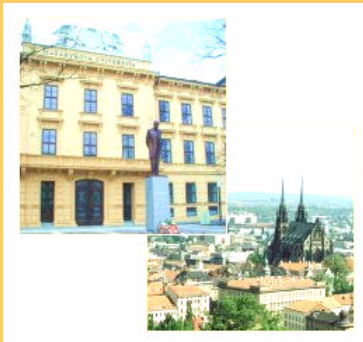




## Celková reakce organismu na poškození.

### Horečka



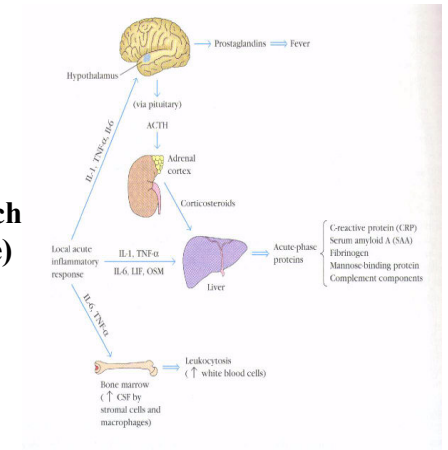
Přednáška z patologické fyziologie pro ZL

4. 10. 2007



## Všeobecné reakce při zánětu

- **Horečka** (vzestup tělesné teploty)
- **Reakce akutní fáze** (biochemické změny v játrech syntéza proteinů akutní fáze)
- **Leukocytóza**



## Reakce akutní fáze

- Odpověď akutní fáze zahrnuje **komplexní endokrinní, metabolické nebo neurologické změny** v organismu (místní vs. systémové)
- Nastává vždy **krátce po tkáňovém poškození** nebo po začátku infekce, imunologické reakce nebo zánětlivého procesu



## Reakce akutní fáze

- Je **systémová reakce** na lokální nebo systémový imunologický stres způsobený infekcí, tkáňovým poškozením, traumatem nebo neoplastickým růstem. V místě léze uvolňují lokální prozánětlivé buňky – neutrofilů a makrofágy – prozánětlivé cytokiny (TNF- $\alpha/\beta$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-6, INF- $\alpha/\gamma$  apod. do krve).
- Tyto cytokiny aktivují různé cílové buňky, což vede k aktivaci hypotalamu, redukci sekrece r stového hormonu a dalším d j m charakterizovaným jako horečka, anorexie a katabolismus svalových bun k.
- **Metabolické zm ny**: pokles LDL a HDL, nárůst ACTH a glukokortikoid , aktivace komplementu, pokles hladin Ca<sup>2+</sup>, Zn, Fe, vitamin rozpustných v tucích a zm ny v koncentracích protein akutní fáze.
- **Smysl reakce**: zábrana r stu mikrob a pomoc p i obnov homeostázy



## Cytokiny a reakce akutní fáze

- Jakékoliv lokální poškození tkáně vede k produkci prozánětlivých cytokinů
- Cytokiny a glukokortikoidy regulují systémovou reakci akutní fáze a jaterní odpověď proteinů akutní fáze.
- **Malnutrice, hladovění a anorexie redukuje odpověď akutní fáze.**
- **Bakteriální infekce** obvykle vedou k silné systémové reakci (RAF). Reakce monocytů a PMN jako odpověď na endotoxin vede k expresi vysokých hladin TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ .
- **Uvirových infekcí** je AFR mírnější. V tomto případě se z buněk napadených viry uvolní zejména interferony, ale také TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ .
- **Pln rozvinutou RAF** pozorujeme v případě, že dochází k závažné destrukci buněk.



## Prozánětlivé cytokiny

Odpovídají:

- za indukci **horečky, katabolismu ve svalech a aktivaci prekurzorů bílé krevní řady ve dřeni.**
- **TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IFN** – jsou klíčové pro expresi zánětlivých lipidových mediátorů (**PG a LT**) a indukují produkci platelet-activating factoru (**PAF**) a **IL-6**. Po stimulaci tyto cytokiny Kupfferovy buňky v játrech produkují **IL-6, který je významným mediátorem sekrece v těsně proteinů akutní fáze** hepatocyty.
- **TNF** – způsobuje katabolismus ve svalech (hyperglykémie způsobená glukagonem a glukokortikoidy a vychytávání aminokyselin játry).



## Heat shock proteiny (Hsp)

- Jsou vysoce konzervované proteiny, které jsou schopny chránit buňku proti noxám a poškození.
- Intracelulárně fungují jako **molekulární chaperony** a jako **antiapoptotické regulátory** buněčné signalizace
- Mají přímé prozánětlivé účinky
- **Paradoxní účinky:**  
Indukce Hsp před působením prozánětlivého stimulu je jasně přínosná, ale po zánětlivém stimulu je cytotoxická. To je zřejmě dáno různými funkcemi intracelulárních a extracelulárních Hsp: extracelulární Hsp, uvolňované z buněk s kompromisní integritou mohou fungovat jako signály nebezpečí aktivující vrozenou imunitu interakcí s jejími receptory. Potenciální cíl pro imunomodulační protizánětlivou terapii.

Změny p i zán tu	Zvýšení	Snížení
<b>Buněčné</b>	Fagocytující buňky (v krvi i lokálně)	Erytrocyty
<b>Metabolické</b>	Proteiny akutní fáze Serová Cu Katabolismus bílkovin Glukoneogeneza	Sérové Fe Sérový Zn Syntéza albuminu Transtyretin Tranferin
<b>Endokrinní</b>	Glukagon Inzulin ACTH GH T4 Kortizol Aldosteron Vasopresin	T3 TSH



## Proteiny akutní fáze

- Je třída proteinů, jejichž plazmatická koncentrace stoupá (pozitivní proteiny akutní fáze) nebo klesá (negativní proteiny akutní fáze) v odpovědi na tkáňové poškození. Tato reakce se nazývá reakce akutní fáze (RAF).
- V reakci na poškození sekretují místní prozánětlivé buňky (neutrofilů, makrofágů) do krve cytokiny, zejména IL-1, IL-6, IL-8 a TNF- $\alpha$ .
- Játra odpovídají změnou exprese proteinů akutní fáze



## Pozitivní proteiny akutní fáze

- 1) Ceruloplasmin a faktor C3 komplementu
- 2) Haptoglobin, **fibrinogen**,  $\alpha$ -globuliny a LPS-binding protein
- 3) **C-reaktivní protein** a **sérový amyloid A**

### Funkce:

- Oponizace a vychytávání bakterií a jejich produkt
- Aktivace komplementu
- Vazba nukleárních ch frakcí jako celulórních zbytků do neutralizujících enzym
- Vychytávání volného Hb a radikálů

### POZITIVNÍ REAKTANTY (plazmatická hladina se v průběhu zánětu zvyšuje)

#### PENTRAXINY

#### C-reaktivní protein

ROZMEZÍ: < 5 mg/l

#### syntéza

Je tvořen v játrech, indukovan působením IL-6 a dalších cytokinů.  
 Syntéza je okolo 1-10 mg/den, v průběhu akutního zánětu až >1g/den. Biologický poločas je okolo 19 h.

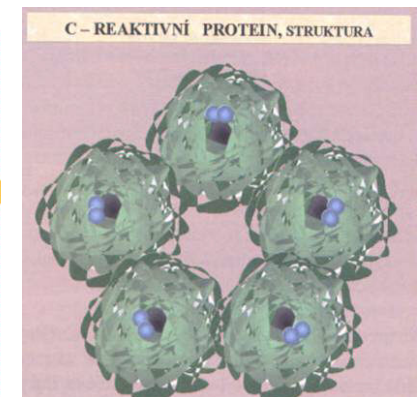
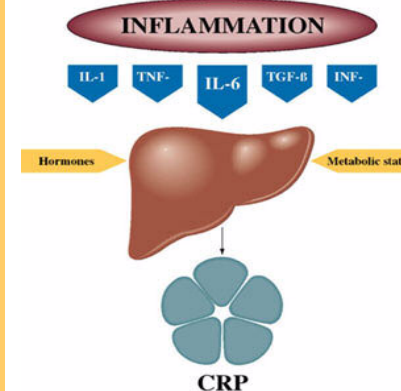
#### funkce

CRP se váže na rozmanité endogenní a exogenní ligandy a usnadňuje jejich odstranění z krve a tkání. DNA a histony vlastních poškozených buněk. Reaguje s buněčnou stěnou bakterií, hub. Tyto organismy obsahují ve své buněčné stěně fosforycholin. Působí jako opsonizační látka. V přítomnosti CRP je aktivován komplementový systém. Fagocytující buňky exprimují receptory pro CRP. Proteolytické fragmenty CRP stimulují makrofágy k prozánětlivým aktivitám. Plazmatická hladina CRP je zvýšena u nemocných se zánětovými procesy různé etiologie. Hladiny CRP nad 100 mg/l jsou velmi pravděpodobně způsobeny bakteriální infekcí.



## C-reaktivní protein

Indukce a syntéza CRP v hepatocytech.





## Tři vlastnosti mohou vysvětlit mnohé funkce CRP

- Jméno dle schopnosti reakce s polysacharidem C pneumokoků
- **Vazba na fosforylcholin**
- **Aktivace komplementu**
- **Vazba na buněčný receptor (Fc receptory nebo specifické receptory pro CRP)**
- ✓ **CRP aktivuje komplement**
- ✓ **CRP se váže na chromatin pocházející z mrtvých buněk a na zbytky buněk, který je nutno z cirkulace odstranit fagocytózou, a to přímo, vazbou na receptory Fc, C3b nebo CRP.**
- ✓ **Inhibice destičkové agregace snižuje riziko trombózy.**
- ✓ **CRP se váže na LDL.**

## SÉROVÉ AMYLOIDY

sérový amyloid A

ROZMEZÍ: <6,4 mg/l

*syntéza*

Je tvořen hepatocyty, aktivovanými makrofágy a fibroblasty v průběhu zánětové reakce. Je tvořen hepatocyty, aktivovanými makrofágy a fibroblasty v průběhu zánětové reakce. Podnětem je působení prozánětových cytokinů TNF $\alpha$ , IL-1 a IL-6.

*funkce*

Jedná se o heterogenní skupinu apolipoproteinů, které jsou vázány na plazmatický HDL. Plazmatická hladina stoupá v průběhu zánětu až 1000násobně. Je citlivým markerem zánětu, začíná se tvořit zhruba 8 hodin po začátku zánětové odpovědi

Krejsek et al., 2004

## PROTEINY KOAGULAČNÍHO A FIBRINOLYTICKÉHO SYSTÉMU

fibrinogen

ROZMEZÍ: 1,8 - 3,5 g/l

*syntéza*

Fibrinogen je tvořen hepatocyty.

*funkce*

K jeho nárůstu dochází po 24-48 hodinách od začátku zánětu. Slouží jako substrát koagulační kaskády. Po štěpení trombinem tvoří fibrin.

## ANTIPROTEINÁZY

$\alpha_1$ -antitrypsin

ROZMEZÍ: 0,9-2,0 g/l

*syntéza*

Tvořen hepatocyty, alveolárními makrofágy a monocyty. Denní tvorba je okolo 34 mg/kg tělesné váhy, poločas okolo 6-7 dní.

*funkce*

Patří do rodiny serpinů. Serpiny jsou inhibitory serinových proteináz, např. elastázy, chymotrypsinu, trypsinu a trombinu. Vyskytují se zhruba ve 75 genetických variantách. Koncentrace  $\alpha_1$ -antitrypsinu se zvyšuje několikanásobně v průběhu akutního nebo chronického zánětu. Své působení vykazuje především na epitelovém a serózním povrchu. Varianty podmíněné genetickými odlišnostmi mají rozdílnou elektroforetickou pohyblivost. Deficience  $\alpha_1$ -antitrypsinu je jednou z nejčastějších letálních hereditárních chorob. Je asociována se zvýšeným rizikem vývoje emfyzému a jaterní cirhózy.

$\alpha_2$ -makroglobulin

ROZMEZÍ: 1,0 - 3,1 g/l

*syntéza*

Je tvořen hepatocyty.

*funkce*

Inhibuje proteolytickou aktivitu řady proteináz. Spolu s inhibitorem C1 esterázy reguluje tvorbu kininů.

## Negativní proteiny akutní fáze

- Pokles **albuminu, transferinu, cortisol-binding globulinu, transthyretinu a vitamin A-binding proteinu** vede dočasně ke zvýšené nabídce volných hormonů, které se na tyto bílkoviny obvykle vážou.
  - **Transthyretin** inhibuje produkci IL-1 $\beta$  monocytů a endoteliálními buňkami. Jeho pokles je tedy možno považovat za prozánětlivý mechanismus.
- Tyto změny krevních bílkovinných profilů zřejmě částečně souvisí s hladováním a katabolizmem ve svalu. Jde také o nabídku aminokyselin pro produkci pozitivních proteinů akutní fáze.

Funkce	Protein akutní fáze	Nárůst v průběhu
Inhibitory proteáz	$\alpha_1$ -antitrypsin $\alpha_1$ -antichymotrypsin	4 x 6 x
Koagulační proteiny (serin proteinázy)	fibrinogen prothrombin factor VIII plasminogen	8 x
Složky komplementu	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2 x
Transportní proteiny	haptoglobin hemopexin feritin	8 x 2 x 4 x
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4 x
Různé	$\alpha_1$ -kyselý glykoprotein (orosomukoid) serum amyloid A protein C-reactive protein	4 x 1000 x 1000 x

### NEGATIVNÍ REAKTANTY AKUTNÍ FÁZE

**albumin** ROZMEZÍ: 27 – 33 g/l

#### syntéza

Je tvořen hepatocyty, denní syntéza je okolo 150-250 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### funkce

Určuje koloidální osmotický tlak plazmy, váže a transportuje metabolity, ionty, mastné kyseliny, aminokyseliny, hormony a další. Je hlavní antioxidant plazmy. K snížení jeho syntézy v játrech dochází po indukci tvorby pozitivních reaktantů akutní fáze po působení IL-6 a dalších cytokinů.

**prealbumin** ROZMEZÍ: 0,2 – 0,4 g/l

#### syntéza

Je tvořen v játrech.

#### funkce

Snížen v průběhu zánětu.

**transferin** ROZMEZÍ: 2,1 – 3,0 g/l

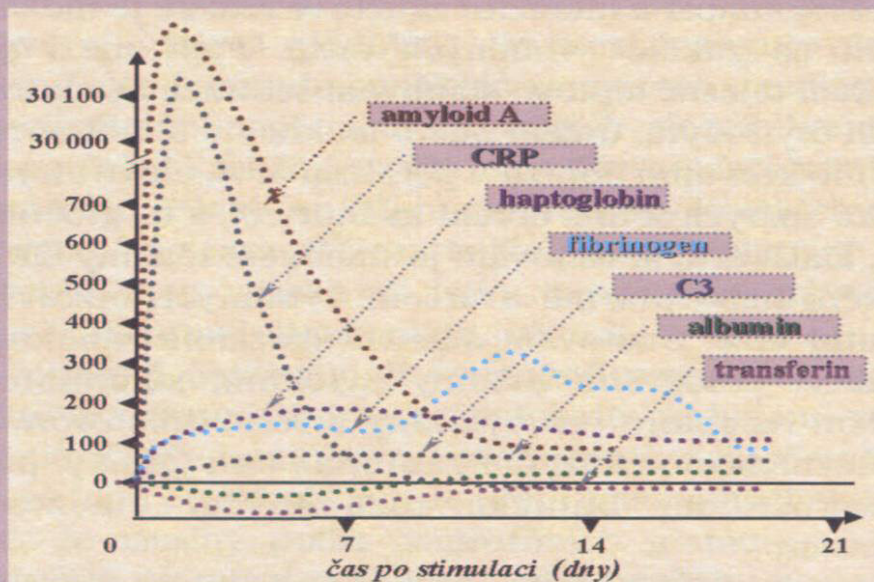
#### syntéza

Je tvořen hepatocyty.

#### funkce

Váže dvě molekuly železa Fe<sup>3+</sup> a přenáší je na specifické buněčné receptory.

### BÍLKOVINY AKUTNÍ FÁZE, DYNAMIKA TVORBY





## Horečka

- zvýšení tělesné teploty v klidu nad hodnoty dané cirkadiálním rytmem
- toto zvýšení je následkem účinku **patogenního podnětu**
- **je odlišné od fyziologického zvýšení teploty způsobené ↑ metabolismu a produkce tepla** nap. ∴

- intenzivní tělesnou námahou
- trávením potravy
- termogenním působením progesteronu po ovulaci



## Poruchy udržování tělesné teploty

Tělesná teplota --- obecně teplota **tělesného jádra** (vnitřku těla, vnitřních orgánů, mozku)



rovná se rektální teplotě (37.6°C)

(orální teplota je přibližně o 0.5 °C nižší - 37.0 °C)

### Rozdíly:

- interindividuální
- cirkadiální rytmus (amplituda kolísání do 1°C)



## Čítí teploty

### Pomocí receptorů:

- chladová čidla kůže (5-40°C)
- receptory pro teplo (30-40°C)
- receptory pro horko - reagují na teploty nad 40 °C na bolest



**polymodální receptory**

Existují i v nitru organismu (orgány, sliznice...)



## Dráhy

### Receptory teploty

(zakončení buněk míšních ganglií)



### Zadní míšní rohy

(centrální zakončení buněk míšních ganglií)



### traktus spinothalamicus lateralis



mozkový kmen

nucleus thalam. posterior

(tektum a formatio retikularis)

kůra a hypothalamus

(area preoptika)



## Regulace teploty

2 druhy:

- **termoregulace změněným chováním**  
změny v postavení těla, tělesná aktivita, stavba obydlí, oblékání...
- **autonomní regulační mechanismy** změny prokrvení kůže, svalový třes  
X  
pocení, hyperventilace



## Periferní mechanismy

### A) Produkce tepla:

- **chemický pochod** - při oxidaci metabolických „paliv“ - uvolní se 75% energie jako teplo (jen 25% se ukládá jako metabolická energie - makroergní fosfáty, mastné kyseliny..)

### B) Šetření teplem:

- **behaviorální postupy** + snížení perif. prokrvení, snížení vyzařování

### C) Vydávání tepla:

- vyzařování z povrchu (60%), konvekce + konduktce (15%), dýchání, pocení



## Centrální mechanismy

**Area preoptika** (integrace impulzů z periferie + sama citlivá na změny interhypothalamické teploty)

- **mechanizmy zčásti známy:**

- \* **noradrenergní neurony** - vydávání tepla
- \* **serotonergní neurony** - chladový třes
- \* **rovnováha  $NA^+/CA^{2+}$  v CNS**



## Hormonální vlivy

- **Dlouhodobější termoregulace**

(rychlé reakce pomocí neuronálního systému)

- **adrenalin** - zvyšuje spotřebu kyslíku

- zvyšuje mobilizaci volných MK a glykolýzu  
zvýšení metabol. produkce tepla

- **hormony štítné žlázy, glukokortikoidy**

- **glukagon**

- **progesteron** - stimuluje neurony citlivé na chlad, tlumí neurony citlivé na teplo v area preoptika



## Horečka

Patologické zvýšení tělesné teploty způsobené

**pyrogeny**

výsledkem: zvýšené tvorby a sníženého výdeje tepla

- **stav, u něhož je termoregulačním centrem posunuta nahoru tzv. žádaná hodnota pro tělesnou teplotu** (regulační mechanismy pracují s hodnotou nastavenou abnormálně vysoko)

x

**hypertermie:** pasivní zvýšení tělesné teploty  
(termoregulační mechanismy nestačí)



## Vznik horečky

- Často spojen s působením **infekčních agens** (viry, bakterie, plísně..)
  - ⇒ mnoho infekčních nemocí tak pojmenováno  
nap . tyfová horečka, horečka kočičího škábnutí ...
- **neinfekční etiologie:**
  - aseptické poškození tkáně (chirurg. zákrok)
  - převod inkompatibilní krve ...



## Pyrogeny

- **Endogenní** - cytokiny IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ 
  - nekrotické debris
- **Exogenní** – lipopolysacharid (LPS) G<sup>-</sup> bakterií
  - ↓
  - fagocytován buňkami RES
  - ↓
  - tvorba **endogenního pyrogenu (IL-1)**
  - ❖ tlumí aktivitu neuronů citlivých na teplo
  - ❖ neurony citlivé na chlad jsou „senzibilizovány“
    - jsou blokovány mechanismy výdeje tepla a je stimulována produkce tepla



## Patofyziologie

- **LPS** se váže na cirkulující **LPS-binding protein (LBP)**
- Komplex LPS-LBP se váže na **CD14** makrofágů a indukuje produkci a uvolnění endogenních pyrogenů
- **v mozku** – paraventrikulární area hypotalamu – vazba na cytokinové receptory → aktivace PLA<sub>2</sub>, COX-2 a PGE<sub>2</sub> syntetázy v AA pathway → **produkce PGE<sub>2</sub>** = hlavní mediátor horečky → **p enastavení termoregulačního centra**

**CNS organizačně zajistí produkci tepla**

- tělesná termogeneze ve svalech
- endokrinní odpov. (katecholaminy a hormony štítné žlázy) = vyšší metabolický obrat
- zábrana tepelným ztrátám (perif. vazokonstrikcí)
- netělesná termogeneze v tuk. tkáni ?????





## Průběh horečky

Typická horečka probíhá v **určitých etapách (stádiích)**:

1. stádium - **prodromální**
2. stádium - vzestup teploty (**stadium incrementi**)
3. stádium- vyvrcholení (**stadium acme**)
4. stádium - sestupné (**stadium decrementi**)



## 1. Prodromální stádium

- ❖ Dochází k **uvolnění endogenního pyrogenu** (po působení exogenního pyrogenu)
- ❖ endogenní pyrogen působí prostřednictvím prostaglandinu E2 (PGE2) na termosenzitivní neurony hypothalamu → **nastavení na vyšší teplotu**



**nesoulad mezi aktuální teplotou** tělesného jádra **a nastavenou hodnotou** termoregulačního centra



## 2. stádium (incrementi)

- Jsou aktivovány mechanismy produkující a udržující teplo

vazokonstrikce v periférii



↓ se výdej tepla

třesová termogeneza



↑ se tvorba tepla



## 3. stádium (acme)

- Tělesná teplota se dostala na úroveň přenastaveného termoregulačního centra
- **ukončuje se aktivita sympatiku**, mizí pocity chladu a svalový třes
- **aktivace parasympatiku** způsobí vazodilataci cév v kůži s **poklesem periferního odporu cév**



**pokles krevního tlaku (TK)**

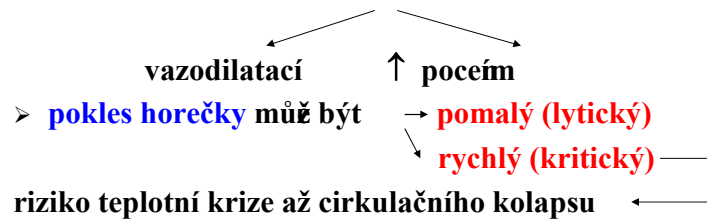
- postižený má teplou, červenou kůži, potí se



## 4. stádium (decrementi)

### Stádium poklesu horečky

- **termoregulační centrum se vrací do normálního stavu,** přičemž teplota tělesného jádra je ještě ↑
- **p** ebytečné teplo se musí uvolnit



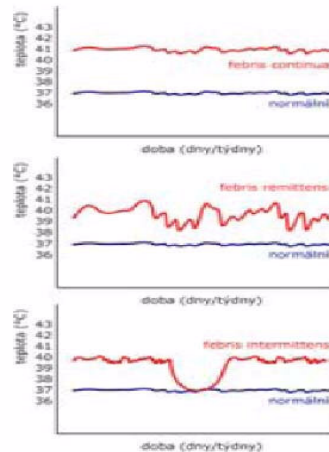
## Stupně horečky

- nízká (subfebrilie): do 38°C
- střední: 38-40°C
- vysoká: > 40°C
- hyperpyrexie: > 42°C



## Klinicky můžeme rozlišit:

- **Febris continua:** horečka s výkyvy teplot v průběhu 24 hod < 1°C
- **Febris remittens:** rozdíl mezi nejvyšší a nejnižší teplotou větší než 1°C
- **Febris intermittens:** horečka s různě dlouhými bezhorečnatými obdobími
- **Febris recurrens:** horečka, která se opakuje po několika dnech
- **Febris inversa:** horečka, u níž jsou vyšší teploty ráno a nižší večer (typicky např. u TBC)



## Významné změny funkcí organismu při horečce

### Kardiovaskulární systém

- při horečce se **zvyšuje tepová frekvence** (v průměru o 10-15 tepů při ↑teploty o 1°C)
- v období **vzestupu** horečky se ↑ i TK

X

ve **stádiu poklesu** se TK ↓ (pod vlivem periferní vazodilatace)



## Respirační systém

dochází ke **zrychlení dechové frekvence** v důsledku

↑ teploty krve protékající  
dechovými centry

↑ tvorby CO<sub>2</sub>  
ve tkáních



## Ledviny

během horečky může dojít ke **snížené tvorbě moči** (má vysokou spec. hmotnost)  
mohou se objevit **bílkoviny**

↓  
důsledek ↑ permeability glomerulární membrány



## Trávicí trakt

je **sníženo samoočišťování dutiny ústní**, objevuje se **hyposialismus**

dochází ke **snížené sekreci trávicích šťáv**  
je **porušena resorpce živin**

zvýšená resorpce vody ve střevě spolu s poruchami motoriky vedou k **rozvoji zácpy**



## Látková přeměna

zrychlují se oxidační procesy v organismu  
---- projevuje se **↑ spotřeba O<sub>2</sub>**

**zvýšuje se katabolismus bílkovin** (negativní dusíková bilance)



## Nervový systém

mohou být **bolesti hlavy, svalová slabost, pocity bolesti ve svalech**

**funkční poruchy CNS** se zvýšenou či sníženou aktivitou

Někdy svalové záškuby, křeče  
(zejména u malých dětí – **febrilní křeče**)



## Léčba horečky

- > už v 18. století – jívová kůra  
↓  
účinnou látkou kyselina acetylosalicylová
- > Účinky antipyretické, antiflogistické a analgetické

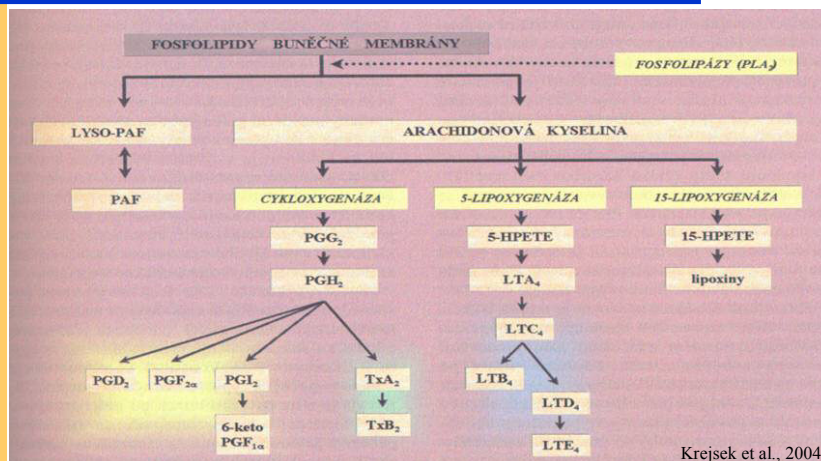
**Mechanismus účinku:**

**blokáda cyklogenoxygenázy**

↓  
blokáda syntézy prostaglandinů



## Metabolismus prostaglandinů



## Leukocytóza

- tj. přechodný reaktivní vzestup počtu leukocytů v periferní krvi (nad  $9 \times 10^9/l$ )
- **2 různé příčiny:**
  - p estup granulocyt z marginálního do cirkulujícího poolu leukocyt
  - **vyplavení leukocyt z kostní dřen** (u zánětu) – zodpov dné jsou IL-1, C3a apod.

Posun doleva

Posun doprava