (CK) je najčastejšie používaným markerom AIM, ale navyše jej sledovanie po liečbe AIM slúži aj k odhadu rozsahu infarktového ložiska. CK začína stúpať za 2-4 hodiny po vzniku AIM. K vzostupu CK však tiež dochádza i pri poranení priečne pruhovaných svalov. **Troponín** pochádza výlučne z myokardu, a preto je zo všetkých bežne používaných markerov najšpecifickejší. Stanovuje sa troponín I alebo T. Začína však stúpať až po 3-5 hodinách od vzniku AIM a jeho hladina sa vráti k norme v prípade väčších infarktů až za 7-10 dní.

Komplikácie AIM

Dôsledkom **mechanických komplikácií AIM** je zlyhanie srdca – od asymptomatického po najťažšiu formu – kardiogénny šok. Mechanické komplikácie sa týkajú predovšetkým STEMI – u NSTEMI sú menej časté.

Medzi najčastejšie komplikácie AIM patrí rozvoj **jazvy** postihnutej časti myokardu. V priebehu prvých desiatok minút sa zmenšuje kontraktilita postihnutej časti ľavej komory až do akinézy. Pokiaľ sa podarí dostatočne skoro otvoriť infarktovú artériu, je ischemia z väčšej časti reverzibilná. Niekedy pretrváva hypokinéza až akinéza niekoľko dní aj napriek úspešnému otvoreniu artérie. Tento stav nazývame **stunning** – omráčenie myokardu. Ak zostane artéria uzavretá dlhšiu dobu, rozvíja sa nekróza myokardu. Jej významnosť závisí od rozsahu postihnutia – u transmuralných lézií sa začína postihnutá časť myokardu vyklenovať v dôsledku tlaku krvi v ľavej komore v systolickej fáze – vzniká **aneuryzma**. V priebehu ďalších dní sú odumierajúce myocyty postupne nahradzované fibroblastmi a dochádza k rozvoju väzivovej jazvy. Nielen veľkosť jazvy, ale aj stupeň remodelácie ľavej komory ovplyvní v budúcnosti stupeň srdcového zlyhania.

Môže dôjsť aj k **ruptúre interventrikulárneho septa** – krv sa presúva podľa tlakového gradientu z ľavej komory do pravej, ktorá objemovo zlyháva. Ďalšou formou ruptúry myokardu je **ruptúra voľnej steny** (obvykle ľavej komory). Pacient umiera v priebehu sekúnd na tamponádu srdca.

K rozvoju **perikardiálneho výpotku** môže dôjsť v deň vzniku AIM, ale aj niekoľko týždňov po ňom. Perikardiálny výpotok a perikarditída môžu vzniknúť v dôsledku akútneho zlyhania srdca pri AIM, alebo sú reaktívne, tvoria sa nad infarktovou stenou.

V akútnej fáze AIM dochádza k poruchám prevodového systému srdca aj k tachydysrytmiám. **Poruchy prevodového systému** – AV blok II. a III. stupňa sa vyskytujú prevažne u AIM spodnej steny. U niektorých pacientov s AIM dochádza k rozvoju **fibrilácie predsiení**, ktorá je niekedy hemodynamicky významná (hypotenzia). Jej vznik a rozvoj je však spojený s vyšším rizikom náhlej smrti v dôsledku malígnych arytmií. Medzi malígne arytmie zahŕňame hlavne **komorovú tachykardiu** a **fibriláciu komôr**. Vedú k zástave obehu

Nestabilná angina pectoris

Nestabilná angina pectoris (AP) vzniká rovnako ako AIM v dôsledku ruptúry aterosklerotického plátu a nasadajúcej intrakoronárnej trombózy. Rozdiel oproti AIM, resp. NSTEMI je, že **nedochádza k nekróze**. Diagnóza je do značnej miery klinická – ide o novo vzniknutú AP alebo progresiu chronickej. EKG zmeny sú obvykle prechodné.

„Angina pectoris“ znamená vlastne bolesť na hrudníku. Týmto termínom však označujeme ochorenie charakterizované recidivujúcou bolesťou na hrudníku vznikajúcou v dôsledku ICHS. Jednotlivé ischemické bolesti nazývame **stenokardie**. Rozlíšenie medzi stabilnou a nestabilnou AP je klinické, toto delenie pravdepodobne odráža charakteristiku aterosklerotického plátu zodpovedného za AP – stabilný versus nestabilný plát.

Nestabilná AP je charakterizovaná klinickým obrazom – môže sa prejavíť a) ako novo vzniknutá **kľudová alebo námahová AP**, b) ako zhoršenie existujúcej stabilnej AP (ťažkosti vznikajú pri menšej námahe, vyskytuje sa väčší počet stenokardií), c) ako kľudová stenokardia s ústupom spontánnym alebo po aplikácii nitroglycerínu.

Príčinou nestabilnej AP je podobne ako u AIM nestabilný aterosklerotický plát, ktorý však nespôsobil úplnú obštrukciu postihnutej artérie. Nestabilná AP sa klinicky od AIM odlišuje len absenciou myokardiálnej nekrózy zachytiteľnej eleváciou kardiošpecifických markerov.

Stenokardie pri nestabilnej AP majú podobný charakter ako pri AIM, ale trvajú kratšiu dobu – obvykle do 20 minút. Ustúpia spontánne – typicky po prerušení námahy sa znížia nároky myokardu na okysličenú krv a dodávka krvi je už tak primeraná požiadavkám.

Na EKG môžeme zistiť zmeny v repolarizačnej fáze – depresia ST úseku, inverzia T vlny (**zóna ischemie**), vzácnejšie **prechodné elevácie ST**, ale EKG krivka môže byť aj úplne normálna. Je väčšia pravdepodobnosť zachytenia EKG zmien pri bolesti.

Náhla (srdcová) smrť

Náhla smrť je široká skupina rôznych ochorení, z ktorých väčšia časť spadá do kardiológie, ale jej zaradenie do ICHS je problematické. Z hľadiska ICHS je možné menovať hlavne AIM s malígnou arytmiou, prípadne s mechanickou komplikáciou. Podľa niektorých autorov však musí ísť o prvý prejav ICHS alebo prejav po dlhej dobe, aby bola splnená podmienka náhlej (neočakávanej) smrti. Patria tu pacienti s tragickým priebehom, ale aj tí, u ktorých došlo k úspešnej resuscitácii (hlavne prípady malígnych arytmií).

Chronická ischemická choroba srdca

Chronická ischemická choroba srdca zahŕňa 1. stav po infarkte myokardu (viac ako 6 týždňov); 2. stabilnú anginu pectoris; 3. nemú ischemiu; 4. variantnú/vazospastickú anginu pectoris; 5. mikrovaskulárnu anginu pectoris; 6. chronické zlyhanie srdca v dôsledku ICHS.

Stav po prekonanom infarkte myokardu

Táto kategória dáva najavo, že diagnózy ICHS sa pacient ani po dobre liečenom AIM nezbaví. Zmysel je praktický – atypické bolesti na hrudníku u pacienta s anamnézou infarktu berieme vážnejšie ako u doposiaľ zdravého jedinca. Druhým dôvodom je, že táto skupina ako celok má horšiu prognózu ako zdravá populácia aj v prípade, že nedošlo k rozvoju zlyhávania srdca.

Stabilná angina pectoris

Stabilná angina pectoris sú opakované krátkodobé reverzibilné ischemie myokardu vznikajúce obvykle pri zvýšených metabolických nárokoch, t.j. pri telesnej námahe a pri rozčúlení

v dôsledku prítomnosti hemodynamicky významnej stenózy (viac ako 60-70%) koronárnych artérií. V diagnostike sa uplatňujú predovšetkým záťažové testy (zhodnotenie EKG po fyzickej záťaži). Vznikajú na podklade aterosklerotického plátu koronárnej artérie.

Pri stabilnej AP sú typické podobné ťažkosti pri rovnako intenzívnej námahe (napr. pacient sa pravidelne musí zastaviť pri chôdzi do schodov a počkať, kým bolesť odoznie). Pomerne častým prejavom sú stenokardie vzniknuté v zime pri prechode z budovy na mrazivý vzduch a stenokardie pri rozčúlení. U stabilnej AP je potrebné brať do úvahy aj prítomnosť ekvivalentov stenokardií – dyspnoe bez bolesti na hrudníku.

Bolesť pri stabilnej AP vzniká najčastejšie pri námahe a pokiaľ sa pacient nezastaví, intenzita bolesti stúpa. Typicky by mala byť bolesť retrosternálna, plošná, zvieravá alebo tlaková s vyžarovaním do ľavého ramena spojená s dyspnoe. Niekedy sú ťažkosti atypické – bolesť v krížoch, v čeľusti, v krku, ramene a pod. Po zastavení resp. po aplikácii nitroglycerínu by táto bolesť mala odoznieť, obvykle do 5 minút. Ak neodoznie do 20 minút, je potrebné myslieť na akútny koronárny syndróm. Bolesť pichavá, lokalizovateľná do jedného bodu, nie je stenokardia.

Úplne zásadnou pre diagnózu stabilnej AP je anamnéza. Dôležitý je charakter ťažkostí a hlavne ich opakovanie pri podobnom stupni námahy.

Variantná (vazospastická, Prinzmetalova) angina pectoris

Variantná angina pectoris je rovnako ako klasická angina pectoris charakterizovaná intermitentnou ischémiou myokardu, zvyčajne pri fyzickej alebo emočnej záťaži. Rozdiel je však v príčine ischémie – ide o spazmy koronárnych artérií a nie o hemodynamicky významné organické stenózy. Existuje množstvo teórií vysvetľujúcich príčinu spazmov – napriek tomu ju presne nepoznáme. Dá sa zjednodušene charakterizovať ako dôsledok ťažkej/atypickej endoteliálnej dysfunkcie. Veľmi vzácne môže protrahovaný spazmus koronárnych artérií viesť k rozvoju AIM alebo náhlej smrti. Koronárny spazmus je popísaný aj ako dôsledok použitia niektorých drog, hlavne kokaínu.

Pri tomto type AP sa zachytia prechodné ST elevácie pri holterovskom monitorovaní EKG (24 hodinové monitorovanie EKG) a ST elevácie sú zvyčajne v časovej súvislosti s ťažkosťami pacienta. Situácia je komplikovaná skutočnosťou, že niektorí pacienti s jednoznačnou koronárnou aterosklerózou majú spazmy aj organické stenózy – vtedy hovoríme o zmiešanej angine pectoris.

Zlyhanie srdca v dôsledku ICHS

ICHS je najčastejšou príčinou zlyhania srdca v rozvinutých krajinách. Progresia srdcového zlyhania je daná progresiou koronárnej aterosklerózy. Niektorí pacienti stenokardie vôbec nepocítujú – ani pri AP ani pri AIM, zlyhanie srdca môže preto byť prvou klinickou manifestáciou ICHS.

Na rozvoji dysfunkcie ľavej komory (hlavne pri neskoro liečenom alebo neliečenom AIM) sa podieľa jazva (teda nekontrahujúca sa časť stený), prípadne aneuryzma pri zmenenej geometrii v dôsledku dilatácie ľavej komory.

Samostatnou a zaujímavou jednotkou je **hibernovaný myokard**. Ak dochádza v dôsledku koronárnej stenózy k častým opakovaným ischémiám, či už ako angina pectoris alebo nemá ischémiu, organizmus šetrí postihnutú oblasť myokardu tým, že dôjde k obmedzeniu jeho kontrakility – hypokinéze až akinéze. Tým dôjde k poklesu požiadavky na dodávku

okysličenej krvi a myokard počas určitého obdobia (rádovo mesiace) prežíva. Pokiaľ sa podarí odstrániť zúženie koronárnej artérie, hibernovaný myokard sa opäť začne kontrahovať. Klinickým problémom je odlíšiť hibernovaný myokard od jazvy. Ak sa dokáže viabilný myokard v hypokinetickom alebo akinetickom segmente, pacient bude profitovať z revaskularizácie.

Elektrokardiografické zmeny pri ischémii, poškodení a nekróze myokardu

Akútna ischémia myokardu

Elektrokardiografia je veľmi citlivou metódou na ohodnotenie zmien vyvolaných poruchami koronárnej cirkulácie. Mnohé elektrokardiografické zmeny, ktoré vznikajú pri poruche koronárnej cirkulácie, môžeme dokázať experimentálne. Je dobre známe, že podviazanie koronárnej artérie s následnou subepikardiálne lokalizovanou ischémiou v pokuse na srdci experimentálneho zvierťa spôsobí za niekoľko sekúnd vznik negatívnej T vlny v oblasti, ktorú zásobuje podviazaná artéria alebo jej vetva. **Negatívna T vlna** vznikne ako dôsledok hypoxie myokardu, v ktorom sa oneskoruje repolarizácia. V tomto prípade sa najprv repolarizuje subendokardiálna časť svalu, a len potom hypoxická časť. Depolarizácia v tomto období, niekoľko sekúnd po podviazaní koronárnej artérie, je nezmenená, a preto komorový komplex má taký istý tvar ako pred oklúziou artérie. Oblasť myokardu, v ktorej sa v dôsledku zmenenej postupnosti repolarizácie produkuje negatívna T vlna, môžeme označiť ako **ischemickú zónu**.

Ak experimentálna oklúzia koronárnej artérie trvá ďalej, tak sa o niekoľko minút zjaví **elevácia ST segmentu** nad izoelektrickú čiaru. V tomto období sa zvýši voltáž R kmitu. Teraz je aj depolarizácia aj repolarizácia v dôsledku oklúzie koronárnej artérie spomalená. Oblasť, ktorá prislúcha okludovanej artérii a prejavuje sa na elektrokardiograme uvedenými zmenami, považujeme za **zónu poškodenia**.

O niekoľko hodín neskôr sa nad miestom oklúzie zaznamenáva **hlboký kmit Q**, prípadne celý komorový komplex má tvar QS kmitu. Myokard v tomto mieste nemôže byť aktivovaný a oblasť sa označuje ako **zóna nekrózy**.

Označenie zóna ischémie, zóna poškodenia a zóna nekrózy sa používa v elektrokardiografickom zmysle a nezhoduje sa s pojmami histologickými.

Chronická ischémia myokardu

Zóna poškodenia produkuje **deniveláciu (depresiu) úseku ST**. Na vzniku denivelácie sa môže podieľať vznik alteračného prúdu. Na vzniku denivelácie ST sa zúčastňujú aj zmeny na bunkových membránach v dôsledku toho, že sa poškodia pre nedostatok kyslíka. Pokojový membránový potenciál v tejto oblasti klesá, znižuje sa vnútrobunková negativita. Membrány v dôsledku poškodenia strácajú schopnosť udržať iónové koncentračné gradienty. V dôsledku týchto zmien na membránach sa menia elektrické procesy prebiehajúce pri depolarizácii a repolarizácii. Pre elektrokardiografické zmeny je rozhodujúci stupeň hypoxie a stupeň poškodenia. V závislosti od stupňa a dĺžky trvania sa vyvinie aj elektrokardiografický obraz.

Najzávažnejším poškodením je nekróza myokardu v elektrofyzilogickom význame. Bunky sa stávajú neaktívnymi vtedy, keď vplyvom poškodenia z nedostatku kyslíka ich pokojový transmembránový potenciál klesne na 50% pôvodnej hodnoty. Z elektrofyzilogického hľadiska sa takéto bunky považujú za odumreté. Neschopnosť kontrakcie predchádza neschopnosť týchto buniek sa aktivovať.

19. ZLYHANIE SRDCA

Úvod

Ročne zomiera vo svete až 7 miliónov ľudí na zlyhanie srdca. Najčastejšími príčinami zlyhania sú hypertenzná choroba a ischemická choroba srdca.

Zlyhanie srdca je **klinický syndróm**, teda nie je to jedna chorobná jednotka. 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 (venóznom návrate) 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, ktoré u zdravého človeka zabezpečujú primeraný výkon srdca**. K týmto mechanizmom patria:

- **koordinovaná elektrická a mechanická funkcia srdca** - časová a priestorová synchronizácia aktivity predsiení a komôr,
- **dostatočný návrat krvi do srdca** (venózný návrat) – zabezpečuje primeranú veľkosť **preloadu** (predpätia myofibríl – fungovanie Frankovho-Starlingovho mechanizmu),
- **dostatočne veľká kontraktilita myokardu** (inotropný stav myokardu určuje silu kontrakcie (katecholamíny zvyšujú kontraktilitu),
- **primeraná veľkosť odporu (afterload)**, proti ktorému jednotlivé časti srdca vypudzujú krv (dodatočné zaťaženie – vazodilatácia znižuje periférny odpor, vazokonstrikcia opačne),
- **dostatočný počet a veľkosť kardiomyocytov** a ich normálne priestorové usporiadanie (hypertrofia),
- **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 **autonómnym 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.

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).

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.

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.

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.

Termín **dekompenzované zlyhanie srdca** znamená, že srdce zlyháva (poškodené srdce nedokáže zabezpečiť dostatočnú perfúziu tkanív) 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 (vysvetlenie nájdete v kapitole Hypoxie)

- b) **Zápal** – zápal srdcového svalu (myokarditída) spôsobuje poškodenie kardiomyocytov a znižuje až likviduje napr. ich kontrakčnú schopnosť
- c) **Toxíny** – ako príklady môžu byť 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 renín –angiotenzín - aldosterón 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

Ako uvedené patologické procesy poškadzujú 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 myokardu,
- 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 zlyháváním srdca sú nadmerne stimulované β_1 , β_2 , α_1 – adrenergne receptory čo vedie k toxickému poškodeniu buniek myokardu, nasledujúcim znížením ich kontraktility prejavujúcej sa znížením ejekčnej frakcie komôr, dysrýmiou a tachykardiou,
- v periférnych cievach spôsobuje stimulácia β_1 , a α_1 – adrenergných receptorov nadmernú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón, čo spôsobuje vazokonstrikciu a retenciu tekutín. Hyperaktivita systému RAA vedie v konečnom dôsledku k takej prestavbe srdca, 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 R-A-A**. Angiotenzín II 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 rezistentné 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 noradrenalínu zo zakončení sympatických nervov,
- zvyšuje citlivosť cievnej steny na noradrenalín,
- 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 zdroj tekutiny
- zvyšuje produkciu aldosterónu 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 (obvyčajne 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 (znižuje sa srdcový minútový výdaj). **Vyprázdňovanie** srdcových dutín naplnených/preplnených krvou je **obmedzené** z dôvodu hyperhydratácie organizmu (súčasne musí byť srdce oslabené, výrazné zvýšenie cirkulujúceho objemu krvi, napr. pri akútnom zlyhaní obličiek), náhleho zvýšenia odporu v cievnom riečisku (hypertenzná kríza, embolizácia do a. pulmonalis).

Symptómy a príznaky zlyhávania srdca – mechanizmy ich vzniku

Prejavy zlyhávania srdca sú pestré. Sú odlišné pri akútnom a chronickom zlyhávaní, pri zlyhávaní pravého a ľavého srdca, sú závislé aj od príčiny/príčin, ktorá zlyhanie spôsobila/i a od ďalších okolností. K všeobecným prejavom zlyhávania srdca patria tieto:

- **zvýšenie hmotnosti tela** – je podmienené hlavne akumulovaním vody
- **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 alveolách
- **tachypnoe** – zrýchlené a aj plytšie dýchanie. Je pravdepodobne podmienené stimuláciou J-receptorov v pľúcach zvýšeným intersticiálnym tlakom spôsobeným akumuláciou tekutiny pri zlyhávaní 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 končatín), ktoré je spôsobené zvýšením obsahu deoxygenovaného hemoglobínu v kapilárnej krvi nad 50 g/l. Vzniká pri pravo-ľavých srdcových skratoch. **Centrálny typ cyanózy** – je viditeľná na jazyku, perách, na tvári) a pri výraznom znížení minútového objemu srdca, čo vedie k hypoperfúzii periférnych tkanív a intenzívnej deoxygenácii hemoglobínu (**periférny typ cyanózy**)
- **edémy v dolných končatinách** – je to prejav zvýšeného hydrostatického tlaku krvi v žilnom systéme dolných končatín, ktorý je dôsledkom zlyhávania pravého srdca
- **hepatosplenomegália** – je podmienená akumuláciou krvi v týchto orgánoch (kongescia) spôsobená rovnakým mechanizmom, ako je opísaný vyššie
- **hepato-jugulárny reflux** – zatlačením na pečeň sa zvýši náplň jugulárnych žíl. Je pozitívny pri zlyhávaní pravého srdca
- **ascites** – prestup tekutiny cez stenu kapilár a venúl abdominálnych orgánov, hlavne pečene (pri portálnej hypertenzii), z vyššie opísaných dôvodov
- **zvýšená náplň krčných žíl** (pozri obrázok) – pravé srdce nie je schopné prijať krv z hornej dutej žily, čo vedie k akumulácii krvi a zvýšeniu tlaku v jugulárnych žilách. Náplň týchto žíl pretrváva aj v sediacej polohe
- **tachykardia** – je podmienená hlavne zvýšenou hladinou katecholamínov v krvi a v srdci
- **hypoperfúzia obličiek** – vzniká pri zlyhávaní 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 zlepší, čo sa prejaví zvýšením tvorby moču a zvýšením močením (**nyktúria**)
- **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).



20. PORUCHY CIRKULÁCIE KRVI V DOLNÝCH KONČATINÁCH

Úvod

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, η - 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_2 , 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.

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**.

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 zápaly** s neznámou etiopatogenezou. 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** 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 – mediovajúcu vazodilatačnú 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, trombotické – 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 ischemiou tkaniva na periférii DK (palec, päta), zriedkavo aj klaudikačné ťažkosti.

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. **pravý aneuryzmu**, ak je jej stena tvorená len jednou vrstvou (napríklad adventíciou) ide o **nepravý 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**

aneurizmiem sú lokalizované, alebo generalizované patologické procesy v cievnej stene vznikajúce na podklade degeneratívnych zmien, zápalov či toxických vplyvov na cievnu stenu.

Príkladom **nepravej aneurizmy** je tzv. **disekujúca aneurizma**, 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 aneurizmy je jej **progresívne zväčšovanie, vznik ischémie distálne od disekcie** a najväčšie je riziko jej **akútnej ruptúry** s rozvojom vážnych hemodynamických dôsledkov. Najčastejšou príčinou disekujúcich aneurizmiem 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 aneurizmy, narušeniu laminárneho prúdenia so vznikom recirkulácie krvi v mieste aneurizmy, vzniku trombózy v aneurizme a jej ďalších možných komplikácií (embolizácia).

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 **začerveneniu**.

Akútny ischemický syndróm na dolných končatinách

Embolizácia periférnej artérie, trauma, trombóza a jej komplikácie vedú v náhlom 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. Vzácnne 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 zasobovať 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** - (trpnutie, mravčenie končatiny). V závislosti od dĺžky trvania ischémie 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 nedovoľia, aby krv z hlbokého systému prenikala do povrchových žíl, ktorých štruktúra nie je prispôbená 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 lýtky 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.

Žilová kongescia, poranenie žilovej steny, sekundárne hyperkoagulačné stavy	Poruchy s nadmernou krvnou zrážanlivosťou
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 trombocytopenia 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 ukladaním nových vlákien narastá fibrínová sieť a spolu s hromadením trombocytov do fibrínovej siete sa organizuje trombus.** Trombus predstavuje formu obštrukcie, ktorá zhoršuje alebo blokuje venózne 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: centrálné 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 vyrovnaniu 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 hlbkej 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 natoľko, 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 na dolných končatinách. Ak ide o postihnutie už primárne varikózne rozšírenej žily, ide o varikoflebitídu. Pri tomto ochorení, je zápal primárnym patologickým procesom, a trombóza vzniká sekundárne, ako následok zápalového poškodenia endotelu. V tomto prípade 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 (thrombangitis obliterans – phlebitis saltans, migrans), nádorových ochorení ako prejav paraneoplastického syndrómu, alebo systémových autoimunitných ochorení spojiva, napríklad systémový lupus erythematosus, alebo vaskulitíd)

Symptómy a znaky vyplývajú z lokalizácie a závažnosti, pričom ide o lokálne znaky zápalu – calor, dolor, tumor, rubor a functio 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 fláky.

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 venózne 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 plŕuzgiere**, v podkoží a koži prebiehajú **chronické zápalové procesy s akútnymi exacerbáciami**. Následne sa objavuje **hyperkeratóza a papilomatóza kože**.

21. PORUCHY PLŮCNEJ A VISCERÁLNEJ CIRKULÁCIE

Poruchy pľúcnej cirkulácie

Perfúzia pľúc – morfológické a funkčné charakteristiky

Prietok krvi pľúcami zabezpečujú dve riečiská – pľúcna a bronchiálna cirkulácia. Úlohou perfúzie riečiskom **a. pulmonalis** (nízkotlakový systém - priemerný tlak 12 – 16 mm Hg) je zabezpečiť okysličovanie venózne krvi prečerpávanej pravou komorou srdca. Stenu ciev tvorí prevažne elastické tkanivo, pričom hladká svalovina tvorí len 5%. Z tohto dôvodu aj značné objemové preplnenie cievneho systému vedie len k malému nárastu tlaku krvi. Perfúzia **bronchiálnymi artériami** je vysokotlakovým systémom (odstup ciev z aorty) a zabezpečuje výživu tkaniva dýchacích ciest a aj parenchýmu pľúc, napr. pri uzatvorení časti pľúcneho riečiska embolom. Obidve cirkulácie sú vzájomne prepojené v oblasti terminálneho bronchiolu, nielen na úrovni artériálneho ale aj venózneho.

Prietok krvi pľúcami závisí, na rozdiel od prietoku krvi v systémovej vysokotlakovej cirkulácii, aj od respiračných pohybov hrudníka a od tlaku krvi v ľavej predsieni. Inspírium zlepšuje prítok krvi do hrudnej dutiny z dutých žíl, expírium zlepšuje prietok krvi pľúcami.

Hlavnou úlohou regulácie pľúcnej cirkulácie je udržiavať **optimálnu výmenu O₂** medzi alveolárnym priestorom a kapilárnou krvou pľúcneho riečiska. Zatiaľ čo ventilácia je regulovaná centrálnymi nervovými mechanizmami, perfúzia je regulovaná lokálnymi mechanizmami na úrovni acínu, najmä zmenou koncentrácie krvných plynov (hypoxia vedie k silnej vazokonstrikcii) a niektorými humorálnymi látkami (NO, autakoidy, endotelín; sympatiková a parasympatiková regulácia má malý význam). Najdôležitejší mechanizmus zodpovedný za výmenu kyslíka je správny pomer medzi ventiláciou a perfúziou jednotlivých pľúcnych jednotiek (kapitola 24).

Pľúcna tromboembolická choroba

Je to najčastejšia a najzávažnejšia komplikácia hlbokej žilovej trombózy dolných končatín (kapitola 20). Väčšina pacientov s touto komplikáciou má žilovú trombózu predkolenia. Fatálna embolizácia pľúcneho riečiska je najčastejšie spôsobená uvoľneným veľkým tromбом z femorálnych a iliakálnych vén. Najdôležitejším predispozičným faktorom je **imobilita** pacienta, hlavne keď je kombinovaná s traumou, chirurgickým zákrokom alebo iným závažným ochorením.

Obštrukcia pľúcnych artérií je vždy spojená s **dilatáciou bronchiálnej cirkulácie** a zväčšením anastomóz medzi obidvomi riečiskami. Z toho vyplýva, že bronchiálna cirkulácia je v tomto prípade alternatívny zdroj dodávky živín a kyslíka pre pľúcne tkanivo v oblasti tromboembolizácie. **Hemoragický infarkt** s nekrózou pľúcneho tkaniva je preto veľmi zriedkavý.

Na základe veľkosti embolu a časového faktora sa tromboembolické situácie klasifikujú na:

- a) malé akútne
- b) masívne akútne (oklúzia aspoň 50 % riečiska pľúcnej artérie)
- c) subakútne masívne

Klinické dôsledky a symptomatológia sú veľmi odlišné:

- a) malé emboly väčšinou **pacient nepostrehne**,

- b) masívna akútna embolizácia má dramatické dôsledky, lebo oklúzia viac ako 50 % riečiska vedie k značnému zníženiu aktivity pravej komory a vyvíja sa **šokový stav** (obštrukčný typ),
- c) pokiaľ embolizácia vedie k významnému ovplyvneniu ventilačno-perfúzných pomerov, **pacient je hypoxemický**,
- d) ak k masívnemu uzatvoreniu pľúcneho riečiska dochádza postupnou embolizáciou v priebehu niekoľkých týždňov, pravá komora sa prispôsobuje určitým stupňom hypertrofie a tlak v pľúcnici stúpa na hodnoty 60-90 mm Hg; v tomto prípade sa často vyvíja **zlyhanie pravého srdca** s jeho typickými príznakmi: systémový edém, ascites, dýchavica, zvýšená náplň krčných žíl.

Pľúcna hypertenzia

Je častým sprievodným procesom väčšieho množstva ochorení nielen respiračného systému, ale hlavne kardiovaskulárneho systému. Pľúcna hypertenzia (PH) vedie k významnému ovplyvneniu činnosti pravej komory. Pretože pravá komora má menšie možnosti kompenzácie voči tlakovému preťaženiu ako ľavá komora, za určitý čas dochádza k prejavom **zlyhania pravej komory**.

Najčastejšie príčiny pľúcnej hypertenzie:

1. **Primárna pľúcna hypertenzia** neznámej etiológie je dôsledkom **fibroidnej nekrózy steny** všetkých vetví pľúcnej artérie, ktoré sa postupnou fibrotickou premenou zužujú a prietokový odpor riečiska sa neustále zvyšuje.
2. **Ochorenia srdca** sú častou príčinou PH.
 - a) Hypertenzia spôsobená značným zvýšením objemu krvi pretekajúcej pľúcnou z dôvodu **ľavo-pravého skratu**. Príkladom je defekt medzikomorového septa, kedy značná časť vývrhového objemu ľavej komory sa nedostane do aorty, ale regurgituje do pravej komory, kde je omnoho nižší tlak krvi ako v ľavej komore.
 - b) Inou veľmi častou príčinou PH je **zvyšovanie tlaku v ľavej predsieni** a následne v pľúcnych žilách pri **zlyhaní ľavej komory**. V dôsledku významne zníženého vývrhového objemu krvi z ľavej komory sa krv hromadí v ľavej predsieni a postupne v pľúcnom riečisku.
3. PH je častou hemodynamickou komplikáciou väčšieho množstva **porúch respiračného systému** napr. chronický hypoventilačný syndróm, neuromuskulárne ochorenia, kyfaskolióza, chronické ochorenia pľúc. Najčastejšie PH komplikuje chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, pričom tlak v pľúcnici stúpa pomaly v priebehu viacerých rokov. PH spôsobuje kombinácia funkčných a štrukturálnych faktorov.
 - a) **Alveolová hypoxia a hypoxémia** sú najdôležitejšími funkčnými faktormi. Alveolová hypoxia je intenzívnym akútnym vazokonstriktorom pľúcneho riečiska prostredníctvom priameho vplyvu na intracelulárnu hladinu kalcia, zatiaľ čo pretrvávajúca hypoxia vedie k štrukturálnym zmenám. K PH prispieva aj znížená produkcia NO. Okrem toho chronická arteriálna hypoxémia vedie k zvýšeniu hematokritu (zvýšenie viskozity krvi) a objemu krvi v pľúcnom riečisku.
 - b) Najdôležitejšou štrukturálnou zmenou je zúženie pľúcnych arteriol z dôvodu **hypertrofie svalovej vrstvy**. Ďalšou zmenou je fibrotizácia intimy a strata kapilárnej siete v oblastiach pľúc s intenzívnym emfyzémom.

Poruchy viscerálnej cirkulácie

Arteriálne zásobovanie viscerálnych orgánov

1. **Truncus coeliacus** zásobuje nepárové parenchýmové orgány brušnej dutiny a z gastrointestinálneho traktu pažerák, žalúdok a duodenum.
2. **A. mesenterica superior** (z klinického hľadiska najdôležitejšia cieva pre gastrointestinálny trakt) zásobuje hlavu pankreasu, spoločný žlčovod, jejunum, ileum, mesocolon transversum, colon a caecum.
3. **A. mesenterica inferior** zásobuje ľavú tretinu colon transversum, colon sigmoideum, rektum a hornú časť análneho kanála.

Medzi uvedenými artériami sú **bohaté kolaterálne prepojenia**. Cievky vo svalovej vrstve majú bohatšiu kolaterálnu cirkuláciu ako cievky v sliznici. Z tohto dôvodu pri určitých typoch črevnej ischémie svalová vrstva je normálna, zatiaľ čo sliznica selektívne podlieha nekróze.

Fyziológia črevnej cirkulácie

Gastrointestinálny trakt dostáva 15-20% srdcového výdaja a prítok krvi do tenkého čreva sa môže zvýšiť desať-násobne. Prietok krvi sliznicou je relatívne vysoký pre zabezpečenie sekrečnej a absorpčnej aktivity. Z hľadiska absorpčnej aktivity je dôležitý vysoký prietok cez systém klkov sliznice.

Dôležitú úlohu v zabezpečovaní dostatočného prietoku krvi črevom zohráva **autoregulácia** mikrocirkulácie. Táto spôsobuje, že prietok krvi v mikrocirkulácii sa nemení napriek významným zmenám perfúzneho tlaku (80-160 mm Hg). Na prietok krvi črevom pôsobia viaceré faktory. Napríklad prietok krvi sa výrazne zvyšuje po najedení, čo sa označuje ako **postprandiálna hyperémia**. Významnú úlohu hrá aj bolesť. Zatiaľ čo **viscerálna bolesť** evokuje pokles arteriálneho tlaku z dôvodu inhibície sympatikovej aktivity, somatická bolesť naopak sympatickú aktivitu zvyšuje.

Funkčným dôsledkom špecifickej architektúry cievneho zásobenia slizničných klkov je **protiprúdový výmenníkový mechanizmus pre kyslík**. Arteriálnu krv privádzajú do každého klku 1-2 artérie, ktoré sa rozvetvujú až na vrcholku klku do subepiteliálnej kapilárnej siete, ktorá ďalej pokračuje s vénami späť na bázu klku. Protiprúdová cirkulácia krvi medzi artériami a vénami v klku vytvára v priebehu klku rozdielny parciálny tlak kyslíka, pričom najvyšší PO_2 je na báze klku. Počas artériovej hypotenzie sa rozdiely v PO_2 v priebehu klku zvyšujú, pričom na vrcholku môže byť PO_2 kriticky nízky. Napríklad v priebehu šokového stavu sa na povrchu sliznice objavujú ulcerácie.

Ischémia splachnickej oblasti

Ischémia predstavuje nepomer medzi dodávkou kyslíka a substrátov a metabolickými potrebami tkaniva. Vedie ku kyslíkovému deficitu, anaeróbnemu metabolizmu a acidóze.

Akútna oklúzná ischémia čreva je zriedkavá, ale klinicky veľmi dramatická situácia. Najčastejšími príčinami je arteriálna embolizácia z trombu v srdci a trombóza mezenterických vén. Ischemické poškodenie povrchových vrstiev sliznice sa objaví v priebehu minút a za 8 hodín vznikne **transmurálny infarkt**.

- Prejaví sa náhlou intenzívnou bolesťou brucha s vracaním a hnačkou.
- V strangulovanej časti čreva sa hromadí tekutina (strata intravaskulárneho objemu s vývojom **hypovolemického šoku**) a v stene môže vzniknúť ruptúra s vytvorením **peritonitídy**, ktorá veľmi rýchlo vedie k smrti.

Neokluzívna ischémia je omnoho častejší typ črevnej ischémie, ktorá je typická pre kriticky chorých pacientov. Často ju môžeme zistiť u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca, hypovolemickým šokom a sepsou. Ischémia býva prechodná a je lokalizovaná v povrchových vrstvách sliznice. Práve táto vrstva sliznice zabezpečuje ochrannú bariéru medzi vonkajším prostredím, ktoré reprezentuje črevný obsah (noxické súčasti ako sú HCl, enzýmy, mikroorganizmy a ich toxíny) a vnútorným prostredím. **Poškodenie črevnej bariéry** spôsobuje nielen samotná ischémia ale aj postischemické reperfúzne poškodenie prostredníctvom voľných kyslíkových radikálov. Tento stav atrahuje do ischemického tkaniva neutrofily, ktoré ďalej poškodzujú tkanivo vylučovaním proteáz.

- Z ischemického tkaniva sa uvoľňujú rôzne typy **eikozanoidov**, primárne vazokonstrikčných prostaglandínov a leukotriénov s cytotoxickým efektom.
- Systémové mediátory nepriaznivo ovplyvňujú kardiovaskulárny systém, vedú k progresii šoku a rozvoju multiorgánového zlyhania.
- Ischémia zvyšuje permeabilitu kapilár, indukuje prestup mikroorganizmov do vnútorného prostredia (**bakteriálna translokácia**) a zvyšuje koncentráciu **endotoxínu**, ktorý má silný kardiodepresívny a vazodilatačný účinok.

GIT ako motor multiorgánového zlyhania

Ischémia sliznice GIT-u je jednou z najvčasnejších manifestácií zhoršenej perfúzie tkanív u kriticky chorých pacientov. Sliznica je citlivá na cytotoxické substancie. Poškodenie superficiálnej vrstvy sa zhoršuje reperfúznym oxidatívnym stresom. Strata slizničnej bariéry podporuje translokáciu mikroorganizmov a prestup ich produktov, najmä endotoxínu do cirkulácie. Tieto substancie podporujú rozvoj imunodeficiencie, sepsy a multiorgánového zlyhania.

22. PORUCHY VONKAJŠIEHO DÝCHANIA

Úvod

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**. Od efektívnej výmeny týchto plynov závisí funkcia všetkých tkanív, orgánov a systémov organizmu. K **základným častiam dýchacieho systému** patria:

- **dýchacie centrá v predĺženej mieche a v Pons Varoli**
- **motorická inervácia dýchacích svalov a dýchacích ciest – nn. frenici, nn. intercostales, autonómne nervy**
- **senzitívna (aferentná) inervácia zo všetkých častí organizmu**
- **dýchacie svaly – bránica, interkostálne, pomocné dýchacie svaly**
- **kostra hrudníka**
- **pleura (parietálna a viscerálna) a pleurálna dutina**
- **dýchacie cesty a pľúcny parenchým**
- **krvné a lymfatické cievy**

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 dýchanie 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 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.** Tento mechanizmus znižuje efektívnosť pľúcnej ventilácie. Termín „mŕtvy priestor“ neznamena, že je pre funkciu dýchacieho priestoru 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 nebude meniť.** 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 alveolárnej ventilácie, tým aj úroveň výmeny plynov v pľúcach s výsledným zlepšením oxygenácie hemoglobínu a znížením obsahu CO_2 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 oxidu uhličitého. Pokiaľ je úroveň alveolárnej ventilácie v súlade s úrovňou metabolizmu hovoríme o **normoventilácii** (euventilácii). Obsah kyslíka aj oxidu uhličitého sú v rámci referenčných hodnôt. Za patologických podmienok je však tento súlad často porušený a to v dvoch formách:

- a) Alveolárna ventilácia je nižšia ako sú metabolické potreby organizmu, vzniká **hypoventilácia**. Jej výsledkom je **hypoxémia a hyperkapnia**.
- b) Alveolárna ventilácia je vyššia ako sú metabolické požiadavky organizmu, vzniká len minimálne zvýšenie obsahu O_2 v arteriálnej krvi, **hlavne však 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** (respiračná acidóza), ktorá môže byť sprevádzaná prejavmi vyplývajúcimi s dilatácie mozgových ciev. Príčinami môžu byť:

- Zníženie aktivity dýchacieho centra - môže by spôsobené viacerými **funkčnými**

a štrukturálnymi zmenami dýchacieho centra, hlavne jeho inspiračnej časti. K nim patria: nádory, zápaly, intenzívna hypoxia a ischémia, hyperkapnia, metabolická alkalóza. Špeciálnym typom dedičnej poruchy je zníženie až absencia bulbo-spinálnych inspiračných neurónov (Ondinina kľatba), ktorá je charakteristická znížením intenzity až zastavením dýchania počas spánku.

- Poškodenie funkcie motorickej inervácie dýchacích svalov.
- Poruchy nervovo-svalového spojenia (myastenia gravis).
- Patologické procesy poškadzujúce funkciu dýchacích svalov.
- Zmeny kostry hrudníka vedúce k jeho zníženej pohyblivosti.
- Zmeny pleury a pleurálneho priestoru vplyvom zápalu, prítomnosťou vzduchu (pneumotorax) alebo tekutiny (hemo-, pyo-, hydro-, chylotorax).
- Patologické procesy vedúce k zúženiu vysokého percenta malých dýchacích ciest s hypoventiláciou cca 90% alveolárnych jednotiek alebo obštrukcie laryngu, trachey a za určitých okolností aj hlavného bronchu.

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.

K príčinám alveolárnej hyperventilácie patria:

- Fyziologické zmeny – zvýšenie hladiny progesteronu u žien v druhej polovici menštruačného cyklu, dlhotrvajúca reč alebo spev (bez dobrého tréningu), vyššia nadmorská výška (4000-5000 m n. m. bez aklimatizácie), horúčka, bolesť ako aj jej očakávanie (strach z nej).
- Psychogénne mechanizmy - očakávanie bolesti (strach z nej), úzkosť, potláčanie zlosti, stres, panická porucha, neuróza, hystéria, bezdôvodný pocit nedostatku vzduchu (dyspnoe).
- Organické zmeny dýchacieho 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 ($P_{A}O_2$, $P_{A}CO_2$). Hodnota krvných plynov je ovplyvnená aj úrovňou metabolizmu a funkciou regulačných mechanizmov, ktoré prispôbujú intenzitu alveolárnej ventilácie úrovni metabolizmu. Výška tlakov krvných plynov nasledovne ovplyvňuje parciálne tlaky kyslíka a oxidu uhličitého v artériovej krvi ($P_{a}O_2$, $P_{a}CO_2$) odtekajúcej z pľúc do ľavého srdca a do systémovej cirkulácie. **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, alebo rozdiely v prekrvení horných a dolných segmentov pľúc pri záťaži. 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 a aj intenzita výmeny vzduchu v nich. Nerovnomerná distribúcia vdýchnutého vzduchu v pľúcach je podmienená dvomi mechanizmami:

- 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 za jednotku času cez toto miesto prejde. Okrem uvedenej zmeny sa ventilácia alveolárnych jednotiek za zúženou prieduškou **aj oneskoruje**. Intenzitu tejto poruchy **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.

V druhej situácii sa **alveolárna ventilácia znižuje** v tých alveolárnych jednotkách, ktoré sú 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). 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. Významné zhoršenie ventilácie alveolárnych jednotiek je spôsobené dvomi mechanizmami, 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 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 difunduje),
- tlakový gradient na membráne, cez ktorú plyn difunduje (vyšší gradient - väčšia difúzia za časovú jednotku),
- hrúbka a kvalita membrány (väčšia hrúbka a horšia difuzibilita membrány – nižšia difúzia).

Cez alveolo-kapilárnu membránu všetkých fungujúcich alveolárnych jednotiek môže za jednotku času (1 minútu) pri štandardnom tlakovom gradiente 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:

- 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.
- Zmenšenie difúznej plochy** – príčinou môže byť strata časti funkčného parenchýmu napr. v dôsledku atelektázy, tumoru, lokalizovaného zápalu s exsudátom v alveolách, resekcia časti pľúc z rôznych dôvodov, pľúcny emfyzém.
- Zmeny hemoglobínu (Hb)** – zníženie afinity Hb ku kyslíku (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).
- Zmeny cirkulácie krvi v pľúcach** – stagnácia/zníženie rýchlosti toku krvi v pľúcnych kapilárach, trombóza/embolizácia do pľúcnice, zvýšenie rýchlosti toku krvi v pľúcnych kapilárach.
- Zhrubnutie alveolo-kapilárnej membrány** (zvýšenie množstva intersticiálnej tekutiny v pľúcach, alveolárny edém, fibróza).

Výsledkom týchto procesov je **hypoxémia** (pi zhrubnutí alv.-kap. 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 sa pri poškodení pľúc objavujú difúzne poruchy pre tento plyn neskôr a pri závažnejších poruchách. Hlavnými mechanizmami, ktoré vedú k zníženiu difúzie CO₂ z krvi do pľúc sú:

- a) Generalizovaná alveolárna hypoventilácia (pri extrapulmonálnych poruchách respiračného systému).
- b) Vysoké percento 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 plnohodnotnej krvi (normálna koncentrácia a kvalita Hb). 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 0,8. Pre normálnu výmenu plynov v pľúcach by mal byť takýto pomer alebo blízky tomuto pomeru vo väčšine alveolárnych jednotiek. Keďže alveolárna ventilácia nie je rovnaká vo všetkých oblastiach pľúc ani za fyziologických podmienok, nemôže byť ani distribúcia perfúzie vo všetkých oblastiach pľúc rovnaká (napr. vplyvom gravitácie sú horné pľúcne polia perfundované menej ako polia stredné a dolné).

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 skrat medzi aortou a a. pulmonalis (otvorený ductus Botalli) dostáva znova do pravej komory bez toho, aby prešla systémovou cirkuláciou, čo zvyšuje minútový objem pravej komory a aj intenzitu prietoku krvi cez pľúcne kapiláry.
- b) **Zlyhávanie pravého srdca** 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. zvýšením tlaku v ľavej predsieni pri mitrálnej stenóze a pri zlyhávaní 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.

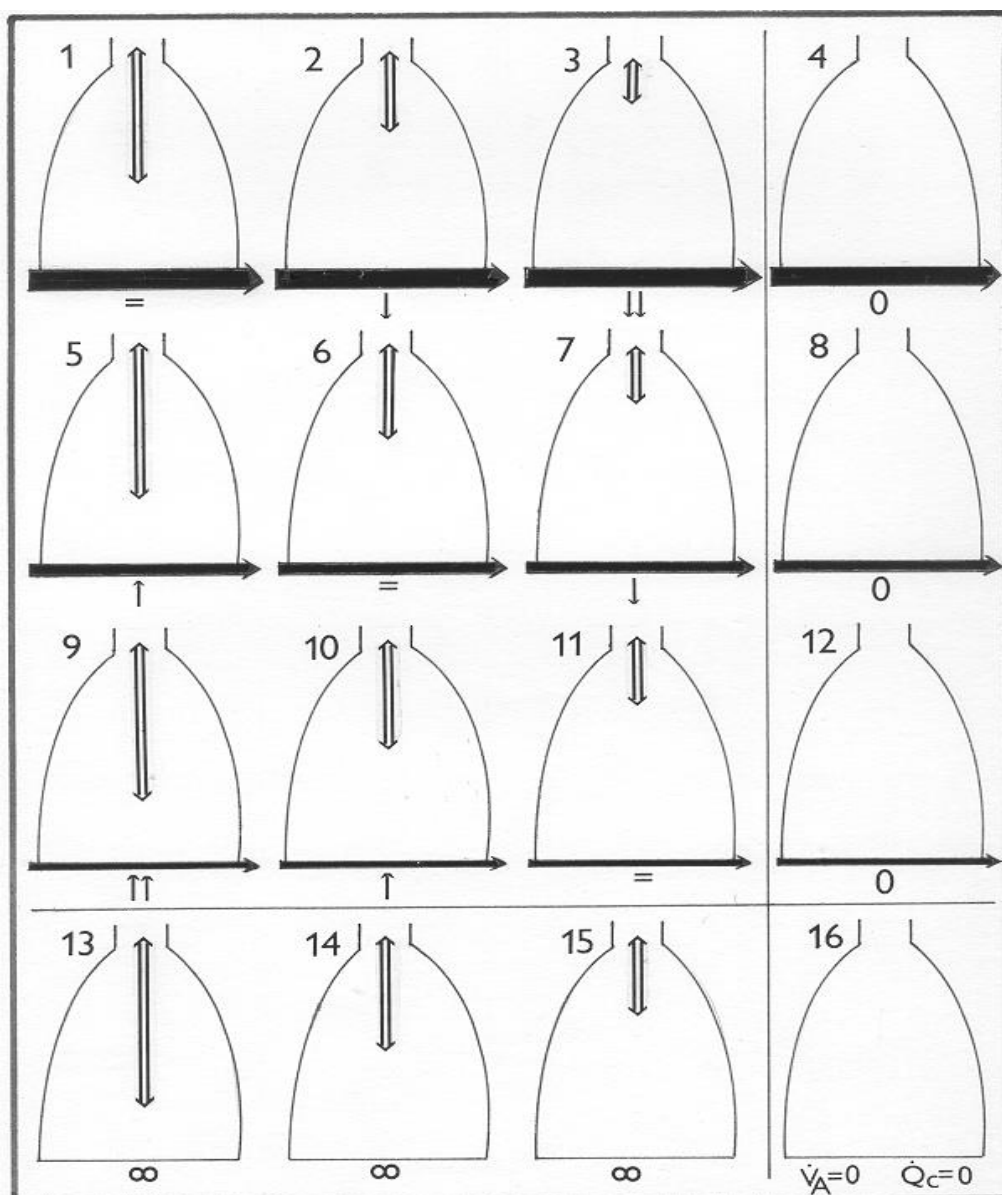
Pomer ventilácia-perfúzia a jeho poruchy

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? Uvažujme o situácii, 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 nedostali do kontaktu. Uvedený príklad nevychádza z reálnej medicínskej praxe, má však ukázať, aký je dôležitý ventilačno-perfúzny pomer na úrovni jednotlivých alveolárnych jednotiek.

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 musí prispôbiť zmenenej ventilácii danej alveolárnej jednotky. Toto prispôsobenie sa deje hlavne vazokonstrikciou alebo vasodilatáciou na úrovni pľúcnych arteriol. Takto sa zachováva efektívnosť výmeny dýchacích plynov v pľúcach pri zmene 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 neoxxygenovaná 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.

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. O týchto chorobách, ich patofyziológii získa čitateľ informácie v príslušných kapitolách tohto učebného textu.



Hlavné typy ventilačno-perfúzných pomerov za fyziologických a patologických podmienok

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 \uparrow označuje zvýšenie pomeru V/Q , symbol pod schémou \downarrow označuje zníženie V/Q

23. HYPOXIE

Úvod

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 nedostatočného prístupu kyslíka do tkanív, procesom glykolýzy. 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 anaeróbný 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 (P_{aO_2}) alebo nízkej saturácie hemoglobínu kyslíkom (SaO_2) v arteriálnej krvi. Klinicky závažnú hypoxémiu predstavuje pokles P_{aO_2} pod 8 kPa alebo 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 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** 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

PaO_2 závisí od alveolárnej ventilácie a difúzie 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 $\text{PaO}_2 = 14 \text{ kPa}$). Pre zlepšenie dodávky kyslíka do tkanív nie je vždy vhodné zvyšovanie koncentrácie hemoglobínu, pretože zníženie 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. Perfúzný 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 najmä rýchlosť dodávky kyslíka do kapiláry a afinita hemoglobínu ku kyslíku. 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).

Z **porúch ventilačno-perfúzných pomerov** sú pre vznik hypoxémie najdôležitejšie oblasti pľúc s nízkym ventilačno-perfúznym pomerom a oblasti s pravo-ľavými pľúcnymi skratmi.

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 toxickéj 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 alkalóze a hypotermii, kedy je disociačná krivka posunutá doľava. Pri akútne vzniknutej hypoextrakčnej hypoxii je kompenzácia možná iba zvýšením minútového vývrhového objemu krvi. Pri chronickej poruche sa na kompenzáciu 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 krčové stavy. Celkove zvýšená spotreba O₂ v tkanivách je pri tyreotoxikóze.

Histotoxická hypoxia

Otrava tkanivového metabolizmu znižuje až ruší tvorbu ATP a množstvo kyslíka v tkanivách sa 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, arytmiu a kómu. Centrálna cyanóza je nespoľahlivý indikátor tkanivovej hypoxie. Zisťujeme ju, keď koncentrácia redukovaného hemoglobínu v kapilárnej krvi je 50 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. Pokles intracelulárneho pH z akumulácie laktátu inhibuje aktivitu enzýmov. Výsledkom všetkých uvedených porúch je potlačenie funkcie buniek a pri ireverzibilnom poškodení dôjde k nekróze bunky. Uvoľnené enzýmy sa používajú ako indikátory nekrózy. Ischemické poškodenie tkaniva je sprevádzané intenzívnou bolesťou ako je napr. angina pectoris, claudicatio intermitens alebo bolesť brucha pri mezenteriálnom 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. Neadekvátna dodávka O₂ do organizmu je najdôležitejší **faktor limitujúci fyzickú aktivitu**.

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.

24. RESPIRAČNÁ INSUFICIENCIA

Úvod

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.

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). Disociačná krivka obsahu CO_2 v krvi závisí od $PaCO_2$, avšak jej priebeh je úplne iný ako v prípade kyslíka (prednáška).

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 CO_2 , za iných stavov už poruchou výmeny oboch plynov.

$PaCO_2$ je nutné považovať za funkciu ventilácie všetkých častí pľúc (celková ventilácia), bez nutnosti brať v úvahu lokálne nerovnomernosti v distribúcii ventilácie a perfúzie.

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 zapadnutí zubnej protézy do hypofaryngu alebo vdýchnutí extrahovaného zuba. Pri **chronickej RI**, pri ktorej je pacient stabilizovaný z hľadiska acidobázickej rovnováhy, môže 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 PaO_2 pod 8,0 kPa, pričom $PaCO_2$ je v norme (5,0 – 6,6 kPa)** alebo môže byť znížený pod 5,0 kPa (hypokapnia). Hodnota PaO_2 8,0 kPa predstavuje bod na disociačnej krivke hemoglobínu keď sa saturácia arteriálnej krvi rýchlo znižuje pri každom ďalšom malom poklese PaO_2 . Do tohto bodu sa pri relatívne veľkom znížení PaO_2 saturácia znížila len minimálne (pokles PaO_2 z normálnej hodnoty 13 kPa na 8 kPa predstavuje pokles

SaO₂ z 97 na 89%; pokles z 8 na 5,3 kPa vedie k poklesu SaO₂ z 89 na 75 %).

Hyperkapnická RI

U pacienta súčasne zistíme **okrem závažnej hypoxémie (PaO₂ < 8,0 kPa) aj hyperkapniu (PaCO₂ > 6,7 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. Častými príčinami je chronická obštrukčná choroba pľúc.
- Ďalej sú to **ochorenia pľúcneho parenchýmu**, ktoré spôsobujú zníženú poddajnosť parenchýmu 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.

Znížený ventilačno-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 CO₂ v alveolárnom vzduchu danej časti pľúc. Z tohto kompartmentu odteká krv, ktorá je hypoxemická a hyperkapnická. 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. Zvýšené ventilačné úsilie dokáže vykompenzovať hyperkapniu ale nie hypoxémiu.

Venózna prímes

V priebehu ochorení pľúc môže dôjsť k úplnému zastaveniu ventilácie niektorých oblastí, pričom ich perfúzia pretrváva. Častým príkladom je edém pľúc. 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. Podobne ako pri $\downarrow V/Q$ môže zvýšené ventilačné úsilie vykompenzovať hyperkapniu ale nie hypoxémiu.

B. Extrapulmonálne poruchy respiračného systému

Pri týchto poruchách dochádza k hypoventilácii všetkých oblastí pľúc a nemôže dôjsť ku kompenzačnému zvýšeniu ventilačného úsilia. Častými patomechanizmami RI sú:

- **Útlm respiračného centra** v predĺženej mieche liekmi.
- **Porušenie motoneurónov alebo eferentných nervov** pre respiračné svaly.
- Vplyvom **nervosvalových ochorení** alebo **únavy dýchacích svalov** sa oslabí „svalová pumpa“ ventilačného úsilia.

- **Deformity hrudníka a trauma** 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

Vysvetlenie dynamiky rozvoja intrapulmonálnych príčin RI spočíva v **rozdielnom priebehu disociačnej krivky krvi pre kyslík a pre CO₂**. Krv je skoro úplne nasýtená kyslíkom (98%) už pri normálnej hodnote PaO₂ 13 kPa. Krv odtekajúca z hypoventilovaných oblastí je však významne desaturovaná (SaO₂ okolo 83-85%). V alveolových oblastiach s vysokým PO₂ (dôsledok ventilačnej kompenzácie) sa saturácia hemoglobínu nemôže ďalej zvyšovať. 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 CO₂ 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).

Symptómy RI

Symptómy a znaky, 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 (kapitola 23) pre objektívne zistenie RI musíme merať parciálne tlaky kyslíka a CO₂ v arteriálnej krvi.

Symptómy hypoxémie

- **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 hyperkapnie

- 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 **CO₂ narkóze**. Úzkosť progreduje do delíria a strate vedomia.

25. OBRANNÉ A OCHRANNÉ MECHANIZMY DÝCHACÍCH CIEST A PLÚC

Úvod

Ako bolo uvedené v predchádzajúcej kapitole o znečistení ovzdušia je zrejmé, že dýchací systém musí disponovať **obrannými a ochrannými mechanizmami**, ktoré sa podieľajú na udržiavaní homeostázy tak, aby aj napriek svojej nepretržitej expozícii faktorom vonkajšieho prostredia nedochádzalo k jeho poškodeniu. Okrem **faktorov ovzdušia** je dýchací systém ohrozený **aspiráciou cudzích telies a tekutín** (môže ísť o zložky potravy pri narušenej koordinácii prehĺtania a dýchania), u detí často orieškov, drobných hračiek a v neposlednom rade je **dýchací systém ohrozený aspiráciou kyseliny** u subjektov s vysokým proximálnym gastroezofágovým refluxom. Z uvedeného vyplýva, že dýchací systém musí disponovať systémom senzorov – nervových vlákien, ktoré detegujú príslušnú noxu a aktivujú obranné a ochranné mechanizmy.

Nervové zakončenia trojklaného nervu a vág, ktoré aferentne inervujú horné a dolné DC sú prispôbené na detekciu uvedených potenciálne škodlivých faktorov. Keďže ide o potenciálne ohrozenie, označujú sa takéto nervové zakončenia nociceptory – aj keď nejde primárne o percepciu „bolestivých podnetov“. Nervové zakončenia v dýchacích cestách sú citlivé na

- chemické látky – špecifické postavenie majú vlákna citlivé na kyselinu)
- zmeny teploty vdychovaného vzduchu (termosenzitívne zakončenia)
- mechanické podnety ako cudzie telesá (mechanosenzitívne vlákna)
- a polymodálne nociceptory ktoré môžu byť aktivované všetkými z uvedených

Aktiváciou uvedených vlákien dochádza k aktivácii obranných a ochranných mechanizmov.

Mechanizmy, ktoré sa podieľajú na udržiavaní homeostázy dýchacieho systému možno rozdeliť na **ochranné a obranné a ďalej na reflexné a nereflexné**.

Ochranné mechanizmy sú také, ktoré zabraňujú vnuknutiu potenciálne škodlivých faktorov - nox do DC (napríklad apnoe, filtrácia korpuskulárnych nečistôt v nose). Úlohou **obranných reflexov** je zabezpečiť odstránenie noxy, ktorá už do DC prenikla, prípadne vznikla in situ (hlen, tkanivový detritus) a to je kašeľ, kýchanie, či mukociliárny transport. **Obranné o ochranné mechanizmy navzájom spolupracujú tak, že sa ich efektívnosť zvyšuje.**

Reflexné mechanizmy sú realizované prostredníctvom **polysynaptických reflexných oblúkov** a ich hlavnou **výhodou je ich okamžitá reakcia v prípade expozície potenciálne škodlivým faktorom**. Nereflexné mechanizmy (mukociliárny transport, tekutina na povrchu dýchacích ciest atd.) sú v DC prítomné neustále a podieľajú sa na ich permanentnej ochrane.

Reflexné mechanizmy

Zmeny dychového vzoru

Sú reflexnou odpoveďou navodenou aktiváciou chemosenzorov trigeminálneho systému v horných DC **chemickými dráždidlami** (cigaretový dym, amoniak, xylol, aromatické prchavé látky). Pri expozícii týmito látkami sa aktivujú chemoreceptory a navodia vznik **rýchleho, plytkého dýchania**. Úlohou zmeny dychového vzoru je zväčšiť ventiláciu tzv. mŕtveho priestoru – teda dychový objem je malý a frekvencia dýchania vysoká, pričom sa len minimum vzduchu so škodlivinou dostáva do aleveolárneho priestoru. Limitom tejto

ochrannej reakcie je možnosť zabezpečiť oxygenáciu, pri relatívne dostatočnej ventilácii (odstraňovaní CO₂).

Apnoický reflex

Kratschmerov apnoický reflex je typickým ochranným reflexom DC. Jeho funkciou je zabrániť vdýchnutiu potenciálne škodlivej noxy do dolných DC a pľúc. Vzniká v dôsledku aktivácie termosenzorov, mechanosenzorov a chemosenzorov inervujúcich nosovú sliznicu. Ak reakcia vzniká v dôsledku aplikácie chladového podnetu – ponorenie tváre do chladnej vody – hovoríme o ponáracom reflexe. Aferentnú informáciu vedie n. trigeminus do nc. spinalis n. trigemini (senzitívneho jadra). Odpoveďou na takúto stimuláciu je apnoe - zastavenie dýchania vo fáze výdychu s relaxáciou inspiračných svalov. Ak stimul nie je dostatočne silný, nedôjde k úplnému apnoe, len ku čiastočnej supresii dýchania, čo sa prejaví redukciou frekvencie dýchania a zoslabením intenzity dýchacích pohybov. Súčasťou reflexnej odpovede je aj bronchokonstrikcia, a reakcie KVS s hypertenziou, bradykardiou a periférnou vazokonstrikciou s redistribúciou cirkulujúcej krvi.

Kýchanie

Je obranný reflex DC. Je charakterizovaný **prudkým expiračným úsilím**, ktoré predchádza jedno, alebo niekoľko inspií, pričom pri kýchaní sa nadychujeme prednostne cez ústa tak, aby nedošlo k vdýchnutiu noxy, ktorá sa v tomto prípade nachádza na sliznici nosa. Receptormi reflexu sú nervové zakončenia vlákien I. a II. vetvy trigeminu lokalizované predovšetkým v septe a hornej a strednej nosovej mušli. Podnetom pre vyvolanie kýchania sú **chemické látky** (parfémy, chemikálie, zápalové mediátory), a **mechanické podnety** (nahromadenie hlienu).

Mechanizmus kýchania začína jedným, alebo niekoľkými inspiáciami (**inspiračná fáza reflexu**). Na expiračnom úsilí sa podieľajú lumbálne, interkostálne a abdominálne svaly. Následne dochádza k aktivácii expiračných svalov, avšak oproti uzatvorenej hlasivkovej štrbine, čím dochádza k zvýšeniu vnútrohrudného tlaku (**kompresívna fáza**). Po uvoľnení glottickej a hltanovej konstriktie, dochádza k úniku vzduchu z pľúc (**expulzívna fáza**) ktorý prechádza von predovšetkým cez nos aby odstránil iritant, ktorý vyvolal reflex kýchania. Hnacou silou expiračného nárazu je vysoký vnútrohrudný tlak, ktorý vzniká na podklade uzatvorenia hlasivkovej štrbiny po výdatnom nádychu.

Sniffing

Je považovaný za semireflexný dej a mnohí jedinci ho vykonávajú či už vedome, alebo podvedome pri prítomnosti hlienu v nosových prieduchoch – posmrkávajú – vťahujú vzduch do seba nosom v krátkych pulzoch, aby zbavili nosové prieduchy hlienu. Na základe poznatkov z fyziológie je známe, že sniffing je charakterizovaný niekoľkými rýchlymi a silnými inspiáciami, ktoré sú súčasťou procesu identifikácie čuchových podnetov u cicavcov. Pri sniffingu krídla nosa menia svoju polohu a vzduch, ktorý normálne prúdi cez stredný nosových prieduch sa dostáva do horného prieduchu, až k stropu nosovej dutiny, kde sa nachádzajú senzorické olfaktorické bunky. Sniffing však aj napomáha čisteniu horných DC od rôznych iritantov a nahromadených sekrétov. Silným inspiračným prúdom sa dostávajú do faryngu, odkiaľ môžu byť prehĺtnuté, alebo vykašľané, teda ho môžeme považovať za obranný mechanizmus.

Expiračný reflex

Bol objavený na pracovisku Ústavu patologickej fyziológie JLF UK v Martine prof. Jurajom

Korpášom (1972), ktorý počas niekoľkých rokov experimentov na anestézovaných mačkách zistil, že pri podráždení aferentných nervových zakončení v laryngu na mediálnom okraji hlasiviek zareaguje zviera expiračným (akoby kašľovým) nárazom, ktorý nie je predchádzaný prípravným inšpirom. Tento reflex bol nazvaný **expiračným reflexom**.

Funkciou reflexu je **prevencia vdýchnutia cudzích telies a tekutín**, ktoré sa dostali do laryngu a mechanicky podráždili oblasť hlasivkovej štrbiny. Ak by súčasťou reflexného deja bolo inšpirium, tento materiál by bol vdýchnutý do dolných DC. Expiračný reflex pozostáva z rýchleho expiračného úsilia, ktoré nie je predchádzané inšpirom, po tejto fáze môže nasledovať apnoe, alebo kašeľ. Expiračný reflex je prítomný aj u človeka.

Kašľový reflex

Je najdôležitejší obranný reflex DC a pľúc. Vzniká ako reflexná odpoveď na mechanické alebo chemické podráždenie aferentných nervových zakončení v DC. Kašeľ je exkluzívne vágový reflex. U ľudí je možné identifikovať **dva typy kašľa** vzhľadom k mechanizmu vzniku reflexnej odpovede. Prvým typom je kašeľ na mechanický podnet a kyselinu – tento vzniká ak dôsledok aktivácie tenkých **myelinizovaných Ad vlákien z nodálnych ganglií** blúdivého nervu a fylogeneticky vznikol ako obranný mechanizmus slúžiaci na vypudenie cudzích telies, hlienu, a zabránenie prieniku kyslého žalúdočného obsahu do DC. Niektorí odborníci ho považujú za tzv. **fyziológický kašeľ**.

Druhým typom kašľa je kašeľ vyvolaný predovšetkým aktiváciou tenkých **nemyelinizovaných C vlákien pochádzajúcich z jugulárnych ganglií** blúdivého nervu. K ich aktivácii dochádza napríklad po vniknutí rôznych chemických iritantov z ovzdušia, prípadne ako dôsledok pôsobenia zápalových mediátorov pri zápale v DC. Niektorí autori ho nazývajú aj **patologický kašeľ** pre jeho spojitosť s ochoreniami DC a pľúc a expozíciou škodlivým faktorom. Oba typy kašľa sú potrebné pre zachovanie homeostázy dýchacieho systému.

mechanické tusigénne podnety		chemické tusigénne podnety	
nahromadenie hlienu	z dôvodu	prítomnosť zápalových mediátorov	
hypersekrécie/ alebo mukociliárneho transportu	oslabenia		
prítomnosť tkanivového detritu		expozícia	dráždivým látkam, plynom, aerosólom, kyseliny
prítomnosť cudzieho telesa		zmeny osmotickej aktivity	povrchovej tekutiny (takto pôsobí aj chlad)
v experimente – opakované zasúvanie tenkého nylonového vlákna		v experimente – inhalácia definovaných koncentrácií tusigénnych látok (kyselina citrónová, kapsaicín)	

Kašeľ je možné vyvolať aj voluntárne – pacient zakašle na požiadanie – a v tomto prípade je iniciovaný aktiváciou mozgovej kôry. Hoci neurogenéza kašľa ako reflexu prebieha na úrovni mozgového kmeňa, kašeľ je modulovaný aj prostredníctvom nadradených suprapontálnych mechanizmov, a tiež aj z mozgovej kôry. **Zložky reflexného oblúka kašľa sú:** aferentné nervové zakončenia v sliznici DC a pľúcach, aferentné dráhy, ktoré prebiehajú cestou n. vágus

a jeho vetiev, centrum pre neurogenézu a reguláciu kašľa v CNS, eferentné dráhy, ktoré prebiehajú smerom od centra ku efektorovým štruktúram, efektory – priečne pruhované svaly hrudníka, laryngu, hladké svaly priedušiek, žliazky.

Kašľový reflex prebieha v niekoľkých fázach

Inspiračná fáza je charakterizovaná hlbokým inspirom. Počas tejto fázy dochádza ku vdýchnutiu takého objemu vzduchu, že sa pľúca naplnia až do úrovne celkovej pľúcnej kapacity. Veľký objem vzduchu, ktorý sa dostal do pľúc zabezpečuje lepšiu mechanickú výkonnosť pre expiračné svaly a je predpokladom pre vytvorenie optimálneho tlaku počas kompresívnej fázy. Hlboké inspirovanie vedie ku rozšíreniu lúmenu DC a tým sa optimalizuje strhávaci efekt iritantov počas fázy expulzie.

Kompresívna fáza začína aktiváciou svalov laryngu s následným uzatvorením hlasivkovej štrbiny. Súčasne s týmto dejom dochádza ku kontrakcii expiračných svalov hrudníka a brušnej steny. Výsledkom je zvýšenie tlaku v hrudnej dutine až na + 4,0 kpa.

Expulzívna fáza

začína náhlým otvorením hlasivkovej štrbiny aktiváciou adduktorov laryngu. Vysoký transpulmonálny tlak vedie ku forsírovanému vydýchnutiu veľkého objemu vzduchu rýchlym prietokom. Expulzívna fáza kašľa u ľudí sa môže skladať z niekoľkých sukcesívnych fáz, počas ktorých sa postupne vydýchne objem vzduchu vdýchnutý počas iniciálnej fázy kašľa.

Oslabenie a zosilnenie obranných reflexov

Prítomnosť obranných reflexov je dôležitou súčasťou komplexnej obrany dýchacích ciest, avšak svoju fyziologickú úlohu si plnia len vtedy **keď je ich intenzita regulovaná**. Enormné zosilnenie, ani zoslabenie nezabezpečuje dostatočnú obranu a ochranu DC. Ako príklad nám môže slúžiť najdôležitejší obranný reflex – **kašeľ**. K jeho enormnému zosilneniu dochádza pri zápaloch sliznice dýchacích ciest a pľúc, pri zvýšení epitelovej permeability, či už na podklade získanej, alebo vrodenej poruchy tight junctions, pri zvýšení hustoty nervových zakončení na jednotku plochy sliznice, pri zvýšení citlivosti nervových zakončení alebo pri zvýšení aktivity centier podieľajúcich sa na neurogenéze kašľa v CNS. Extrémne zosilnenie kašľa, opakované kašľanie počas dňa či noci má negatívne dôsledky na dýchací systém a organizmus ako celok.

K extrémnemu zoslabeniu kašľového reflexu dochádza v prípade, ak je ktorákoľvek časť reflexného oblúka poškodená patologickým procesom. Vtedy je obrana DC nedostatočná, pacientovi hrozí **aspirácia žalúdočného obsahu** (refluxátu) s rozvojom aspiračnej pneumónie, ktorá je veľmi častou príčinou mortality u pacientov s poruchami vedomia, alebo pacientov po náhlej cievnej mozgovej príhode. Ďalej sú pacienti ohrození **stagnáciou hlienu v DC, pomnožením mikroorganizmov a vzniku infekcií** pri narušení mikrobiómu. Tiež pri obliterácii malých DC hlienom dochádza k **narušeniu ventilačno-perfúzných pomerov a rozvoju respiračného zlyhávania**.

Extrémne zosilnenie kašľa	Extrémne zoslabenie kašľa
Príčiny zvýšenie epitelovej permeability poškodenie tight junctions zápaly sliznice dýchacích ciest, zápaly pľúc zvýšenie hustoty nervových zakončení na jednotku plochy (vplyv neurotrofických faktorov) zvýšenie citlivosti nervových zakončení (hypersenzitivita DC) zvýšenie aktivity centier podieľajúcich sa na neurogenéze kašľa v CNS (pertusis toxín)	Príčiny poškodenie nervových zakončení v DC (silní fajčiari) poškodenie aferentných nervov (diabetická neuropatia) poškodenie CNS (bezvedomie, stavy po CMP) poškodenie eferentných dráh (myasthenia gravis, parézy motorických nervov) poškodenie efektorov (svalové dystrofie, Parkinsonizmus, neuromuskulárne poruchy)
Dôsledky poruchy spánku, kašľová synkopa, fraktúry rebier vnútorný pneumotorax, poruchy príjmu potravy nauzea/zvracanie, vyprovokovanie bronchospazmu gastroezofágový reflux, znížená kvalita života	Dôsledky stagnácia hlienu v DC/infekcie obliterácia malých DC s narušením V/Q pomerov rozvoj respiračného zlyhávania aspirácia refluxátu/ aspiračná pneumónia

Tekutina na povrchu dýchacích ciest

Respiračné sliznice až po úroveň alveol sú pokryté bilaminárnou vrstvou tekutiny. Táto dvojvrstva (tvorená povrchovou tekutinou a hlienom) predstavuje jednak bariéru medzi atmosferickým vzduchom a sliznicou a jednak plní imunitné funkcie. Povrchová tekutina obsahuje imunoglobulíny triedy IgA a IgG produkované „sliznici asociovanými“ plazmatickými bunkami, ktoré sa nachádzajú priamo v sliznici v blízkosti submukózných žliaz. Uvedené imunoglobulíny pôsobia na povrchu sliznice, kde **zabraňujú adhézii a prieniku mikroorganizmov**. Niektoré **priamo rozrušujú mikrobiálne bunkové steny** a biologické membrány, iné **sekvestrujú potenciálne substráty pre rast a rozmnožovanie mikroorganizmov** alebo pôsobia ako „**pasce**“ tým, že stimulujú adhéziu mikroorganizmov práve v miestach s lokálne vysokou koncentráciou iných antimikrobiálnych látok, čím mikroorganizmus nepriamo znevýhodňujú.

Ďalšou látkou účinnou v obrane periférnych oblastí dýchacích ciest plní surfaktant, ktorý okrem toho, že znižuje povrchové napätie alveol má pozitívny účinok na priebeh imunitných reakcií - napríklad napomáha fagocytóze a po internalizácii do makrofágov zvyšuje ich schopnosť zápalového vzplanutia a produkcie kyslíkových radikálov.

Mukociliárny transport

Bilaminárna vrstva tekutiny spolu so systémom cílií, ktoré sú v nej zanorené sa aktívne podieľa na odstraňovaní hlienu z DC od úrovne terminálnych bronchiolov. Pre jej správnu funkciu je potrebné, aby cylindrický riasinkový epitel na povrchu dýchacích ciest bol intaktný so zachovalou schopnosťou cílií sa pohybovať, a druhou determinantou správnej funkcie mukociliárneho transportu (MCT) je správne zloženie (biofyzikálne vlastností a biochemické zloženie) hlienu.

Hlienová pokrývka sliznice DC plní nasledovné funkcie: mechanickú bariéru medzi vzduchom a patogénmi v ňom prítomnými, umožňuje „priľnutie“ týchto častíc na povrch sliznice, v prípade chemických látok dochádza na povrchu sliznice k ich zriedeniu a tým aj zníženiu ich toxicity, poskytuje optimálne prostredie pre riasinky respiračného epitelu, prispieva k zohrievaniu a zvlhčovaniu vdychovaného vzduchu, látky prítomné v hlienovej vrstve pôsobia proti baktériám a podporujú imunitu.

Hlien pochádza z pohárikových buniek, sero-mucinózných a serózných žliazok a transudátu krvnej plazmy. O jeho pôvode svedčia jednak prítomné markery žliazkovej aktivity (**laktoferín, laktoglobulín**) ako aj markery svedčiace pre transudáciu krvnej plazmy (**albumín a iné nízko molekulové globulíny**). Dve vrstvy hlienu – jedna redšia – tzv. sol fáza obklopuje riasinky epitelových buniek, ktoré sa v nej pohybujú kmitavým pohybom. Druhá, hustejšia, tzv. gel fáza je uložená na jej povrchu. Zakončenia riasiniek sa počas svojho pohybu dynamicky zanášajú do gélovej vrstvy, a tým posúvajú hlien vždy orálnym smerom.

Funkcia hlienu a MCT je dôležitá, pretože plní funkciu nielen mechanického eskalátora odstraňujúceho noxické stimuly, ale sa aj aktívne podieľa na inaktivácii, či neutralizácii potenciálne noxických stimulov prítomnosťou makrofágov, bazofilov a žírnych buniek, leukocytov, eozinofilov, obsahom lyzozýmu, laktoferínu a ďalších látok s imunomodulačným a antibakteriálnym účinkom.

K zníženiu efektivity MCT dochádza **pri poškodení riasiniek a ich zníženej pohyblivosti**. Môže ísť o vrodené poruchy – **Cartagenerov syndróm (syndróm ciliárnej dyskinézy)**, kedy dochádza k mutácii génu kódujúceho syntézu tubulínu (bielkoviny, ktorá tvorí štruktúru cílií). Riasinkový epitel môže byť deštruovaný aj u fajčiarov, kde je nahradený metaplasticky zmeneným dlaždicovým epitelom, ktorý riasinky nemá, a preto ostrovčeky metaplázie v dýchacích cestách limitujú MCT. Inhibícia kmitania riasiniek môže byť prechodná, vyvolaná vplyvom **rôznych liečiv (blokátory beta adrenergických receptorov, liečivá s atropínovým účinkom, anestézia (halotan), intubácie, bronchoskopie a podobne. Inhalácia škodlivín** prítomných vo vzduchu tiež inhibuje kmitanie riasiniek, rovnako aj **fajčenie**.

MCT je menej efektívny aj v prípade, že sa tvorí **nadmerné množstvo viskózneho hlienu** (cystická fibróza, astmatický záchvat, akútne zápaly DC), tiež pri dehydratácii, ale aj hyperhydratácii pacienta, kedy sa narastá hrúbka vrstvy sol a cílie „nedosiahnu“ k povrchovej vrstve, a tak len neefektívne kmitajú bez posúvania hlienu orálnym smerom. Chronické zápaly – napríklad chronická bronchitída zase vedú k remodelácii steny dýchacích ciest a hypertrofii žliazok aj pohárikových buniek, z čoho následne vyplýva nadmerná produkcia hlienu so zmenenými viskoelastickými vlastnosťami.

Dôsledkom zníženej efektivity MCT je zvýšená zraniteľnosť sliznice pre vznik primoinfekcie alebo sekundárnej infekcie baktériami po vírusovej primoinfekcii.

Systém proteáz a antiproteáz v dýchacích cestách

V pľúcach zdravého človeka zohráva dôležitú obrannú funkciu systém proteáz a antiproteáz. Proteázy sú produkované imunokompetentnými bunkami hlavne neutrofilnými leukocytmi, ktoré sa v pľúcach nachádzajú v kapilárach. Proteázy sú enzýmy, ktoré majú antibakteriálne pôsobenie avšak v prípade ich zvýšenej produkcie môžu byť nebezpečné pre vlastné tkanivo dýchacích ciest a pľúc. Aj z tohto dôvodu je dôležité, aby bola aktivita proteáz regulovaná. Zdrojom proteáz sú polymorfonukleárne leukocyty (neutrofily), ktoré produkujú v prípade aktivácie nasledovné proteázy: **elastáza, kolagenáza, katepsín G, proteáza B, matrixové metaloproteinázy** a mnohé ďalšie. Všetky uvedené proteázy majú v nadbytku tendenciu poškodzovať medzibunkovú matrix v dýchacích cestách a pľúcach.

Proti systému proteáz pôsobia ich prirodzené antagonizmy – antiproteázy, ktoré sa na molekuly proteáz naviažu chemickou väzbou a tak ich inaktivujú. Najznámejšie antiproteázy sú **α 1-antitrypsín, antichymotrypsín a antileukoproteáza**.

Rovnováha medzi proteázami a antiproteázami sa môže narušiť tak, že sa zvýši produkcia proteáz (chronický zápal, nekontrolovaná hyperkinetická forma SIRS), zníži sa množstvo, alebo efektivita antiproteáz, či už z dôvodu vrodených (vrodená deficiencia α 1-antitrypsínu), alebo získaných deficiencií antiproteáz a napokon kombinácie uvedených možností. Napríklad fajčenie spôsobuje aktiváciu imunokompetentných buniek v DC a pľúcach so zvýšením produkcie proteáz, pričom súčasne u fajčiarov dochádza k oxidácii molekuly α 1-antitrypsínu, čím sa jeho efektivita neutralizovať elastázu výrazne znižuje. Dôsledkom takýchto procesov je prevaha na strane proteázového systému s postupnou deštrukciou extracelulárnej matrix – napríklad deštrukcie alveolárnych sept a vzniku emfyzému.

Dôležitou antiproteázou v dýchacom systéme je aj **neutrálna endopeptidáza NEP**, ktorá rozkladá neuropeptidy – proinflamačné látky uvoľnené z aferentných nervových zakončení pri tzv. neurogénom zápale.

Lokálny imunitný systém

Sliznice respiračného systému disponujú celulárnymi ako aj humorálnymi faktormi prirodzenej i získanej imunity, ktorá sa podieľa na komplexnej obrane dýchacích ciest voči potenciálne patogénnym faktorom spravidla antigénnej povahy. Z celulárnej imunity je možné spomenúť systém **alveolových makrofágov**, ktoré sú lokalizované v alveolových septách a sú pripravené fagocytózou eliminovať noxy, ktoré preniknú až do terminálnych častí dýchacích ciest (cigaretový dym, dym z vykurovania pevnými palivami v domácnosti). Podobne sú súčasťou lokálneho imunitného systému **polymorfonukleárne leukocyty** (v kapilárach i sliznici dýchacích ciest). Obe bunkové línie sa podieľajú na produkcii proteáz a kyslíkových radikálov, ktoré sa podieľajú priamo na zneškodnení mikroorganizmov.

Z humorálnych faktorov je možné spomenúť jednak **nešpecifické antimikrobiálne pôsobiace látky** ako lyzozým, laktoferín, opsoníny a zložky komplementu v povrchovej vrstve bilaminárnej tekutiny. Zástupcami **špecifickej humorálnej imunitnej odpovede sú protilátky**, ktoré sú tiež súčasťou povrchovej tekutiny.

Dôležitú úlohu v imunitnej odpovedi respiračných slizníc majú **epitelové bunky, a dendritické bunky**, ktoré rozpoznávajú PAMP (pathogen associated molecular patterns – antigénne determinany mikroorganizmov) prostredníctvom pattern recognition receptorov (PRR) a následne podľa typu noxy aktivujú príslušné bunkové a humorálne línie v obrane proti vírusom, mikroorganizmom, či alergénom, ktoré sú odlišné.

Systém oxidantov a anitioxidantov v dýchacích cestách

Existujú patologické procesy, ktoré sú vyvolané negatívnym **pôsobením vysoko reaktívnych molekúl s nespáreným elektrónom – radikálov**. V dýchacom systéme je prirodzene vysoká dostupnosť kyslíka O_2 a aj priebeh biochemických reakcií vedúci k tvorbe predovšetkým voľných kyslíkových radikálov. Tieto molekuly majú tendenciu poškodzovať makromolekuly v dýchacích cestách a považujú sa za zodpovedné pri vzniku poškodenia pľúc v dôsledku

- expozície vzdušným znečisteninám (oxidy síry, oxidy dusíka, ozón),
- zápalového vzplanutia imunitných buniek, ktoré využívajú radikály na deštrukciu mikroorganizmov.

Pôsobenie radikálov sa uplatňuje pri všetkých zápaloch DC, pri ARDS, prejavoch toxicity kyslíka (kyslíková liečba), idiopatickej pľúcnej fibróze, CHOCHP, reaktívnych dysfunkciách DC vyvolaných expozíciou znečistenému vzduchu. V DC prirodzene operujú antioxidačné systémy, ktoré je možné rozdeliť na antioxidanty s vysokou molekulovou hmotnosťou a nízkou molekulovou hmotnosťou. Ich účinky sa navzájom potencujú a tak zabezpečujú dostatočnú ochranu tkaniva voči oxidačnému pôsobeniu.

Antioxidačné systémy s vysokou molekulovou hmotnosťou	Antioxidačné systémy s nízkou molekulovou hmotnosťou
superoxid dismutáza	kyselina močová
glutathion peroxidáza/reduktáza	glutathion
peroxidáza	kyselina askorbová (vit C)
kataláza	tokoferoly (vit E)
albumin	koenzým Q
transferin	flavonoidy
ceruloplazmin	

K narušeniu dynamickej rovnováhy v tomto systéme a poškodeniu dýchacích ciest dochádza pri zvýšení produkcie reaktívnych foriem, zníženej výkonnosti antiioxidačných systémov, kombinácii oboch uvedených

Preto je potrebné, pri každom zápalovej ochorení dýchacieho systému (akútnom, i chronickom) potrebné zabezpečiť suplementáciu vitamínov a stopových prvkov ako je meď, či zinok, ktoré sú potrebné pre správnu funkciu antioxidačne pôsobiacich systémov. Pri dodržiavaní pravidiel zdravej výživy nie je nutné uvažovať o deficite bežne v potrave dostupných antioxidantov. Avšak pacienti s dlhotrvajúcim chronickým ochorením, poruchami výživy, SIRS a dlhodobým stresom (vyčerpanie rezerv) môžu mať subklinickú formu hypovitaminózy, ktorá sa môže prejaviť nerovnováhou oxidačného a antioxidačného obranného systému dýchacích ciest.

26. PORUCHY FUNKCIE OBLIČIEK

Úvod

Stále zloženie vnútorného prostredia je nevyhnutné pre zachovanie života. Pri každodennom prívode živín a tekutín je preto potrebné, aby bolo zabezpečené aj adekvátne vylučovanie látok, resp. metabolitov. Na tomto sa podieľajú koža, pľúca, črevo, najvýznamnejšiu úlohu majú obličky. Obličky zabezpečujú pre organizmus tri základné funkcie:

1. Slúžia na vylučovanie vody a vo vode rozpustných látok telu vlastných aj cudzorodých; sú regulačným orgánom pre hospodárenie s elektrolytmí, kyselinami a zásadami. Na znížení vylučovacej funkcie obličiek možno dokumentovať ich rozhodujúcu úlohu v **regulácii hospodárenia s vodou, elektrolytmí, minerálmi a v acidobázickej rovnováhe**. Prostredníctvom regulácie hospodárenia s vodou a soľami uplatňujú obličky svoj centrálny význam v dlhodobom riadení krvného tlaku.
2. Majú **endokrinnú funkciu**, pričom hormóny tvorené v obličkách ovplyvňujú nielen funkciu samotných obličiek, ale aj extrarenálne regulačné zložky hospodárenia s minerálmi (*kalcitriol*) a riadenie krvného tlaku (*renín-angiotenzín-aldosterón*). *Prostaglandíny* a *kiníny* tvorené v obličkách slúžia predovšetkým na riadenie renálnych funkcií. Pri poškodení obličiek sa sčítajú následky poruchy vylučovacej funkcie a poruchy uvoľňovania renálnych hormónov. Hormón *erythropoetín* vylučovaný v obličkách riadi erytropoézu. Jeho nedostatok vedie k vzniku anémie.
3. Obličky sú orgánom s intenzívnou **metabolickou aktivitou**. Odštiepujú (okrem iného) pri acidóze z glutamínu *amoniak* (amoniak je vylučovaný ako NH_4^+) a vytvárajú z necukorných zlúčenín glukózu (*glukoneogenéza*). V proximálnom tubule sa tvorí glukóza z resorbovaného laktátu. Okrem toho sa tu *odbúravajú mastné kyseliny*. Obličky majú tiež dôležitú úlohu v *inaktivácii hormónov*. Napr. 40% inaktivácie inzulínu sa odohráva v obličkách. Obličky tiež odbúravajú steroidné hormóny. V lumene tubulov sa štiepia filtrované oligopeptidy a aminokyseliny sa opäť resorbujú. Redukcia funkčného tkaniva obličiek teda postihuje aj vymenované metabolické funkcie.

Poškodenie obličiek môže postihnúť **prietok krvi, funkcie glomerulov a/alebo tubulov**. Neadekvátne zloženie moču môže viesť k tvorbe konkrementov (**urolitiáza**), ktoré môžu obmedziť odtok moču. Znižovanie funkcie obličiek môže mať za následok **pokles vylučovania** nepotrebných alebo škodlivých látok (napr. kyseliny močovej, močoviny, kreatinínu, cudzorodých látok tzv. uremických toxínov), ktorých koncentrácia v plazme sa následne zodpovedajúcim spôsobom zvýši. Defekty glomerulárneho filtra môžu naopak viesť k stratám bielkovín obličkami, porucha tubulárnej resorpcie k zvýšenému vylučovaniu látok dôležitých pre organizmus (elektrolyty, minerály, hydrogénkarbonát, glukóza, aminokyseliny).

Poruchy vylučovacej funkcie obličiek

Eliminácia (vylučovanie) nejakej látky obličkami sa pri poklese filtrácie a tubulárnej sekrécie zníži, pri obmedzení tubulárnej resorpcie alebo vzostupe sekrécie sa zvýši. To môže zmeniť **plazmatickú koncentráciu** danej látky. Táto koncentrácia však tiež závisí aj od extrarenálnych faktorov ako je tvorba alebo odbúravanie, vstrebávanie v čreve alebo extrarenálne

vylučovanie (napr. stolicou, potom), ukladanie do zásoby alebo mobilizácia z rezerv. Množstvo látky, ktoré rezultuje za časovú jednotku zo všetkých extrarenálnych pochodov, je tzv. prerenná nálož (load).

Správna interpretácia zmenených plazmatických koncentrácií predpokladá znalosť kvantitatívnej súvislosti medzi koncentráciou v plazme a vylučovaním obličkami.

Táto súvislosť je jednoduchá u látok, ktoré sú filtrované, ale prakticky nie sú secernované alebo resorbované (príklad: kreatinín). Pri konštantnej produkcii kreatinínu vedie pokles glomerulárnej filtrácie k zníženiu jeho vylučovania.

Pre látky, ktoré sú resorbované transportnými procesmi s vysokou afinitou (príklady: glukóza, väčšina aminokyselín, fosfáty, sulfáty) platí, že sa resorbuje prakticky celé filtrované množstvo a látka sa vôbec neobjaví v moči v prípade, že jej koncentrácia v plazme je nízka. Ak 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*.

Porucha prerennálnych faktorov môže prostredníctvom zvýšenej plazmatickej koncentrácie a filtrovaného množstva stupňovať vylučovanie danej látky aj napriek intaktnému tubulárnemu transportu. Preto keď stúpne plazmatická koncentrácia glukózy nad obličkový prah, ako je tomu u diabetes mellitus, dochádza i pri jej normálnom renálnom transporte ku glykozúrii (prítomnosti glukózy v moči).

Poruchy funkcie glomerulov

V glomerulárnych kapilárach sa prefiltruje denne 180 l tekutiny (približne 2ml/s). Z tohto filtrátu sa 99% resorbuje späť do organizmu v renálnych tubuloch. Za pokojových podmienok až 20% srdcového výdaja prechádza obličkami, ktoré tvoria menej ako 1% telesnej hmotnosti. Prietok krvi v obličkách prepočítaný na hmotnosť tkaniva je v obličkách väčší ako v srdci, mozgu alebo pečeni.

Glomerulárna filtrácia

Tvorba moču sa začína v glomeruloch, kde sa krv filtruje. Rýchlosť utrafiltrácie závisí od troch faktorov:

1. rovnováha tlakov pôsobiacich v glomerulárnych kapilárach a Bowmanovej kapsule,
2. rýchlosť prietoku krvi cez glomerulárne kapiláry,
3. permeabilita a celková plocha glomerulárnych kapilár.

V priebehu filtrácie sa dostávajú do Bowmanovho priestoru voda, ióny a malé molekuly. Krvné elementy a veľké molekuly (väčšinou bielkoviny) zostávajú v lumene kapilár a vytvárajú **onkotický tlak**. Onkotický tlak pôsobí proti filtrácii. V dôsledku filtrácie je onkotický tlak lumenálnej tekutiny väčší v eferentných kapilárach ako v aferentných kapilárach. Onkotický tlak v Bowmanovom priestore je približne nulový. Veľkosť filtrácie ďalej ovplyvňuje **hydrostatický tlak**. Priemer aferentnej arterioly je asi dvojnásobne väčší ako eferentnej arterioly. Toto spôsobuje vzostup hydrostatického tlaku v glomeruloch a pôsobí v prospech filtrácie. V Bowmanovej kapsule je tiež hydrostatický tlak, ktorý je však oveľa menší ako glomerulárny tlak. Teda hydrostatický tlak v glomerulárnych kapilárach a onkotický tlak v Bowmanovom priestore pôsobia v prospech filtrácie a onkotický tlak v glomerulárnych kapilárach a hydrostatický tlak v Bowmanovom priestore spomaľujú filtráciu. K **poklesu glomerulárnej filtrácie** preto dochádza, keď sa:

1. zníži hydrostatický tlak v glomeruloch (pri hypotenzii),
2. zvýši sa hydrostatický tlak v Bowmanovom priestore (ureterálna obštrukcia),
3. veľmi sa zvýši onkotický tlak plazmy (hemokoncentrácia pri dehydratácii),
4. zníži sa prietok krvi v glomerulárnych kapilárach (šok, srdcové zlyhanie),
5. zníži sa permeabilita a/alebo celková filtračná plocha glomerulárnych kapilár (akútna alebo chronická glomerulonefritída).

Hlavný faktor, ktorý ovplyvňuje glomerulárnu filtráciu, je **efektívny filtračný tlak** (P_{ef}).

Efektívny filtračný tlak je daný rozdielom hydrostatického a onkotického tlaku naprieč glomerulárnym filtrom.

Glomeruly môžu byť poškodené zápalom (glomerulonefritída). Príčinou môžu byť komplexy antigén-protilátka, ktoré sa vychytávajú na bazálnej membráne glomerulov a aktiváciou komplementu vyvolajú lokálny zápal. Tým dôjde k poškodeniu glomerulárnych kapilár a zničeniu filtra (imunokomplexová nefritída). Ako antigény prichádzajú do úvahy mnohé lieky, alergény a patogénne mikroorganizmy (hlavne streptokoky). Protilátky sú IgG, IgM a IgA. Menej často vzniká nefritída vyvolaná autoprotiátkami proti bazálnej membráne s následným vznikom lokálneho zápalu a poškodením bazálnej membrány.

Glomeruly môžu byť poškodené aj bez vzniku lokálneho zápalu, napríklad ukladaním amyloidu pri amyloidóze, vysokou koncentráciou filtrovateľných bielkovín v plazme (plazmocytóm), **vysokým tlakom v glomerulárnych kapilárach** (napr. arteriálna hypertenzia, hyperfiltrácia pri diabetickej nefropatii) a tiež nedostatočnou perfúziou (napr. ateroskleróza, arterioloskleróza).

Poškodenie glomerulárneho filtra vedie k strate selektívnej permeability a vyvíja sa proteinúria a edémy.

Glomerulárny filter (glomerulovú bazálnu membránu) tvorí fenestrováný endotel, bazálna membrána a podocytárna štrbinová membrána. Glomerulárny filter nie je rovnako priepustný pre všetky súčasti krvi (permeabilná selektivita). Molekuly, ktorých priemer je väčší ako priemer pórov, filtrom vôbec neprechádzajú. Molekuly s výrazne menším priemerom prestupujú prakticky rovnako dobre ako voda, to znamená, že ich koncentrácia vo filtráte je približne rovnaká ako v plazme.

Pre permeabilitu je však smerodajná nielen **veľkosť**, ale aj **náboj molekúl**. Normálne prechádzajú negatívne nabité molekuly omnoho horšie ako neutrálne alebo pozitívne. Za toto ich chovanie sú zodpovedné fixné negatívne náboje filtra, ktoré priechod negatívnych častíc sťažujú.

Pri glomerulonefritíde môže byť integrita filtra porušená, takže do Bowmanovho puzdra sa dostávajú nielen plazmatické proteíny, ale dokonca aj erytrocyty. Následkom je proteinúria a hematúria. Stúpa predovšetkým priepustnosť pre negatívne nabité bielkoviny (albumín). Menšie proteíny prepúšťa aj intaktný glomerulus a tieto bielkoviny sú v proximálnom tubule opäť resorbované. Pri poškodení glomerulárneho filtra však nemôže malá transportná kapacita pre proteíny „držať krok“ s masívnou ponukou filtrovaných bielkovín a dochádza k **proteinúrii** (*glomerulárna proteinúria*). Pri poruche resorpcie proteínov v proximálnom tubule sú vylučované predovšetkým nízkomolekulárne bielkoviny (*tubulárna proteinúria*).

Strata bielkovín obličkami pri poškodení glomerulov vedie k **hypoproteínémii** (hlavne k úbytku albumínu - hypoalbuminémii). Filtrácia v periférnych kapilárach je urýchlená v dôsledku **poklesu onkotického tlaku** krvi (v dôsledku strát bielkovín obličkami), filtračná

rovnováha sa presúva v prospech intersticiálneho priestoru. Strata plazmatickej vody v podobe jej prestupu do interstícia znamená **pokles objemu krvi** a tým sekréciu **antidiuretického hormónu** a prostredníctvom renínu a angiotenzínu aj **aldosterónu** - vznikajú **edémy**.

Nefrotický syndróm

Pri výskyte *proteinúrie* (viac ako 3,5 g bielkovín za 24 hodín), **hypoproteinémie**, **periférnych edémov a hyperlipidémie** hovoríme o **nefrotickom syndróme** (NS). Rozlišujú sa 3 formy nefrotického syndrómu – vrodený NS, primárny idiopatický NS (primárna glomerulopatia bez systémovej choroby), napr. pri minimálnych zmenách na glomeruloch a sekundárny NS (glomerulopatia v priebehu systémovej choroby).

Proteinúria vzniká v dôsledku poškodenia glomerulárneho filtra. Glomerulárny filter obsahuje sústavu rovnako veľkých cylindrických pórov (izopóry). Izopóry dovoľujú prienik len malých molekúl bielkovín. Pri minimálnych zmenách glomerulu sú izopóry málo zmenené a preto viac ako 90% proteinúrie tvorí albumín (selektívna proteinúria). Pri závažnejších morfológických zmenách v glomerule (napr. pri glomerulonefritídach) sa zjavuje nová populácia pórov s väčším priemerom (heteropóry). Ide o lokalizované zmeny glomerulárneho filtra v miestach depozitov imunokomplexov a trhliny v glomerulárnom filtri sú vyvolané účinkom komplementu, proteolytických enzýmov a cytokínov. Cez heteropóry sa strácajú aj vysokomolekulové bielkoviny. Ide o glomerulovú neselektívnu proteinúriu. Na vzniku **hypoalbuminémie** sa okrem strát močom podieľajú aj iné faktory, ako je nedostatočne zvýšená syntéza albumínu v pečeni, zvýšený katabolizmus albumínu a jeho presun do extravaskulárneho priestoru. Zníženie onkotického tlaku plazmy vedie k úniku tekutiny do extravaskulárneho (intersticiálneho) priestoru so znížením efektívneho intravaskulárneho objemu a aktiváciou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Naopak u časti chorých s expanziou intravaskulárneho objemu a s potlačenou aktivitou systému renín-angiotenzín-aldosterón sa predpokladá primárna retencia NaCl a vody. Opuchy (**edémy**) sú okolo očí, na dolných končatinách, v sakrálnej oblasti a v ťažkých prípadoch sa vyvíja anasarka (celotelový opuch). Pretože lipoproteíny nie sú ani pri poškodení glomerulárneho filtra filtrované a hypoproteinémia pritom stimuluje ich tvorbu v pečeni, dochádza k **hyperlipidémii** a tým tiež hypercholesterolémii. Je sporné, či k tomu prispieva aj strata lipoproteínovej lipázy glomerulmi.

Akútny nefritický syndróm

Pri tomto chorobnom stave sú postihnuté hlavne glomeruly a v menšej miere tubuly. Typické je poškodenie glomerulárneho filtra ako následok ukladania alebo tvorby imunokomplexov v glomerule. Zvýšená priepustnosť glomerulárneho filtra pre bielkoviny sa prejavuje **proteinúriou, erytrocytúriou** a tvorbou hyalínových a erytrocytových valcov. Znižuje sa selektivnosť glomerulárneho filtra pre náboj a veľkosť filtrovaných molekúl. Pri výraznom znížení glomerulárnej filtrácie určuje klinickú manifestáciu retencia nátria, chloridu a vody. Zväčšuje sa extracelulárny objem, zväčšuje sa **artérová hypertenzia**, zväčšujú sa **opuchy** a u starších osôb s predtým existujúcou chorobou srdca sa vyvíja kardiálna insuficiencia.

Patologické močové nálezy bez klinických príznakov

Izolovaná hematúria znamená nález erytrocytov bez klinicky významnej proteinúrie. Pre erytrocytúriu glomerulového pôvodu svedčí nález deformovaných erytrocytov pri mikroskopickom vyšetrení vo fázovom kontraste a prítomnosť erytrocytových valcov.

Izolovaná hematúria sa vyskytuje pri benígnej rekurentnej hematúrii a IgA nefropatii. Zdroj erytrocytúrie neglomerulového pôvodu môže byť v oblasti obličkových papíl pri analgetickej nefropatii, alebo v močových cestách pri ich infekcii, kameňoch a nádore.

Izolovaná proteinúria mierneho stupňa (do 2g/24 h) bez erytrocytúrie býva náhodným nálezom pri preventívnych vyšetreniach a môže byť ortostatická alebo navodená telesnou námahou. Zistí sa aj vo včasných štádiách chorôb s nezápalovým postihnutím glomerulov, ako je diabetická nefropatia a amyloidóza obličiek. Incipientnú diabetickú nefropatiu možno odhaliť len určením exkrécie albumínu močom a zistením mikroalbuminúrie. Mierna izolovaná proteinúria môže byť pri kardiálnej insuficiencii, ťažkej hypertenzii a u detí s horúčkovým ochorením. Pri náleze tzv. tubulárnej proteinúrie je potrebné myslieť na poškodenie tubulov a interstícia.

Leukocytúria môže byť izolovaným močovým nálezom pri asymptomatickej infekcii močových ciest alebo obličiek. Býva aj pri chronickej prostatitíde a tubulointersticiálnej nefritíde. Nález leukocytových valcov v močovom sedimente už poukazuje na zápal parenchýmu obličky. Ak je pri leukocytúrii moč kultivačne negatívny, hovoríme o tzv. sterilnej pyúrii. Táto sa môže nájsť pri bakteriálnej uroinfekcii nedávno preliečenej antibiotikami, prostatitíde, cystitíde, uretritíde, tubulointersticiálnej nefritíde, ale aj v gravidite a pri imunosupresívnej liečbe.

Glomerulonefritídy

Glomerulonefritídy (GN) tvoria heterogénnu skupinu chorôb, ktorú charakterizuje imunologicky podmienený zápal glomerulov. Odlišnosti v patogenéze, rozmanitosti morfológických obrazov a klinických prejavov GN vysvetľujú nejednotnosť ich klasifikácie.

Klasifikácia GN sa líši podľa etiológie, patogenézy, morfológie a klinických syndrómov. Komplexná klasifikácia, ktorá by zohľadňovala všetky kritériá glomerulopatií chýba. Najčastejšie používaná je WHO klasifikácia, ktorá vychádza z morfológického obrazu.

GN delíme na **primárne (idiopatické)**, ktoré vznikajú pôsobením rôznych imunologických a infekčných faktorov a **sekundárne (systémové)** GN, pri ktorých je postihnutie glomerulu iba jedným z prejavov systémovej, cievnej, metabolickej či genetickej choroby. Podľa klinického priebehu ich delíme na akútne, rýchloprogredujúce a chronické. **Akútna GN** vzniká náhlým rozvojom **akútneho nefritického syndrómu**, ktorý zvyčajne v priebehu niekoľkých týždňov ustúpi. **Rýchloprogredujúce GN** charakterizuje tvorba polmesiačikov v prevažnej časti glomerulov a klinický obraz rýchlej progresie do terminálneho zlyhania. Chronické GN prebiehajú pomaly s obrazom chronického nefritického syndrómu, ktorý vedie postupne až do štádia chronického zlyhania obličkových funkcií. Vývoj do konečných štádií prebieha nezriedka až desiatky rokov.

Imunopatogenetický proces môže postihovať iba niektoré glomeruly (**fokálne GN**) a časť kapilárnej slučky (**segmentálne GN**), alebo proces môže byť difúzny (**difúzne GN**) a zasahuje celý glomerulus (**globálne GN**). Osobitne sa hodnotí zmnoženie a proliferácia rezidentných glomerulových buniek (epitelové, endotelové a mezangiálne bunky) a nález infiltrujúcich vcestovaných buniek (neutrofily, monocyty, lymfocyty T). Podľa ich prítomnosti delíme GN na **proliferatívne** (extrakapilárna, endokapilárna a mezangiálna proliferácia) a **neproliferatívne formy**. Pri imuno fluorescenčnom vyšetrení renálneho tkaniva zisťujeme **lineárny typ** (protilátkové rýchloprogredujúce GN) a **granulárny typ** imuno fluorescencie, ktorý je charakteristický pre GN vyvolané imunokomplexami. Depozity imunoglobulínov, komplementu alebo fibrinogénu sú lokalizované mezangiálne (IgA GN), subendotelovo

(endokapilárna GN) alebo intramembránovo (membránová GN).

Etiológia GN je nejasná. Ako antigén sa môžu uplatniť početné exogénne alebo endogénne faktory. Z exogénnych faktorov sú najdôležitejšie infekcie (baktérie, vírusy), lieky a chemikálie. Z endogénnych faktorov má význam genetická predispozícia, autoimunitné choroby a neoplázia. Z patogenetického hľadiska sú GN sprostredkované imunokomplexami a tvorbou autoprotilátok. **Imunokomplexy** sa tvoria buď v cirkulácii alebo priamo v obličkovom tkanive. Význam cirkulujúcich imunokomplexov je v patogenéze GN menší ako sa pôvodne myslelo a predpokladá sa najmä pri akútnej GN a IgA GN. Lokalizácia cirkulujúcich imunokomplexov je subepitelovo, subendotelovo alebo v mezangiu. Dôležitejšia úloha sa pripisuje lokálnej tvorbe imunokomplexov, ktoré vznikajú reakciou protilátky s deponovaným antigénom. **Autoprotilátky** sa tvoria proti natívnym antigénom glomerulovej extracelulárnej matrix a bunkám glomerulu, ale tiež proti antigénom endogénnej či exogénnej povahy, ktoré sa vychytávajú vo vnútri glomerulu.

Pri **neproliferatívnych GN** (malé abnormality glomerulov, fokálna segmentálna glomeruloskleróza, membránová GN) chýba proliferácia a zápalové zmeny v glomerule. Poškodenie glomerulu sprostredkujú protilátky proti epitelovým bunkám glomerulu zvyčajne priamo bez účasti komplementu.

Pri **proliferatívnych GN** sa uplatňuje zápalový mechanizmus poškodenia. Charakteristickým morfológickým znakom je zápal a proliferácia v glomerule, ktoré významnou účasťou solubilných mediátorov sprostredkujú infiltrujúce bunky (lymfocyty, monocyty/makrofágy) a aktivované rezidentné glomerulové bunky (hlavne mezangiálne). Rezidentné glomerulové bunky na imunitné stimuly reagujú aktiváciou, uvoľnením chemických pôsobkov a proliferáciou.

Patogenetické deje pri GN sa uberajú tromi smermi: u malej časti chorých imunitná aktivita vyhasne a zmeny v glomerule ustúpia (malé abnormality, fokálne zmeny). Zvyčajne však patologický proces pokračuje a ostáva ohraničený na úroveň glomerulu alebo pri progresívnych formách GN sa šíri aj do interstícia obličiek a končí glomerulosklerózou a intersticiálnou fibrózou. Aj progresia má odlišné patomechanizmy vzniku pri neproliferatívnych a proliferatívnych formách GN.

Poruchy funkcie tubulov

Tubulopatie

Tubulopatie tvoria veľkú skupinu dedičných, ale i získaných chorôb s poškodením reabsorpčnej alebo sekrécnej funkcie tubulov, a to buď iba jednej látky alebo súčasne viacerých látok alebo viacerých skupín látok, ktoré obličky metabolizujú. Dedičné tubulopatie sú genetické poruchy, ktoré patria do skupiny izolovaných alebo komplexných dedičných metabolických porúch.

Rovnaký obraz ako pri **genetickej poruche** často vzniká aj pri **toxickom** alebo **metabolickom poškodení** tubulárnych buniek. Toto poškodenie môže byť genetické alebo získané (účinkom liekov, ťažkých kovov a pod.).

Začiatok klinických a metabolických zmien je pri tubulopatiách veľmi rôznorodý. Niektoré sa začínajú už v detskom veku, hneď po narodení, iné sa začínajú až v adolescencii alebo dospelosti.

Proximálny tubulus

Fanconiho syndróm

Renálny Fanconiho syndróm je generalizovaná porucha funkcie proximálneho tubulu, ktorá zapríčiňuje nadmerné straty aminokyselín, glukózy, fosfátov, bikarbonátov, kálie, sodíka a iných látok močom. Straty životne dôležitých látok vyvolávajú metabolickú acidózu, polyúriu, hypokaliémiu, hypofosfatémiu, rachitídu, osteomaláciu a poruchy rastu. Fanconiho syndróm sa vyskytuje ako **dedičná choroba** postihujúca tubulárne bunky. Okrem dedičnej formy je aj **získaný variant**, tzv. sekundárny Fanconiho syndróm (napr. intoxikácia ťažkými kovmi, toluénom alebo po aplikácii liekov, napr. cisplatiny).

Porucha reabsorpcie látok v proximálnom tubule pravdepodobne vzniká následkom vrodeného defektu energetického systému tubulárnych buniek s nedostatočnou tvorbou energie potrebnej na transport látok. Z toho vyplývajú straty mnohých látok močom. Jedným z hlavných príznakov je **aminoacidúria** (vyvolaná zníženou reabsorpciou aminokyselín v proximálnom tubule). **Glykozúria** vzniká neschopnosťou buniek proximálneho tubulu reabsorbovať glukózu. **Fosfatúria** vyvoláva hypofosfatémiu, ktorá je hlavnou príčinou kostných zmien. Strata bikarbonátov močom vyvoláva **proximálnu renálnu tubulárnu acidózu**. **Proteinúria** patrí do zvyčajného obrazu Fanconiho syndrómu. Ide o neschopnosť proximálneho tubulu reabsorbovať bielkoviny, ktoré preniknú cez glomerulárny filter. Ide o tubulárny typ proteinúrie. **Porucha koncentračnej schopnosti obličiek** sa prejavuje polyúriou, polydipsiou a opakovanými atakmi dehydratácie. Podieľa sa na nej osmotická diuréza z glykozúrie a aminoacidúrie, ale aj rezistencia buniek distálneho tubulu na antidiuretický hormón. **Hypokaliémia** súvisí s poruchou metabolizmu sodíka. **Deficit reabsorpcie sodíka** v proximálnom tubule vedie k jeho zvýšenej náloži do distálneho tubulu a zvýšená resorpcia sodíka je v distálnom tubule sprevádzaná výmenou za draslík a zvýšenou **kaliurézou**. K vysokej kaliuréze prispieva aj porucha sekrécie iónov H^+ , hyperreninémia a hyperaldosteronizmus.

Fanconiho syndróm sa môže začínať v každom veku. Primárny Fanconiho syndróm potom pokračuje po celý život, sekundárny až do trvania vyvolávajúcej príčiny. Dominuje porucha výživy a vývoja, anorexia, polyúria a polydipsia, ataky vracania a nevysvetliteľných horúčok a dehydratácie, pri začiatku v detskom veku aj príznaky rachitídy a porucha rastu. U adolescentov sa zisťuje demineralizácia kostí, osteomalácia a osteoporóza, fraktúry, deformity dlhých kostí.

Aminoacidúrie

Aminoacidúrie znamenajú výskyt jednej alebo viacerých aminokyselín v moči vo zvýšenej koncentrácii. Renálne aminoacidúrie sú vyvolané špecifickými poruchami transportných systémov v tubulárnych membránach buniek. Môžu postihovať jednu aminokyselinu alebo celú skupinu chemicky príbuzných aminokyselín alebo všetky aminokyseliny.

Renálna glykozúria

Renálna glykozúria sa definuje ako vylučovanie nadmerného množstva glukózy v moči pri normálnom množstve filtrovanej glukózy a nezmenenom glukózovom tolerančnom teste. Môže byť vrodená. Po liekoch alebo otravách je renálna glykozúria zvyčajne dočasná.

Renálna tubulárna acidóza proximálna je charakterizovaná zníženou sekréciou iónov H^+ v proximálnom tubule, čo zapríčiňuje predovšetkým stratu bikarbonátov močom a renálne straty kálie. Schopnosť acidifikovať moč je prítomná, pretože distálna acidifikácia je zachovaná.

Fosfatúria vzniká v dôsledku poruchy reabsorpcie fosfátov v proximálnom tubule. Dôsledkom je hypofosfatémia a porucha osifikácie kostí s rachitickými zmenami. Je to dedičná porucha.

Henleova kľučka

Bartterov syndróm. Ide o poruchu spätnej resorpcie Na^+ , K^+ , Cl^- v hrubom ramienku Henleovej kľučky. Dôsledkom je predovšetkým hypokaliemická alkalóza.

Distálny tubulus

Renálna tubulárna acidóza distálna je podmienená znížením sekrécie H^+ v distálnom tubule. Poruchu charakterizuje neschopnosť distálneho tubulu vyvolať a udržať gradient iónov H^+ medzi tubulárnou tekutinou a krvou a zamedziť renálnym stratám kália. pH moču je vzhľadom k metabolickej acidóze neúmerne vysoké.

Zberný kanálik

Dedičný nefrogénny diabetes insipidus (NDI) je porucha koncentračnej schopnosti obličiek pri normálnych alebo zvýšených koncentráciách antidiuretického hormónu (ADH). Túto poruchu je potrebné odlišovať od **získanej formy** NDI pri rôznych štrukturálnych zmenách drene nadobličiek (napr. tubulointersticiálne nefritídy, glomerulonefritídy).

Dedičný NDI je zriedkavý genetický defekt. Príčinou môže byť defekt vazopresínového receptora (V_2 -receptor) na bunkách zberných kanálikov alebo defekt vodných kanálikov umiestnených na tubulárnej strane zberných kanálikov (defekt génu pre aquaporín 2).

Ak pri organických léziách hypotalamu alebo hypofýzy je poškodená syntéza, transport a uvoľnenie ADH, hovoríme o **centrálnom (neurogénnom)** diabetes insipidus. Plazmatická koncentrácia ADH je znížená alebo ADH chýba. K supresii ADH dochádza extrémnym príjmom vody – extrémne zvýšenie príjmu tekutín znižuje hladinu ADH a vzniká **psychogénny** diabetes insipidus.

Tubulointersticiálne nefritídy

Sústava tubulov a interstícia obličiek tvoria spolu odlišný štrukturálny a funkčný kompartment. Pri poruche tohto kompartmentu býva štandardne prítomný celulárny infiltrát, ktorý tvorí obraz označovaný ako tubulointersticiálne choroby. Klinický obraz tubulointersticiálnych chorôb sa zvykne označovať ako tubulointersticiálna nefropatia.

Tubulointersticiálne nefritídy (TIN) sú veľkou skupinou ochorení obličiek so zápalom a jazvovatením v obličkovom interstíciu, čo spôsobuje rôzny stupeň poškodenia tubulov. Cievy a glomeruly porušuje iba nekonštantne.

Zmeny na tubulárnych a intersticiálnych štruktúrach obličiek vznikajú aj pri obličkových chorobách s primárnym glomerulárnym a vaskulárnym poškodením, ako sú chronické glomerulonefritídy, vaskulárna nefroskleróza a diabetická nefropatia. Pri nich je poškodenie interstícia a tubulov sekundárne a vzniká až v pokročilejších štádiách. Poškodenie interstícia vždy vedie k progresii tohto primárneho glomerulárneho alebo vaskulárneho ochorenia obličiek. Nejde pritom o samostatný zápalový, ale o reaktívny proces, teda primárne glomerulárne ochorenie spôsobí vznik intersticiálnych lézií. Pri tubulointersticiálnej nefritíde (TIN) naopak, dochádza druhotne k zmenám na glomeruloch preto, že fibrotizácia postihujúca interstícium sa rozšíri na oblasť glomerulov a poškodzuje ich. Prejaví sa to potom periglomerulovou fibrózou, ktorá spôsobí, že glomeruly v nej hyalinizujú až úplne zaniknú. Poškodzovaním glomerulov sa zväčšuje proteinúria a zvýrazňuje sa progresia TIN. Nárast

proteinúrie pri TIN znamená teda už aj vzniknuté poškodenie glomerulových štruktúr (doklad progresie základnej choroby).

Tubulointersticiálna nefritída je ochorenie obličiek s nešpecifickou zápalovou infiltráciou interstícia s rozličným stupňom poškodenia tubulov, ale s nekonštantnými sekundárnymi zmenami glomerulov a ciev. Komplex klinických príznakov je nezávislý od etiológie a je necharakteristický. TIN sú akútne a chronické. Majú rozličné príčiny aj klinický obraz. Medzi príčiny TIN patria obštrukčné a vývojové abnormality, liekové poškodenie (analgetiká, nesteroidné antiflogistiká, antibiotiká), ťažké kovy a toxíny životného prostredia, metabolické, hematologické a imunologické poruchy. Pre nenápadné klinické prejavy sa v počiatočných štádiách nedajú rozpoznať.

Tubulointersticiálne nefritídy tvorí široká paleta obličkových porúch s rozličnými príčinami ich vzniku. Podľa výskytu patria k najčastejším chorobám, ktoré vyústia do terminálneho štádia zlyhania obličiek.

27. ZLYHANIE OBLIČIEK

Úvod

Renálne zlyhanie sa definuje **neschopnosťou obličiek udržiavať homeostázu**, t. j. objem a zloženie telových tekutín. Klinicky sa prejavuje vznikom **urémie**, čo je klinický syndróm tvorený príznakmi gastrointestinálnymi, nervovými, hematologickými, respiračnými a biochemickými (vzostup sérových hladín kreatinínu a urey).

Z hľadiska etiopatogenézy a rýchlosti nástupu sa rozlišuje akútne a chronické zlyhanie obličiek.

Akútne obličkové zlyhanie je náhle zníženie obličkových funkcií, ktoré vedú k rýchlo sa rozvíjajúcim závažným metabolickým poruchám sprevádzaným výraznými klinickými prejavmi. Dominuje vznik **oligúrie až anúrie** a vyvíjajú sa prejavy urémie. Z patofyziologického hľadiska ide o **potenciálne reverzibilný proces**, pretože pri tomto type renálneho zlyhania sa **poškodzujú (funkčne alebo morfológicky) epitelové bunky tubulov** a ak sa zabezpečí normálny prietok krvi obličkami je **šanca na regeneráciu** poškodených buniek.

Chronické obličkové zlyhanie je dôsledkom postupného chronického znižovania funkcií obličiek z dôvodu **zániku celých nefrónov**. Metabolické poruchy a následné poruchy funkcií systémov organizmu sa začnú prejavovať až pri extrémnom znížení počtu fungujúcich nefrónov (bežne strata nefrónov o 70%; z toho vyplýva, že musia byť postihnuté obidve obličky). Tento proces je **ireverzibilný**, pretože zaniknuté nefróny nemôžu regenerovať.

Akútne zlyhanie obličiek

Akútne zlyhanie obličiek alebo často označované ako akútne poškodenie obličiek je náhle a rýchlo sa vyvíjajúce znižovanie filtračnej funkcie obličiek. Bežným ukazovateľom tohto poškodenia je **azotémia** (vzostup sérovej koncentrácie kreatinínu a močoviny).

Klasifikuje sa do troch kategórií:

1. **Prerenálne zlyhanie** – je to adaptačná odpoveď obličiek na značné zníženie intravaskulárneho objemu tekutiny a hypotenziiu, pričom sa značne **zníži prietok krvi obličkami**. Pri tomto type obličkového zlyhania nefróny nie sú poškodené (rezorpčná kapacita tubulárnych buniek je zachovaná). V podstate normálne obličky odpovedajú na hypoperfúziu **význačným poklesom glomerulárnej filtrácie**. Funkcia obličiek sa významne zlepší ak sa terapeuticky normalizuje objem intravaskulárnej tekutiny.
2. **Intrarenálne zlyhanie** (akútna tubulárna nekróza) – je to odpoveď na akútny ischemický, cytotoxický alebo zápalový inzult, ktorý vedie k štrukturálnemu a funkčnému poškodeniu obličiek. Primárne sú **poškodené epitelové bunky tubulov**, v ktorých nie je len poškodená rezorpčná a exkrečná kapacita, ale bunky v tomto prípade odumierajú. Poruchy obličkových funkcií, na rozdiel od prerenálneho zlyhania, **pretrvávajú aj po korekcii cirkulačných porúch**. Funkcie sa zlepšujú po regenerácii epitelových buniek tubulov (1-3 týždne).
3. **Postrenálne zlyhanie** – vyplýva z obštrukcie vývodných močových ciest, pričom musí byť postihnutých asi **75% obličkového parenchýmu** (ak je obštrukcia vývodných močových ciest len v jednej obličke a druhá oblička je funkčná, akútne renálne zlyhanie sa neprejaví).

Častým príznakom, okrem vyššie uvedených biochemických markerov, je znížená tvorba moču, ktorá sa označuje ako **oligúria**. Objem moču za 1 deň sa znižuje na 400 ml. Pokiaľ sa objem moču zníži až na 100 ml/deň, potom ide o **anúriu**, ktorá predstavuje veľmi vážne poškodenie obličiek. Napriek tomu, že vytvorené množstvo moču za 1 deň môže byť rôzne pri jednotlivých typoch akútneho renálneho zlyhania, vždy pri akútnom renálnom zlyhaní sa významne znižuje glomerulárna filtrácia (60 ml/min). Typickými gastrointestinálnymi príznakmi urémie pri akútnom zlyhaní sú nauzea, vracanie a anorexia, ktoré sú aj najčastejšími príznakmi vôbec. Z neurologických príznakov je častá letargia, somnolencia a kognitívne poruchy.

Pri **prerenálnom** zlyhaní obličiek je zníženie glomerulárnej filtrácie spôsobené prevažne zníženým prekrvením obličiek pri hypovolémii a arteriálnej hypotenzii. Veľmi často takéto stavy vznikajú pri dlhodobých operáciách v otvorenom hrudníku alebo rozsiahlych operáciách v brušnej dutine. Poškodenie tubulárneho systému je minimálne. Často je tento typ renálneho zlyhania sprevádzaný tvorbou **normálneho objemu moču**.

Akútna tubulárna nekróza je častou príčinou akútneho intrarenálneho zlyhania. Poškodenie tubulárnych epiteliálnych buniek (prevažne proximálny tubulus a vzostupné ramienko Henleho kľúčky) je buď dôsledkom akútnej intenzívnej ischémie obličiek alebo toxickým poškodením. Najčastejšími toxínmi sú lieky (aminoglykozidové antibiotiká, cytostatiká a jódomé kontrastné látky).

Postrenálne zlyhanie vzniká ak dôjde k obojstrannej blokade odtoku moču z oboch obličiek. Typickými príkladmi obštrukcie odtoku moču ovplyvňujúcej obidve obličky sú obštrukcie močovej rúry (napr. benígna hypertrofia prostaty) alebo závažné obštrukcie v močovom mechúre.

Akútna tubulárna nekróza prebieha klinicky v troch fázach.

Úvodná fáza

Ischemická nekróza je často pokračovaním prerenálnej azotémie. Hypoperfúzia iniciuje poškodenie a až **deštrukciu epitelových buniek tubulov**. Poškodenie tubulárnych buniek je najintenzívnejšie v **proximálnom tubule** a v **hrubej vzostupnej časti Henleovej kľúčky**. Zníženie glomerulovej filtrácie je dôsledkom nielen hypoperfúzie ale aj vzniku **obštrukcie lúmena tubulov** rozpadnutými bunkami epitelu tubulov.

Udržiavacia fáza (oligúria až anúria)

Glomerulárna filtrácia sa stabilizuje na veľmi nízkej úrovni a trvá 1-2 týždne.

Zotavovacia fáza

Charakterizuje sa **regeneráciou tubulárnych epitelových buniek**. Dochádza k **abnormálne zvýšenej tvorbe moču**, ktorá môže viesť k stratám iónov a extracelulárnej tekutiny. Je to spôsobené nedostatočnou maturáciou regenerovaných buniek, ktoré potrebujú určitý čas, aby sa normalizovala ich reabsorpčná funkcia.

Chronické zlyhanie obličiek

Chronické poškodenie obličiek je definované poklesom glomerulovej filtrácie (GF) pod 60 ml/min v trvaní 3 a viac mesiacov. **Nezávisle od etiologického faktora** (najčastejšie komplikácia diabetes mellitus alebo hypertenzie a chronické ochorenie obličiek), deštrukcia obličkového parenchýmu s ireverzibilnou sklerózou a stratou nefrónov vedie k progresívnemu

znižovaniu GF.

Pacienti s chronickým poškodením obličiek, u ktorých je GF v rozmedzí 30-60 ml/min, sú asymptomatickí z hľadiska zlyhania obličiek. Klinicky sa zlyhanie manifestuje **pri poklese GF pod 30 ml/min**.

V každej zdravej obličke je približne 1 milión nefrónov, pričom každý sa podieľa na celkovej GF. Pri renálnom poškodení (nerozhoduje etiológia) reziduálne (funkčné) nefróny kompenzačne hypertrofujú a ich GF sa zvyšuje (**hyperfiltrácia**). Táto adaptabilita reziduálnych nefrónov zabezpečuje normálne „prečisťovanie“ plazmy od rôznych solútov. Plazmatická hladina kreatinínu a urey sa začne zvyšovať až keď GF klesá pod 50%, kedy sa renálna rezerva vyčerpá.

Hyperkalémia sa bežne objavuje keď GF klesá na 20-25 ml/min. V poškodených obličkách nie sú nefróny schopné vylúčiť normálny príjem kália. Hyperkalémia je nebezpečná pre činnosť srdca, kedy môže dôjsť k jeho zastaveniu.

Metabolická acidóza je dôsledkom **zníženého vylučovania H^+ iónu** poškodenými obličkami a **zníženou tvorbou amoniaku**, ktorý sa podieľa na jeho vylučovaní. V posledných štádiách chronického zlyhania obličiek sa na metabolickej acidóze podieľa aj **akumulácia fosfátov a sulfátov**, ktoré predstavujú anorganické kyseliny. Metabolická acidóza sa podieľa na vzniku renálnej osteodystrofie.

Expanzia objemu extracelulárnej tekutiny vzniká pri poruche vylučovania sodíka a vody, keď GF klesá na 10-15 ml/min.

Anémia je prítomná prakticky u každého pacienta s chronickým renálnym zlyhaním. Je spôsobená **zníženou produkciou erytropoetínu** obličkami s deštrukciou parenchýmu. Na anémii sa podieľa aj **skrátaná doba prežívania erytrocytov**, ktorá za normálnych okolností je 120 dní. Taktiež aj **zvýšená tendencia ku krvácaniu** z dôvodu dysfunkcie krvných doštičiek a tento stav zhoršuje anémiu.

Renálna osteodystrofia je bežná komplikácia chronického renálneho zlyhania. Vzniká pri poruche výmeny minerálov v kostiach a vedie k oslabeniu kostného tkaniva. Často sa prejavuje tzv. patologickými zlomeninami, kedy zlomenina vzniká pri abnormálne nízkej mechanickej sile pôsobiacej na kosť. Ďalším mechanizmom je sekundárny hyperparatyroidizmus, pri ktorom sa urýchljuje resorpcia kostného tkaniva.

Urémia

Urémia je **klinický syndróm** spojený s nerovnováhou telových tekutín, elektrolytov, hormónov a s metabolickými poruchami, ktoré vznikajú paralelne s poškodzovaním funkcie obličiek. Bežne vzniká pri chronickom zlyhaní obličiek, ale tak isto sa vyvíja aj pri akútnom zlyhaní.

Vzniká anémia, acidémia, hyperkalémia, hyperparatyroidizmus, malnutrícia a hypertenzia. Syndróm sa klinicky **začína nauzeou, vracaním**, únavou, anorexiou, pruritom a zmenou mentálneho stavu. **Uremická encefalopatia** je organické poškodenie mozgu. Začína sa miernymi príznakmi ako sú malátnosť a únava, ktoré sa postupne zosilňujú až do kŕčov a kómy.

28. PATOFYZIOLÓGIA ÚSTNEJ DUTINY

Úvod

Ústna dutina je ľahko prístupná vyšetreniu a pokladá sa za „zrkadlo“ stavu organizmu. Pri jej inšpekcii možno identifikovať ochorenia typicky postihujúce len ústnu dutinu, ale na orálnej sliznici, gingívach či jazyku sa však často manifestujú aj prejavy systémových ochorení.

Ústna dutina je prvou časťou tráviaceho systému, v ktorej sa začína spracovanie potravy mechanicky, činnosťou žuvacích svalov a zubov, ako aj chemicky – činnosťou tráviacich enzýmov, ktoré sa nachádzajú v slinách. Kontakt sliznice ústnej dutiny s potravou, rôznymi potenciálne kontaminovanými predmetmi (príbor, slamky na pitie, ruky) ako aj jej vystavenie ďalším potenciálne škodlivým faktorom (fyzikálne faktory - horúce alebo naopak príliš studené nápoje a jedlá, gavlanický prúd pri bimetalizme, chemické faktory - korenie, tabak, pastilky) vyžaduje, aby ústna dutina disponovala ochrannými mechanizmami, ktoré zabránia jej poškodeniu. Nebezpečné je aj pôsobenie mechanických faktorov – napríklad chronické mechanické dráždenie zubnými náhradami, ostrými okrajmi deštruovaných zubov a koreňov môže v kombinácii s abúзом alkoholu, malnutríciou a malhygienou viesť k vzniku karcinómu jazyka. Dôležitá je tiež aj obrana voči mikroorganizmom, ktoré sú súčasťou sliznicového mikrobiómu v ústnej dutine.

Ochranné mechanizmy orálnej sliznice

Integrita sliznice ústnej dutiny a povrchového epitelu - sliznica ústnej dutiny je pokrytá viacvrstvovým nerohovatejúcim epitelom, ktorý zabezpečuje dostatočnú štrukturálnu bariéru medzi vonkajším a vnútorným prostredím (tight junctions) a zabraňuje prenikaniu mikroorganizmov a toxických látok do hlbších vrstiev sliznice. Nad bazálnou membránou epitelu sa nachádzajú zhluky imunitných buniek, ktorých úlohou je zabezpečovať ochranu v prípade prieniku mikroorganizmov cez epitelovú bariéru napríklad pri jej poškodení.

Lymfatický okruh orofaryngu a nazofaryngu – lymfatické tkanivo je významnejšie akumulované na niektorých miestach ústnej dutiny a prechode do hltana, pričom formuje tonzily – tonzila lingualis na koreni jazyka, párové podnebné tonzily lokalizované medzi glosopalatinálne a faryngopalatinálne oblúky a faryngálne tonzily – tieto tonzily formujú prstenec okolo faryngu a nazývajú sa Waldeyerov lymfatický okruh. Jeho hlavnou úlohou je zabezpečovať imunitné procesy v súvislosti s prienikom patogénnych mikroorganizmov.

Mikroflóra ústnej dutiny - mikrobióm - tvoria ju mikroorganizmy, ktoré kolonizujú sliznicu a tvrdé zubné tkanivá a svojou prítomnosťou zabraňujú množeniu patogénnych mikroorganizmov mechanizmom bakteriálnej kompetície a antagonizmu. Mikrobióm vo vzťahu s hostiteľom a navzájom medzi sebou udržiava pozitívne väzby ako mutualizmus, komenzalizmus či synergizmus. Na niektorých miestach ústnej dutiny sú vhodné podmienky na vznik tzv. mikrobiálneho filmu - napr. zubný plak a tento odoláva protektívnym mechanizmom a je súčasne aj zdrojom dlhodobého pôsobiacich stimulov pre imunitný systém.

Slina – zvlhčuje sliznicu a napomáha lubrikácii potravy počas žuvania a prehĺtania, ale má aj dôležitú obrannú funkciu. Slina sa podieľa na nešpecifických i špecifických imunitných obranných procesoch - obsahuje enzým **lyzozým**, ktorý pôsobí baktericídne na patogénne mikroorganizmy, nemá však negatívny účinok na membrány súčastí orálneho mikrobiómu, **peroxidázu**, ktorá sa podieľa na tvorbe radikálov kyslíka s priamym baktericídnym účinkom,

a **laktoferín**, ktorý tým, že vyvážuje železo z mikroprostredia baktérií inhibuje ich metabolizmus a množenie. Zo špecifických faktorov slina produkuje **IgA**, ktorý bráni adhézii mikroorganizmov na povrch sliznice.

Produkcia slín a jej poruchy

Slina je prvý sekrét tráviaceho systému podieľajúci sa na trávení, denne sa vytvorí asi 1500 ml slín. Hlavnou funkciou slín je lubrikácia spracovávanej potravy, trávenie a podiel na percepcii chutí. Slina napomáha proces remineralizácie tvrdých zubných tkanív, obsahom epitelového a tkanivového rastového faktora (EGF a TGF) napomáha reparáciu mäkkých štruktúr, podieľa sa na udržiavaní ekologickej rovnováhy mikrobiómu a imunitných procesoch. Produkcia slín je regulovaná najmä nervovým systémom.

Zvýšená sekrécia (ptyalismus)

Prejaví sa nadmerným slinením a môže byť fyziologická – reflexného charakteru napríklad po podráždení ústnej dutiny korenenu potravou, alebo v tehotenstve. Patologický ptyalizmus je vyvolaný ochoreniami ako infekcie (stomatitídy), tiež vzniká v dôsledku poranení úst a slinných žliaz, intoxikácii ťažkými kovmi, pri poruchách CNS (bulbárne paralýzy, hemiplégie) alebo vplyvom niektorých liekov (parasimpatikomimetík) či po podráždení n. vagus.

Znížená produkcia slín

Je dôsledkom procesov ako kongenitálna hypolázia/aplázia slinných žliaz, karenčných stavov, metabolických ochorení, horúčky, **izotonickú a hypertonickú dehydratáciu** postradiačnej mukozitídy, tiež účinku niektorých liekov alebo autoimunitných procesov. Dôsledkom je **xerostómia (pocit sucha v ústach)**. **Sjögrenov syndróm** je autoimunitne podmienené ochorenie, pri ktorom sa z dosiaľ neznámych príčin tvoria autoprotilátky proti slinným a slzným žľazám. Žľazy sú infiltrované lymfocytmi a dochádza k ich postupnej deštrukcii s následne zníženou produkciou slz (suché spojovky) a slín. Pre suchosť uvedených slizníc sa syndróm nazýva aj „sicca“ syndróm. Znížená salivácia sa premieta do narušenej obrany sliznice a zhoršuje prehĺtanie.

Zápalové ochorenia v ústnej dutine

Hoci je sliznica ústnej dutiny značne odolná proti potenciálne noxickým faktorom, pri znížení účinnosti ktoréhokoľvek z obranných faktorov dochádza k jej poškodeniu a následnému zápalu. Častým zápalom orofaciálnej oblasti je herpetická infekcia vyvolaná vírusom **Herpes simplex 1. typu**. Vírus sa nachádza v slinách a k jeho aktivácii a premnoženiu dochádza napríklad pri prechladnutí, infekciách dýchacích ciest, expozícii vetru, chladu a alergénom. Spôsobuje **herpetickú cheilitídu s typickými bolestivými pľuzgierikmi, ktorých povrch býva macerovaný a vzniknutá sliznicová lézia sa často sekundárne infikuje bakteriálnou flórou**.

Mechanické poškodenie sliznice a kože v ústnych kútikoch (ragády) sa zvykne často infikovať u osôb so zníženou obranyschopnosťou a prejavuje sa zápalom ústnych kútikov – **anguli infectiosi**. Ragády sú červenkasté, niekedy s bielym lemom, a vytvárajú sa v nich pľuzgieriky, niekedy s medovo žltými krustami na povrchu (streptokoková infekcia), skaleným hnisovým obsahom (stafylokoková infekcia) alebo belavými povlakmi na povrchu (kandida).

Ďalším príkladom je aftózna stomatitída (afty), ktorej typickým prejavom je prítomnosť **erózií na sliznici ústnej dutiny s hyperemickou spodinou**. Lézie sú **intenzívne bolestivé**. Príčinou sú vírusové ochorenia, toxicko-alergické reakcie, iné pľuzgierové ochorenia. Diferenciálna diagnostika slizničných erózií je náročná, pretože **primárna lézia je macerovaná slinou** a

preto často nemožno určiť aký bol je pôvodný vzhľad, čo by uľahčilo diagnostiku. Afty sú časté u detí do 2 rokov života a pravdepodobne ich zvýšený výskyt súvisí **s kontamináciou ústnej dutiny** rúčkami, hračkami, inými predmetmi pri súčasne **zníženej obranyschopnosti slizníc**. Problémom býva odmietanie potravy a tekutín z dôvodu bolesti, čo môže viesť ľahko k energetickej deplícii a dehydratácii najmä u najmenších detí.

Kandidóza je infekcia vyvolaná premnožením *Candida albicans*, ktorá je súčasťou fyziologického orálneho mikrobiómu a k jej premnoženiu, resp. získaniu patogenity dochádza v prípade narušenia sliznicovej obranyschopnosti, typicky pri diabete, neutropénii, liečbe širokospektrálnymi antibiotikami, ktoré zmenia pomery v mikrobióme ako aj u pacientov so xerostómiou. Kandida má schopnosť adherovať na sliznice, prerastať nimi a **vytvára biele povlaky najčastejšie na bukálnej sliznici**.

Prekancerózy

V ústnej dutine sa môže vyskytovať celý rad malígnych a benígnych nádorov vychádzajúcich z epitelu slizníc alebo žliaz, z mezenchýmových štruktúr, cievnych štruktúr a podobne. Špecifické postavenie vo vývoji onkologických ochorení majú prekancerózy vyskytujúce sa v ústnej dutine. Ide napríklad o **leukoplakiu** - ide o biele plochy (škvrny), ktoré nie je možné zoškrabnúť zo sliznice, **erytroplakia** sú naopak jasno červené tzv. zamatové škvrny. Oba typy sa vyskytujú v dospelosti a zvýšená incidencia je u fajčiarov. K chronickému dráždeniu sliznice dochádza aj pri mechanickom či elektrogalvanickom dráždení orálnej sliznice, predilekčne na bukálnych sliznici. Rizikom je, že ich tvoria dysplastické bunky a tento proces môže progredovať až do malígnej transformácie v 6 % pri leukoplakii a až 50 % pri erytroplakii.

Prejavy vybraných systémových ochorení v ústnej dutine

Zmeny v ústnej dutine pri karenčných stavoch

Malabsorbčné stavy, ochorenia tráviaceho systému, alebo kvantitatívne/kvalitatívne poruchy výživy môžu viesť ku karencii niektorých vitamínov, alebo mikronutrientov, ktorých chýbanie sa prejavuje na molekulovej úrovni (poruchy činnosti niektorých enzýmov) a súčasne sa prejaví aj v organizme ako celku.

Hunterova glositída – je súčasťou klinického obrazu megaloblastovej perniciózne anémie, ktorá vzniká v dôsledku chýbania vit B12. Príčinou býva nedostatok vnútorného faktora pri atrofickú gastritídu a iné poruchy výživy alebo resorpcie živín (resekcia ilea, M. Crohn a pod.). Porucha tvorby DNA a delenia buniek sa prejavuje prítomnosťou **ragád a erózií na povrchu jazyka, atrofiou a vyhladením filiformných papíl**. Celkové príznaky vznikajú v dôsledku anémie (dýchavica, slabosť, nevykonnosť a bledosť kože a slizníc).

Plummerov – Vinsonov syndróm je názov pre súčasný výskyt hypochrómnej anémie (nedostatok železa), dysfágie, ktorá vzniká v dôsledku stenotizujúcej ezofagitídy a koilonýchie (lomivých lyžičkovitých nechto). Celkovo dominuje anemický kolorit pacienta, s dýchavicou a nevykonnosťou, pričom na slizniciach ústnej dutiny sa táto porucha prejavuje pálením a bolestivosťou jazyka (glositídou) s vyhladenými papilami, eróziami a ragádami ústnych kútikov a prítomnosťou leukoplakie. Okrem deplécie vit B12 a Fe sa na orálnej sliznici prejavujú aj iné karenčné stavy; ich stručný prehľad je uvedený v tabuľke.

vitamin/faktor	objektívny nález
A	hyperkeratinizácia epitelu
B1 (aneurin)	suchosť, olupovanie pier, červený a zdurený jazyk
B2 (riboflavin)	cheilitis exfoliativa, stomatitis angularis, glossitis (purpur. červeň)
B3 (PP-niacin)	stomatitis, glossitis (začervenanie, zdureníe)
B6 (pyridoxin)	vplyv pri karenciách vit. B2 a PP
B12 (cyanokobalamín)	Hunterova glossitis (perniciózna anémia)
Fe	angulárna stomatitis, glossitis (syndrom Plummer-Vinson)

Myeloproliferatívne ochorenia

V ústnej dutine sa manifestujú spravidla následky, ktoré majú myeloproliferatívne ochorenia na hemopoézu. Vo forme **hemorágií** (petechie, sufúzie na sliznici, prípadne krvácanie z ďasien, masívne krvácanie po extrakciách) sa prejavuje deficit trombocytov, ku ktorému dochádza pri útlme kostnej drene primárnym myeloproliferatívnym ochorením. Krvácania však nie sú špecifické len pre hematologické malignity, pretože hemorágiami sa tiež môžu manifestovať **vrodené a získané poruchy primárnej a sekundárnej hemostázy. Opakované infekcie a ulcerácie na orálnej sliznici** sa vyskytujú v prípade deplécie a/alebo zníženej funkcie granulocytov. Ani **hyperplázia a infiltrácia gingívy** nezrelými krvnými elementami nie je zriedkavým nálezom.

Metabolické ochorenia – diabetes mellitus

Pre celkovo zníženú obranyschopnosť slizníc (diabetici majú sekundárny imunodeficientný syndróm) sa na orálnej sliznici často vyskytujú **infekčné komplikácie bakteriálneho i mykotického pôvodu**, je prítomné **zhoršené hojenie rán, rýchlejší priebeh a častejší výskyt parodontitídy**. V literatúre sa opisuje aj jasnočervené sfarbenie sliznice a vyhladený povrch jazyka. Pri dekompenzovanom diabete je prítomný **acetónový zápach z úst**.

Pečeňové ochorenia

Typický je foetor hepaticus – **zápach z úst po amoniaku**, atrofická sliznica jazyka, vyhladené papily a jazyk je takmer bez povlaku. Keďže porucha pečene vedie aj k dysfunkcii koagulačného systému, môže byť po extrakciách či incíziách predĺžený čas krvácania. Spontánne krvácania do slizníc pri hepatopatiách nie sú prítomné.

Dysfunkcia štítnej žľazy

V prípade kongenitálnej hypotyreózy dochádza k spomaleniu vývinu a maturácie organizmu, čo sa prejaví **spomaleným prerezávaním zubov, oneskoreným vývinom čelusti a makroglosiou**. Makroglosia sa môže vyskytnúť ako súčasť hypotyreózy získanej v priebehu života (dospelosti) ako následok **myxedému jazyka**.

Addisonova choroba

Hypofunkcia kôry nadobličiek sa prejavuje na orálnej sliznici prítomnosťou tmavo pigmentovaných tzv. **grafitových škvŕn**. Príčinou vzniku hyperpigmentácií je **zvýšená produkcia** prekursora pre ACTH a MSH a to je molekula POMC – **proopiomelanokortínu**. Jej produkcia sa zvyšuje z dôvodu deplécie kortikoidov, ktorých nízka koncentrácia stimuluje

tvorbu POMC. Hyperpigmentácie chýbajú ak ide o centrálnu (sekundárnu) formu adrenálnej insuficiencie, ktorá vzniká v dôsledku zníženej produkcie ACTH hypofýzou.

Zápach z úst – foetor ex ore (halitosis)

Príčinou intenzívneho zápachu vychádzajúceho z ústnej dutiny môžu byť lokálne procesy, systémové ochorenia i niektoré jedlá.

Medzi **lokálne príčiny** patrí nedostatočná hygiena, ochorenie slizníc, gangrenózne zuby, zápach môže vychádzať aj z nosa pri chronickej rinitíde, sinusitíde, z divertikulov pažeráka, abscesov pľúc,

Medzi **celkové ochorenia**, ktoré sa môžu prejavovať zápachom z úst sú napríklad dekompenzovaný diabetes mellitus (acetónový zápach, zápach po jablkách), urémia (zlyhanie obličiek) – zápach po amoniaku alebo foetor hepaticus pri zlyhaní pečene.

Aj niektoré **potraviny** môžu vyvolávať zápach z úst - cibuľa, cesnak, alkohol – zápach pochádza z metabolických produktov, ktoré po vstrebaní potravín v GIT sú vylučované z krvného obehu v pľúcach

29. PORUCHY FUNKCIE FARYNGU

Úvod

Hltan (pharynx) je asi 13 cm dlhá svalová trubica umiestnená pred krčnou chrbticou siahajúca od dna lebky až po plynulý prechod do pažeráka. Delí sa na 3 časti bez zreteľných anatomických hraníc:

1. nosohltan (pars nasalis pharyngis, epipharynx, nasopharynx),
2. ústna časť (pars oralis pharyngis, mesopharynx, oropharynx),
3. hrtanová časť (pars laryngea pharyngis, hypopharynx).

Nosohltan zhora ohraničuje spodina lebky, dolnou hranicou je myslená čiara v úrovni dolného okraja mäkkého podnebia. Prednú stenu tvoria choány, ktorými sa nosohltan otvára do nosovej dutiny a zadná plocha mäkkého podnebia. Hornú stenu tvorí telo klinovej kosti, v zadnej časti hornej steny je uložená hltanová mandľa (tonsilla pharyngealis). Na bočnej stene vo výške dolnej nosovej mušle je ústie sluchovej trubice (ostium pharyngeum tubae auditivae), jej zadný okraj tvorí trubicová vyvýšenina (torus tubarius) s lymfoepitelovým tkanivom v podobe trubicovej mandle (tonsilla tubaria).

Na zadnej stene môže perzistovať embryonálne tkanivo bursa pharyngea, ktorá býva zdrojom zápalu. Pri prehĺtaní sa mäkké podnebie prikladá na zadnú stenu hltana a vytvára velofaryngeálny sfinkter.

Nosohltan je v zadnej časti vystlaný viacvrstvomým cylindrickým epitelom s cíliami a početnými pohárikovými bunkami (respiračný epitel), smerom dolu ho postupne nahrádza prechodný epitel až viacvrstvomý nerohovatejúci dlaždicový epitel ústnej časti hltana.

Ústna dutina je sídlom chute, sústo potravy sa tzv. „pregastrickým trávením“ pripravuje na hltací akt. Spolu s hltanom vytvára hlasový rezonátor. V oblasti hltana sa kríži dýchací a tráviaci systém. Lymfoepitelový prstenec hltana je aj dôležitou súčasťou imunitného systému organizmu.

Nosová časť hltana (nosohltan) je z funkčného hľadiska súčasťou nosa a slúži na dýchanie. Je súčasťou rezonančných priestorov a ústi do neho sluchová trubica, ktorá slúži na ventiláciu a drenáž stredného ucha.

Hlavnou funkciou oro- a hypofaryngu je aktívny transport potravy a tekutín do pažeráka pri hltaní. Sú **3 fázy hltacieho aktu**:

- **Ústna fáza** je ovládateľná vôľou. Potrava sa žuvaním rozomieľa, premiešava sa so slinami. Zatlačením sústa jazykom dozadu a pritlačením jazyka o tvrdé podnebie sa potrava dostáva cez hltanovú úžinu do hltana a na koreň jazyka, kde začína druhá fáza hltacieho aktu.
- **Hltanová fáza** je reflexná. Ako náhle sa sústo dotkne koreňa jazyka, dôjde k reflexnému zatvoreniu všetkých otvorov hltana, ktoré nesúvisia s tráviacim systémom:
 - a) kontrakciou a zdvihnutím mäkkého podnebia sa uzatvorí nosohltan,
 - b) kontrakciou svalov sa hrtan dvíha nahor, dopredu a pod koreň jazyka, príchlopka sa preklopí cez vchod do hrtana,
 - c) hlasivková štrbina sa reflexne uzavrie a sústo sa presúva do oboch hruškovitých zátok.

Pri prechode sústa cez hypopharynx sa reflexne otvorí pažerák a postupnou kontrakciou jednotlivých častí m. constrictor pharyngis sa potrava posúva do pažeráka, kde začína tretia fáza.

- **Pažeráková fáza** hltacieho aktu sa deje autonómne regulovanou peristaltickou vlnou vo svalovine pažeráka, ktorá transportuje sústo až do kardia.

Inervácia hltacieho aktu: Centrum sa nachádza v predĺženej mieche, aferentné nervové vlákna pochádzajú z 2. vetvy n. V, n. IX a n. X, eferentné nervové vlákna sprostredkujú nn. X, IX a XII.

Ak sú vyradené z činnosti orálna a faryngálna fáza prehĺtania, postihnutí môžu byť ohrození smrťou udusením z dôvodu obštrukcie horných dýchacích ciest veľkým sústom potravy alebo aspiračnou pneumóniou. Neschopnosť prehĺtať potravu vedie k rýchlej dehydratácii a hladovaniu a strate hmotnosti a malnutríii pri dlhodobom trvaní. Aj keď zmena orálnej a faryngálnej motility nepredstavuje priame ohrozenie života, môže vážne ovplyvniť kvalitu života.

Súčasný poznatky o **epidemiológii** porúch prehĺtania na podklade porúch vyplývajúci z orálnej a faryngálnej dysmotility sú obmedzené. Prevalencia dysfágie (poruchy prehĺtania) u hospitalizovaných pacientov sa v priebehu času zvyšuje. Orofaryngálna dysfágia je problém najmä u starších pacientov. 15% až 20% geriatrických pacientov má dysfágiu. Pacienti nad 85 rokov majú 18-násobne väčšiu pravdepodobnosť, že majú dysfágiu ako tí vo veku do 25 rokov. Keďže priemerný vek populácie sa zvyšuje, možno očakávať aj zvýšenie počtu pacientov s touto poruchou.

Klasifikácia porúch orofaryngu

Uskutočňuje sa **na podklade etiopatogenézy**. Poruchy vzniknuté na všetkých úrovniach nervového systému môže viesť k orofaryngálnej dysfágii, čo môže byť spôsobené širokou škálou neuromuskulárnych a systémových ochorení. Tieto poruchy môžu byť klasifikované podľa umiestnenia lézie alebo deficitu, aj keď niektoré poruchy môžu spôsobovať deficity na viacerých úrovniach.

Postihnutie nad úrovňou mozgového kmeňa. Rôzne lézie nad úrovňou mozgového kmeňa môžu spôsobiť dysfágiu. Poškodenie v oblasti mozgovej kôry môže spôsobovať okrem dysfágie mnoho rôznych ďalších neurologických prejavov. Cievne mozgové príhody sú najčastejšou príčinou vzniku orofaryngálnej dysfágie.

Lézie extrapyramídového systému. Parkinsonova choroba je významnou príčinou orofaryngálnej dysfágie a zvyčajne sa prejavuje v neskorších štádiách ochorenia. Pacienti si často neuvedomujú prehĺtací deficit.

Mnoho **lézií mozgového kmeňa** môže spôsobiť orofaryngálnu dysfágiu. Príčinou poškodenia aj v oblasti mozgového kmeňa sú tiež predovšetkým náhle cievne mozgové príhody.

Medzi ďalšie príčiny orofaryngálnej dysfágie patrí **porucha periférneho motoneurónu a porucha nervosvalového spojenia** z rôznych príčin.

Neurogénne poruchy v oblasti hltana – ochrnutie hltanového svalstva

Medzi príznaky neurogénnych porúch v oblasti hltana patrí chýbanie vracacieho reflexu, potrava zabieha do hrtana, otvorená rinofónia (pri ochrnutí mäkkého podnebia), porucha hltacieho aktu, zatekanie potravy do nosa, pacient nedokáže nafúknuť líca (nedokáže uzavretím velofaryngálneho sfinktera oddeliť ústnu dutinu a oropharynx od nosohltana), pri

jednostrannom ochrnutí v lokálnom obraze býva vybočenie uvuly a mäkkého podnebia na zdravú stranu.

V patogenéze často ide o následok cievnej príhody, nádorov bázy lebky (syndróm foramen jugulare nn. IX, X, XI) a nádory mozgového kmeňa (pseudobulbárna paréza, syringobulbia, syringomyélia), ale aj herpes zoster, neurologické ochorenia s poruchami inervácie nn. IX-XI.

Funkčná dysfágia (globus nervosus) – ide o intermitentný alebo trvalý pocit cudzieho telesa v hrdle. Býva aj bolesť v hltane s vyžarovaním do ucha. Hltací akt býva neporušený. Chýbajú organické príčiny. Je to psychosomatická porucha v stresových situáciách, pravdepodobne je zvýšená pohotovosť ku krčom svalstva vo vchode do pažeráka.

Cudzie telesá v hltane a ústnej dutine

Sú zriedkavejšie ako v pažeráku. Zväčša sú to ostré predmety (kostičky, ihly, špendlíky, triesky, črepy), ktoré sa zapichnú do mandlí, koreňa jazyka, valekúl alebo do bočnej steny hltana. Pred vchodom do pažeráka, v recessus piriformis, uviaznu väčšie predmety (mince, hračky, gombíky, časti zubnej protézy). Dôjde k dysfágii až zastaveniu pasáže.

Poranenia

Sliznica ústnej dutiny a hltana sa môže **poraniť** cudzími predmetmi pri úrazoch, pri poleptaní alebo popálení. Poranená sliznica sa hojí väčšinou spontánne. Bodnutie včelou alebo osou do oblasti hltana a jazyka zväčša vyvolá opuch hltana, ktorý môže niekedy spôsobiť aj dusenie.

Divertikul hltana (diverticulum Zenkeri)

Vzniká v zadnej časti hypofaryngu, v blízkosti hypofaryngo-ezofagálneho prechodu. Rozvíja sa retroezofagálne a nesprávne sa označuje ako ezofagálne divertikulum.

Nádory hltana

Nezhubné nádory hltana a koreňa jazyka sa vyskytujú relatívne zriedkavo, väčšinou ide o fibróm, lipóm, papilóm, hemangióm.

Zhubné nádory hltana a koreňa jazyka. Patologicko-anatomická a klinická charakteristika malígnych nádorov hltana závisí od ich lokalizácie a rozsahu. S ohľadom na špecifické vlastnosti nádorov jednotlivých anatomických oblastí je potrebné nádory hltana rozdeliť na nádory nosohltana, ústnej časti a hrtanovej časti hltana.

Zhubné nádory nosohltana sú pomerne zriedkavé, tvoria asi 3% zhubných nádorov otolaryngologických orgánov. Väčšinou sa zistí epidermoidný karcinóm alebo anaplastický karcinóm.

Zhubné nádory ústnej časti hltana sú najčastejšie nádory hltacích orgánov. Vyskytujú sa častejšie u mužov ako u žien. Najčastejším nádorom je **epidermoidný karcinóm**, zriedkavejšie **anaplastický karcinóm** (lymfoepitelióm), **malígny lymfóm** a **adenokarcinóm**. Nádory orofaryngu postihujú silných fajčiarov a konzumentov koncentrovaného alkoholu so zlou hygiénou ústnej dutiny (kariézny chrup). Nádory skoro metastazujú do ipsilaterálnych regionálnych lymfatických uzlín, ale aj obojstranne a nezriedka aj do vzdialených orgánov (pľúca, kosti, pečeň). Prvé príznaky ako pálenie, škriabane, pocit cudzieho telesa v hrdle pacienti ignorujú, často sa liečia na faryngitídu a lekára nenavštvia. Bolesť pri prehltaní vystreľujúca do ucha, sťažené prehltanie, prímes krvi v slinách či krvácanie do úst a hltana sú väčšinou už prejavmi rozvinutého štádia exulcerovaného nádoru. Často pacienti prichádzajú so zväčšenými nebolestivými lymfatickými uzlinami.

Karcinóm hypofaryngu úzko klinicky súvisí so supraglotickým karcinómom hrtana. So stúpajúcou incidenciou karcinómov stúpa aj počet hypofaryngických nádorov. Zriedka sa objaví nádor, ktorý postihuje iba štruktúry hypofaryngu. Omnoho častejšie je to nádor, ktorý postihuje obe oblasti. Nádor rastie dlho nepozorovane. Príznaky ako ťažkosti pri hltaní, pocit cudzieho telesa, bolesť vyžarujúca do uší, hemoptoe, foetor ex ore sú znakmi pokročilého nádoru. Nádor prerastajúci do hrtana môže spôsobiť chripot, dýchacie ťažkosti.

Ústna dutina a hltan ako variabilný rezonančný priestor sa výrazne podieľajú na tvorbe reči a zafarbení hlasu. Najmä jazyk a jeho súhra s tvrdým a mäkkým podnebím sa významným spôsobom zúčastňujú na bezchybnej tvorbe jednotlivých hlások.

30. PORUCHY GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU

Úvod

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 (malabsorpčné 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 príznaky dysfunkcie jednotlivých častí GIT-u

Tieto príznaky sú často súčasťou klinického obrazu viacerých ochorení GIT-u .

Dyspepsia zahŕňa abdominálnu bolesť, pocit plnosti a „zlého trávenia“, pyrózu, prípadne nauzeu a vracanie. 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 roztiahnutie 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 lúmena 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 lúmena čreva bez dostatočnej spätnej resorpcie. Primárnymi stimulmi takejto sekrécie sú bakteriálne enterotoxíny (infekčné hnačky). **Hnačky s malým objemom** sú spôsobené zvýšenou peristaltickou aktivitou čriev. Vznikajú obyčajne pri chronických zápaloch čreva.

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. **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 (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 methemoglobín, 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. Nedokonalé trávenie potravy môže nastať z dôvodu porúch vylučovania tráviacich štiav. Po resekcii žalúdka sa horšie trávia bielkoviny. Ochorenia pankreasu 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 resorpciu 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 počítajú 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 dvanástnika sa nedostatočne travia tuky a z toho dôvodu sa nedostatočne 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.

Najdôležitejšie ochorenia gastrointestinálneho traktu

Pažerák

Refluxná ezofagitída vzniká pri dlhšej prítomnosti žalúdočného, prípadne aj dvanástnikového obsahu v pažeráku (častejšie sa opakujúci reflux a spomalená očista lúmena od refluxu). 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 pyróza, 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 alkoholu. 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 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**. Ďalšími 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 samo - natrávením. 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 samotnej sliznici sa tvorí veľké množstvo **hydrogénuhličitanových 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.

Črevný systém

Apendicitída vzniká najčastejšie po obštrukcii lúmena 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. **Ulcerózna kolitída** postihuje kolon a rektum, 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 zo **štikavky**,

zastavenia pasáže plynov a stolice črevným traktom, alebo z poruchy močenia, z dýchavice, zvýšenia telesnej teploty, pocitu neistého brušného diskomfortu 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 (apendicitída, 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 o 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 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 apendicitídy 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 dochádza ku stlačeniu 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 podľa jej lokalkizácie v črevnom systéme. Môžu byť kolikovitú bolesť (pri obštrukcii lúmena) alebo trvalú. Ďalej sú to zvracanie a nafúknutie brucha pri nahromadení 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 lúmena. 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 potencuje 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 anatomické abnormality ako sú volvulus, inkarcerovaná hernia, striktúry alebo obštipácia. Distenziu čreva nasleduje bolesť brucha, anorexia a neskôr fekulentné vracanie.

Ak sa časť čreva kompletne otočí okolo mezenterického závesu, ide o **volvulus**. Rýchle vedie k ischemii a nekróze steny s fatálnym ukončením. Proces, pri ktorom sa zasunie črevný segment do priľahlého segmentu sa nazýva **invaginácia**. Útlakom lymfatickej drenáže a neskôr cirkulácie daného segmentu má podobné následky ako volvulus. Do určitých preformovaných oblastí oslabenej brušnej steny sa pri zvýšenej aktivite čriev môže zasunúť časť črevnej steny (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 anusu. Abnormálny opuch análnej pletene spôsobí dilatáciu a zväčšenie arteriovenózneho plexu. Análna sliznica sa ľahko poškodí a vzniká krvácanie jasnočervenej krvi.

31. ZLYHANIE PEČENE

Úvod

Pečeň je orgán, ktorý má unikátne postavenie. Z funkčného hľadiska je „zaradená“ do **portálneho venózneho systému** prinášajúceho látky resorbované 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 žlčových kyselín, ktorá napomáha tráviacim procesom.

Anatomicky sú hepatocyty usporiadané do hexagonálnych štruktúr okolo vena centralis, avšak z funkčného aspektu je správnejšie definovať acinus – je to približne trojuholníková oblasť medzi susednými centrálnymi vénami, pričom stredom acínu je **portobiliárny priestor s vetvou a. hepatica, v. portae a začiatkom odvodných žlčových ciest**. Bunky v jednotlivých zónach sú aj rozdielne vnímavé a exponované voči noxám – napríklad bunky v blízkosti portálneho poľa sú priamo exponované vysokej koncentrácií 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 **infekčného charakteru** (hepatotropné vírusy, iné vírusy, baktérie, parazity), **toxické látky** (toxín muchotrávky zelenej, paracetamol, alkohol, lieky), **abnormálne imunitné reakcie** (autoimunitné postihnutie pri systémových autoimunitných procesoch, alebo cielene namierené proti pečeni – primárna biliárna cirhóza), **hypoxia** (kongestívne zlyhávanie srdca) a iné noxy.

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 znakov 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 prejavy**

Porucha metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín

Pri akútnom zlyhaní pečene dochádza k zmenám v hladine glukózy, typicky je to hypoglykémia, s neschopnosťou pečenných 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 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.

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 extracelulárnom priestore a intracelulárnou acidózou. Alkalóza je nebezpečná v súvislosti s ionizáciou amoniaku, ktorá je v alkalickom prostredí znížená a tak môže amoniak prestupovať cez hemoencefalickú bariéru.

Portálna hypertenzia

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**.

Príčiny 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 atd.) a **posthepatálne** (trombóza pečenných žíl Budd – Chiariho syndróm, konstriktívna perikarditída, kongestívne zlyhávanie pravého srdca atd.). Najčastejšou príčinou sú chronické ochorenia pečene s cirhotickou prestavbou, kde základné mechanizmy vedúce 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 redukcia **efektívneho artériového objemu** vyvolá aktiváciu kompenzačných

mechanizmov zameraných na jeho úpravu. Najdôležitejšie v tomto prípade pre progresiu ascitu je 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.

Dôsledky vyplývajú jednak z **útlaku vnútrobrušných orgánov** a narušenia ich funkcie, rizika **vzniku bakteriálnej peritonitídy a respiračného zlyhávania** pre vysoký stav bránice. Ďalšie negatívne dôsledky portálnej hypertenzie sú **splenomgália** a s nej vyplývajúci **hypersplenizmus 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 pečňou, 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**.

Portosystémová (hepatálna) encefalopatia

Portosystémová (hepatálna) encefalopatia je **komplexný neuropsychiatrický syndróm spôsobený metabolickým poškodením CNS u pacientov s pokročilým zlyháváním 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 emergetického metabolizmu neurónov, tvorba falošných neurotransmiterov, 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 NH₃, čo umožňuje jeho prestup hematoencefalickou bariérou. Táto je poškodená v dôsledku vzniku **NO a prítomnosti bakteriálnych toxínov**. Oba uvedené faktory sa tiež podieľajú na vzniku jednak **vazogénneho ako i toxického podmieneného opuchu mozgu**, ktorý prispieva k celkovým prejavom poškodenia funkcie. **Amoniak** ovplyvňuje energetický metabolizmus neurónov – tansamináciou sa spotrebúvajú oxokyseliny, ktoré by boli inak substrátmi pre Krebsov cyklus.

Vzniká nerovnováha v sieti neurotransmiterov – 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 neurotransmiterov, 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 anoniaku 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 zlyhávajúce 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**.

Ikterus – žltáčka

Jedným z dôsledkov a súčasne aj prejavov pečenej insuficiencie je ikterus – žlté zafarbenie skléry, 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 pečenejmi 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 vychytávajú sa objavia 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 nekongugovaný bilirubín neprestupuje do moču. Po spracovaní nadmerného množstva bilirubínu pečenej dochádza k **zvýšeniu množstva žltých farbív 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**

urobilinóm 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 pečenej bunke je potrebné zdôrazniť, že bilirubín prekonáva tri metabolické kroky, pokým je vylúčený do žlče, tieto kroky sú závislé od **prítomnosti a kapacity transportných systémov (krvný a žlčový pól hepatocytov), konjugáčnych enzýmov a dostatku energie v pečenej 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 žlčovom 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 pečenej 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 konjugáčny proces.

Poškodenia hepatocytov – zápalové, toxické, ischemické, imunogénne, metabolické – sa

môžu prejsť 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 urobilín. 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 hyperbilirubinémii, ktoré sa diagnosticky zistia u detí, alebo adolescentov pri preventívnych prehliadkach. Dieťa nie je žlté, sklery 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 konkrementom, 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 medzibunkovými 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 žľčových 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 intermitentná, opakované zvyšovanie tlaku v žľčovodoch môže vyústiť do sekundárnej biliárnej cirhózy – poškodeniu tkaniva v blízkosti žľčovodov s ich následnou cirhotickou regeneráciou.

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 retikuloendotelového systému 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 obehu. 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 pravoľavých 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 pečenných ochorení 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.

Zmeny endokrinného systému

Pečeň je miestom metabolizmu viacerých hormónov, preto sa ich hladiny pri pečeňovej 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.

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**.

32. PORUCHY ENDOKRINNÉHO SYSTÉMU

Úvod

Endokrinný a nervový systém tvoria **komunikačnú sieť organizmu**. Vďaka ich funkcii sú jednotlivé časti organizmu **vzájomne pospájané, ich činnosť je 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:

- **špecializované endokrinné žľazy** – hypotalamus, štítna žľaza, nadobličky, hypofýza, pohlavné žľazy, pankreas, príštítna telieska (paratyreoidea)
- **špecializované endokrinné bunky** lokalizované v neendokrinných orgánoch, resp. v rôznych tkanivách organizmu – endotelové bunky tvoriace endotelíny a prostaglandíny, endokrinné bunky zažívacieho traktu tvoriace cholecystokinín a ďalšie hormóny
- **nešpecializované bunky rôznych tkanív** – tvoria cytokíny

Hlavné skupiny hormónov

Klasické hormóny

- a) **nízkomolekulové amíny** odvodené z tyrozínu (katecholamíny, hormóny štítnej žľazy, prostaglandíny, leukotriény, dopamín, serotonín)
- b) **steroidné hormóny** – ich základom je cholesterol (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, pohlavné hormóny)
- c) **polypeptidové a bielkovinové hormóny** (inzulín, bradykinín ...)

Skupina novších hormónov

- a) **hypotalamické hormóny** (liberíny, statíny)
- b) **polypeptidy tvorené v GIT-e** (viac ako 26)
- c) **endogénne opioidy** (endorfíny, enkefalíny)
- d) **tkanivové rastové faktory** (epidermálny, nervový, platničkový)
- e) **predsieňový natriuretický hormón**
- f) **transformačné rastové faktory** (napr. TGF)
- g) **hemopoetické rastové faktory**
- h) **cytokíny**

Transport hormónov krvou

- proteínové a peptidové hormóny, katecholamíny sú rozpustné a ako solút sú transportované,
- steroidné hormóny – sú vo vode nerozpustné, sú transportované vo väzbe na albumín (nešpecifický transportér), alebo vo väzbe na špecifický transportér: napr. tyroxín viažuci globulín, kortikoidy viažuci globulín.

Len voľná frakcia hormónu je biologicky aktívna, je to cca 10 %.

Pre pochopenie porúch endokrinného systému ako celku a jeho súčastí je potrebné poznať **všeobecné vlastnosti hormónov**. K nim patria:

- 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 neaktivované 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:

- Primárnym zlyhaním regulačných mechanizmov** (napr. spätnej väzby) kontrolujúcich tvorbu a uvoľňovanie hormónov. Regulácia sa normálne uskutočňuje inými hormónmi, nervovým systémom, zmenami plazmatických solútov - iónov, organických nutrientov.
- Primárnou poruchou samotnej endokrinnnej žľazy alebo endokrinnnej aktivity buniek** – poškodenie endokrinnnej žľazy patologickým procesom – zápalom, tumorom, degeneratívnym procesom, ektopické zdroje tvorby hormónov.
- Primárnym zlyhaním schopnosti cieľových buniek primerane reagovať na hormón** – 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

Tieto mechanizmy môžu vyústiť do dvoch **základných hormonálnych porúch**:

A. do zvýšenia koncentrácie/účinku

B. do zníženia koncentrácie/účinku

Patogenéza porúch hypotalamo-hypofyzárnej funkcie

Hypotalamus hrá významnú úlohu v endokrinnom systéme. 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, telesnú teplotu, stabilitu objemu a zloženia telových tekutín, chuť do jedla a telesná hmotnosť, sekrécia žliaz žalúdka a čreva, funkcia hypofýzy, spánkový cyklus. 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 = arginín vasopresín (ADH alebo AVP) – zvyšuje reabsorpciu vody v zbieracích kanálikoch obličiek a pri vyššej koncentrácii 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:

a) Syndróm neprimeranej sekrécie ADH

V organizme sa tvorí nadmerné množstvo ADH, čo vedie k akumulácii vody 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 rakovinových procesov (pľúcny karcinóm, karcinómy prostaty, prsníka,), zápaly (mozgu, pľúc, mozgových blán), psychózy.

b) Diabetes insipidus (DI)

Ide o syndróm spôsobený nedostatočným množstvom alebo nedostatočným účinkom ADH. Spôsobené sú poškodením hypotalamu (alebo hypofýzy) napr. pri chirurgických výkonoch v uvedenej oblasti mozgu, tumorom alebo zápalom mozgu. Tento typ DI sa nazýva **centrálny alebo neurogénny**. K zníženiu tvorby ADH dochádza aj po požití alkoholických nápojov a vplyvom chladu. V týchto prípadoch však nejde o DI, ale o reakciu hypotalamu na konkrétne noxy.

Iným mechanizmom vzniká **nefrogénny DI**. V tomto prípade je dostatok ADH, ale obličkové tubuly naň reagujú slabo alebo nereagujú vôbec. Tento defekt tubulov môže byť vrodený, ale môže vzniknúť aj v priebehu chronických ochorení obličiek.

Základnými prejavmi DI sú: extrémna polyúria (vyučovanie až 20 l/deň hypotonického moču, špecifická hustota 1.000 - 1005), čo vedie k vzniku **hypertonickéj dehydratácie** a intenzívnemu smädu, ktorý pacient rieši príjmom extrémneho množstva tekutín (polydipsia). Pacienti trpia nyktúriou a nočným pomočovaním sa.

Hypotalamus je zrejme najdôležitejšia časť endokrinného systému, pretože reguluje produkciu špecifických hormónov regulujúcich intenzitu aj kvalitu činnosti ostatných častí endokrinného systému. Tým zabezpečuje rovnováhu vnútorných procesov organizmu a fungujú tak, ako to organizmus v danej situácii potrebuje.

Patofyziológia predného laloka hypofýzy

V prednej hypofýze sa tvoria pod kontrolou hypotalamu **trofné hormóny – adreno-kortiko trofný hormón, gonádotrofné hormóny, rastový hormón, tyreotropný hormón a prolaktín**.

Poznáme 2 základné patologické zmeny, ktoré postihujú adenohypofýzu. Sú to:

A. **Hypofunkcia - hypopituitarizmus**

B. **Hyperfunkcia - hyperpituitarizmus**

Hypopituitarizmus

Je názov pre nedostatočnú tvorbu a sekréciu jedného (**parciálny**) alebo viacerých hormónov adenohypofýzy (**panhypopituitarizmus**). Príčiny v adenohypofýze: tumor, ktorý spôsobí

deštrukciu adenohypofýzy alebo určitého druhu buniek v nej, ischémiou tkaniva spôsobenej hypotenziou, trombózou, embóliou, krvácaním do tkaniva.

Dôsledky – závisia od druhu a stupňa hormonálnej deficiencie. Môžu sa prejavíť 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, stres) 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 hypoprolaktinériou.

Deficiencia ACTH sa prejavuje radom **nešpecifických aj špecifických symptómov a príznakov**. K nim patria: nauzea, zvracanie, únava, bolesť hlavy, strata hmotnosti, bolesti brucha, poruchy mentálnej činnosti, je tendencia k hypoglykémii (zvýšená citlivosť na inzulín a oslabené kontraintulínové mechanizmy), ortostatická hypotenzia, strata auxiliárneho a pubického ochlpenia u žien, zníženie hornej hranice pre tvorbu aldosterónu, hyponatrémia, eozinofília (chýbanie glukokortikoidov).

Pri deficiencii gonadotropných hormónov (FSH – folikuly stimulujúci hormón, LH – luteinizačný hormón) sa u žien vo fertilnom veku vyskytujú anovulačné cykly až po amenoreu. U mužov v post pubertálnom 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).

Hyperpituitarizmus

Je termín označujúci nadprodukciiu hormónov adenohypofýzy. Hlavnými príčinami tejto poruchy je adenóm alebo zvýšená stimulácia adenohypofýzy hormónmi z hypotalamu. Výsledkom sú prejavy spôsobené napr. **nadprodukciiu prolaktínu – hypogonadizmus** (pretože prolaktín inhibuje tvorbu a uvoľňovanie gonadotropínov z adenohypofýzy), **galaktoreou** – produkcia a spontánne vytekanie mlieka z mliečnej žľazy mimo laktačného obdobia u ženy, u muža môže spôsobiť erektilnú dysfunkciu a infertilitu. **Nadprodukcia rastového hormónu** v dobe pred uzavretím epifyzárnych štrbín v dlhých kostiach (v puberte vedie k nadmernému rastu do výšky – **gigantizmus**). U dospelých sa nadprodukcia RH prejavuje **akromegáliou** – čo je zväčšenie koncových častí tela (nôh, rúk, uší, brady) ako aj



Porovnanie veľkosti ruky zdravého človeka
s rukou akromegalika.



Rozostup zubov u akromegalika

vnútorných orgánov (zväčšenie srdca, zväčšenie jazyka, pečene). Zväčšovaním sánky môže dôjsť k vzniku, resp. zväčšovaniu medzier medzi zubami. Pacienti s touto poruchou majú tiež zvýšené riziko vzniku cukrovky.

Nadprodukcia ACTH

Môže byť podmienená nadprodukciou kortikoliberínu (CRH) z hypotalamu (napr. stresom), adenómom lokalizovaným v prednom laloku hypofýzy alebo ektopickou tvorbou napr. v bronchiálnom karcinóme. Najdôležitejším efektom ACTH je stimulácia kôry nadobličiek. Výsledkom stimulácie je jednak hypertrofia kôry ako aj zvýšenie produkcie glukokortikoidov (hlavne kortizolu) – vzniká **centrálna forma Cushingovho syndrómu**. K hlavným efektom patria:

- stimulácia glukoneogenézy v pečeni a inhibícia spaľovania glukózy v periférnych tkanivách, výsledkom je zvýšené riziko vzniku diabetes mellitus (tzv. steroidný DM),
- stimulujú lipolýzu, odbúravanie proteínov v tkanivách a tvorbu plazmatických bielkovín v pečeni. Prejaví sa to hyperlipidémiou (akcelerácia aterosklerózy), stratou svalovej hmoty (tenké dolné končatiny, svalová slabosť, stratou kožného kolagénu sa koža stáva krehká, ľahko sa trhá (strie), osteoporózou, hromadenie tuku v oblasti trupu, hlavne v oblasti tváre (mesiačikovitá tvár) a v oblasti šije (byvolia šija). Hojenie rán je spomalené.
- 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,
- v žalúdku a duodénu glukokortikoidy zvyšujú tvorbu HCL a pepsínu, obmedzujú tvorbu hlienu, výsledkom je zvýšené riziko vzniku žalúdočných a duodenálnych vredov,
- glukokortikoidy zvyšujú citlivosť srdcových aj cievnych svalových buniek na katecholamíny (zvýšenie minútového objemu srdca a vazokonstrikcia ciev) a dochádza k arteriálnej hypertenzii,
- spôsobujú aj hypervolémiu (zadržiavanie Na v obličkách spoločne s vodou pretože glukokortikoidy majú aj slabý mineralokortikoidný efekt).

Hyperfunkcia a hypofunkcia kôry nadobličiek

Môže vzniknúť aj nezávisle od zmien funkcie hypotalamu a hypofýzy. Tými príčinami sú najčastejšie **primárna hyperplázia a nádor kôry nadobličiek, alebo atrofia a deštrukcia kôry napr. infekciou, autoimunitným procesom alebo krvácaním.**

Hyperfunkcia sa prejavuje nadbytkom hormónov tvorených bunkami jednotlivých vrstiev kôry. Zvyšuje sa koncentrácia glukokortikoidov - **periférna forma Cushingovho syndrómu. Zvyšuje sa tvorba androgénov**, čo môže u žien spôsobiť maskulinizačné prejavy a amenoreu (virilizmus), u chlapcov urýchlenie vývoja mužských pohlavných znakov (pseudopubertas precox). **Nadprodukcii mineralokortikoidov** (hlavne aldosteron), čo sa prejaví zadržiavaním Na a vody obličkami, hypervolémiou, systémovou artériovou hypertenziou a hypokalémiou.

Hypofunkcia môže byť generalizovaná (hypofunkčné sú všetky zóny), ale môže byť aj lokalizovaná do jednotlivých zón. **Znížená produkcia mineralokortikoidov** sa prejaví dehydratáciou (hypotonická), hypovolémiou s poklesom tlaku krvi a možnosťou vzniku intracelulárneho edému.

Hyperfunkcia štítnej žľazy

Ide o zvýšenie tvorby tyreoidálnych hormónov T_3 a T_4 . Je spôsobená viacerými mechanizmami:

- nadprodukciou tyreoliberínu v hypotalame (TRH),
- nadprodukciou tyreotropného hormónu v adenohipofýze (TSH),
- toxický adenóm štítnej žľazy a zápal štítnej žľazy,
- ektopické tumory produkujúce T_3 a T_4 .

Hlavnými formami hypertyreózy sú Gravesova-Basedowova choroba a autonómny toxický adenóm štítnej žľazy. **Gravesova – Basedowova choroba** je spojená s hyperplastickou **strumou**. Je vyvolaná protilátkami (long acting thyroid stimulator – LATS, thyroid stimulating imunoglobulin – TSI) viažucimi sa na receptory buniek štítnej žľazy (TSH receptory). Nadprodukcia T_3 a T_4 vedú k **syndromatológii**, základom ktorej 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,
- zmeny funkcie GIT-u – achlorhydria, zvýšená motilita s hnačkami,
- porušenie funkcie srdca – okrem tachykardie aj fibrilácia predsiení, zníženie kontrakility myokardu (je znížená tvorba ATP - myokardiopatia),
- nervový systém a svalový systém – encefalopatia, svalová slabosť,
- kožné zmeny – teplá, vlhká, jemná koža,
- očné zmeny – „vydesený“ výraz očí, protrúzia očných bulbov.

Tyreotoxická kríza

Vzniká ako následok náhleho a masívneho uvoľnenia tyreoidálnych hormónov. 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).

Riziká vyplývajúce z hyperfunkcie štítnej žľazy pre zuby

Hyperfunkčná štítna žľaza môže viesť k zväčšeniu rozmerov ústnej dutiny, čo môže ovplyvniť aj rast a architektúru zuboradia. U detí môže dôjsť k rýchlemu rastu zubov a zníženiu ich kvality. Pacienti s touto poruchou majú zvýšené riziko vzniku osteoporózy, ktorá môže postihovať aj čelusť aj sánku. Hyperfunkčná štítna žľaza môže prerastať do okolitých štruktúr, napr. do koreňa jazyka a do faryngu, čo negatívne ovplyvňuje funkciu celej ústnej dutiny.

Hypofunkcia štítnej žľazy

Je charakterizovaná zníženou produkciou hormónov štítnej žľazy na základe patologického procesu prebiehajúceho v samotnej štítnej žľaze (**primárna hypotyreóza**), alebo 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 - voda, potraviny), zvýšenom prívode strumigénov do organizmu alebo po liečbe rádioaktívnym jódom (pri onkologických procesoch v štítnej žľaze).

Hlavnými prejavmi primárnej hypotyreózy sú:

- zmeny mentálnych funkcií (spomalené myslenie, strata záujmu o okolie, zvýšená spavosť), je znížená neuromuskulárna dráždivosť,
- pomalšia a monotónna reč, hrubší a drsný hlas,
- telová teplota je nižšia (až okolo 35⁰ 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,
- myxedém – akumulácia mukopolysacharidov v tkanivách organizmu všeobecne vedie k morfológickým zmenám v koži a v srdcovom svalu (srdce je zväčšené, dilatované), k zmenám jeho funkcie (pokles sily srdcovej kontrakcie, bradykardia, zníženie minútového objemu srdca),
- spomaľuje sa aj črevná peristaltika (vznik zápchy), pacient má prehĺtacie ťažkosti.

Riziká hypofunkčnej štítnej žľazy pre dentíciu

Pacientky s hypofunkčnou štítnou žľazou môžu trpieť na syndróm pálivých úst (Burning Mouth Syndrome) prejavujúci sa pálením jazyka, pier, podnebia alebo celých úst a pocitom horkej kovovej chuti v ústach. Okrem toho môžu mať títo pacienti pocit suchosti v ústach (suché ústa môžu byť dôsledkom iného autoimunitného procesu, ktorý hypotyreózu – Sjogrenov syndróm). Suchosť v ústach nie je len nepríjemným pocitom, ale sťažuje aj prehĺtanie a predstavuje zvýšené riziko pre vznik ústnych infekcií, ako aj zhoršenie kvality zubov. Ku klinickému obrazu hypotyreózy patrí aj makroglosia, poškodenie ďasien, pomalé hojenie ústnych afektov. Hypotyreotická hypoglykémia môže byť rizikom pre vznik ústnej a zubnej infekcie.

Patofyziológia príštítných 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 príštítných teliesok tvoriacich parathormón (PTH)
2. z parafolikulárnych buniek štítnej žľazy tvoriacich kalcitonín
3. a biotransformovaného vitamínu D (kalcitriol)

Zníženie hladiny kalcia a magnézia stimuluje tvorbu PTH (a naopak. PTH sa odbúrava hlavne v pečeni a obličkách, preto najmä pri insuficiencii obličiek sa môže zvýšiť hladina PTH v krvi na nebezpečne vysoké hodnoty.

Hyperparathyreoidizmus

Ide o zvýšenú produkciu parathormónu, ktorá môže byť výsledkom hyperfunkcie jedného alebo viacerých príštítných teliesok (**primárna hyperparatyreóza**), môže sa vyvinúť v dôsledku hypokalcémie alebo hypovitaminózy D u pacientov s intestinálnym malabsorbčným syndrómom alebo chronickou renálnou insuficienciou (**sekundárna hyperparatyreóza** - v tomto prípade je aj hyperfosfatémia). K dôsledkom primárnej hyperparatyreózy patria:

- **renálny syndróm**: charakterizujú ho močové kamene, renálne koliky; polyúria, polydipsia, nefrokalcinóza – ukladanie solí kalcia v obličkách,
- **kostný syndróm** – osteitis fibróza cystica prejavujúca sa 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 vápnikom presýtenej žlči vznikajú kryštály vápnikových solí,
- **neuromyopatia** – vzniká z dôvodu zvýšenej hladiny kalcia, čo sa prejaví svalovou slabosťou, zvýšenou únavnosťou a zníženou nervovo-svalovou dráždivosťou.

Riziká hyperparatyreózy pre dentíciu

V dutine ústnej sa hyperparatyreóza manifestuje vznikom hnedých tumorov, znížením denzity kostí tvoriacej architektúru tváre (najmä mandibuly), slabými zubmi, nesprávnym zhryzom, kalcifikáciou mäkkých tkanív v tejto oblasti, vývinovými abnormalitami dentície, abnormalitami v prerezávaní zubov a rozšírením dutiny zubnej pulpy.

Hypoparatyreóza

Je to patologický proces spôsobený insuficienciou príštítných teliesok, ktorý sa prejavuje nízkou úrovňou sekrécie PTH. Dôsledkom je strata regulácie hladiny kalcia so vznikom hypokalcémie v krvi. Príčinami tohto procesu môžu byť:

- peroperačné poškodenie alebo odstránenie príštítných teliesok pri chirurgických výkonoch na štítnej žľaze,
- autoimunitný proces.

Hlavným prejavom hypoparatyreózy je:

- zvýšená neuromuskulárna dráždivosť v dôsledku zníženej hladiny ionizovaného kalcia

v krvi (zvyšuje sa senzitivita 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**.

Riziká hypoparatyreózy pre dentíciu

Pri hypoparatyreóze sa objavujú zmeny na zuboch – napr. hypoplázia skloviny v horizontálne prebiehajúcich líniách, nedostatočne kalcifikovaný dentín, rozšírenie dutiny zubnej pulpy ako aj kalcifikácia zubnej pulpy, kratšie zubné korene, zníženie počtu zubov (hypodontia) a mandibulárnych vyvýšení, pretože PTH ovplyvňuje termín a rýchlosť prerezávania zubov, tvorbu matrix a kalcifikáciu.

33. PORUCHY KRVNÉHO SYSTÉMU

Úvod

Krvný systém je najdiverzifikovanejší, najadaptabilnejší, najkoordinovanejší a najefektívnejší systém. 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** (objem a zloženie telových tekutín, acidobázická rovnováha)

Na týchto funkciách sa podieľajú tak formované elementy, ako aj substancie nachádzajúce sa rozpustené v tekutej zložke krvi (v plazme). Erytrocyty (Er) zabezpečujú prenos O₂ a CO₂, ABR, leukocyty – neutrofilné (Ne) sa podieľajú na nešpecifickej, monocyty (Mo) s lymfocytmi (Ly) na špecifickej imunitnej obrane. Trombocyty (Tr) sú dôležité pre normálne zrážanie 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 krvi a fibrinolýze. Odstránením fibrinogénu a faktorov zrážania z plazmy vzniká sérum.

Patofyziológia červených krviniek

Poruchy Er môžu byť kvantitatívneho aj kvalitatívneho charakteru. Najvýznamnejšími z nich sú **anémia** a **polycytémia**.

Anémia

Anémie sú patologické procesy, ktoré sú charakterizované **znížením počtu Er, znížením množstva hemoglobínu (Hb) v nich 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 ich etiopatogenézy rozlišujeme anémie vyvolané:

1. Zvýšenými stratami Er

2. Zníženou produkciou

a) normálnych Er alebo

b) tvorbou defektných Er

Strata normálnych Er je spôsobená napr: **krvácaním** (akútnym a intenzívnym alebo chronickým a slabým) a **hemolýzou** Er. K tvorbe defektných Er a zníženiu tvorby normálnych Er dochádza pri hemoglobínopatiách (napr. talasémie, hereditárna sférocytóza, pri diseminovaných malígnych procesoch, pri chronických chorobách zápalového aj

nezápalového pôvodu, pri hypovitaminózach - napr. B₁₂, kyselina listová, vitamín C, pri nedostatku železa, pri zlyhávaní 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 aj na neskoršie vývojové štádiá krvných elementov, napr. na prekursorovú bunku červenej rady (napr. vírusy, protilátky proti erythropoetínu alebo proti membránovým proteínom) a jej výsledkom je **izolovaná aplastická anémia**. Erytrocytová prekursorová bunka sa nemôže ďalej vyvíjať ak chýba erythropoetin, čo sa môže vyskytnúť napr. pri závažnom poškodení obličiek – vznikne **renálna anémia**. Proerytroblast je vývojovým štádiom Er nasledujúcim po prekursorovej bunke červenej rady. Na tejto úrovni sa môže negatívne prejavíť génový defekt a nedostatok dôležitých vitamínov (B₁₂, kys. listová), čo vedie k vzniku **megaloblastickej anémie**.

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 napr. nedostatok železa, je defekt v syntéze hemu, potom vzniká **mikrocytárna hypochrómna anémia**. Ak sa tvorí nedostatok globínu, resp. tvorí sa defektný globín vznikajú **hemoglobinopatie**.

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 (v ich stavbe), a **nekorpuskulárne** - príčina ich skráteného „života“ sa nachádza mimo Er (mechanické, imunologické, toxické).

K významným druhom anémií patria:

anémie z nedostatku železa, perniciózna anémia, aplastické anémie, kosáčikovitá anémia, posthemoragická anémia, hemolytické anémie, anémie pri chronických chorobách, talasémie.

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. Hlavným zdrojom **príjmu železa je potrava**. Najľahšie sa resorbuje železo **vo forme hémovej (hém-Fe²⁺)**, ktoré je obsiahnuté v červenom mäse a rybách. Po oddelení hému sa Fe²⁺ vstrebe do krvi alebo zostane v sliznici čreva vo forme feritínu – Fe³⁺. **Nehémové železo** obsiahnuté v rastlinnej potrave je absorbované sliznicou čreva len v Fe³⁺ forme symportom s H⁺ nosičom. Je zrejmé, že pre tento prenos je podstatné nízke pH chýmu. Fe³⁺ musí byť na povrchu sliznice redukované na Fe²⁺, aby mohlo byť absorbované. V krvi oxidované Fe reaguje s apotransferínom na transferin, ktorým sa transportuje do kostnej drene. To sa následne naviaže na hém v 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 sa znižuje opätovné použitie železa pohlteneho makrofágmi,
- nízky príjem železa potravou,

- zníženie absorpcie železa z dôvodu achlorhydrie a malabsorpcie,
- zvýšenie spotreby železa, napr. pri raste dieťaťa, 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, ale neovplyvní resorpciu hémového železa. Na tento efekt by si mali dať pozor hlavne vegetariáni. Výsledkom nedostatku železa je anémia, ktorá je **mikrocytárna a hypochrómna**.

Megaloblastické anémie

Do tejto skupiny patrí aj tzv. **perniciózna anémia**. Základnou poruchou, ktorá vedie k vzniku anémií tohto typu, je nedostatočný príjem alebo porušený metabolizmus **kyseliny listovej** (vitamín B₉) alebo **kobalamínu** (vitamín B₁₂). Výsledkom je obmedzenie syntézy DNA a tým spomalenie bunkového cyklu krvných 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 jadrovej hmoty sa do krvi vyplavujú veľké, často ovoidné Er – **megalocyty**. Je porušená aj tvorba **granulocytov a megakaryocytov**. Anémia vzniká v dôsledku spomalenej proliferácie Er ako aj hemolýzou megaloblastov v kostnej dreni (neefektívna erytropoéza) a predčasným zánikom megalocytov v krvi (predčasná hemolýza).

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 plodov 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.

Príčinami nedostatku **kobalamínu** sú hlavne: **nedostatočný príjem** (napr. pri prísne vegetariánskej strave, pri chýbaní **vnútorného faktora** z dôvodu poškodenia sliznice žalúdka (atrofická gastritída), zníženie jeho dostupnosti v čreve z dôvodu **bakteriálnej alebo parazitárnej črevnej infekcie, poškodenie terminálneho ilea**. Vzhľadom na jeho značné zásoby v organizme sa prejavy jeho deficiencie vyvinú až po rokoch blokovania jeho prívodu do organizmu.

Výsledkom je **megaloblastický typ anémie**.

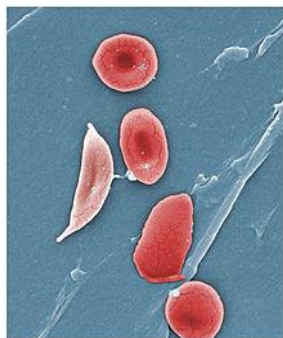
Aplastické anémie

Tento typ anémií je spôsobený **neschopnosťou kostnej drene tvoriť dostatočný počet nových Er**. Dôležitú rolu pri vzniku tejto poruchy hrá viacero faktorov (multifaktoriálne ochorenie), ktoré majú potenciál **poškodiť kmeňové krvné bunky** kostnej drene. Výsledkom je teda nielen anémia, ale aj leukopénia a trombocytopénia. 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 hematopoetickým bunkám.

Kosáčikovitá anémia

Ide o chorobu, ktorá má **hematogennú a vazookluzívnu formu**. Hlavnou poruchou je tvorba abnormálneho Hb – **HbS**. Tento má iné vlastnosti ako normálny Hb, napr. HbS polymerizuje pri nízkom parciálnom tlaku O₂, čo spôsobuje zmenu tvaru Er – mení sa na tvar kosáka (obr.). HbS spôsobuje aj zmenu funkcie membrány Er, ktorá sa prejavuje znížením elasticity Er, čo

vedie k blokovaniu kapilárneho riečiska, a tiež k skráteniu „života“ Er z dôvodu ich hemolýzy už po 15 - 20 dňoch ich existencie. Výsledkom obturácie kapilárnej siete neflexibilnými Er je tkanivová ischémia a následné poškodenie tkanív sprevádzané bolesťou.



Posthemoragické anémie

Ich príčinami sú rôzne druhy krvácania. Môže to byť **akútne krvácanie** (vonkajšie alebo vnútorné), obvyčajne s veľkou stratou objemu krvi. Takáto strata krvi sa môže primárne prejavovať ako hypovolémia až hypovolemický šok. Anémia – obvyčajne **normocytárna a normochrómna** – sa vyvíja až s odstupom času. Anémia vzniká ako dôsledok aktivácie kompenzačných mechanizmov organizmu vyvolaných stratou krvi. Prvým z nich je nahrádzanie stratenej 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 (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 posthemoragickej anémie trvá 6 až 8 týždňov. Pri **chronickom krvácaní** s malými opakovanými stratami krvi – okultné krvácanie (napr. z GIT-u) sa vyvíja skôr anémia z nedostatku železa ako posthemoragická anémia.

Hemolytické anémie

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 stratenej hemolýzou. Delia sa na získané a vrodené.

K príčinám **získaných hemolytických anémií** 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. Základná príčina, ktorá sa pri ich vzniku uplatňuje je **abnormálny Er** – defekty membrány, chýbanie niektorých metabolických enzýmov, porucha syntézy globínu. Napr. deficit enzýmu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy,

ktorý zabezpečuje oxygenačnú stabilitu Hb, je najčastejšou vrodenou erytrocytovou enzymopatiou. Hemolýza vzniká intravaskulárne alebo v lymfoidnom tkanive.

K základným patomechanizmom vzniku patria:

- a) **Autoimunitný mechanizmus** – vyvolané chladovými a tepelnými protilátkami a liečivami. Anémie vyvolané chladovými protilátkami sa vyskytujú ako komplikácia pri infekčnej mononukleóze, pri pľúcnej infekcii vyvolanej mykoplazmou pneumónie.
- b) **Iné patomechanizmy** – napr. mechanická deštrukcia Er (trauma, umelé srdcové chlopne), teplo a žiarenie (termálna hemolýza, hemolýza spôsobená žiarením).

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 a) zlyhávanie erytropoézy, b) porušený metabolizmus železa a c) skrátená doba prežívania Er.

Talasémie

Je to skupina geneticky podmienených anémií patriacich do skupiny **hemoglobínopatií**. Ide o poruchu tvorby globínových reťazcov (α alebo β), čo sa prejavuje zmenou vlastností Hb, poškodením membrány Er a hemolýzou. Vzniká **hypochrómna mikrocytárna anémia a hemosideróza**. Hemosideróza poškodzuje myokard, pečeň, β -bunky pankreasu, slezinu a lymfatické uzliny. Talasémia sa prejavuje anemickým syndrómom (slabosť, dýchavica, bledosť kože a slizníc, závrate), zväčšenou slezinou a niekedy aj žltáčkou.

Základné symptómy a príznaky anémií, patomechanizmy ich vzniku

Anémie sa manifestujú nešpecifickými a špecifickými prejavmi. K **nešpecifickým prejavom** patria:

- zvýšená únavnosť, svalová slabosť,
- zvýšená frekvencia srdca najmä pri záťaži sprevádzaná palpitáciou,
- závraty, bolesť hlavy, tinitus, dýchavica, pocit chladných končatín,
- bledá koža, sliznice a pri ťažších anémiách aj bolesť na hrudníku a nespavosť.

Špecifické symptómy a príznaky sa vyskytujú pri jednotlivých typoch anémií.

- Pri anémii z nedostatku železa sú zmeny na nechtoch - konkávny tvar nechtov, ragády ústnych kútikov.
- Pri anémii vyvolanej deficitom vitamínu B₁₂ je pocit mravenčenia a pichania v končatinách, strata citlivosti.
- Pri chronickej hemolytickej anémii je žltáčka, hnedý alebo červený moč.
- Pri akútnej hemolytickej anémii je bolesť brucha, krv v moči, žltáčka.

Vznik nešpecifických symptómov a príznakov súvisí najmä so zmenou funkcie kardiovaskulárneho (KVS) a dýchacieho systému (DS). KVS kompenzuje straty Er a Hb tým, že sa zvyšuje minútový objem srdca zvýšenou srdcovou frekvenciou a zvýšenou kontraktilitou myokardu, čím sa za jednotku času dostane do tkanív väčšie množstvo kyslíka. Ani tento kompenzačný mechanizmus však nemusí stačiť, najmä pri záťaži, úplne pokryť požiadavky tkanív na kyslík a substráty, čo vedie k zvýšenej únavnosti a bolesti hlavy.

Kardinálnym príznakom anémie je bledosť kože a slizníc, ktorá je spôsobená aktiváciou

sympatika a selektívnou vazokonstrikciou v koži a obličkách. Vazokonstrikcia zabezpečuje redistribúciu krvi z kože, slizníc a čiastočne aj obličiek do pracujúcich svalov, srdca a mozgu. Bolesť na hrudníku môže mať pôvod v hypoxii myokardu.

Vznik anemických symptómov a príznakov závisí do značnej miery od rýchlosti vzniku anémie. Už akútna strata 20 % Er (resp. 20 % objemu krvi) môže vyvolať vznik uvedených symptómov, no pri chronicky sa vyvíjajúcej anémii (mesiace) môže poklesnúť hodnota Er na 50 % a menej bez vzniku jasných symptómov a príznakov anémie z dôvodu aktivácie radu kompenzačných mechanizmov, ktoré sa nemusia klinicky manifestovať.

Patofyziológia bielych krviniek

Biele krvinky sú súčasťou imunitného systému a ich funkciou je pomáhať organizmu „bojovať“ proti infekcii. Delíme ich na 5 podtypov: bazofily, eozinofily, lymfocyty, monocyty a neutrofil. Ich patologické zmeny majú tri základné formy:

- zvýšenie počtu
- zníženie počtu
- zmena štruktúry a funkcie

Agranulocytóza – zníženie počtu granulocytov (neutrofilov, bazofilov, eozinofilov) v krvi, ktoré môže byť spôsobené tak 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.

Leukopénia – ide o zníženie počtu Le v krvi pod hodnotu $5.000/\text{mm}^3$, ktoré je spojené so zvýšením rizika vzniku baktériových a hubových infekcií, často pri chemo- alebo rádioterapii, ako aj niektorými antibiotikami.

Infekčná mononukleóza – ochorenie známe ako „žľazová horúčka“, spôsobená Epstein-Barrovej vírusom. Prejavuje sa lymfocytózou (mononukleáry) so značným počtom tvarovo zmenených lymfocytov, horúčkou, bolesťou hlavy, hrdla, zväčšenými lymfatickými uzlinami, stratou chuti do jedla a celkovou slabosťou.

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, vznikom metaplázie a myelofibrózy. Dôsledkom môže byť akútna myeloická leukémia, chronická leukémia, pravá polycytémia, primárna trombocytémia.

Leukocytóza – je 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 neutrofíliu (najčastejšia forma), eozinofíliu, bazofíliu, monocytózu a lymfocytózu. Infekčné príčiny leukocytóz sú všeobecne známe, menej známe sú príčiny neinfekčných leukocytóz. K nim patria napr. intenzívna fyzická záťaž, kŕčové 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 extrémny stres, traumy alebo infekciu tvorbou veľkého množstva Le – až $25 - 30 \times 10^9/l$, čo nazývame **leukemoidnou reakciou**. Zmena v krvnom obraze sa podobá leukémii (preto ten názov), ale od leukémie sa líši tým, že v krvnom obraze nie sú nezrelé 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.

Poruchy hemostázy

Hemostatický systém chráni organizmus pred nadmernou stratou krvi formou vonkajšieho a vnútorného krvácania. Pozostáva z týchto súčastí:

- z plazmatických faktorov,
- trombocytov,
- cievnej steny.

Ich interakcia zabezpečí upchanie 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“, ktoré zabránia vzniku neadekvátne silnej koagulačnej reakcii – inhibičné mechanizmy. Teda, u zdravého človeka existuje **rovnováha medzi faktormi prokoagulačnými a antikoagulačnými**. Likvidáciu nadbytočných zrazenín zabezpečuje v krvi fibrinolytický systém.

Funkcia hemostatického systému môže byť porušená vplyvom vnútorných a/alebo vonkajších nox. Prejaví sa sklonom ku krvácaniu alebo k vzniku trombózy.

Príčinou vzniku **krvácavých 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 bodkovým krvácaním (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 nedostatok vitamínu K, resp. jeho inhibíciou.

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 $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ 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.

34. PORUCHY IMUNITNÉHO SYSTÉMU

Úvod

Imunitný systém tvorí asi 1500 g buniek rozptýlených v organizme – v krvi, lymfe, lymfatických orgánoch a v podstate vo všetkých ďalších orgánoch a tkanivách. Pôvodne sa vyvinul ako systém chrániaci jedinca proti infekcii. Jeho poslanie je však podstatne širšie. Plní v organizme ďalšie dôležité funkcie:

- zabezpečuje **obranu proti škodlivinám**, ktoré ho ohrozujú **zvonku** (infekčné agensy, ale aj rôzne antigénne molekuly),
- realizuje **vnútorný dohľad** (tolerancia vlastného a rozpoznávanie cudzieho),
- likviduje **škodliviny vznikajúce v organizme** a zvrhnuté, potenciálne maligne bunky,
- plní **odpratávaciu funkciu** – likviduje odumreté bunky, resp. ich zvyšky,
- spolu s nervovým a endokrinným systémom zabezpečuje **integritu organizmu**.

Imunitný systém funguje na princípe schopnosti rozlišovať vlastné a cudzie (nie vlastné). Vlastné štruktúry toleruje, proti nevlastným bojuje špecifickými a nešpecifickými mechanizmami. Tolerancia i reaktivita proti cudziemu sú špecifické funkcie a imunitný systém si ich pamätá.

Podstata rozpoznávacej funkcie imunitného systému spočíva v tom, že dokáže identifikovať veľké, telu cudzie molekuly proteínov, polysacharidov a iné makromolekuly alebo hapténmi (nekompletné antigény) zmenené vlastné molekuly. Molekuly schopné spustiť imunitnú odpoveď nazývame **antigény**. Ak sú súčasťou vlastného organizmu, nazývame ich **autoantigény**. Organizmus si počas ontogenetického vývoja vytvoril proti nim špecifickú toleranciu. Jej porušenie môže viesť k autoagresívnym chorobám. Proti cudzím antigénom organizmus reaguje tvorbou špecifických protilátok alebo produkciou klonov špecificky reagujúcich cytotoxických buniek T. V úvodnej fáze imunitnej odpovede, v jej priebeh, ako aj vo výkonnej fáze sú nezastupiteľne angažované ďalšie, nešpecifické imunitné mechanizmy, ktoré sa súhrnne označujú ako **prirodzená imunita**. Keď sa organizmus stretne po prvýkrát s cudzím antigénom, prebehne jeho rozpoznanie a **primárna špecifická odpoveď**. Keď sa antigénna stimulácia stratí, táto reakcia odoznie. V organizme však ostávajú pamäťové bunky T_M, ktoré pri opakovanom stretnutí s tým istým antigénom reagujú rýchlejšie a intenzívnejšie, čo sa označuje ako **sekundárna odpoveď**. Tá je podstatou **získanej imunity** proti patogénnym infekčným agensom. Súčasne je aj podstatou **alergickej reakcie na alergén** (antigén vyvolávajúci u predisponovaného jedinca IgE sprostredkovanú alergickú reakciu).

Imunitný systém funguje neobyčajne komplexne, no dodnes sa nepodarilo objasniť všetky jeho mechanizmy. Osobitosť imunitného systému spočíva v jeho disperznosti. Bunky imunitného systému – imunokompetentné bunky – sa nachádzajú a pôsobia vo všetkých anatomických systémoch organizmu. Zložitým spôsobom kooperujú, pričom ich spoluprácu riadia a sprostredkujú početné molekuly (napr. **interleukíny, cytokíny** a ďalšie). Narušenie fyziologického priebehu imunitnej reakcie môže spôsobiť vážne poruchy zdravia a ochorenia tkanív a orgánov. Nozologickými jednotkami vzniknutými na imunopatologickom podklade, sa zaoberá každý klinický odbor, ktorého predmetom skúmania sú choroby určitého anatomického systému.

Plnenie úloh imunitného systému realizujú štyri komplexné mechanizmy – je to humorálna a celulárna **prirodzená (nešpecifická) imunita** a humorálna a celulárna **špecifická imunita**.

Podstatou imunitnej reakcie je rozpoznanie cudzieho a vznik adekvátnej odpovede, ktorá v konečnom dôsledku vedie k zneškodneniu a likvidácii škodliviny. Na to sú potrebné špecializované bunky – lymfocyty a niektoré ďalšie bunky (súhrnne nazývané imunokompetentné) a mnoho mimoriadne účinných molekúl, ktoré sú produktmi imunokompetentných buniek osobitne myeloidného radu. Tieto sú zasa potrebné na plnenie špeciálnych funkcií v rámci kooperácie pri komplexnej imunitnej odpovedi.

Aj keď sú bunky imunitného systému prakticky ubikvitárne, existujú ich nahromadenia v centrálnych a periférnych lymfatických orgánoch. V nich sa imunokompetentné bunky diferencujú, dozrievajú a realizujú svoje funkcie.

Imunitný systém je morfológicky definovaný ako difúzny orgán. Jeho súčasťou sú však aj určité diferencované tkanivá a orgány, ktoré delíme na centrálné (primárne) a periférne (sekundárne). **Centrálné orgány imunity** sú kostná dreň a týmus. **Periférne orgány imunity** sú slezina, tonzily, lymfatické uzliny, Payerove plaky a lymfatické tkanivo rozptýlené v slizniciach pozdĺž tráviaceho a dýchacieho systému.

Bunky, ktoré sa zúčastňujú na imunitných reakciách, môžeme z cytologického hľadiska rozdeliť na lymfoidné bunky, bunky makrofágovo-monocytového systému, granulované leukocyty a na niektoré iné bunky zohrávajúce v imunitnej odpovedi určité ďalšie významné úlohy.

Imunodeficiencie (imunodeficientné stavy, IDS)

Sú všetky poruchy imunologickej obrany organizmu, ktoré vyplývajú z chýbania alebo z nedostatočnej funkcie jednej alebo viacerých zložiek normálnej imunitnej odpovede. Defekt sa môže týkať obrany organizmu proti vonkajším a vnútorným škodlivinám. Delia sa na poruchy štyroch hlavných mechanizmov. Sú to poruchy lymfocytmi T a lymfocytmi B sprostredkovanej špecifickej imunity, poruchy prirodzenej imunity – poruchy fagocytózy a deficiencie postihujúce komplementový systém.

Imunodeficiencie môžu byť **kongenitálne** – primárne alebo **získané** – sekundárne. Ich príčiny a podstata sú rôzne, veľmi často sa vyskytujú v kombináciách. Na základe laboratórnej analýzy sa dá odlíšiť viac ako sto rôznych imunodeficientných stavov.

Pri **vrodených (primárnych) IDS** môže ísť buď o genetickú poruchu (napr. deficit adenoideamínázy), embryologickú abnormalitu (Di Georgov syndróm), enzymatický defekt (chronická granulomatóza) alebo je etiopatogenéza nejasná (chronická mukokutánná kandidóza). Primárne IDS nie sú časté a sú doménou pediatrie, časť týchto pacientov sa dožíva dospelého veku.

Pri **získaných (sekundárnych IDS)** sú príčiny známe a postihujú tak deti ako aj dospelých. Príkladom sekundárneho IDS je infekcia vírusom HIV, ktorý napadá a postupne ničí všetky pomocné T lymfocyty a vedie k letálne končiacemu AIDS. Ostatné sekundárne IDS sú našťastie terapeuticky neporovnateľne lepšie ovplyvniteľné. Ide o poruchy výživy, tráviaceho ústrojenstva a metabolizmu (malnutrícia, obezita, diabetes mellitus, enteropatia so stratami bielkovín); infekcie (vírusy – rubeola, chrípka, osýpky a iné bežné vírusové infekcie, vírus Eppsteina a Barrovej, Mycobacterium tuberculosis); xenobiotiká (lieky – imunosupresíva, cytostatiká a ďalšie; látky zo životného a pracovného prostredia – kozmetika, čistiace prostriedky, konzervárenské chemikálie, pesticídy, insekticídy, hnojivá, priemyselné exhaláty, výfukové plyny; malignity (lymfoproliferatívny syndróm, chronická lymfatická leukémia, myelóm); chirurgické zákroky (tymektómia, splenektómia, celková anestézia). Sekundárne

IDS sú časté, ich incidencia sa zvyšuje.

Choroby z imunitnej precitlivelosti (hypersenzitivity)

Hypersenzitivita (alergia) je pojem označujúci skupinu chorôb, pri ktorých odpoveď na faktory z vonkajšieho prostredia spôsobuje poškodenie tkanív alebo orgánov, vedie k zápalom a poruchám funkcie. Spúšťačím mechanizmom sú cudzorodé antigény – látky makromolekulového charakteru, ktoré sa v tomto prípade nazývajú **alergény**. Klinické prejavy hypersenzitivity závisia od postihnutého tkaniva alebo orgánu. Klinické prejavy alergie zvyčajne nezávisia od chemických alebo fyzikálnych vlastností antigénu, ktorý patogeneticky významnú reakciu spustil. Rozmanitosť alergickej odpovede vzniká na podklade rozličných efektorových mechanizmov, z ktorých každý má svoj charakteristický typ zápalovej reakcie. Klasifikácia alergických chorôb sa zakladá na type imunologického mechanizmu.

Ako alergén sa označuje ktorýkoľvek antigén schopný vyvolať alergiu. Slová hypersenzitivita, precitlivelosť sa zvyčajne používajú ako synonymá pre alergiu. V tomto kontexte hypersenzitivita včasného a hypersenzitivita oneskoreného typu sú pojmami pre IgE protilátkami sprostredkovaný a bunkami sprostredkovaný typ alergickej odpovede.

Atopia, hypersenzitívna reakcia I. typu

Je najcharakteristickejším typom alergie. Atopia je vrodený sklon odpovedať na bežné, prirodzene sa vyskytujúce, vdychované alebo požívané antigény (alergény) kontinuálnou tvorbou špecifických protilátok triedy **IgE**. Tieto sa svojim Fc koncom naväzujú na Fc-receptory mastocytov a bazofilov. Pri opätovnom stretnutí s antigénom, na ktorého podnet vznikli, sa z granúl týchto buniek uvoľní množstvo biologicky aktívnych látok. Tie v danom tkanive alebo orgáne (šokový orgán) spôsobia charakteristické prejavy atopickej reakcie. Alergény, ktoré vyvolávajú atopický typ reakcie, pochádzajú zvyčajne z organických častíc nachádzajúcich sa vo vzduchu. Sú to najmä peľ rastlín, spóry húb, odpad z kože, srst z povrchu zvierat a hmyzu a potraviny. Alergické prejavy sa môžu vyskytnúť v ktorejkoľvek časti tela.

Hypersenzitívna reakcia II. typu

Je **cytotoxická** reakcia. V klinickej praxi sa s ňou stretneme napr. po senzibilizácii inkompatibilnou transfúziou. Po opakovanom stretnutí s erytrocytmi nesúcimi antigén, proti ktorému je pacient senzibilizovaný, nastane hemolytická reakcia.

Hypersenzitívna reakcia III. typu

Je **imunokomplexová** reakcia. Protilátky reagujú s molekulami antigénov, na ktorých podnet vznikli a s ktorými tvoria **imunitné komplexy**. Patogeneticky významné komplexy sa ukladajú na bazálne membrány (glomeruly, alveoly) a subendoteliálne v cievach kdekoľvek v organizme. Podľa toho vznikajú aj nozologické jednotky – glomerulonefritída, pneumonitída, vaskulitída kdekoľvek v organizme.

Hypersenzitívna reakcia IV. typu

Ďalšia významná forma hypersenzitivity je **sprostredkovaná bunkami**. Špecificky senzibilizované efektorové T-lymfocyty sú zodpovedné za niektoré formy alergických chorôb, ktoré sa zvyknú označovať ako **precitlivelosť oneskoreného typu**. Pri tomto type po prvom bezprostrednom kontakte alergénu s imunokompetentnými bunkami vznikne populácia senzibilizovaných lymfocytov T, ktoré potom po opakovanom kontakte s ním reagujú na ktoromkoľvek mieste organizmu. Klasické choroby z oneskoreného typu hypersenzitivity sú

kontaktná dermatitída a alergická pneumonitída. Kožnými kontaktnými alergénmi bývajú ťažké kovy (nikel, chróm), umelé hmoty, lieky, kozmetika a ďalšie, ktoré pôsobia ako **haptén**. Kožné alergény sa okrem atopického mechanizmu (I. typ hypersenzitívnej reakcie) uplatňujú aj IV. typom hypersenzitivity – sprostredkovanej bunkami.

Nozologické jednoty s hypersenzibilitou v patogenéze

Delia sa na tie, ktoré postihujú organizmus ako celok (anafylaktický šok, sérová choroba), a ďalej podľa zvyčajnej vstupnej brány alergénu (dýchací systém, gastrointestinálny trakt, koža). Osobitne sa uvádzajú dva špeciálne prípady: uštipnutie hmyzom a lieková alergia.

Anafylaxia a anafylaktický šok

Definujú sa (spolu s urtikáriou, ktorá vyvoláva rovnaký IgE mechanizmus) ako neatopická alergická choroba, pretože tu chýba genetická predispozícia a cieľový orgán atopie. Anafylaxia je akútna generalizovaná IgE sprostredkovaná alergická reakcia (I. typu) so súčasným postihnutím viacerých anatomických systémov. Vzniká na antigénový podnet, ktorý predtým postihnutého jedinca senzibilizoval. Anafylaktický šok je najťažšia forma anafylaktickej reakcie.

Sérová choroba

Je akútny spontánne odoznievajúci stav, ktorý vzniká na podklade zápalu vyvolaného imunokomplexmi a komplementom po podaní cudzorodého séra, proteínu alebo lieku s charakterom hapténu. Podkladom klinického stavu je tvorba imunitných komplexov (III. typ hypersenzitívnej reakcie). Po jednorazovom podaní príslušného lieku sa tvoria protilátky súčasne s postupnou degradáciou podaného lieku. Dostávajú sa do obehu a s liekom – antigénom vytvárajú imunokomplexy. Tie sa ukladajú v malých cievach, aktivujú komplement a spôsobujú klinickú symptomatológiu (kožné prejavy, angioedém, svrbenie, horúčka, lymfadenopatia, myalgie, artralgie).

Medzi **alergie dýchacieho systému** patrí hlavne alergická rinitída a bronchiálna astma.

Alergické choroby kože tvorí urtikária (lokalizovaná kožná forma anafylaktickej reakcie), atopická dermatitída – chronická zápalová choroba kože na podklade atopickej reakcie (I. typ hypersenzitívnej reakcie) u geneticky predisponovaných jedincov. Alergická kontaktná dermatitída je ekzematózna kožná choroba sprostredkovaná bunkovým typom precitlivelosti (typ IV) na alergény vonkajšieho prostredia.

V rámci **hypersenzitivity v tráviacom systéme** je potrebné rozlišovať, či GIT je vstupnou bránou alergénu, ale sám nie je postihnutý, alebo či sú prejavy alergie práve v ňom. V prvom prípade sa príznaky alergickej reakcie môžu zjaviť na ktoromkoľvek orgáne alebo tkanive a ich charakter sa odvíja od toho, čo je postihnuté. Pri postihnutí samotného GIT ide o osobitnú nozologickú jednotku – alergickú gastroenteropatiu. Je zriedkavá, vyskytuje sa vo všetkých vekových skupinách. Alergia na potraviny je častá reakcia z hypersenzitivity spustená požitím potravín alebo požívatín, ktoré obsahujú pre pacienta rizikový alergén s klinickými prejavmi na šokovom orgáne. Ide zvyčajne o reakciu sprostredkovanú protilátkami IgE.

Charakteristickým **alergickým ochorením očí** je atopická konjunktivitída. Zriedka však prebieha sama, obyčajne sa vyskytuje s atopickým postihnutím sliznice horných dýchacích ciest ako atopická rinokonjunktivitída.

Autoimunita

Mechanizmy porušenej regulácie imunity sú základom mnohých imunologicky sprostredkovaných chorôb. Pri niektorých sú tieto mechanizmy známe (napr. fetálna erytroblastóza, hereditárny angioedém), kým pri iných, predovšetkým pri autoimunitných ochoreniach, ešte nie sú objasnené.

Autoimunitné choroby sú charakterizované tvorbou autoprotilátok alebo autoreaktívnych T-lymfocytov reagujúcich s organizmu vlastnými antigénmi. Je však známe, že autoreaktivita je výraznou črtou aj normálnej imunity. Preto kľúčovým momentom je rozpoznanie fyziologických autoimunitných fenoménov od patologických.

V nasledujúcej časti je uvedený prehľad hlavných nozologických jednotiek, v ktorých patogenéze sa uplatňujú autoimunitné mechanizmy. Nie vo všetkých prípadoch však ide o autoimunitu, niekedy je autoimunitný proces sporný, ale vo všetkých prípadoch je zrejmé, že imunologické mechanizmy sú do etiopatogenézy zapojené.

Reumatické choroby

Reumatológia významným spôsobom prispela k rozvoju klinickej imunológie, pretože väčšina nozologických jednotiek má imunopatogenetický podklad, aj keď často príčina spustenia tohto procesu nie je známa.

Systémový lupus erythematosus je chronická systémová choroba spojivového tkaniva neznámej etiológie postihujúca kožu a v rôznom rozsahu orgány pacienta. V patogenéze hrajú významnú úlohu protilátky proti rôznym zložkám bunkových jadier.

Reumatoidná artritída je chronická systémová zápalová choroba neznámej etiológie postihujúca kĺby. Pravdepodobne po vírusovej infekcii sa v synovii produkujú IgG, ktoré stimulujú protilátkovú imunitnú odpoveď – tvorbu IgG a IgM proti IgG – reumatoidné faktory. Tvorja sa imunitné komplexy ktoré sa ukladajú v kĺbovej chrupke, aktivuje sa komplement a zápalové procesy vedú k deštrukcii chrupky.

Endokrinné choroby

Mnohé endokrinné choroby sú príkladom autoimunitných stavov. Prakticky všetky insuficiencie žliaz s vnútornou sekréciou spôsobuje imunopatologický proces, ktorý vedie k ich zničeniu s výnimkou jediného prípadu. Je to Basedowova choroba, pri ktorej špecifické autoprotilátky zodpovedajú za hyperfunkciu endokrinnnej žľazy, pričom nespôsobujú jej deštrukciu.

Medzi autoimunitné poruchy štítnej žľazy patrí predovšetkým **chronická tyreoiditída (Hashimotova choroba)**, **hypertyreóza – Basedowova Gravesova choroba**. Medzi autoimunitné poruchy endokrinnnej funkcie pankreasu patrí **diabetes mellitus 1. typu**. Insuficiencia kôry nadobličiek (**Addisonova choroba**) patrí medzi autoimunitné poruchy nadobličiek.

Choroby obličiek

Prevažná väčšina pacientov s vážnym postihnutím obličiek má glomerulonefritídu alebo tubulointersticiálnu nefritídu. Glomerulonefritídy majú jednoznačne imunopatologický základ, v rozvoji tubulointersticiálnej nefritídy rovnako zohrávajú významnú úlohu imunitné faktory. Okrem toho existuje významný vzťah medzi funkciou imunitného systému a infekciami močových ciest. Imunodeficientné stavy sa často prejavujú recidivujúcimi atakmi močových infekcií. Na obličkách sa môžu prejaviť aj imunopatologické stavy, ktoré

bezprostredne nesúvisia s týmto orgánom. Ako príklad možno uviesť vaskulitídy, sérovú chorobu, systémové choroby a ďalšie.

Glomerulonefritídy sa podľa imunopatogenetického mechanizmu delia na imunokomplexové a spôsobené protilátkami proti bazálnej membráne glomerulov.

Pri **tubulointersticiálnych nefritídach** ide o zápal obličiek, ktorý dominantne postihuje tubulárny aparát a interstícium. Príčin, ktoré spustia zápalovú imunitnú reakciu je viacero – infekcie, lieky, choroba často prebieha spolu s imunokomplexovou glomerulonefritídou.

Choroby pľúc

Idiopatická pľúcna fibróza je chronické ochorenie pľúc, ktoré postupne vedie k zániku pľúcneho parenchýmu na podklade imunokomplexového zápalového procesu.

Choroby kardiovaskulárneho systému

V súčasnosti existuje niekoľko dobre definovaných nozologických jednotiek s klinicky významným imunitne sprostredkovaným poškodením perikardu, myokardu a endokardu. Poinfarktový syndróm a postperikardiotomický syndróm sú **perikarditída**, ktorá vzniká u časti pacientov po infarkte myokardu alebo po kardiochirurgickom zákroku. Dokazujú sa pri nich protilátky proti myocytom, ale neraz aj zvýšené titre protilátok proti niektorým vírusom. Predpokladá sa, že by mohlo ísť o kombináciu imunopatologického procesu s reaktiváciou latentnej vírusovej infekcie. Do tejto skupiny patrí aj **autoimunitná myokarditída** a **dilatačná kardiomyopatia** neischemickej etiológie.

Choroby tráviaceho ústrojenstva

Medzi orálne a dentálne choroby patrí **gingivitída** a **periodontitída**. Patria k najčastejším chorobám človeka vôbec. Ukazuje sa, že ich vznik a rozvoj má imunopatologický základ. Bakteriové ložiská na zuboch spôsobujú zápal tkanív, ktoré bezprostredne obklopujú zuby. Miestna imunitná odpoveď hostiteľa nestačí na elimináciu baktérií, ktoré i naďalej adherujú k povrchu zuba. Na imunitnej odpovedi sa zúčastňuje zložka humorálna i celulárna. Miestna imunitná odpoveď zahŕňa aktiváciu komplementu, infiltráciu leukocytmi, uvoľnenie lyzozomálnych enzýmov a cytokínov a produkciu serózneho exsudátu. Zápalovo pôsobiace látky z baktérií a imunopatologických reakcií organizmu hostiteľa vedú k vzniku gingivitídy a periodontitídy.

V prípade **aftóznej stomatitídy** ide o povrchové ulcerácie na sliznici ústnej dutiny. Pravdepodobne vzniká na podklade senzibilizácie pacienta rôznymi mikroorganizmami s tvorbou krížovo reagujúcich protilátok aj proti antigénom buniek ústnej sliznice. Vo včasnej fáze vzniku lézie je prítomná lymfocytová infiltrácia. Občas sa nájde aj bunkami sprostredkovaná reakcia proti týmto antigénom. Choroba je asociovaná so systémom HLA. Aftóznou stomatitídu prekoná v priebehu života asi 20% populácie.

Orálna kandidóza je sprievodným prejavom iných chorôb, ktorých hlavným črtami sú poruchy imunity – imunodeficiencie.

Medzi autoimunitné choroby tráviaceho ústrojenstva patrí **gluténová enteropatia** - choroba tenkého čreva s atrofiou klkov a poruchou trávenia podmienenou precitlivosťou na proteíny obilnín (glutén, gliadín). U disponovaného jedinca sa vytvoria špecificky senzibilizované lymfocyty T a produkujú špecifické protilátky triedy IgG (nie IgE). Reakcia sa odohráva subepiteliálne, kde sa nachádza infiltrácia lymfocytmi a plazmocytmi, pričom lézie

nepostihujú epitel. Neprimeraná odpoveď vedie k zápalu a spôsobuje ochorenie, ktoré je HLA asociované.

Do tejto skupiny ochorení tráviaceho traktu patrí aj **ulcerózna kolitída** (chronická zápalová choroba sliznice hrubého čreva) a **Crohnova choroba** - granulomatózný transmuralný zápal všetkých vrstiev črevnej steny. Príčina spustenia imunitnej reakcie nie je známa. Predpokladá sa porucha regulácie lymfocytov T s neprimeranou slizničnou zápalovou odpoveďou na ubikvitárne črevné antigény.

Hepatobiliárne choroby

Patrí tu **hepatitída A** – akútny zápal pečene vyvolaný RNA vírusom hepatitídy A. Chorobu spôsobuje reakcia imunitného systému na vírusové antigény prítomné na povrchu hepatocytov. Výkonnými mechanizmami imunity sa takto označené bunky likvidujú a eliminujú. **Hepatitída B** je akútny zápal pečene vyvolaný DNA-vírusom hepatitídy B. Vírus sám nespôsobuje zánik hepatocytov, choroba je dôsledok reakcie imunitného systému na vírusové antigény prítomné na povrchu hepatocytov. V pečňovom parenchýme sú lymfocytárne infiltráty až nekrózy. **Hepatitída C** je akútny zápal pečene vyvolaný RNA vírusom hepatitídy C. V imunodiagnostike sa dokazujú protilátky IgM a IgG a vírus. Do tejto skupiny patrí aj **primárna biliárna cirhóza** a **primárna sklerotizujúca cholangitída**.

Choroby krvotvorby

Riešenie imunologických problémov hematológie a transfuziológie znamenalo v histórii rozvoja imunológie významný pokrok. Problematika stanovovania krvných skupín už na začiatku 20. storočia túto oblasť medicíny významne posunula dopredu. V 60. rokoch minulého storočia vznikla imunohepatológia ako súčasť klinickej hematológie. Imunopatologické poruchy v hematológii možno rozdeliť podľa bunkového substrátu na poruchy bielych a červených krviniek, trombocytov a koagulácie. Medzi hematologické nozologické jednotky s imunopatogenézou patria v rámci porúch bielej krvnej zložky **leukocytopenie**, v rámci porúch červenej krvnej zložky **hemolytická anémia**, **aplastická anémia** a tiež poruchy trombocytov a zrážania krvi. Mechanizmy postihujúce krvné elementy sú rôzne. Najčastejšie je to cytotoxický typ imunitnej reakcie, ktorá vedie k cytolýze.

Kožné choroby

Koža je mimoriadne významnou obrannou bariérou organizmu a považuje sa za dôležitý „orgán imunity“. V podkožnom väzive sa nachádza veľké množstvo imunokompetentných buniek, ktoré sa pri narušení dermy zapájajú do boja proti prenikajúcim škodlivinám, či už živým alebo neživým, likvidujú ich a rýchle hoja následky poškodenia. Poruchy imunitného systému sa prejavujú aj tu – najčastejšie ide o hypersenzitivitu I. typu. Ďalšie spomenuté kožné choroby sa donedávna prezentovali ako choroby s neznámou etiopatogenézou. Ukázalo sa, že majú imunopatologický podklad a príčinou ich vzniku a rozvoja sú autoimunitné procesy. Ide o **dermatitis herpetiformis**, **pemphigus vulgaris**, **epidermolysis bullosa** a iné.

Choroby nervového systému

Mnohé neurologicky dobre definované choroby s neznámou etiopatogenézou sa rozvíjajú na podklade imunitných procesov. Ide o demyelinizačné choroby (napr. **sclerosis multiplex**), poruchy neuromuskulárneho prenosu (**myasthenia gravis**), imunologické abnormality pri iných neurologických chorobách (napr. **amyotrofická laterálna skleróza**) a mnohé ďalšie.

35. PATOFYZIOLÓGIA NERVOVÉHO SYSTÉMU A SVALSTVA

Úvod

Nervový systém prijíma podnety z okolitého prostredia a vlastného tela, riadi telesnú aktivitu ovplyvňovaním svalovej činnosti a vegetatívnych čiže autonómnych funkcií (napr. cievny tonus, sekrécia potu).

Senzorické signály ovplyvňujú pomocou reflexov a komplexných prepojení motorické a vegetatívne funkcie. Malá časť signálov sa dostáva priamo cez talamus do primárnej senzorickej kôry a tam je vnímaná. Vnímané senzorické signály sú analyzované sekundárnymi senzorickými kôrovými oblasťami a ďalej interpretované a vyhodnocované (vznik emócií) a nakoniec ukladané (pamäť).

Emócie, ktoré vznikajú z aktuálnych vnemov alebo obsahu pamäti, môžu aktivovať jedinca k **motorickej aktivite**. Úlohou asociačných oblastí mozgovej kôry je pri tom opätovne plánovať náležité motorické činnosti. Cestou bazálnych ganglií, mozočku, talamu a primárnej motorickej kôry sú nakoniec aktivované motoneuróny, ktoré riadia vlastnú motorickú aktivitu.

Senzorický, motorický a **vegetatívny nervový systém** sú na každej úrovni navzájom veľmi intenzívne prepojené, takže vegetatívny nervový systém je pod vplyvom senzorickej a motorickej aktivity a emócií.

Poruchy nervového systému

Môžu mať najrôznejšie **príčiny** ako sú genetické defekty, degeneratívne ochorenia, nádory, mechanické poškodenia (úrazy), krvácanie, ischémia, systémové poruchy metabolizmu (hypoglykémia, hyperglykémia, urémia, pečenná insuficiencia, endokrinné poruchy a pod.) a zmeny elektrolytov. Ako príčiny porúch prichádzajú do úvahy často lieky, toxíny (napr. ťažké kovy, alkohol), žiarenie a zápaly, hlavne infekčného pôvodu (vírusy, baktérie, prióny, autoimunitné ochorenia).

Následkom môže byť poškodenie funkcie zmyslových receptorov a efektorov na periférii (svalstvo a vegetatívne inervované orgány), vedenie periférnymi nervami, funkcia miechy a/alebo supraspinálneho nervového systému.

Poškodenie periférnych efektorov

Vedie k okamžitej poruche príslušnej funkcie, ktorá je buď lokalizovaná (napr. jednotlivé svaly) alebo generalizovaná (napr. celá svalovina). Poškodenie môže viesť k hyperaktivite (napr. mimovoľné svalové kŕče alebo inadekvátna aktivita zmyslových receptorov s chybnými vnemami) alebo k funkčnému výpadku (svalová obrna alebo senzitívny výpadok). Tiež u intaktných zmyslových receptorov môže byť poškodené zmyslové vnímanie, predovšetkým okom a ušou, ak je poškodený ich recepčný aparát.

Prerušenie vedenia periférnym nervom

Poškodzuje signály prenášané týmto nervom, pričom rôzne vlákna (napr. myelinizované a nemyelinizované) môžu byť postihnuté rôzne. Dôsledkom úplného prerušenia nervového vedenia sú chabé obrny, výpadky senzoriky a strata vegetatívneho riadenia v inervačnej oblasti postihnutého nervu. Analógiou k tomu je postihnutie zodpovedajúceho dermatómu pri léziách spinálnych nervov. Diagnostika nervových lézií preto vyžaduje dokonalú znalosť

inervačných oblastí jednotlivých nervov a dermatómov.

Lézie miechy

Môžu spôsobovať výpadky zmyslového vnímania a/alebo vegetatívnych funkcií rovnako ako aj chabé obrny alebo spastické obrny. Patologické dráždenie neurónov môže naopak viesť k inadekvátnemu vnímaniu a porušeným funkciám. Postihnuté oblasti v podstate sledujú rozsah dermatómov.

Lézie v supraspinálnych štruktúrach

Môžu tiež vyvolávať funkčné a somatotopicky ohraničené výpadky alebo patologické dráždenie (napr. pri lokalizovaných léziách v primárnych senzoričných kôrových oblastiach). Omnoho častejšie však majú za následok komplexné poruchy senzoriky, motoriky a/alebo vegetatívneho riadenia. K tomu pristupuje za určitých podmienok poškodenie integračných mozgových funkcií, ako sú pamäť, emócie alebo poznávanie.

Patofyziológia nervových buniek

Aby neuróny mohli plniť svoje funkcie, musia byť schopné prijímať informácie z jedných buniek a prenášať ich na druhé. Prijem informácie obvykle prebieha pomocou **membránových receptorov**, ktoré sú aktivované neurotransmitermi. Aktivita iónových kanálov je ovplyvnená priamo alebo intracelulárnym prenosovým mechanizmom. Acetylcholín tak otvára v príslušných cieľových bunkách nešpecifické kanály pre katióny, ktoré umožňujú prechod Na^+ a K^+ iónov; to vedie k depolarizácii bunkovej membrány a tým k otvoreniu napäťovo riadených Na^+ a Ca^{2+} kanálov. Ca^{2+} sprostredkuje uvoľnenie neurotransmiterov cieľovou bunkou. Dlhodobo je v cieľových bunkách modulovaný bunkový metabolizmus a expresia génov, a tým opäť tvorba a ukladanie neurotransmiterov.

Poruchy môžu postihovať ktorúkoľvek zložku z tejto kaskády. Tak môže byť napríklad na základe tzv. down regulácie znížená hustota receptorov. Tiež môžu byť obmedzené určité intracelulárne prenosové mechanizmy. Iónové kanály môžu byť blokované farmakologicky alebo ich aktivita môže byť zmenená vplyvom Ca^{2+} , Mg^{2+} alebo H^+ . Inhibícia Na^+/K^+ ATPázy napr. v dôsledku nedostatku energie vedie k zmenám membránového potenciálu. **Funkčné poruchy** môžu byť reverzibilné a môžu sa opäť reparaovať, pokiaľ škodlivina už ďalej nepôsobí.

Lézie však môžu viesť k **ireverzibilnému zániku neurónov**. Pri tom sa okrem bunkovej smrti v dôsledku priameho poškodenia (nekróza v dôsledku nedostatku energie alebo mechanickému poškodeniu) uplatňuje tiež tzv. programovaná bunková smrť (apoptóza). Zánik neurónov preto vedie k ireverzibilným funkčným výpadkom, aj keď ostatné neuróny môžu sčasti prevziať funkciu zaniknutých buniek.

Škodliviny, pokiaľ sa majú dostať k neurónom centrálného nervového systému, musia prejsť cez **hematoencefalickú bariéru**. Intaktná hematoencefalická bariéra obmedzuje vstup väčšiny látok a zabraňuje prestupu patogénnych mikroorganizmov a imunokompetentných buniek. Niektoré toxíny (hlavne vírusy) sa napriek tomu dostávajú k neurónom miechy pomocou **retrográdneho axonálneho transportu** periférnymi nervami a prekračujú tak hematoencefalickú bariéru.

Po **prerušení axónu** odumierajú jeho distálne časti. **Axóny centrálnych neurónov** obvykle nedorastajú, ale postihnuté neuróny podliehajú apoptóze. U **periférnych axónov** môže proximálny pahýľ dorásť.

Demyelinizácia

Axón medzi dvomi Ranvierovými zárezmi, tzv. internodium, je obalený **myelínovou pošvou**. To je predpokladom pre vedenie akčných potenciálov, teda pre preskakovanie podráždenia z jedného zárezu do druhého.

Demyelinizácia môže nastať v dôsledku degeneratívnych, toxických alebo zápalových poškodení nervu alebo nedostatkom vitamínov B₆ alebo B₁₂. Najdôležitejším demyelinizačným ochorením je **sclerosis multiplex**. Je častejšia u žien ako u mužov, vyskytuje sa familiárne. Ide o **autoimunitné ochorenie**, ktoré je pravdepodobne spúšťané vírusovou infekciou a vyznačuje sa zápalovými ložiskami demyelinizácie. Pre sclerosis multiplex je typický na čase nezávislý nástup rôznych neuronálnych výpadkov v dôsledku lézií rôznych štruktúr mozgu. Keď lokálny zápal odoznie, môžu sa lézie sčasti zreparovať a nervy (pri intaktných axónoch) sú opäť remyelinizované.

Poruchy motorických funkcií

Poruchy nervosvalového prenosu

Nervosvalový prenos je sledom udalostí, ktoré môžu byť porušené na rôznych úrovniach. Akčný potenciál prenášaný k zakončeniam nervového vlákna pomocou Na⁺ kanálov depolarizuje jeho bunkovú membránu a tým otvára napäťovo závislé Ca²⁺ kanály. Ca²⁺, ktorý vtečie do nervového zakončenia, sprostredkuje spojenie včiek obsahujúcich acetylcholín s presynaptickou membránou a acetylcholín (ACh) sa uvoľní do synaptickej štrbiny. ACh sa viaže na receptory subsynaptickej membrány a tak otvára nešpecifické kationové kanály. Depolarizácia membrány v oblasti synapsy sa prenáša na okolitú membránu, kde otvorenie napäťovo závislých Na⁺ kanálov vyvolá akčný potenciál, ktorý sa rýchle rozšíri na celú membránu svalovej bunky. Acetylcholín je odbúravaný acetylcholinesterázou, odštiepený cholín je opäť prijímaný do nervového zakončenia a znova použitý na syntézu ACh.

Poruchy môžu nastať v ktorejkoľvek časti. Lokálne anestetiká tlmia napäťovo závislé **Na⁺ kanály** a tým obmedzujú prenos na nervosvalovom zakončení. **Ca²⁺ kanály** môžu byť blokovanie protilátkami rovnako ako **Ach receptory**.

Najdôležitejším ochorením nervosvalovej platničky je **myastenia gravis**, svalová obrna, ktorá nastáva na základe znemožnenia nervosvalového prenosu. Príčinou sú protilátky proti ACh-receptorom subsynaptickej membrány, ktoré potláčajú väzbu acetylcholínu a urýchľujú odbúravanie Ach receptorov. Toto **autoimunitné ochorenie** môže byť vyvolané vírusmi, ktoré majú podobnú štruktúru ako ACh receptory. Okrem toho sa myastenia gravis vyskytuje u pacientov s benígnymi nádormi týmu. Opakované dráždenie motorického nervu vedie u pacientov s myastenia gravis najprv k vyvolaniu normálneho svalového sumačného akčného potenciálu, ktorého amplitúda sa však s narastajúcou „únavou“ nervosvalového prenosu postupne znižuje. Typickým dôsledkom ochorenia je, že pacient ja najviac unavený večer.

Ochorenie motorickej jednotky a svalstva

Motorická jednotka pozostáva z motoneurónu (α-motoneurón) v mieche (prípadne v jadrách hlavových nervov), ďalej z príslušného axónu a všetkých svalových vlákien inervovaných jeho kolaterálami. Funkcia motorickej jednotky môže byť obmedzená postihnúť motoneurónu, prerušením alebo poškodením nervového vedenia axónom alebo ochoreniami svaloviny.

α-motoneuróny môžu byť napadnuté **vírusom poliomyelitídy** a sčasti ireverzibilne zničené.

Tiež u **miechových svalových atrofií** tvoriacich skupinu degeneratívnych ochorení so zatiaľ neznámou etiológiou, tieto bunky zanikajú. **Amyotrofická laterálna skleróza** pravdepodobne vzniká primárne na základe geneticky podmienenej poruchy axonálneho transportu, ktorá vedie sekundárne k zániku α -motoneurónu v mieche a tiež supraspinálnych motorických neurónov.

Poškodenie alebo zánik **axónov** môže byť okrem iného spôsobený autoimunitnými ochoreniami, nedostatkom vitamínu B₁ alebo B₁₂, diabetom, intoxikáciami (napr. olovo, alkohol) alebo genetickým defektmi.

Tiež svalstvo môže byť poškodené autoimunitným ochorením v súvislosti s inými tkanivami (napr. dermatomyozitída). Navyše genetické defekty môžu postihnúť priamo svalovinu, ako napr. pri myotóniách alebo dystrofiách.

Dôsledkom lézie motorickej jednotky je lokalizovaná obrna postihnutej svaloviny nezávisle na tom, či ide o léziu α -motoneurónu, axónu alebo samotného svalu. Pri primárnom **zániku α -motoneurónu** sa objavujú typické fascikulácie, ktoré zodpovedajú synchronnému podráždeniu a kontrakcii svalových vlákien jednej motorickej jednotky. Pokiaľ sú u amyotrofickej laterálnej sklerózy ešte čiastočne intaktné α -motoneuróny, môže poškodením supraspinálnych neurónov dôjsť tiež k hyperreflexii a spasticite. **Lézia periférneho nervu** vedie v dôsledku stenčenia myelínovej pošvy najskôr k spomaleniu rýchlosti nervového vedenia. Pravidelne bývajú postihnuté aj senzorické časti nervu. Dochádza jednak k poruchám senzibility, jednak vznikajú spontánne akčné potenciály postihnutých nervov, ktoré vyvolávajú odpovedajúce vnemy (parestázie). Pri **primárnom zániku svaloviny** sa často vyskytujú fibrilácie, teda kontrakcie jednotlivých svalových vlákien. Primárna myopatia môže byť od neurogénnych myopatií odlíšená na základe elektromyografie.

Lézie zostupných motorických dráh

Miechové α -motoneuróny sú kontrolované viac **dráhami zo supraspinálnych neurónov**: *pyramídová dráha* z motorickej kôry, *rubrospinálna dráha* z nucleus ruber, *tractus reticulospinalis medialis* z retikulárnej formácie pontu, *tractus reticulospinalis lateralis* z retikulárnej formácie predĺženej miechy a *tractus vestibulospinalis*.

Tractus reticulospinalis medialis a vestibulospinalis podporujú predovšetkým tzv. antigravitačné svaly, tj. flexory horných končatín a extenzory dolných končatín. Pyramídová dráha, tractus rubrospinalis a tractus reticulospinalis lateralis podporujú ohýbače nôh a napínače ramien.

Pri **poškodení motorickej kôry alebo oblasti capsula interna** (napr. pri krvácaní alebo ischémii v oblasti zásobenia z arteria cerebri media) sú vyradené z funkcie tesne susediace kortikofugálne dráhy. Je to pyramídová dráha, ale tiež ďalšie spoje motorickej kôry, ako napr. do nucleus ruber a k retikulárnej formácii predĺženej miechy. Dôsledkom je výpadok aktivity nielen pyramídovej dráhy, ale tiež rubrospinálnej a mediálnej reticulospinálnej dráhy. Dôsledkom prerušenia vedenia v oblasti capsula interna je preto nakoniec prevaha postihnutia extenzorov nôh a flexorov ramien.

Najprv však dochádza k **spinálnemu miešnému šoku** na základe výpadku supraspinálnej inervácie α -motoneurónu. Prerúšením supraspinálnej aktivácie α -motoneurónu sú tiež postihnuté antigravitačné svaly, aj keď o niečo menej ako ostatné svalstvo. Pri miešnom šoku je svalovina ochabnutá a nie sú vybavitelné žiadne reflexy.

Čiastočná „denervácia“ α -motoneurónov má však za následok pozvoľné zvyšovanie ich citlivosti. Okrem toho sú vyradené zakončenia supraspinálnych neurónov nahradené synapsami miešnych neurónov. Tým získavajú reflexy postupne stále silnejší vplyv na aktivitu α -motoneurónov a vzniká **hyperreflexia**. Ďalším dôsledkom je **spasticita**. Aktivita α -motoneurónov je po výpadku zostupných dráh predovšetkým pod vplyvom svalových vretienok a šľachových teliesok.

Ochorenie bazálnych ganglií

K bazálnym gangliám patrí corpus striatum, globus pallidus, nucleus subthalamicus a substantia nigra. Ich **funkciou** je predovšetkým kontrola pohybov v súčinnosti s mozočkom, motorickou kôrou, kortikospinálnymi dráhami a motorickými jadrami kmeňa. Neuróny striata sú aktivované glutamátom z kôrových neurónov. Pri **vnútornom prepojení** bazálnych ganglií sa prevažne uplatňuje inhibičný transmittér GABA. Pôsobenie bazálnych ganglií na talamus pomocou GABA-ergných neurónov pallida a substantia nigra je inhibičné. Tieto neuróny sú aktivované glutamátom z neurónov nucleus subthalamicus. Neuróny striata sú tiež čiastočne aktivované a čiastočne tlmené pomocou dopamínu zo substantia nigra, rovnako ako sú aktivované cholinergné neuróny. Nerovnováha medzi aktivačnými a inhibičnými vplyvmi následne pôsobí na motoriku. Príliš silná inhibícia talamických jadier spôsobuje hypokinézu, príliš malé tlmenie hyperkinézu.

Parkinsonova choroba je ochorením substantia nigra, ktorá ovplyvňuje pomocou dopaminergných dráh GABA-ergné bunky striata. Častou **príčinou** je dedičná predispozícia, ktorá v období medzi stredným a vysokým vekom vedie k degenerácii dopaminergných neurónov v substantia nigra. Ďalšími príčinami sú opakované traumy (boxeri), zápaly (encefalitída), porucha krvného zásobenia (ateroskleróza), nádory a otravy (hlavne CO). K prejavom symptómov musí nastať výpadok 70% neurónov substantia nigra.

Zánik buniek substantia nigra vyvoláva procesy, ktoré spoločne vedú k **nadmernej inhibícii talamu**. Dôsledkom potlačenia funkcie talamu je **potlačenie voľnej motoriky**. Pacienti môžu len ťažko zahajovať pohyby alebo reagovať na vonkajšie podnety (**hypokinéza**). Svalový tonus je výrazne vyšší (**rigor**). Navyše sa často objavuje **klúdový tras** so striedavými pohybmi predovšetkým rúk a prstov (pohyb pripomína počítanie peňazí). Hypokinéza núti pacientov do typicky silno zohnutého držania tela s ľahko pokrčenými ramenami a nohami. Ďalej sa prejavuje mimickou strnulosťou, mikrografiou a tiež tichou monotónnou zmazanou rečou. Ďalej dochádza k ďalším poruchám ako je napr. zvýšené vylučovanie slín, depresie a demencia, ktoré sú vyvolané ďalšími léziami.

Hyperkinéza

Chorea je najčastejšie hyperkinetické ochorenie bazálnych ganglií. Chorea je predovšetkým ochorením striata. Príčinou môže byť dedičné postihnutie (Huntingtonova chorea), ktoré sa objavuje v štvrtom alebo piatom decéniu a vedie k postupne ireverzibilnému zániku neurónov striata. Podkladom pre tzv. Sydenhamovu chorobu je poškodenie neurónov striata, ktoré je na rozdiel od Huntingtonovej choroby rozsiahle reverzibilné. Vzácné dochádza k poškodeniu neurónov na základe ischémie (ateroskleróza), zápalu (encefalitída) a nádorov.

Dôsledkom zániku neurónov striata je posilnenie inhibície neurónov v nucleus subthalamicus, ktoré za normálnych okolností aktivujú inhibičné neuróny v pars substantia nigra. Tým dochádza k odtlmeniu buniek talamu. Objavujú sa náhle, nepravidelné mimovoľné pohyby, ktoré sú za normálnych okolností potláčané bazálnymi gangliami.

Lézie mozoka

Príčinou mozočkových lézií sú intoxikácie (predovšetkým alkohol, ale tiež lithium, difenylhydantoin a iné), úpal, hypotyreóza, malabsorpcia a tiež geneticky podmienené enzymatické a transportné defekty, sčasti genetické degeneratívne procesy, zápaly (okrem iného aj sclerosis multiplex), nádory mozoka. Prejavy mozočkových lézií závisia na ich lokalizácii. **Pars intermedia** je nevyhnutná pre kontrolu pohybov. Jej poruchy obmedzujú uskutočňovanie a kontrolu voľnej motoriky. Flocculus a nodulus (tiež vermis) zodpovedajú za kontrolu rovnováhy. Poškodenie flokula, nodula a vermis postihuje v prvom rade rovnováhu a držanie tela a svalstvo trupu a tváre.

Lézie mozoka sa **klinicky** manifestujú spomaleným zahajovaním a zastavovaním pohybov. Chýba koordinácia pohybov a často je zle hodnotená potrebná sila, zrýchlenie a rýchlosť pohybov. Pohyby týchto pacientov sú trhané a rozpadnuté na jednotlivé komponenty. Odpor voči pasívnym pohybom je slabší (hypotónia). Reč je skandovaná, prerušovaná a zmazaná. Kontrola rovnováhy je u pacientov porušená, ich postoj a chôdza sú na širokej báze a neisté (**ataxia**). Porušená kontrola motoriky očí vedie k dysmetrii očných pohybov a k hrubému nystagmu v smere poškodenia.

Poruchy senzorických funkcií

Špecializované receptory (senzory) **v koži** sú dráždené predovšetkým dotykom (predovšetkým Meissnerove telieska), tlakom a napätím (predovšetkým Ruffiniho telieska), vibráciami (hlavne Paciniho telieska), pohybom vlasov (receptory vlasových folikulov) alebo teplotou (chladové alebo tepelné receptory). **Proprioreceptory** vo svaloch (svalové vretienka), šľachách (šľachové telieska) a kĺboch puzdrách sprostredkovávajú informácie o pohybovom aparáte, receptory v rôznych **vnútorných orgánoch** informácie o rozpätí dutých orgánov a koncentrácii určitých látok (CO_2 , H^+ , glukóza, osmolarita). Na bolestivé podnety sú citlivé nocisenzory (voľné nervové zakončenia) v koži, pohybovom aparáte, vo vnútorných orgánoch a cievach (kapitola Bolesť).

Zmyslové podráždenia sú vedené do miechy, kde ovplyvňujú prostredníctvom reflexov aktivitu motoneurónov. Zadnými povrazcami miechy (jemná tzv. epikritická mechanorecepcia, aferentácia zo svalových vretienok atď.) a postrannými povrazcami miechy (hrubá mechanorecepcia, teplota, bolesť) sú ďalej vedené do predĺženej miechy, talamu a mozgovej kôry (gyrus postcentralis). Informácie o pohybovom aparáte sú privádzané spinocerebelárnymi dráhami do mozku. Informačný tok môže byť porušený na niekoľkých úrovniach:

Receptory

Senzory, ktoré transformujú rôzne podnety na periférii na neuronálnu aktivitu, môžu buď úplne vypadnúť, alebo môžu byť podráždené neadekvátne. Následkom je úplný alebo čiastočný výpadok zmyslového vnímania (**anestézia**, prípadne hypestézia), zosilnené vnímanie (**hyperestézia**) alebo výskyt zmyslového vnímania bez adekvátnej stimulácie (**parestézie**).

Lézie periférnych alebo spinálnych nervov

Môžu tiež vyvolať an-, hypo-, hyper-, parestézie, obmedzujú však súčasne aj hlbokú citlivosť a motoriku. Prekrývaním sa inervačných okrskov dochádza pri lézii spinálneho nervu iba k hypestézii (alebo hyperestézii), ale nie k anestézii postihnutého dermatómu.

Priečne prerušenie miechy

Pri priečnom prerušení miechy je ipsilaterálne – teda na strane lézie – porušená hlboká citlivosť a jemná (epikritická) povrchová citlivosť. Kontralaterálne je porušená tepelná citlivosť, hrubá mechanorecepcia a citlivosť na bolesť. Ipsilaterálne sú postihnuté descendентné motorické dráhy.

Prerušenie dráh zadných miešnych povrazcov

Znemožňuje adekvátne vnímanie vibrácií a znižuje schopnosť definovať a presne určovať mechanické podnety priestorovo a časovo a hodnotiť ich intenzitu. Ďalej je postihnutá hlboká citlivosť. Preto sú predovšetkým porušené informácie zo svalových vretienok a s nimi tiež kontrola svalovej činnosti. Následkom je okrem iného ataxia.

Lézie prednej časti bočných povrazcov miechy

Obmedzujú predovšetkým tlakovú, tepelnú citlivosť a citlivosť na bolesť. Môžu sa objaviť an-hypo-, hyper-, parestázie. Pohyby stavcov môžu prostredníctvom dráždenia porušených aferentných vlákien viesť k zodpovedajúcim poruchám citlivosti.

Lézie somatosenzorickej mozgovej kôry

Pri léziách somatosenzorickej mozgovej kôry je často porušené priestorové a časové rozlišovanie podnetov a tiež polohový a pohybový zmysel; odhad intenzity dráždenia je tiež silne obmedzený.

Pri léziách v **asociačných dráhach alebo v oblastiach mozgovej kôry** nastáva zhoršené spracovanie zmyslových vnemov. Následkom toho je neschopnosť spoznávať predmety hmatom a strata priestorového vnímania. Tiež možno pozorovať poruchy obrazu vlastného tela a polohového zmyslu. Môže sa vyskytnúť aj fenomén vyhasínania (ignorovanie jedného z dvoch ponúknutých podnetov) a ignorovanie kontralaterálnej polovice tela a okolia na tejto strane.

Poruchy vegetatívneho nervového systému

Sympatikus a parasympatikus sú vzájomne sa dopĺňajúce regulátory mnohostranných vegetatívnych funkcií. Obidva systémy môžu byť na základe ochorenia vegetatívneho nervového systému nadmerne aktívne alebo inaktívované.

Sympatikus

Môže byť aktivovaný **emóciami**, **poklesom krvného tlaku** (napr. hemoragický šok), **hypoglykémiou**. Tumor drene nadobličiek (**feochromocytóm**) môže vytvárať a vylučovať adrenalín. Tiež niektoré farmaká vyvolávajú účinky sympatiku. Pri bolesti je v dôsledku aktivácie sympatiku vyvolaná sprievodná vegetatívna reakcia.

Aktivácia sympatiku zvyšuje prostredníctvom **β_1 -receptorov** dráždivosť myokardu, zosilňuje srdcový sťah a zvyšuje srdcovú frekvenciu a zrýchľuje vedenie akčného potenciálu. Prostredníctvom **α_1 -receptorov** nastáva vazokonstrikcia ciev v koži, pľúcach, obličkách, v čreve, v pohlavných orgánoch. Prostredníctvom **β_2 -receptorov** sa cievy v srdci, svaloch a pečeni rozširujú. Celkovým účinkom sympatiku na krvný obeh je zvýšenie krvného tlaku, koža je však v dôsledku vazokonstrikcie bledá. Vplyvom sympatiku je stimulovaná sekrécia potu, sekrécia slín a rozširujú sa zrenice. Bronchiálna svalovina a svalovina maternice sa dilatuje, činnosť svaloviny čriev je utlmená a kontrakcia sfinkterov čreva a močového mechúra je stimulovaná. Sympatikus podporuje vznik svalového trasu (tremor), stimuluje

odbúravanie glykogénu v pečeni a vo svaloch, lipolýzu a výdaj glukagónu, kortikotropínu, somatotropínu a renínu. Tlmí výdaj inzulínu a histamínu. Urýchľuje mobilizáciu leukocytov a agregáciu trombocytov.

Sympatikus môže byť čiastočne alebo úplne (zriedkavo) vyradený degeneráciou vegetatívnych nervov (idiopatická ortostatická hypotónia). Účinky sympatiku blokujú niektoré farmaká. Vyvolávajú zrkadlový obraz následkov jeho nadmerného pôsobenia. Pacient trpí predovšetkým poklesom krvného tlaku, v dôsledku poruchy sekrécie potu zhoršenou termoreguláciou, môžu sa u predisponovaných osôb zužovať dýchacie cesty. Výpadok sympatickej inervácie očí vedie k Hornerovmu syndrómu so zúžením zrenice (mióza) a očnej štrbiny (ptóza) a vklesnutím bulbu (enofthalmus).

Výpadok parasimpatika

Spôsobí tachykardiu a rozšírenie zreníc, inhibuje svalovinu bronchov, čreva a močového mechúra, tlmí sekréciu slín, sĺz a bronchiálnu a gastrointestinálnu sekréciu. Pri anticholinergnom účinku sa ešte pridáva sekrécia potu.

Priečne prerušenie miechy vedie sekundárne k výpadku vegetatívnych regulácií. Najprv, ako to už bolo popísané u somatomotoriky, dochádza k spinálnemu šoku s vyhasnutím všetkých funkcií. Pod miestom lézie sú dilatované kožné cievy a zaniknú vegetatívne funkcie, napríklad **defekácia** a **mikcia**. Supraspinálna kontrola vyprázdňovania močového mechúra nie je už v žiadnom prípade možná.

Lézie hypotalamu

Hypotalamus integruje vegetatívne, endokrinné a somatomotorické funkcie organizmu. Neuróny hypotalamu sú zodpovedné za reguláciu rôznych **homeostatických funkcií**, akými sú napr. príjem potravy, hospodárenie s vodou a elektrolytmi, termoregulácia a cirkadiánne rytmy. Okrem toho sú funkcie v hypotalame prispôsobené požadovaným vzorcom chovania, ako sú napr. reakcia boja a úteku a nutritívne či sexuálne chovanie. Takéto požadované programy vzorcov chovania sú v hypotalame uložené a sú podľa potreby vyvolávané predovšetkým neurónmi limbického systému.

Lézie hypotalamu môžu byť následkami **tumorov, traumatického poškodenia** alebo **zápalov** a prinášajú so sebou závažné poruchy vegetatívnych regulácií. Lézie **predného hypotalamu** vedú k poruchám termoregulácie a cirkadiánnej rytmicity. Prejavujú sa okrem iného nespavosťou. Môže byť vyradená tvorba antidiuretického hormónu a oxytocínu, rovnako ako pocit smädu. Lézie **stredného (intermediárneho) hypotalamu** majú za následok tiež poruchy termoregulácie a pocitu smädu. Zároveň môže byť významne obmedzená výživa. Pri lézii laterálnej časti stredného hypotalamu je potlačený pocit hladu, pacienti nemajú žiadny popud k prijímaniu potravy (afágia), nedostatočne sa živia a chudnú (anorexia). Pri lézii mediálneho hypotalamu dochádza naopak z významne zvýšenému prijímaniu potravy (hyperfágia) a prostredníctvom hyperkalorického príjmu potravy dochádza k obezite. Avšak obezita aj anorexia sú iba výnimočne spôsobené fyzikálnym poškodením hypotalamu, vznikajú vo väčšine prípadov z psychologických príčin. Pri poškodení intermediárneho hypotalamu dochádza k poruchám pamäti a emócií.

Lézie **zadného hypotalamu** vedú okrem komplexu vegetatívnych a emocionálnych porúch k poikilotermii, nespavosti a výpadkom pamäti.

Pri léziách rôznych častí hypotalamu môže tiež dôjsť k **poškodeniu** vylučovania **hypotalamických hormónov**. Napríklad následkom výpadku funkcie antidiuretického

hormónu je diabetes insipidus, pri ktorom obličky nemôžu vytvárať koncentrovaný moč a denne sa vylúči z organizmu veľké množstvo hypotonického moča.

POUŽITÁ LITERATÚRA

Hampton JR: EKG pro praxi. Grada 1997, 318 s.

Hulín I a spol.: Patofyziológia. Bratislava: SAP, 2009, 1288 s.

McPhee SJ, Hammer GD. Pathophysiology of Disease – An Introduction to Clinical Medicine. 6th Edition, MacGraw-Hill Comp., 2010, 736 p.

Mokáň M, Martinka E, Galajda P: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M, 2008, 1003 s.

Silbernagl S, Lang F: Atlas patofyziologie človeka. Grada 2001, 390 s.

Tatár M a spol. Učebné texty a prednášky z patologickej fyziológie.

<http://www.ifmed.uniba.sk/pracoviska/vedecko-pedagogicke-pracoviska/predklinicke-ustavy/ustav-patologickej-fyziologie-upf/pregradualne-studium/vseobecne-lekarstvo/>

Veselý O, Adamus M, Veselý J: Patofyziologie a klinická fyziologie vnitřního prostředí. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2013, 151 s.

Vokurka M a spol.: Patofyziologie pro nelékařské směry, Karolinum, 2005, 218 s.