

The background of the slide features a 3D molecular model of antibodies. The antibodies are depicted as complex, multi-domain structures with a yellowish-gold color and a textured, porous appearance. They are scattered across the frame, with some appearing larger and more prominent than others. The background is a dark blue gradient with green and purple light effects, suggesting a microscopic or molecular environment.

**MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ**

MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ

ZÁNĚT A IMUNOPATOLOGIE



Obsah přednášky

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

Imunitní systém

Vrozená (nespecifická) imunita

Imunitní odpověď **není**:

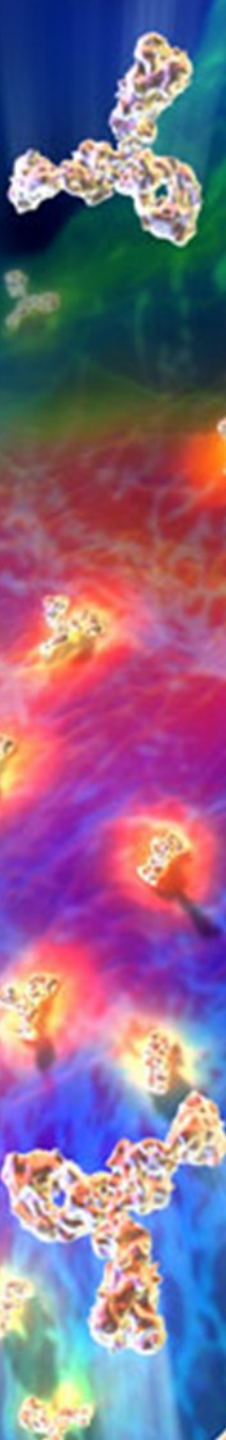
- antigen - závislá
- antigen - specifická
- okamžitá maximální odpověď
- dědí se

Adaptivní (specifická) imunita

Imunitní odpověď **je**:

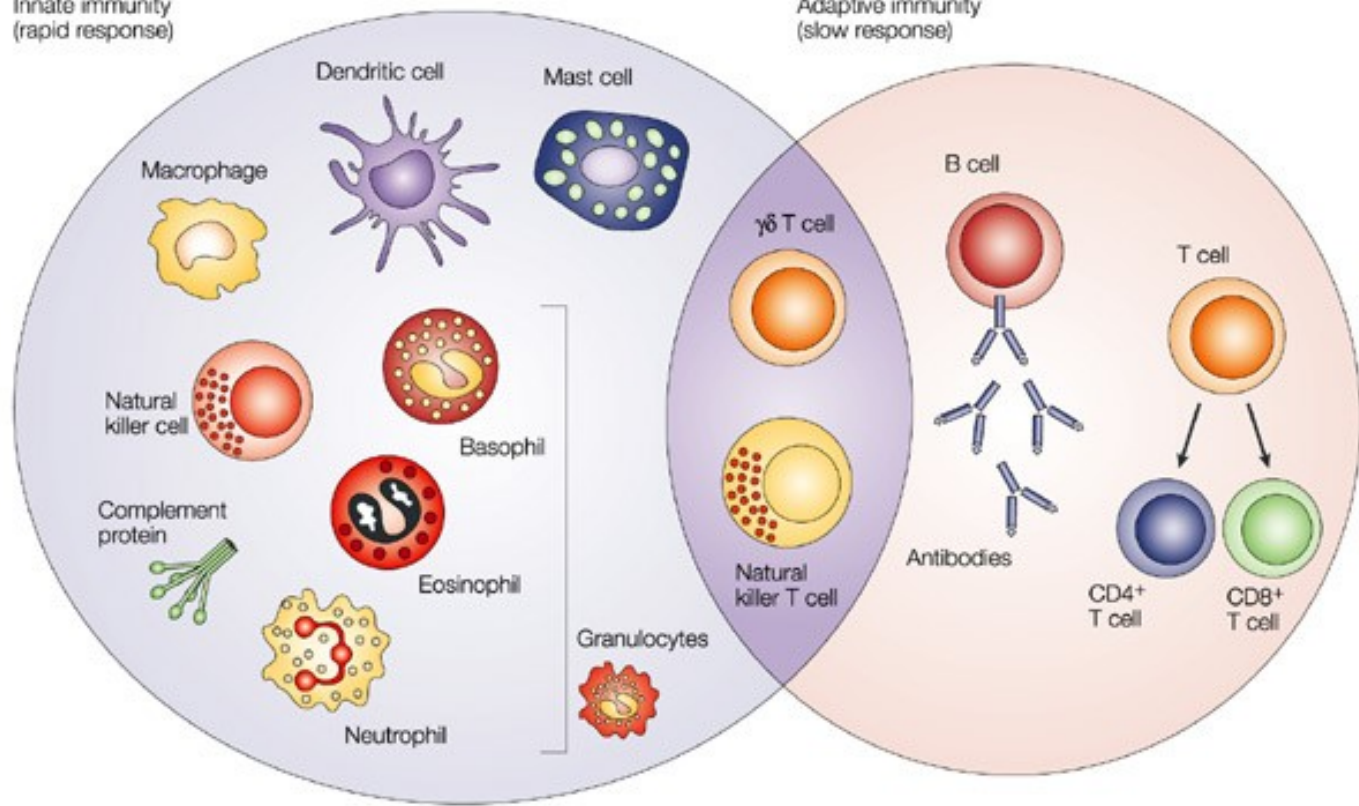
- antigen - závislá
- antigen - specifická
- prodleva mezi expozicí a maximální odpovědí
- klonální expanze po antigenní stimulaci
- imunologická paměť





Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)





Obranné linie IS

Nespecifické obranné mechanismy

1. - vnější (externí)
 - epiteliální tkáně (kůže a slizniční membrány)
 - výměšky kůže a slizničních membrán
2. - vnitřní (interní)
 - spouštěna chemickými signály, atrahující leu
 - fagocytární leu a antimikrobiální proteiny → vazba na podnět → zánět

Specifické obranné mechanismy

3. - spouštěna současně s 2. OL
 - reakce na MO, nabytečné buňky těla, toxiny, a další cizí molekuly
 - lymfocyty a protilátky

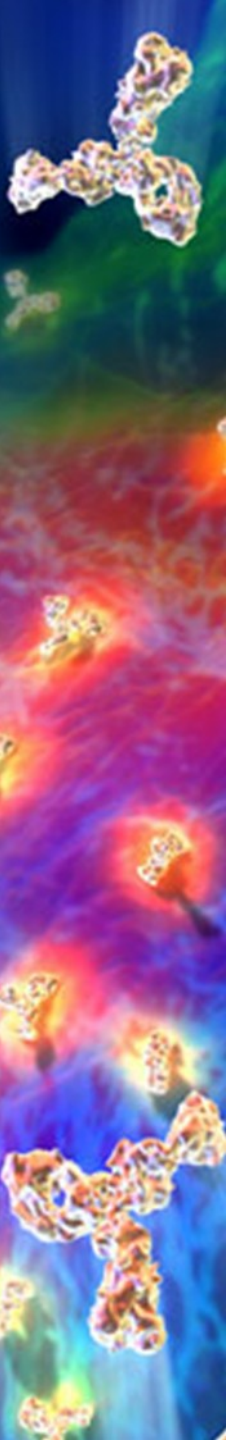


Vrozená (nespecifická) imunita

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

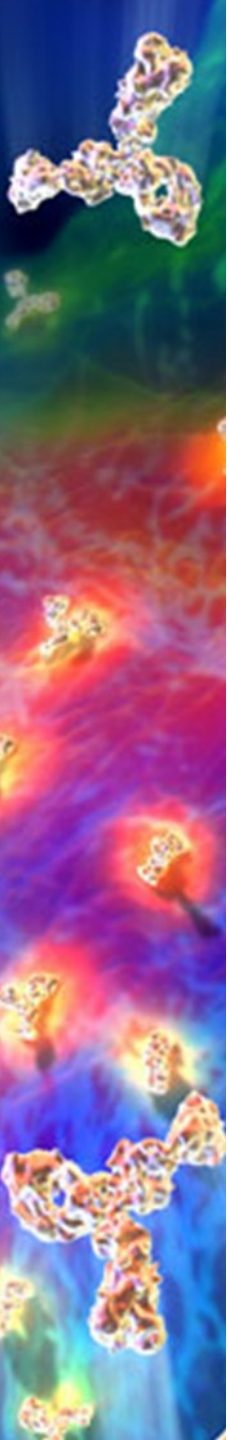
Vrozená (nespecifická) imunita

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



Vrozená (nespecifická) imunita

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





Vrozená (nespecifická) imunita

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

Cytokiny

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

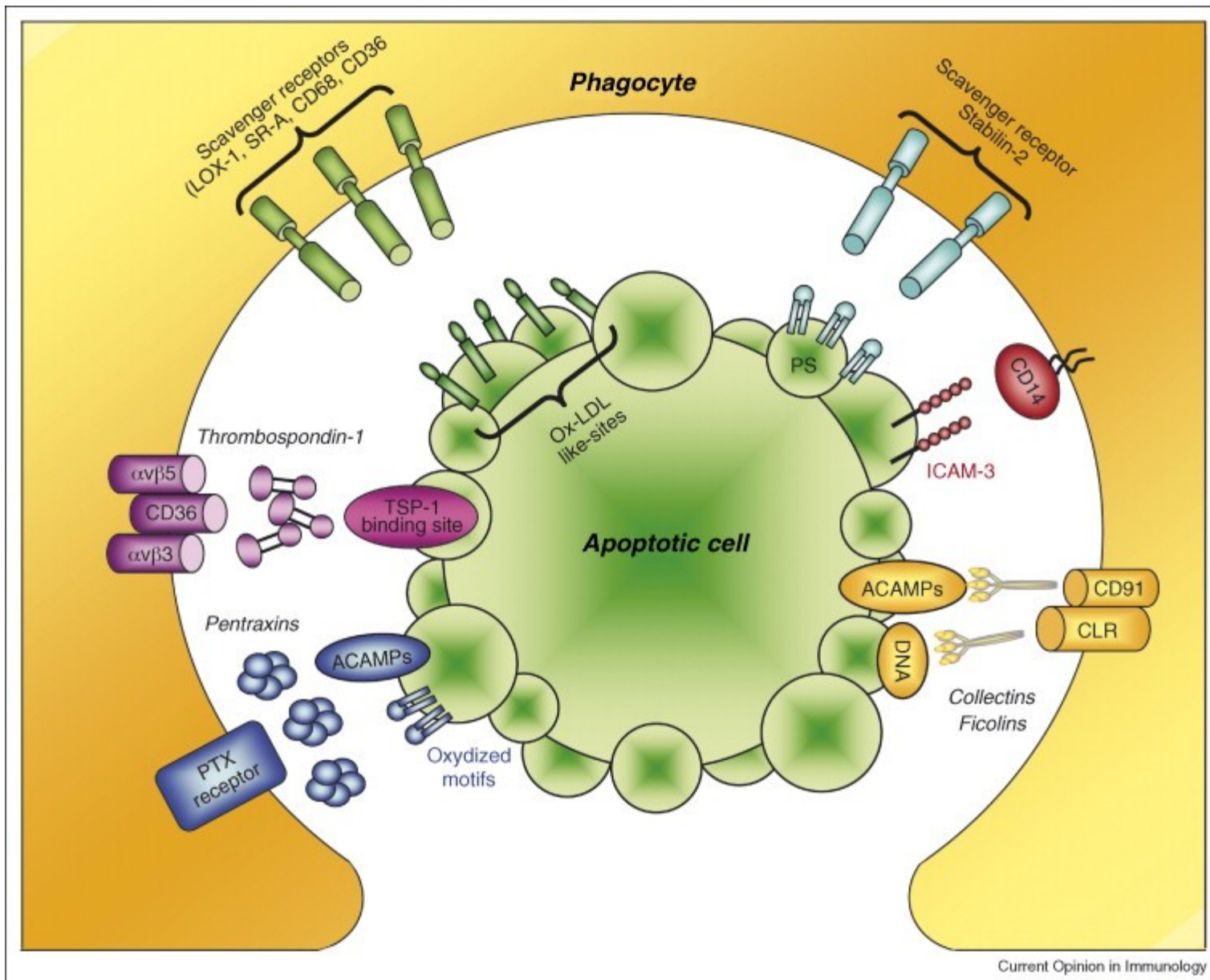




Vrozená (nespecifická) imunita

ACAMP (Apoptotic Cell Associated Molecular Pattern)

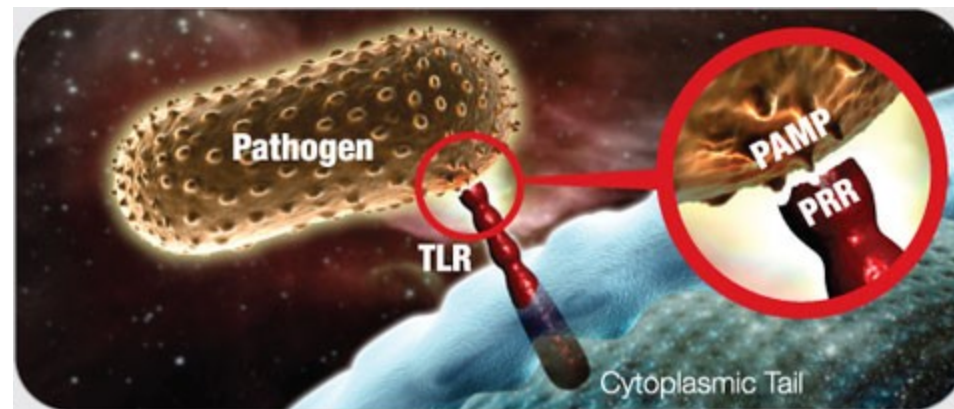
- identifikace díky **ACAR** (Apoptotic Cell Associated Receptor)
- o rozvoji imunitní reakce rozhoduje typ b., kt. vzory ACAMP identifikuje:
 - u makrofágů - dochází k tvorbě **cytokinů** (obecně tlumí imunitní reaktivitu) díky TH1 lymfocytům
 - u dendritických b. - dochází k rozvoji imunitní reaktivity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



Vrozená (nespecifická) imunita

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

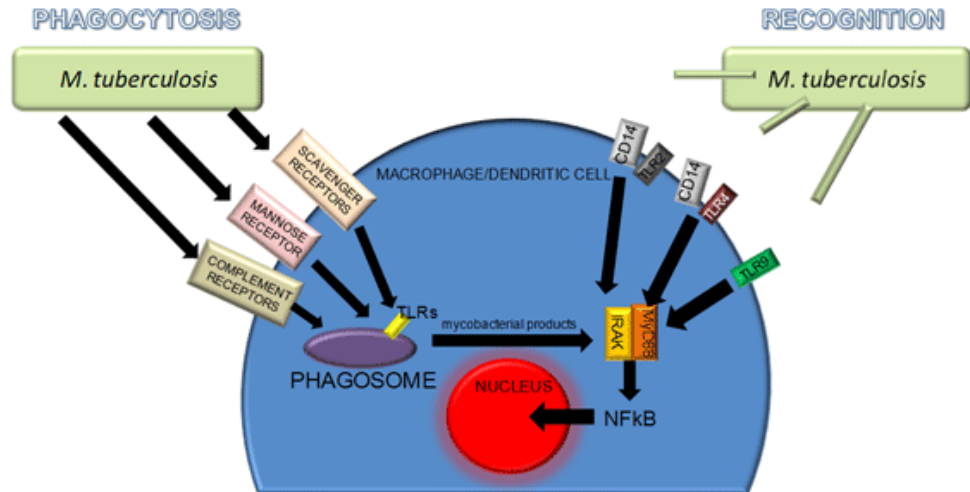
- konzervované mikrobiální struktury - mozaiky povrchových a nitrobuněčných molekul MO (peptidoglykan, kys. lipoteichová, LPS - u G^- , manany, glukany, bakteriální DNA - hodně C a G a není metylována, dsRNA)



Vrozená (nespecifická) imunita

PPR (Pathogen Pattern Receptor):

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





Vrozená (nespecifická) imunita

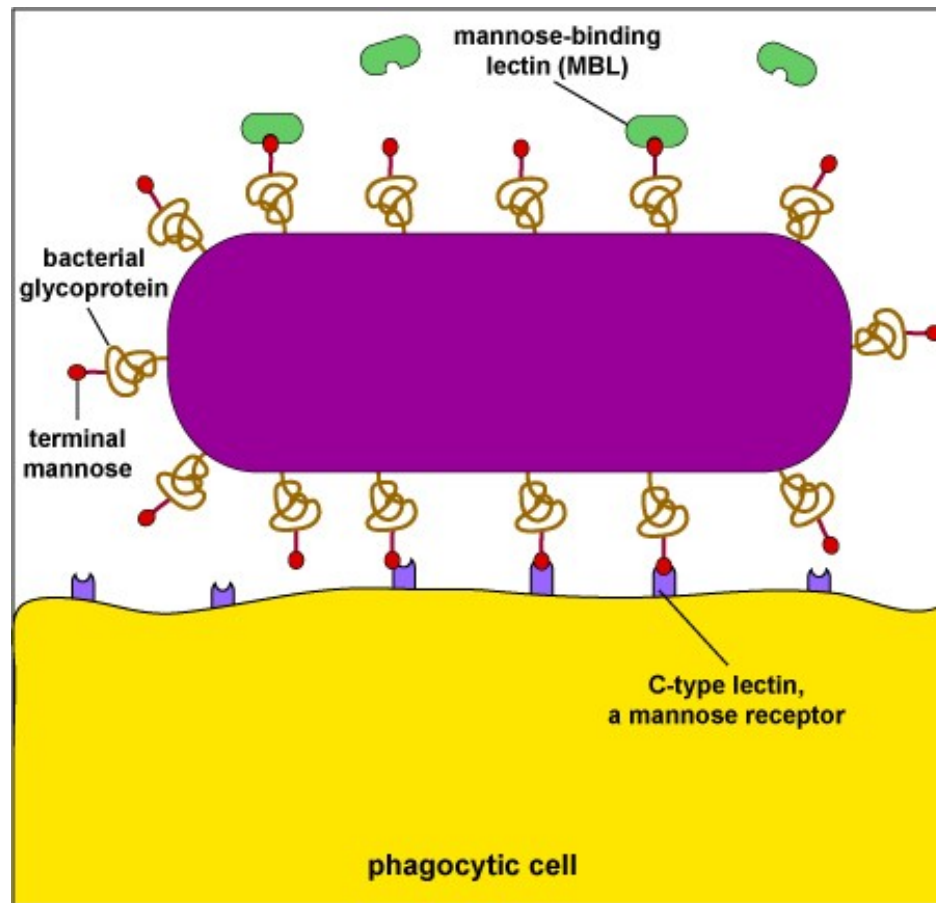
PPR

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

Vrozená (nespecifická) imunita

PPR

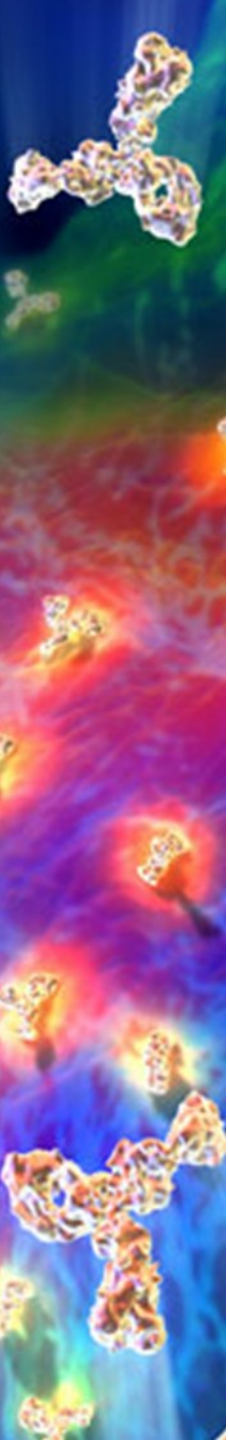
- sekretované



Vrozená (nespecifická) imunita

PPR

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





Vrozená (nespecifická) imunita

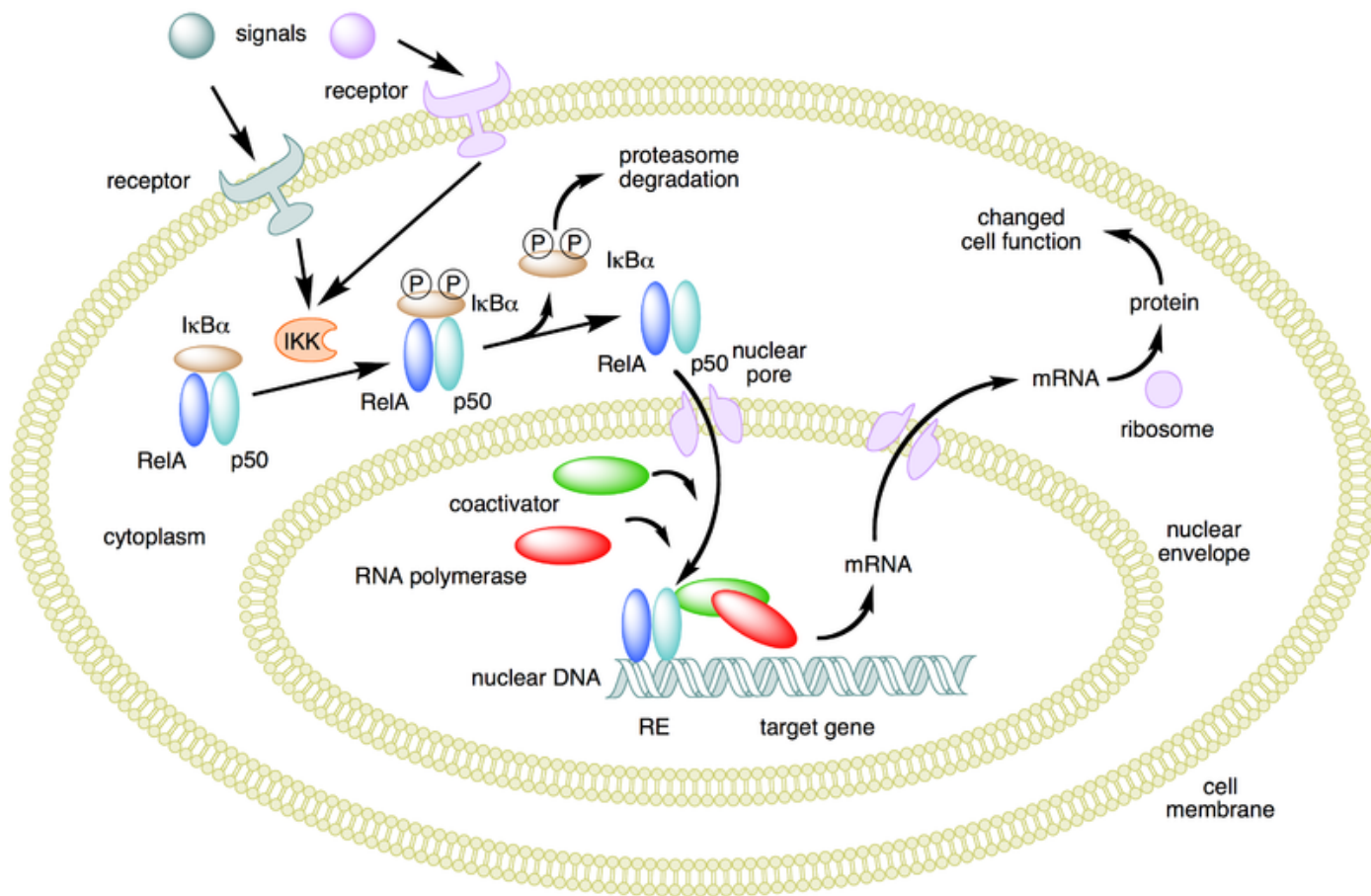
PPR

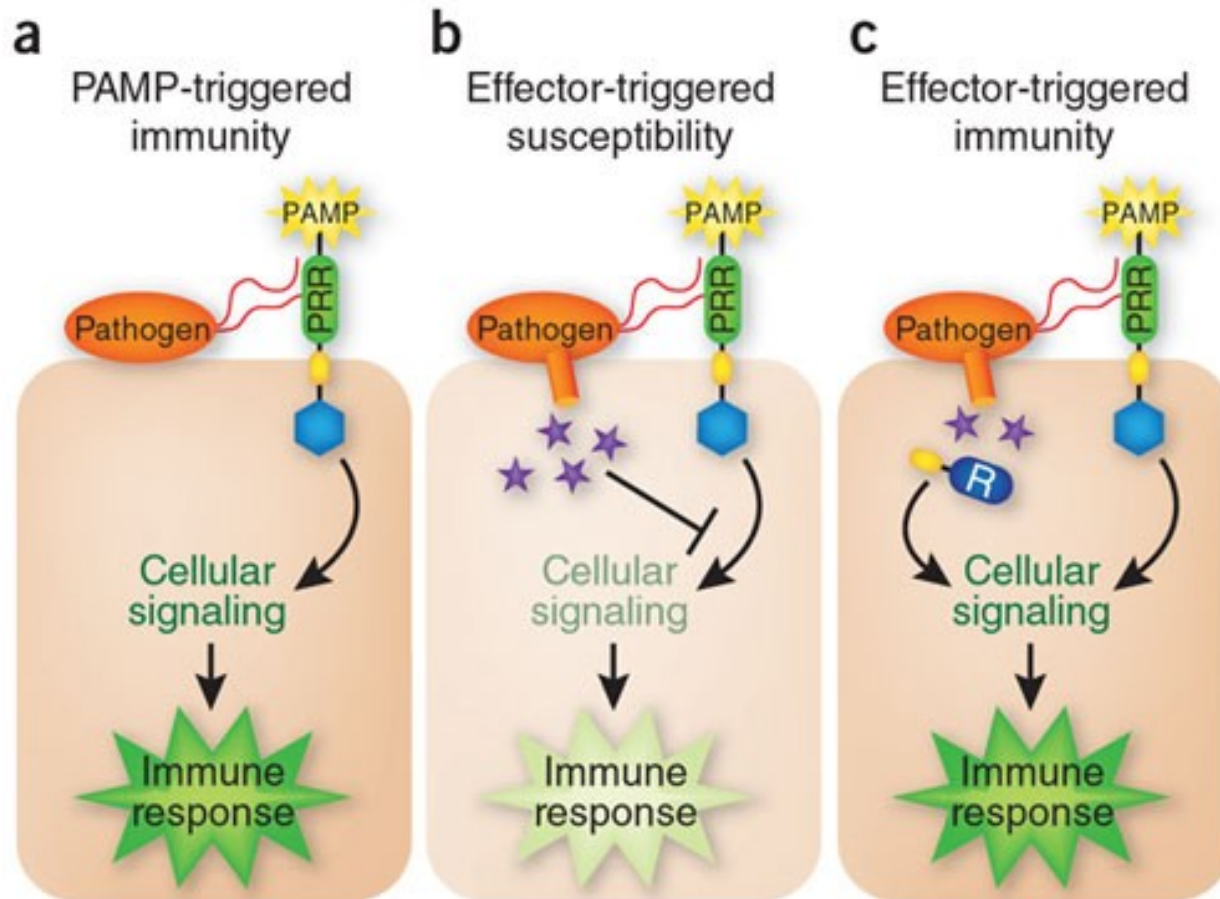
- Signální
- NF- κ B
- skupina transkripčních faktorů, které se váží na promotory RNA polymerázy II a ovlivňují tak expresi genů důležitých pro imunitu, zánětlivou odpověď, buněčný růst a buněčnou smrt, embryonální vývoj a další významné procesy. Aktivace NF- κ B je přísně regulována a dochází k ní především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

Vrozená (nespecifická) imunita

PPR

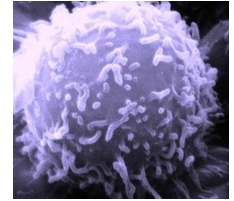
- signální
- NF- κ B





- (a) PAMP-spuštěná immunita (PTI)
- (b) virulentní patogeny - získané efekty suprimující PTI
- (c) u rostlin - rezistentní proteiny

Adaptivní (specifická) imunita



- buněčná a humorální
- přítomnost receptorů na antigen (TcR a BcR)
- obrovská diverzita rozpoznávacích struktur (epitopy) - lineární peptidové fragmenty (TcR), prostorové úseky proteinů, sacharidů (BcR)
- hypotéza (MacFarlan Brunet): ... konkrétní T nebo B lymf jsou klonálně zmnoženy po stimulaci antigenním podnětem
- genetický princip (Susumo Tonegawy): ... řetězce receptorů pro antigen vznikají somatickou náhodnou rekombinací genových segmentů v průběhu diferenciaci T a B lymf (mnoho receptorů z mála genů)
- **imunologická paměť** - po útlumu imunitní reakce se část lymf přeměňuje na paměťové b., ty při následném setkání se stejným antigenem zajistí rychlý rozvoj protektivní imunity



Adaptivní (specifická) imunita

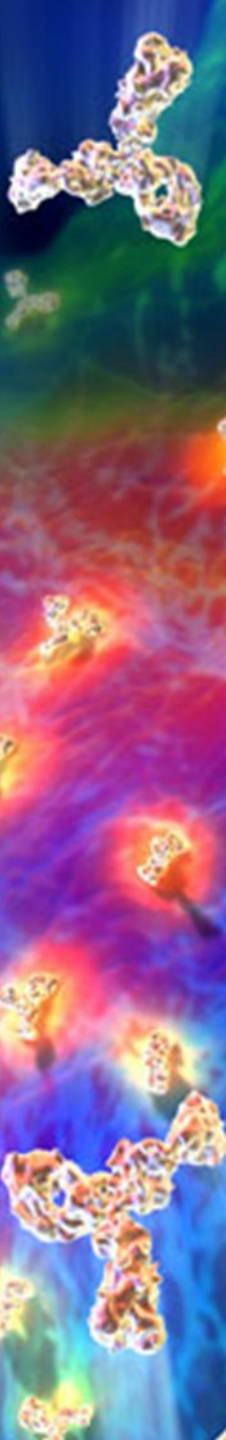
Buněčná složka

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

Adaptivní (specifická) imunita

Buněčná složka

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



Adaptivní (specifická) imunita

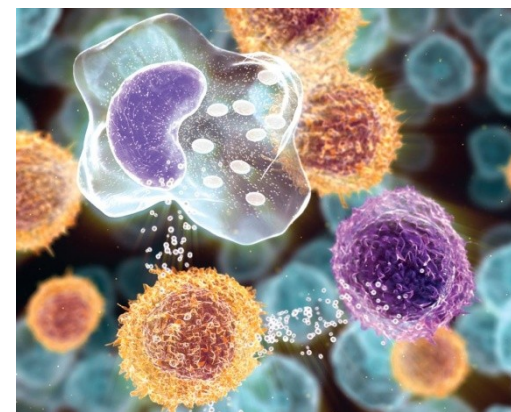
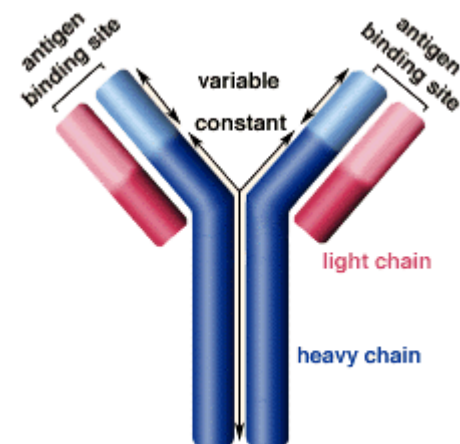
Humorální složka

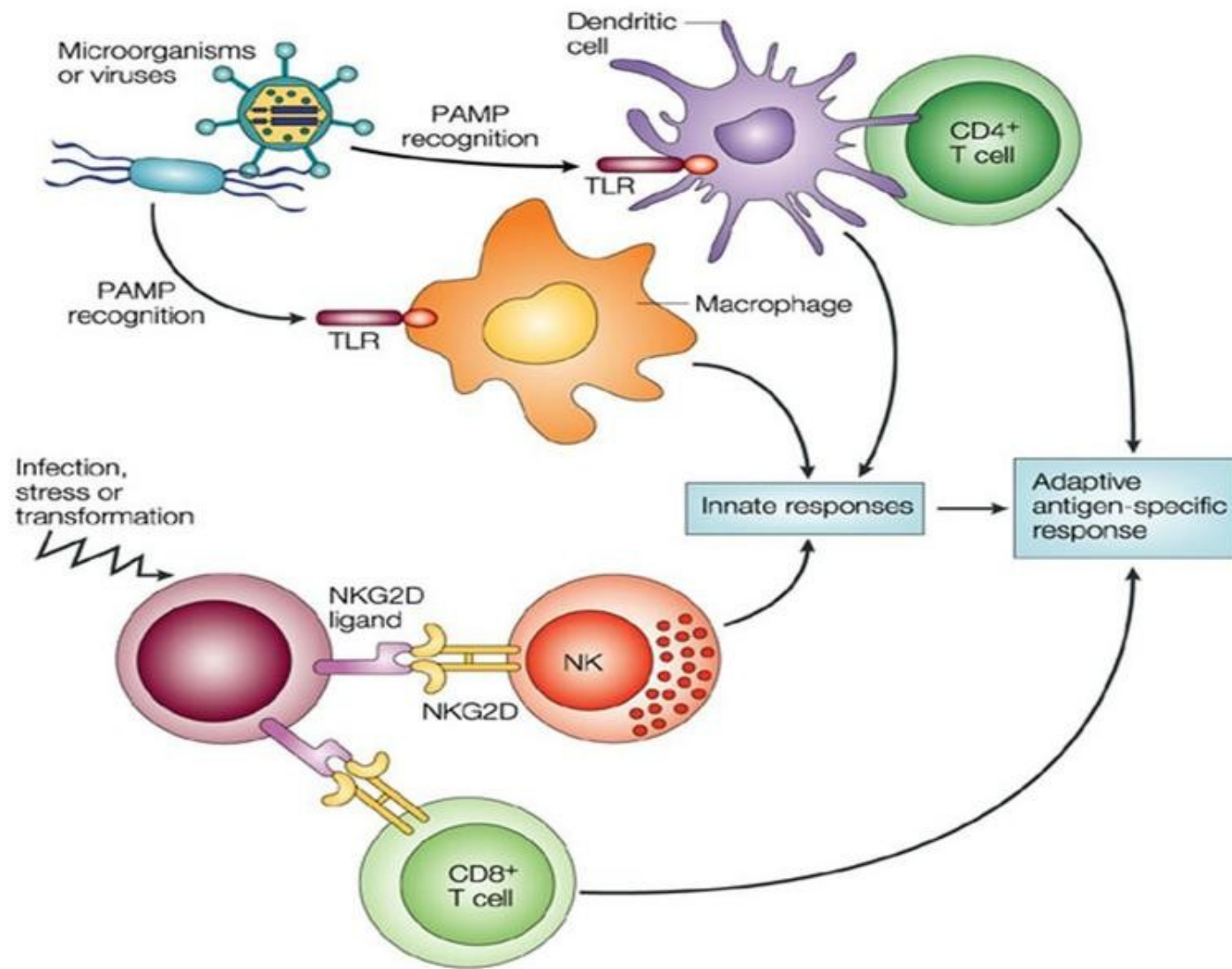
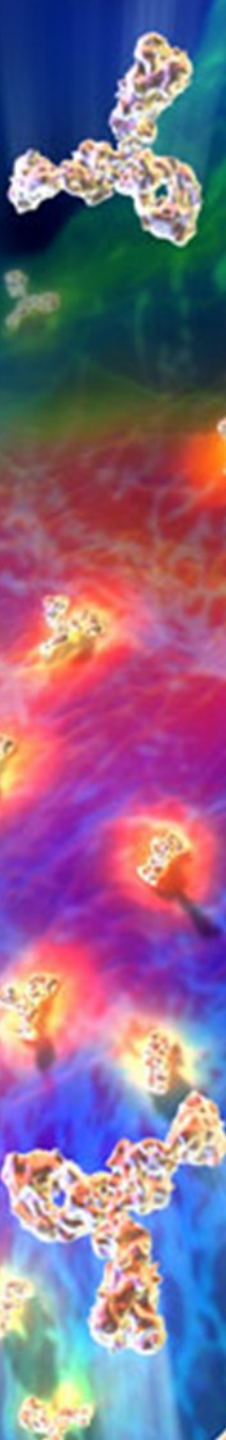
- **protilátky**

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

- **cytokiny**

- široká škála signálních peptidů, některé mají i hormonální účinky



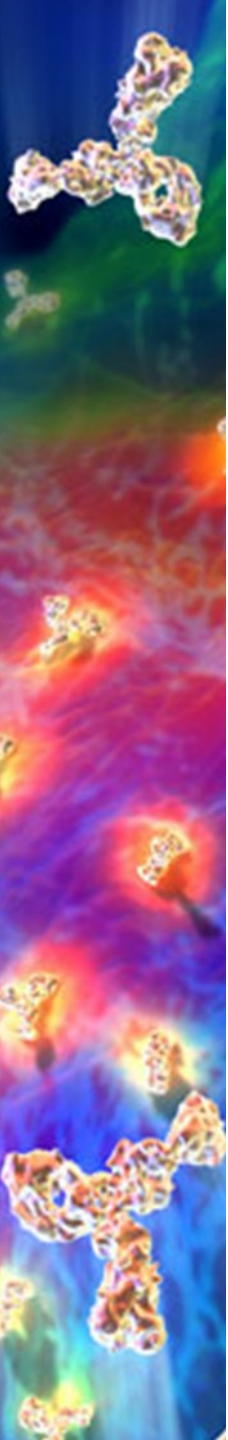


Zánět

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

Průběh

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



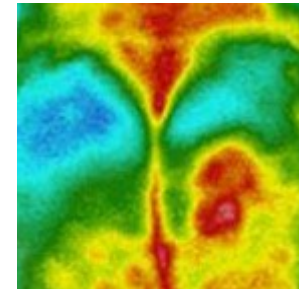
Zánět

Typ zánětu

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

Projev

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



Zánět

Etiologie

exogenní:

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

endogenní:

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



Zánět

Fáze

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

Uzdravení

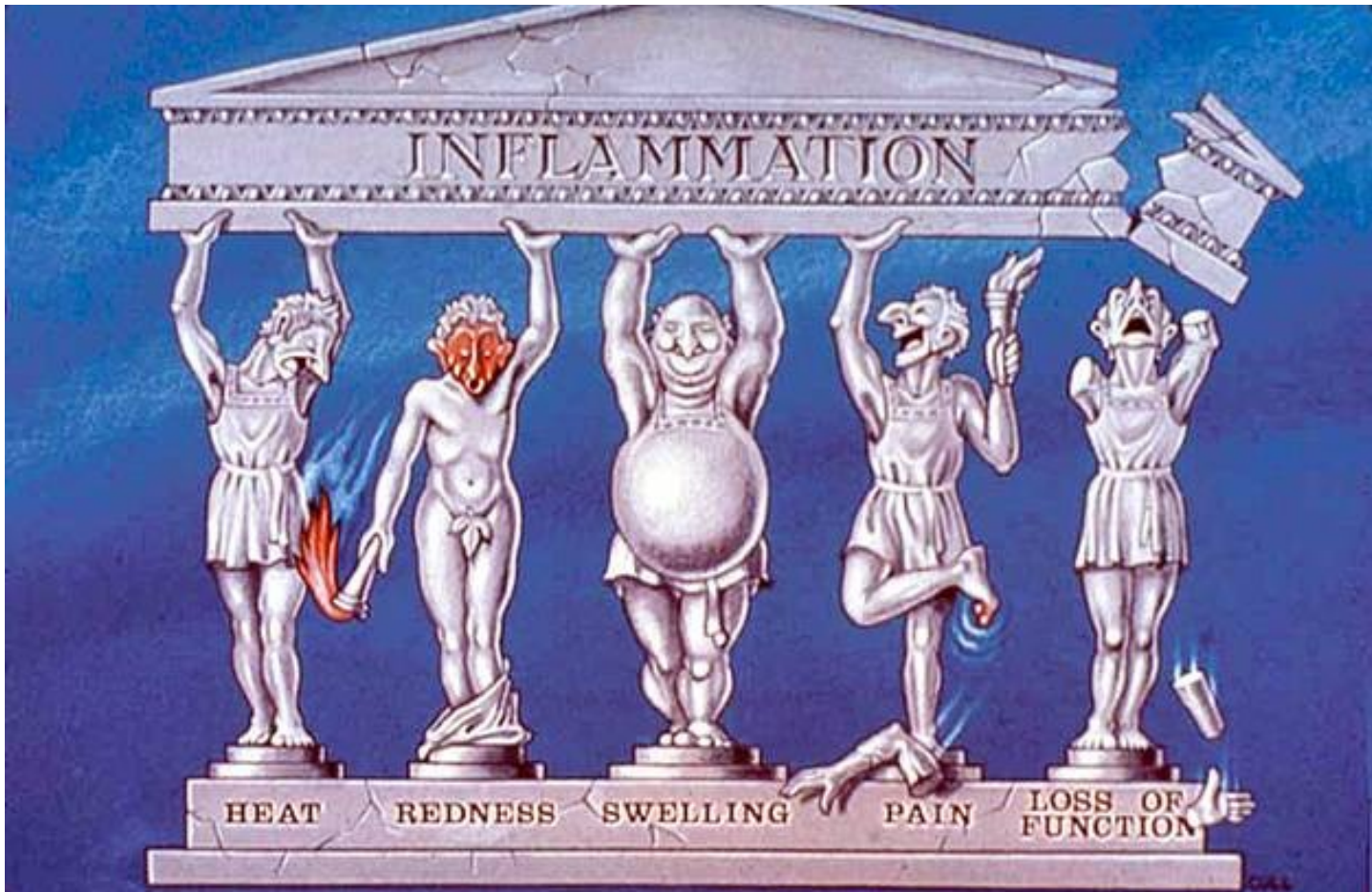
- imunologická paměť - nová „kvalita“ zánětlivé reakce při následném kontaktu se stejným podnětem



Zánět

Klinické projevy

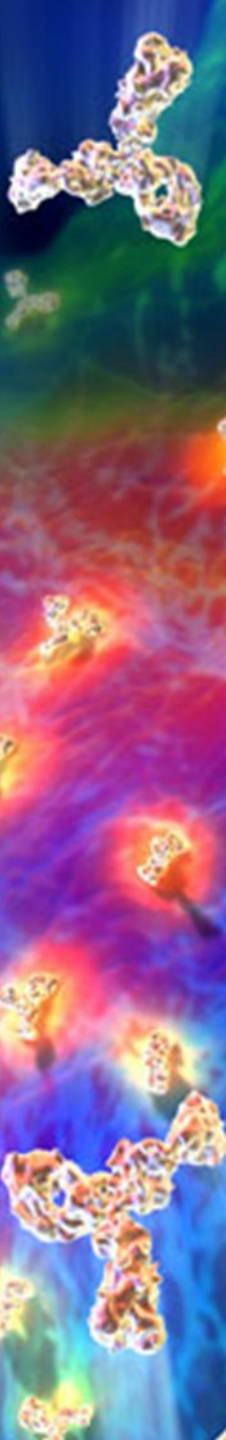
- římský lékař Celsus - R,T,C,D a Virchow FL



Zánět

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

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



Zánět

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

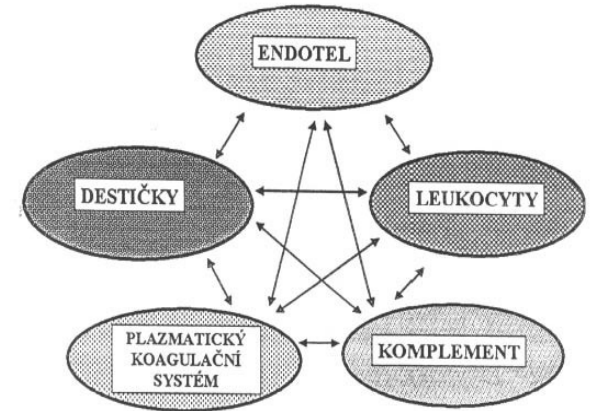
- **dolor** = bolest
- způsobena biochemickými, fyzikálně-chemickými a mechanickými změnami v zánětlivém ložisku
- ↑ hromadění kyselých metabolických zplodin (acidóza tkáně)
- osmotický tlak a onkotický tlak v tkáni, koncentrace K^+ a H^+
- mechanický tlak tkáně působící na nervová zakončení v ložisku

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

Zánět

Složky zánětové reakce

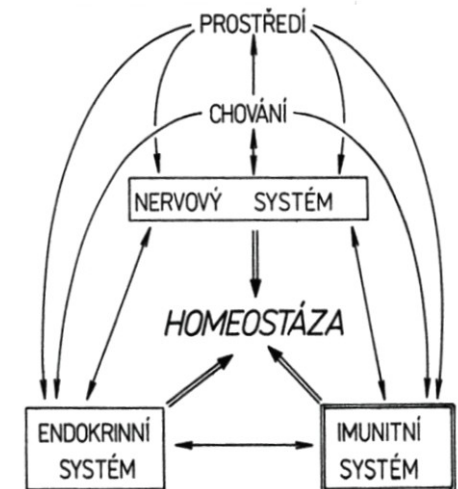
- IS
- systém krevní koagulace a fibrinolýzy
- fibroblasty a mezibuněčná hmota
- neuroendokrinní systém
- endotelová a epitelová rozhraní
- MTB



Kooperace hlavních systémů zánětové odpovědi

Záněťová reakce

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



Zánět

1) Neuroendokrinní regulace

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

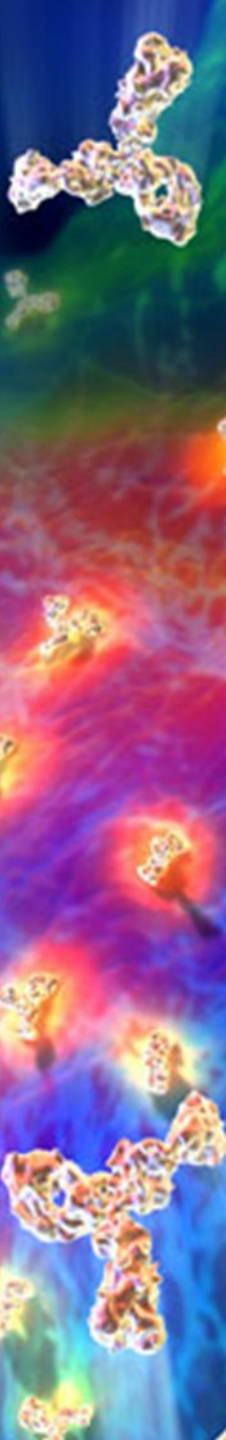


Zánět

2) Metabolické změny

- ↓ glukoneogeneze
- ↓ aktivita lipoproteinové lipázy
- ↑ lipolýza tukové tkáně
- ↑ NO syntáza
- ↑ superoxiddismutáza
- ↓ Zn, Fe, Cu

- odbourávání kosterní svaloviny
- negativní dusíková bilance
- osteoporóza, kachexie
- bílkoviny akutní fáze: pozitivní a negativní reaktanty



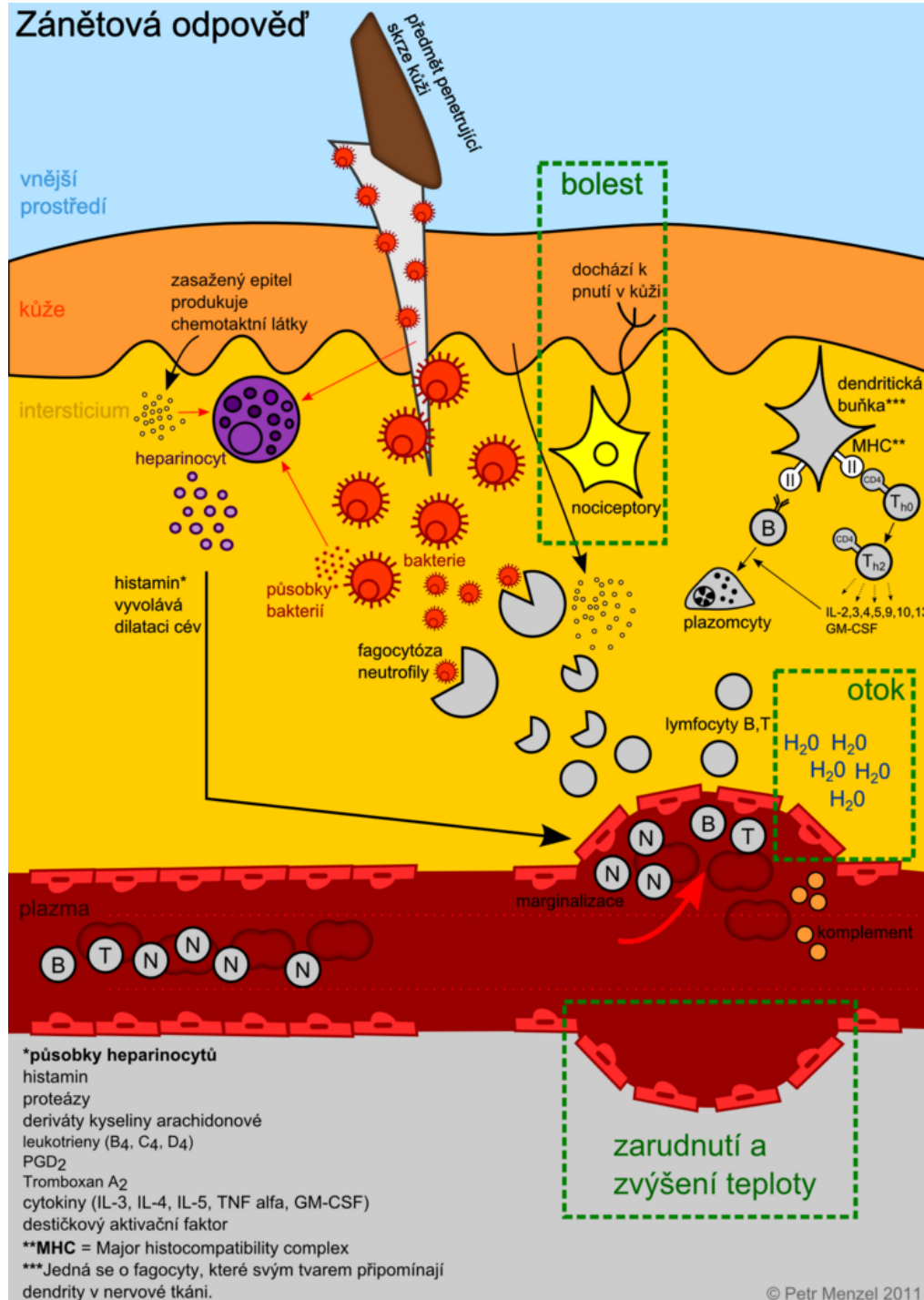
Zánět

3) Hematologické změny

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



Zánětová odpověď



Zánět

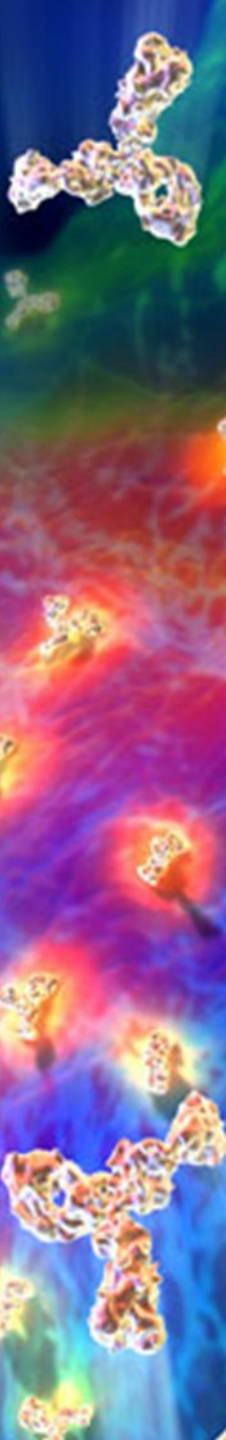
- akutní zánětlivá reakce má 3 hlavní funkce:
- **zprostředkování místní obrany** - postižené místo je zaplaveno přechodným materiálem nazývaným akutní zánětlivý exsudát, který obsahuje proteiny, tekutinu a buňky z lokálních cév
- pokud je přítomen **infekční kauzální agens** (např. bakterie), může být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



Zánět

Procesy spuštěné poškozením cévy a krvácením

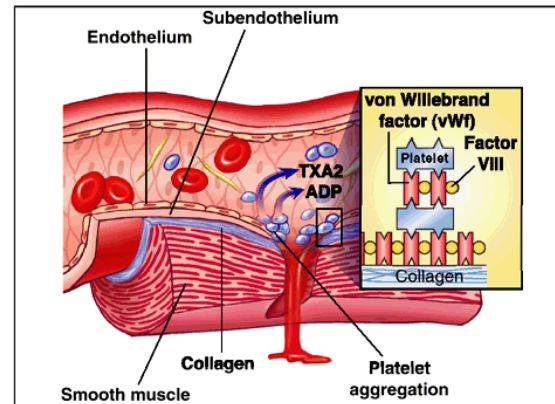
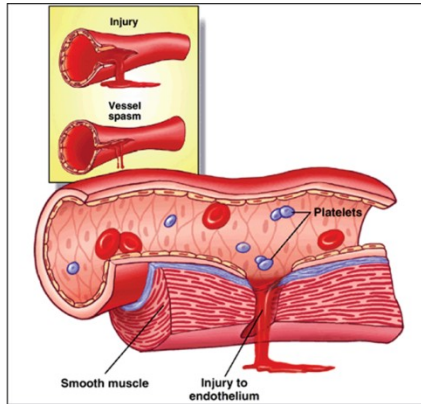
- vazokonstrikce
 - poškození endotelu, přechodná (min)
 - reflex, tromboxan A₂
- tvorba destičkové zátky
- koagulační kaskáda
 - koagulační faktory - plazmatické proteiny (inaktivní)
 - vitamin K - hydroxylace (VII, IX, X, protrombin, protein C)
 - vápník, chelatační látky - citrát, EDTA
- vytvoření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



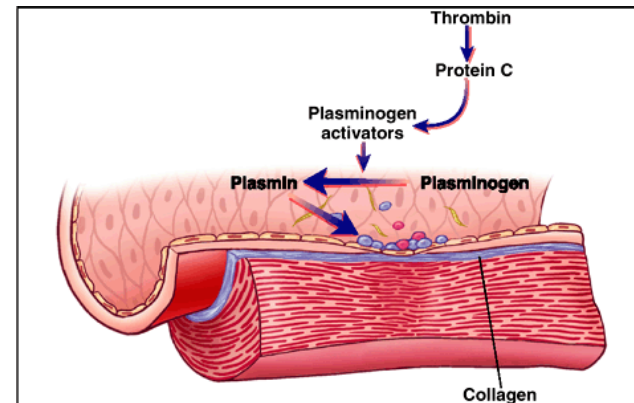
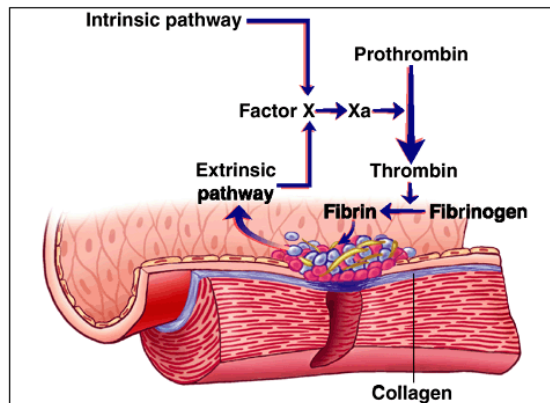
Zánět

Vazokonstrikce a agregace trombocytů

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



Koagulace a fibrinolýza



Zánět

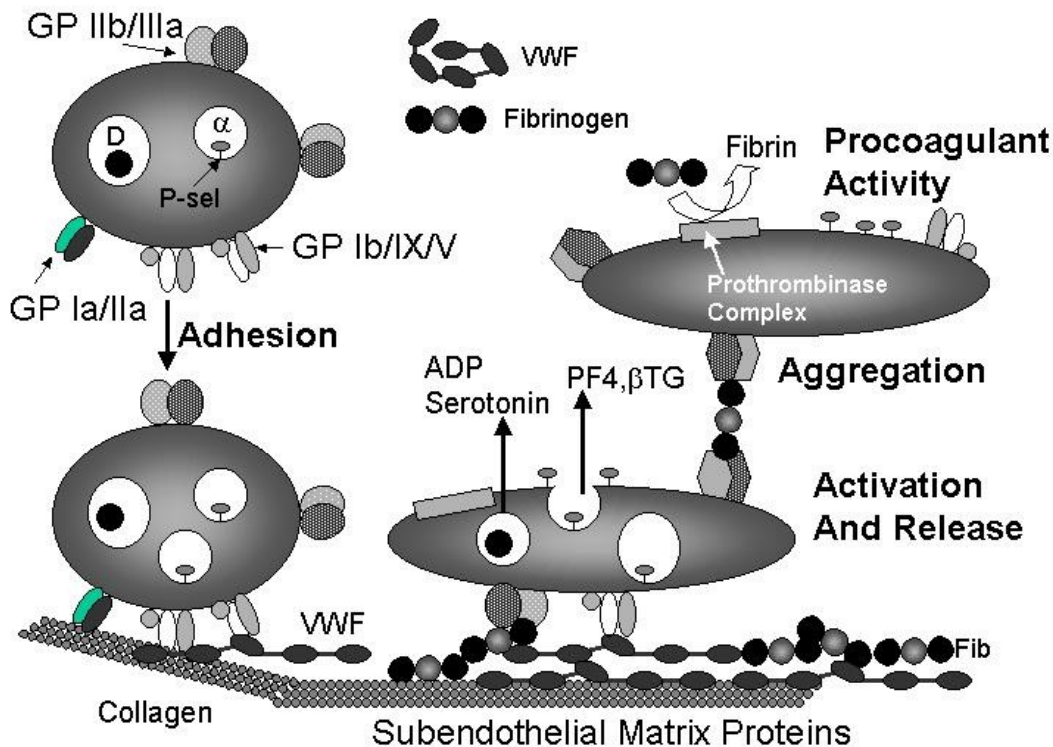
Primární hemostáza

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

Zánět

Primární hemostáza

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



Zánět

Sekundární hemostáza

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

Koagulační faktory

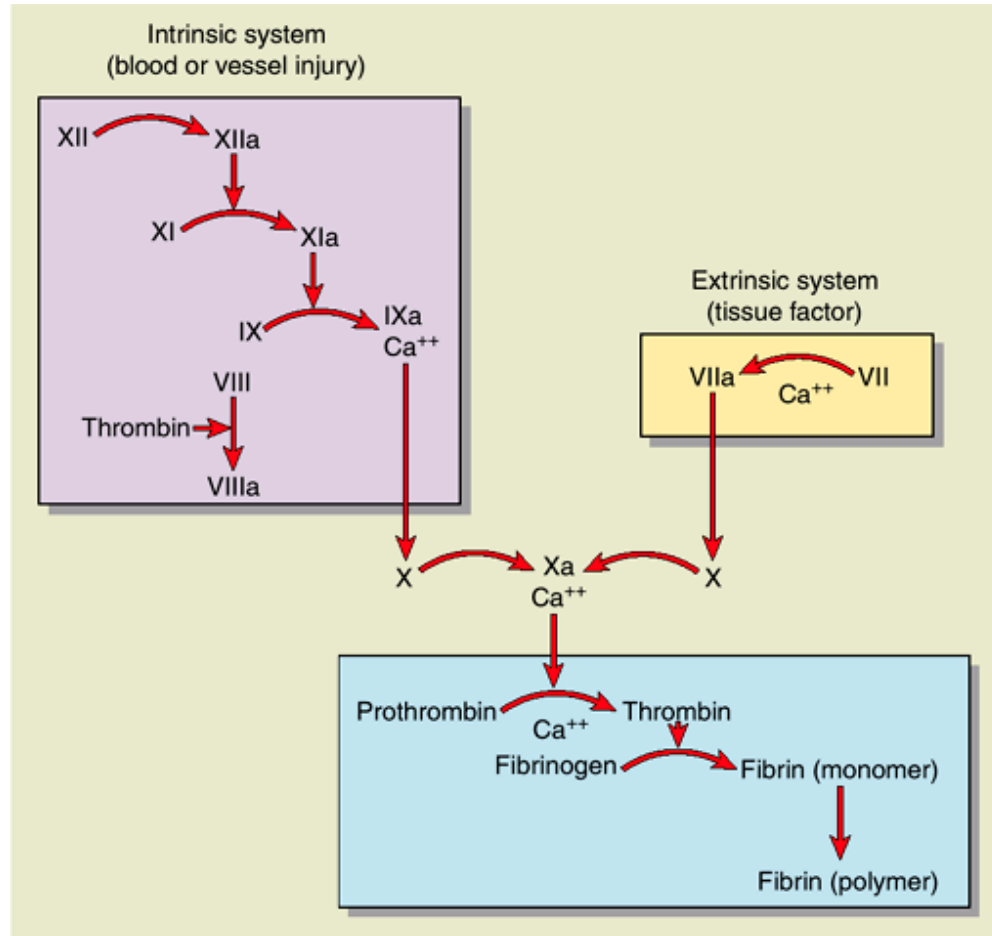
| | | | |
|-----|--------------------------|------|--|
| I | fibrinogen | VIII | AHF A (antihemofilní faktor) |
| II | protrombin* | IX | Christmas (AHF B)* |
| III | tkáňový tromboplastin | X | Stuart* |
| IV | vápník | XI | AHF C; PTA (plasma tromboplastin antecedent) |
| V | proakcelerin | XII | Hageman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

* vitamin K dependentní faktory

Aktivní srážecí faktory jsou serinové proteinázy, kromě fibrinu

Zánět

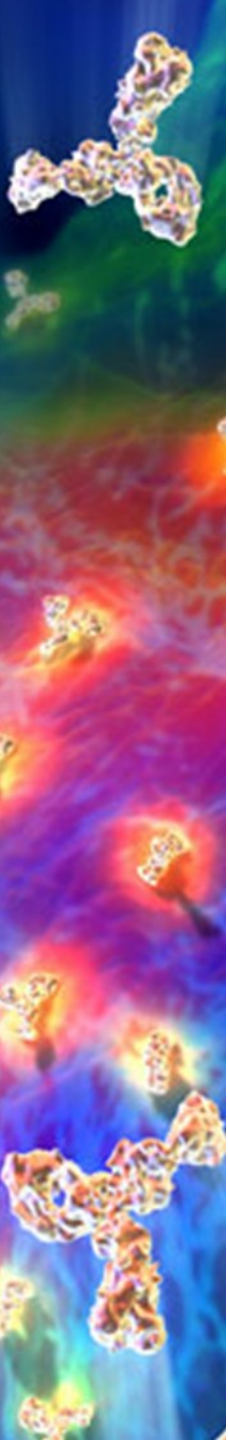
Sekundární hemostáza



Zánět

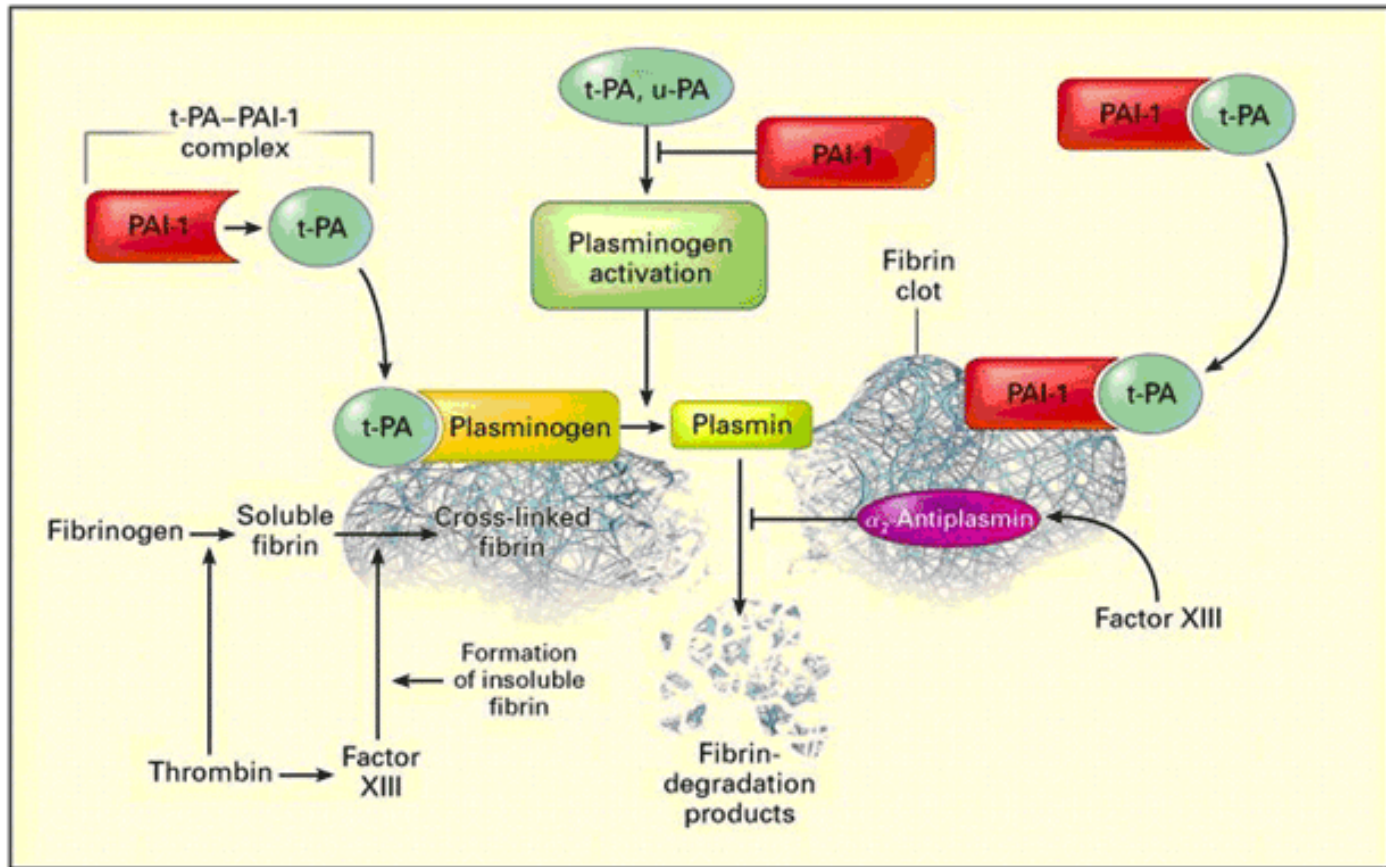
Fibrinolytický systém

- plazmin - cirkuluje jako neaktivní proenzym plazminogen
 - volný plazmin inhibován α_2 - antiplazminem
- aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel. b.) a urokinázy (uPA, epitel. b.)
- degradace fibrinu na degradační produkty
- aktivita tPA inhibována PAI



Zánět

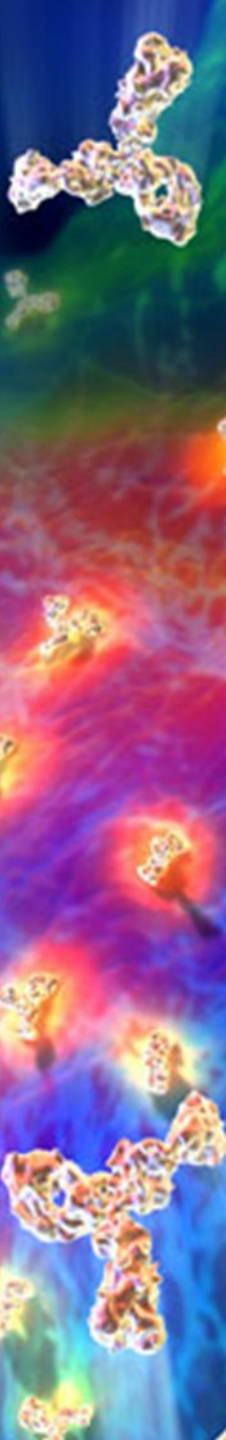
Fibrinolytický systém



Zánět

Ukončení akutního zánětu

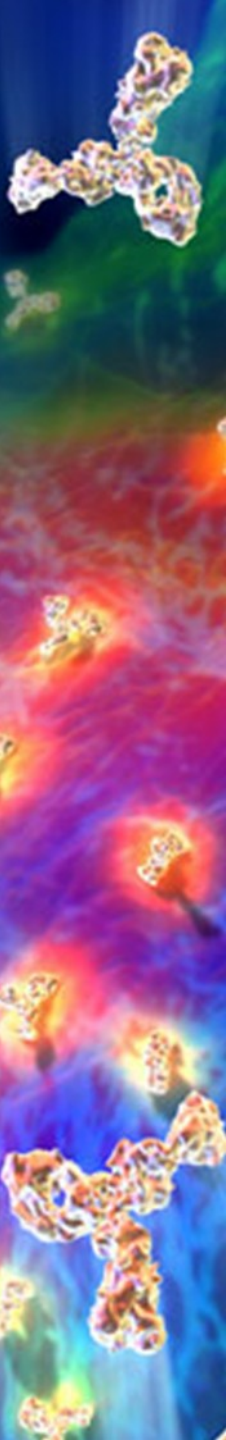
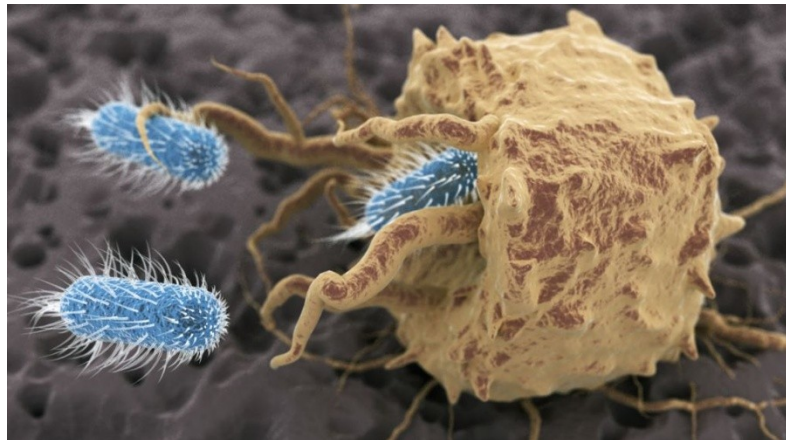
- **resorpce** (vstřebání, rezoluce) zánětu - návrat k normální struktuře a funkci
- **reparace** - výsledkem je tvorba jizvy
 - vrůstání vaskulární tkáně z okolí = tvorba granulační tkáně
 - časem zmizí vaskulární tkáň = vznik avaskulární fibrózy jizva



Zánět

Fagocytóza

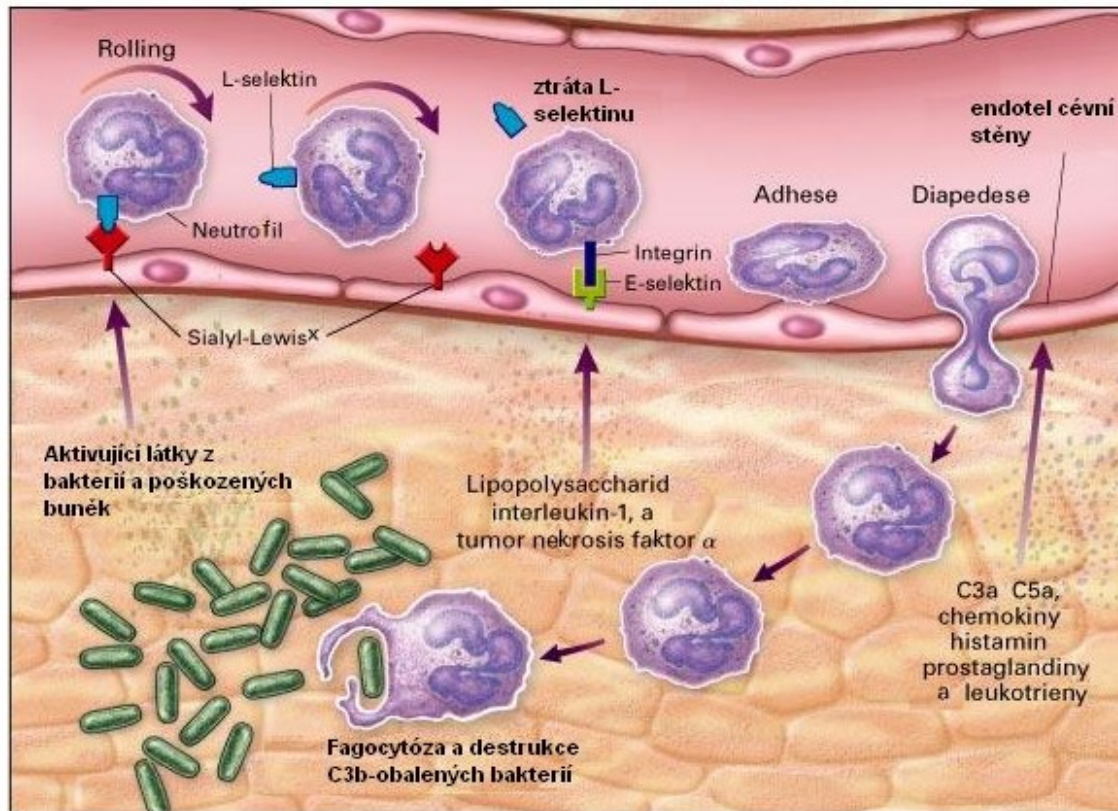
- pohlcování, usmrcení a rozložení MO
- přirozená imunita
- fagocytující buňky - makrofágy, dendritické b.
- identifikace „nebezpečných vzorů“ díky membr. receptorům
- prostupují do místa poranění díky chemotaxi
- tvorba cytokinů - modulují komplexní obranný zánět



Záněť

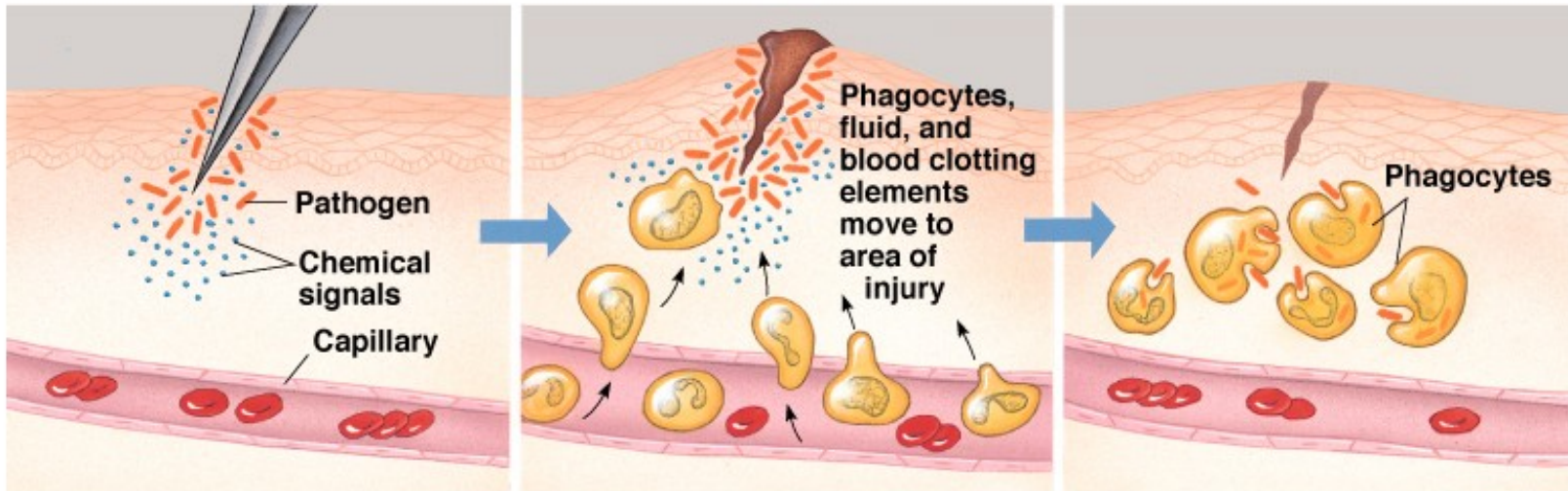
Fagocytóza - 4 fáze:

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



Zánět

Fagocytóza - 4 fáze:



❶ Tissue injury; release of chemical signals

❷ Dilation and increased permeability of capillary

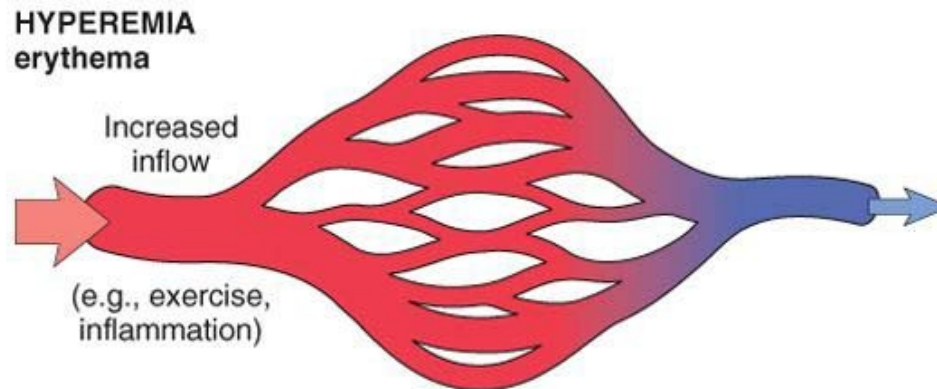
❸ Phagocytosis of pathogens

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Zánět

Peristatická hyperemie

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



Zánět

ÚROVNĚ OBRANY ORGANISMU PŘED INFEKČNÍMI PODNĚTY

I. genetická rezistence

genový polymorfismus

absence receptorů

II. „fyziologické“ obranné bariéry

histologická stavba
rychlá obměna
slizničních
a kožních povrchů

„očistné“ procesy
na sliznicích
(řasinky)

chemické parametry
kůže, sliznic
pH, mastné kyseliny,
enzymy

přirozená
mikrobiální
flóra

III. slizniční a kožní imunitní systém

antimikrobiální
látky

sekreční
imunoglobuliny

imunologická aktivita

rezidentních
buněk
sliznic a kůže

buněk
imunitního
systému

IV. imunitní mechanismy

přirozená imunita

buněčná

humorální

adaptivní imunita

buněčná

humorální

V. komplexní zánětová reakce

imunitní systém

buněčné
složky

humorální
složky

neuroendokrinní systém

buněčné
složky

humorální
složky

ostatní tělní systém

buněčné
složky

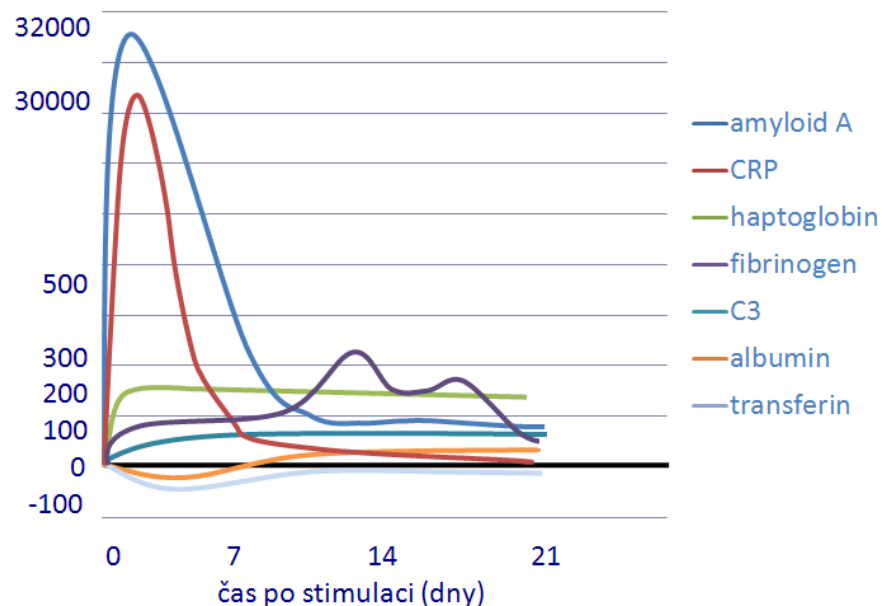
humorální
složky

Zánět

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

Bílkoviny akutní fáze

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



Zánět

Diagnostické testy

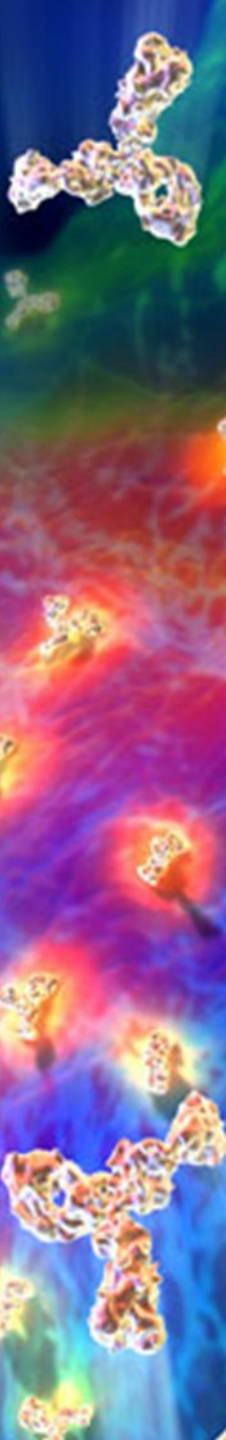
- měření tělesné teploty
- stanovení sedimentace krevních ery
- určení počtu leu (↑ ale i ↓)
- určení diferenciálního krevního obrazu v periferní krvi
- elektroforetická analýza séra
- určení kvality α_1 (α_1 -antitrypsin) a α_2 globulinů (haptoglobin, ceruloplazmin)
- stanovení hladiny CRP v séru nebo plazmě
- určení vybraných bílkovin akutní fáze
- stanovení hladiny cytokinů a solubilních forem receptorů pro cytokiny a adhezní molekuly



Zánět

Autoimunitní imunopatologické reakce

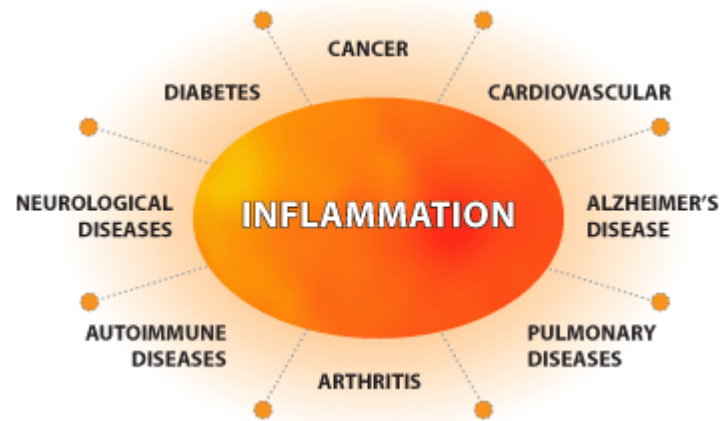
- poškozování b., tkání a orgánů člověka...až smrt
- daň za mimořádnou efektivitu a imunobiologický potenciál specifické imunity
- genetická predispozice (systém HLA)
- antigenní fragment (10 až 20AA) rozpoznán T lymf - podobnost cizích a vlastních struktur - reakce na vlastní antigenní podněty
- regulace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



Záněť

Autoimunitní imunopatologické nemoci

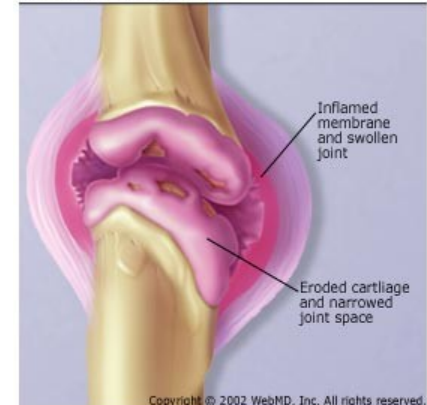
- Revmatoidní artritida
- Diabetes mellitus typ I.
- Střevní záněty - Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Parotitická orchitida
- Myasthenia gravis



Rheumatoidní artritida

- chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění
- není pochopena celková patofyziologická etiologie
- je charakterizována různorodou odpovědí protilátek
- synoviální proliferace a destrukce artikulární chrupavky
- aktivace T buněk, infiltrace makrofágů v okolí kloubů
- destrukce kostí založena na aktivitě synoviocytů a osteoklastů je zprostředkována reakcí cytokinů (hlavně chemokinů)
- chemokiny, kt. jsou produkovány periferní tkání v místě a mají 2 role:
 - atrakce neutrofilů a monocytů, nezralých dendritických buněk a B lymf do místa zánětu
 - regulace atrakce T pomocných lymf (Th1 a Th2)
- cytokiny: IL-6, IL-15

Rheumatoid Arthritis





Imunodeficiencie

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

AIDS

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



Tělesná teplota

Termoregulace

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

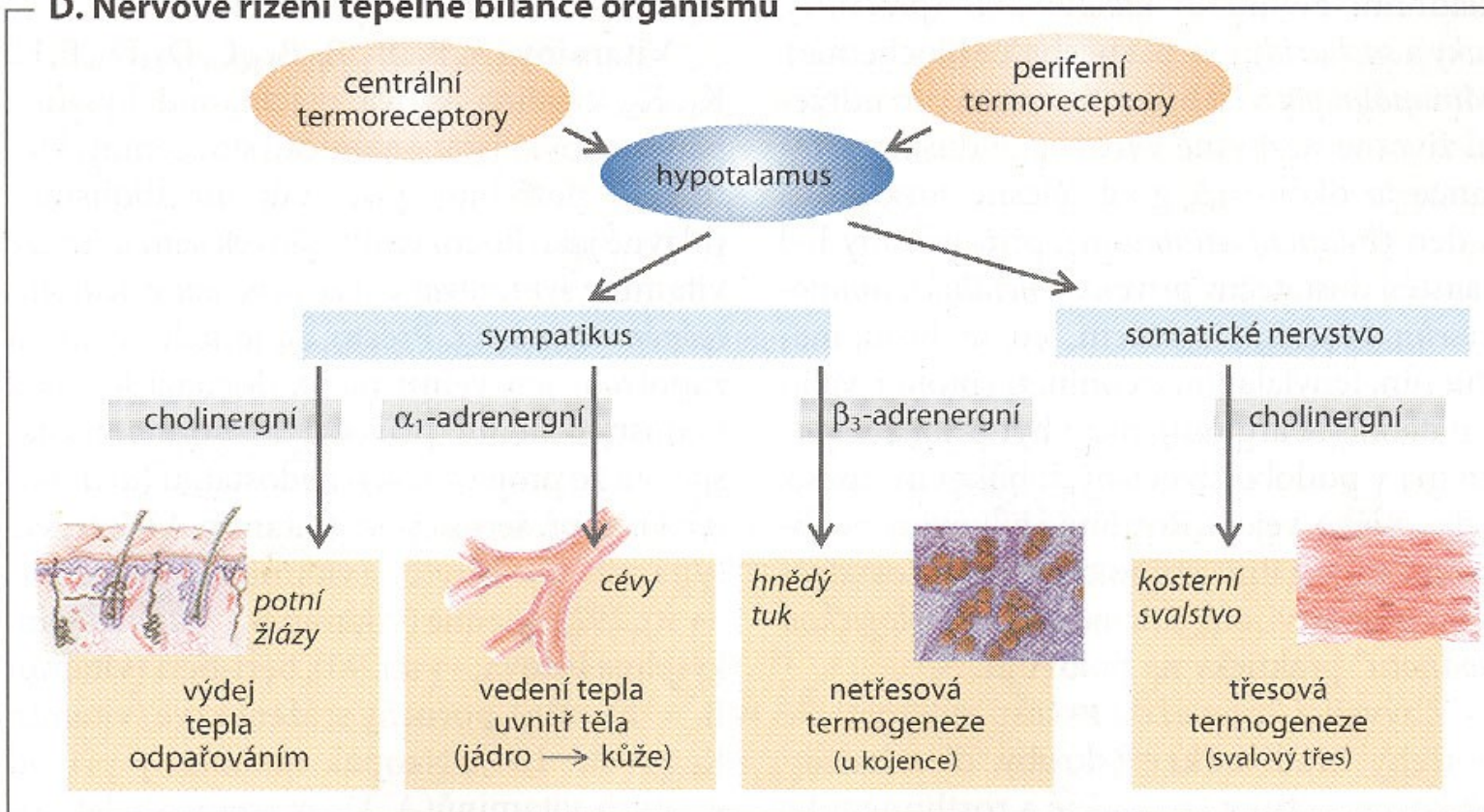
Termoreceptory

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

Tělesná teplota

Termoregulace

D. Nervové řízení tepelné bilance organismu

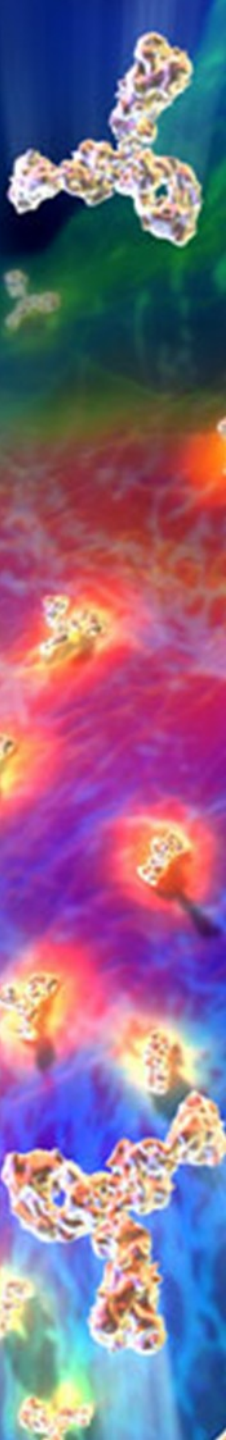


Tělesná teplota

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

Tělesná teplota

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



Tělesná teplota

Měření tělesné teploty

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

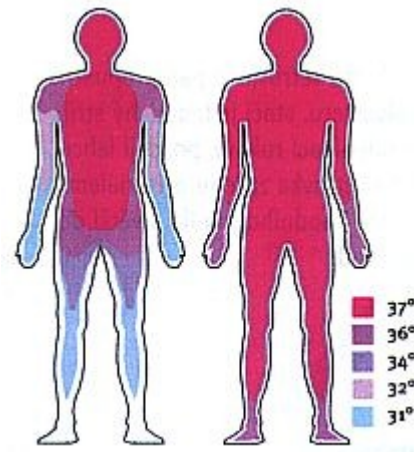
Tělesná teplota

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



Tělesná teplota

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

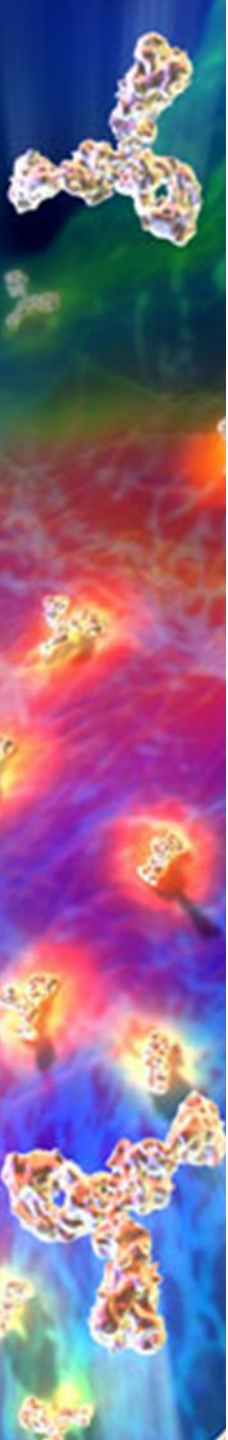


Tělesná teplota

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

Bolest

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



Bolest

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



Bolest

- **Chronická**
- trvá déle než 3 měsíce a přetrvává i po odstranění vyvolávajícího podnětu nebo zhojení tkáňového poškození
- zhoršuje kvalitu života, vede k fyzickému a psychickému strádání

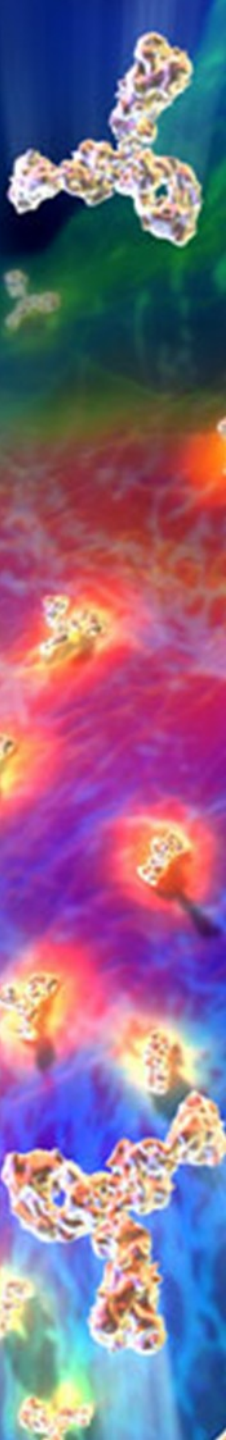
- **povrchová bolest**
- ostrá, dobře lokalizovatelná

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



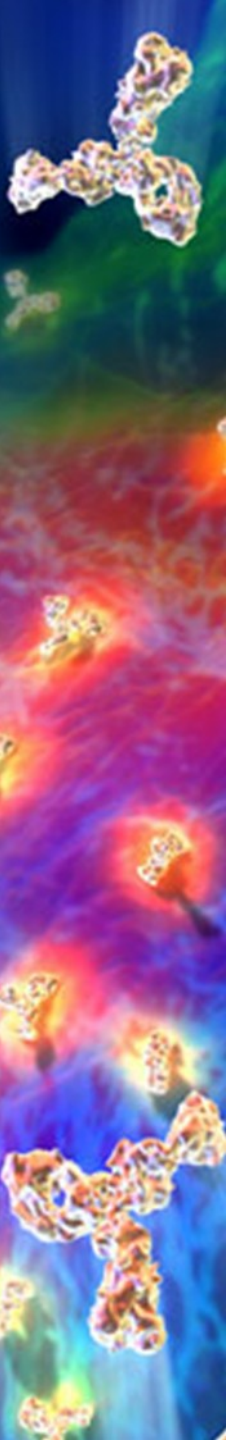
Šok

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



Šok

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



Šok

Příčiny šoku

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

Charakteristické příznaky šoku

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

Šok

Patogeneze šoku

- tři na sebe navazující fáze:
 1. fáze kompenzace
 2. fáze dekompenzace
 3. ireverzibilní fáze - změny jsou nekompensované a nekompenzovatelné, dochází k trvalému poškození orgánů až smrti



Šok

Fáze kompenzace

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

Šok

Fáze kompenzace

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

Šok

Fáze dekompenzace

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

Šok

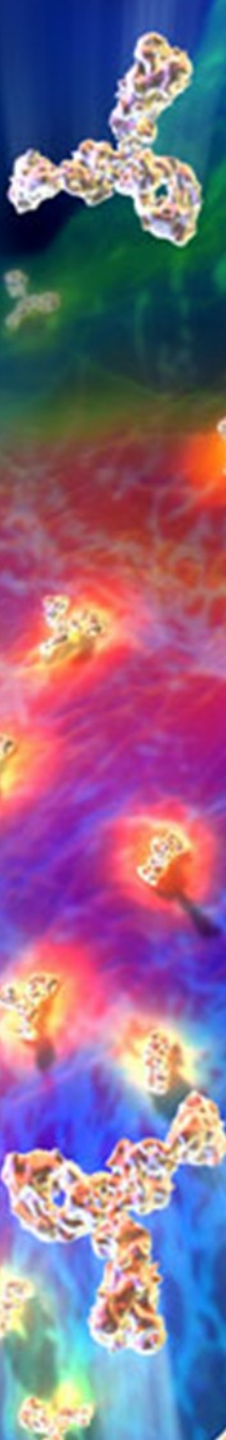
Dělení šoku

Podle patogeneze

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

Podle příčiny

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



Anafylaktický šok

- akutní, velmi závažná alergická reakce, která ohrožuje život pacienta
- klinický projev - těžká celková porucha oběhu (vazodilatace a zvýšení permeability kapilár) - selhání oběhu = šok distribuční) a obstrukcí dýchacích cest (bronchospasmem)



Anafylaktický šok

- příznaky: kardiovaskulární (arytmie, hypotenze), kožní (edém, erytém), gastrointestinální (průjem, zvracení), respirační (dušnost, spastické fenomény) nebo porucha vědomí
- reakce je způsobena průnikem alergenu do krevního oběhu senzibilizovaného člověka, následovaného systémovou reakcí s degranulací bazofilů a žírných buněk (alergen se váže na IgE vázané na povrch mastocytů a bazofilů a způsobí jejich degranulaci). Uvolní se velké množství mediátorů zánětu, které způsobí zvýšenou permeabilitu kapilár, snížení krevního tlaku a další projevy



Anafylaktický šok

Etiologie

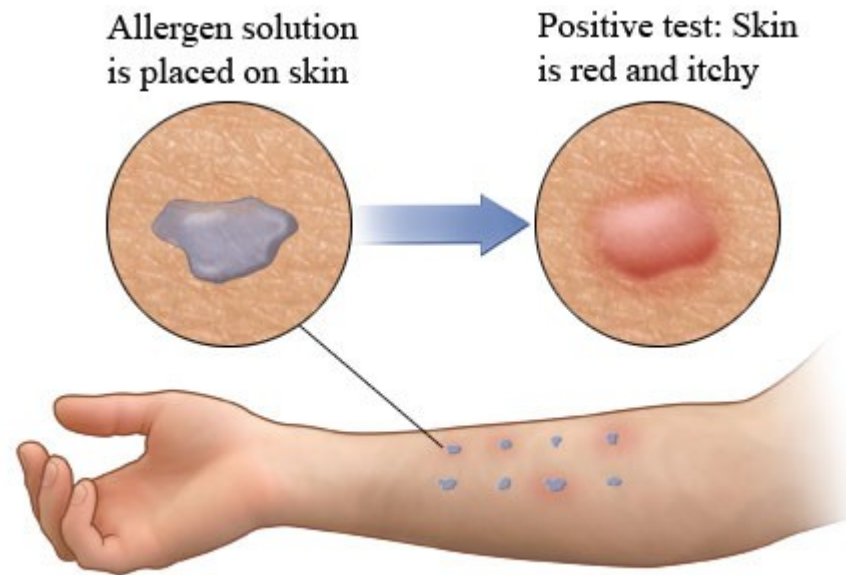
- Potraviny - lískový a vlašský ořech, arašídny, mák, krevety, krabí maso, tropické ovoce, celer, vejce, námahou indukovaná anafylaxe (izolovaná fyzická zátěž nebo zátěž v kombinaci s potravinovými alergeny s nejasným mechanismem)
- farmaka - β -laktamová ATB, streptokináza, fluorescein (oční lékářství),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



Anafylaktický šok

Laboratorních a klinické testy

- **Prick testy**
- kožním testem detekujeme přecitlivělost I. Typu
- malé množství alergenu vpravíme do epidermis (vpich, kapičky)



Anafylaktický šok

Laboratorních a klinické testy

- **Prick testy**
- pokud se v epidermis nachází senzibilizované mastocyty mají na svém povrchu navázány alergen-specifické IgE), alergen přemostí protilátky na jejich povrchu a přes Fc receptory vyvolá degranulaci a uvolnění histaminu a jiných mediátorů → vazodilatace → tkáňový otok (15 - 20min) → měříme (průměr pupene)
- Test se provádí současně s pozitivní (látka, na kterou mají všichni pozitivní reakci) a negativní (zda nedochází k reakci na roztok, ve kterém je alergen naředěn) kontrolou.
- Před kožními testy je třeba vysadit antihistaminika.



Anafylaktický šok

Laboratorních a klinické testy

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



Anafylaktický šok

Laboratorních a klinické testy

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

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of IgE antibodies. These are Y-shaped proteins, appearing as golden-brown structures against a dark blue background with some green and red highlights. The antibodies are shown in various orientations, some appearing to be bound to other molecules.

Anafylaktický šok

Jaké jsou základní postupy při první pomoci při anafylaxi?

- **zajištění životně důležitých funkcí** - průchodnost dýchacích cest, v případě potřeby nepřímá srdeční masáž, horizontální poloha
- pokud možno přerušíme další průnik antigenu do těla
- **lékem volby je adrenalin** - pozitivně inotropní (síla kontrakce) a chronotropní (frekvence) účinek, vazokonstrikce a zvýšení systolického krevního tlaku, bronchodilatace
- **volumoterapie**

Anafylaktický šok

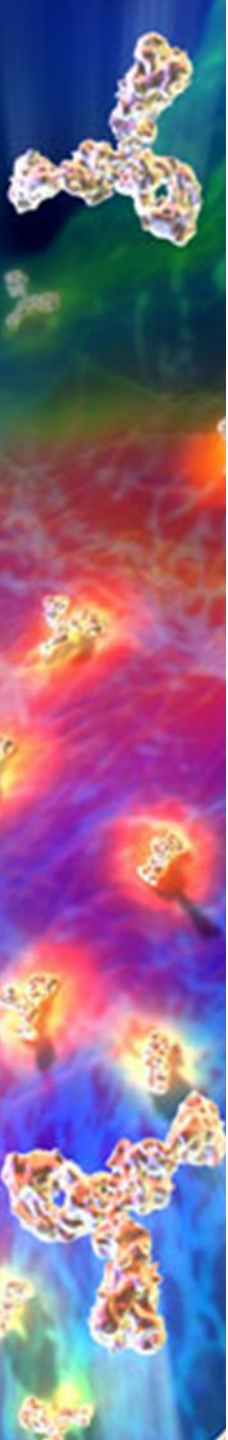
Hyposenzibilizace

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



Stres

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





Stres

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

Léčba

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

Stres

Obranné reakce

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



Stres

Obranné reakce

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

Stres

Psychické reakce na stres

- přizpůsobení, úzkost a deprese



Fyzické reakce na stres

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

Stres

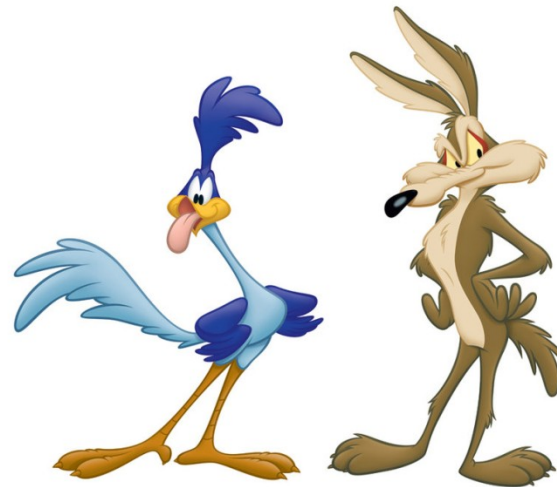
Fyzické reakce na stres

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

Stres

Fyzické reakce na stres

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



Stres

Stresory

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

