

A 3D molecular model of a protein structure, rendered in shades of purple and blue. The structure is complex and multi-domain, with several distinct clusters of atoms highlighted in a darker purple. The background is a dark, textured blue, suggesting a cellular or molecular environment.

**Emanuel Nečas
a kol.**

**Obecná
patologická
fyziologie**

KAROLINUM

Obecná patologická fyziologie

Emanuel Nečas a kol.

Recenzovali:

prof. MUDr. Miroslav Kuba, DrSc.

prof. MUDr. Jaroslav Veselý, CSc.

Autoři:

MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.

prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Ing. Jan Krijt, Ph.D.

prof. MUDr. RNDr. Petr Mařšálek, Ph.D.

prof. MUDr. Pavel Maruňa, CSc.

MUDr. Zora Mělková, Ph.D.

prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.

prof. MUDr. Ludmila Prokešová, CSc.

prof. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D.

doc. MUDr. Karel Šulc, CSc.

prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

doc. MUDr. Jan Živný, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum

Praha 2021

Redakce Alena Jirsová

Obálka Jan Šerých

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání páté, upravené

© Univerzita Karlova, 2021

© Emanuel Nečas a kol., 2021

ISBN 978-80-246-4633-6

ISBN 978-80-246-4669-5 (pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

PŘEDMLUVA	13
1. ÚVOD	15
1.1 Definice patologické fyziologie	15
1.2 Cíle patologické fyziologie ve výuce lékařství	15
1.3 Stručná historie oboru, zdroje poznatků v patofyziologii a její význam pro diagnostiku a léčbu nemocí	15
1.4 Nemoc versus zdraví	16
1.5 Symptom (příznak nemoci) a patologický syndrom versus nemoc	17
1.6 Definice nemoci	17
1.7 Vztah patologické fyziologie k jiným oborům	18
1.8 Obecná a orgánově zaměřená patologická fyziologie	18
2. VZNIK PATOLOGICKÉHO FENOTYPU	20
2.1 Patogenní podněty	22
2.1.1 Faktory fyzikální povahy	22
2.1.1.1 Mechanické síly	22
Příklady poškození normálních tkání mechanickými silami	23
Příklady poškození tkání se sníženou odolností proti působení mechanických sil	25
Vliv pohybu, přetížení a beztlíže	27
Imobilizace	27
Infrazvuk, hluk a ultrazvuk	28
2.1.1.2 Místní působení tepla a chladu	28
Místní působení chladu	29
Místní působení vysokých teplot	29
2.1.1.3 Účinky elektrického proudu	29
Střídavý elektrický proud	29
Stejnoseměrný elektrický proud	31
Blesk	31
Terapeutické užití elektrického proudu	31
2.1.1.4 Elektromagnetické vlnění	32
Elektromagnetické vlnění s vlnovou délkou delší než světlo	32
Světlo	32
Elektromagnetické vlnění s vlnovou délkou kratší než světlo	32
2.1.1.5 Ionizující záření	34
Typy záření a poškození DNA	34
Účinky ionizujícího záření	35
Akutní radiační syndrom	36

	Pozdní následky záření	36
2.1.2	Faktory chemické povahy	37
2.1.2.1	Obecné mechanismy působení chemických látek	37
	Vstup xenobiotik do organismu a jejich kinetika	37
	Obecné účinky xenobiotik a jejich mechanismus	37
	Dávka a účinek, LD50	39
	Biotransformace a vylučování xenobiotik	39
2.1.2.2	Patofyziologie účinků vybraných exogenních látek a otrav	40
	Dusičnany (nitráty) a dusitany (nitrity)	41
	Oxid siřičitý a oxidy dusíku	41
	Tabákový kouř	41
	Oxid uhelnatý	42
	Kyanidy, kyanovodík	44
	Organofosfáty	44
	Alkohol (etanol)	44
	Metanol	46
	Etylenglykol	47
	Paracetamol	47
	Drogy z patofyziologického hlediska	47
	Přírodní látky	48
2.1.3	Faktory biologické povahy	51
2.1.3.1	Priony	51
2.1.3.2	Viry	52
	Mechanismy, kterými viry poškozují či zabíjejí hostitelskou buňku	53
	Způsoby, kterými virové infekce ohrožují hostitelský organismus	53
2.1.3.3	Bakterie	53
	Reakce organismu na bakteriální infekci	54
	Imunopatologické důsledky bakteriální infekce	55
2.1.3.4	Paraziti	56
2.1.3.5	Jedovatí živočichové	56
2.1.4	Patogenní faktory psychické a sociální povahy	56
2.2	Genetické faktory při vzniku a rozvoji patologického fenotypu	57
2.2.1	Mutace a polymorfismus	58
2.2.2	Poruchy počtu a struktury chromozomů (chromozomové aberace)	61
2.2.2.1	Numerické chromozomové aberace	62
2.2.2.2	Strukturní chromozomové aberace	64
	Příklady vrozených strukturních chromozomových aberací	64
	Příklady získaných strukturních chromozomových aberací	65
2.2.3	Monogenní onemocnění	66
2.2.4	Funkční důsledky genové mutace	69
2.2.4.1	Mutace genů kódujících proteiny nebo regulační RNA	70
2.2.4.2	Mutace genů pro metabolicky významné enzymy nebo jejich kofaktory	71
2.2.4.3	Mutace proteinů, které jsou součástí transportu makromolekul nebo iontů přes buněčnou membránu	72
2.2.5	Penetrance genetické poruchy	73
2.2.6	Komplexní genetická onemocnění	74
2.2.7	Epigenetické faktory v rozvoji nemocí	75
2.2.8	Poškození mitochondriálního genomu	77
2.3	Čas v patogenezi nemocí	78
2.3.1	Průběh nemoci	78
2.3.2	Biologické rytmy	79
2.3.3	Životní podmínky a životní styl	82
2.4	Kompenzace a dekompenzace patologického stavu – funkční nedostatečnost a selhání	82
2.4.1	Funkční rezerva	82
2.4.2	Funkční nedostatečnost a selhání	83

2.5	Obecná reakce organismu na silný patogenní podnět	84
2.5.1	Biologický účel stresu a adaptačního syndromu	84
2.5.2	Stresová reakce a její fáze	84
2.5.2.1	Sympatoadrenální osa	85
2.5.2.2	Hypotalamo-pituito-adrenální osa	85
2.5.3	Metabolické a kardiovaskulární změny při stresu	86
2.5.3.1	Úloha katecholaminů při stresové reakci	86
2.5.3.2	Úloha glukokortikoidů při stresové reakci	86
2.5.4	Psychoemotivní stres	87
2.5.5	Patologické důsledky stresové reakce; stres a somatické poruchy	87
3.	MOLEKULÁRNÍ, BUNĚČNÁ A TKÁŇOVÁ PODSTATA PATOLOGICKÉHO STAVU	89
3.1	Poškození buňky	90
3.1.1	Poškození metabolismu buňky	93
3.1.2	Poškození buněčné membrány	94
3.1.3	Poruchy buněčných receptorů	94
3.1.4	Poruchy signálních drah	96
3.1.5	Poruchy funkcí buňky závislých na změně genové exprese	98
3.1.6	Buněčné dělení a jeho role v patologických procesech	99
3.1.7	Diferenciace buněk a její role v patologických procesech	102
3.1.8	Plasticita diferencovaných buněk a její role v patologických procesech	103
3.1.9	Adheze a migrace buněk a jejich role v patologických procesech	104
3.1.9.1	Adhezivní proteiny	104
3.1.9.2	Mezibuněčná spojení	104
3.1.10	Příjem látek buňkou a jeho poruchy	105
3.1.11	Proteázy a proteolýza v tkáňovém poškození	107
3.2	Apoptóza a její ÚČAST v patologických procesech	108
3.3	Nádorová onemocnění	109
3.3.1	Molekulární a buněčné mechanismy kancerogeneze	111
3.3.1.1	Mutageny	111
3.3.1.2	Protoonkogeny	113
3.3.1.3	Geny působící proti vzniku a růstu nádorů (supresorové geny)	115
3.3.1.4	Onkogenní DNA viry	116
3.3.2	Predispozice k nádorovým onemocněním	116
3.3.3	Nádor jako komplexní tkáň	117
3.3.3.1	Nádorová neovaskularizace	117
3.3.3.2	Stroma nádorové tkáně	118
3.3.3.3	Imunitní systém v nádorové tkáni	119
3.3.4	Vztah nádoru a chronického zánětu	120
3.3.5	Invazivita a metastazování nádoru	120
3.4	Regenerace tkáně a hojení rány	121
3.4.1	Regenerace tkáně	121
3.4.2	Hojení rány prostřednictvím zánětu	122
3.4.2.1	Krvácení a vytvoření krevní sraženiny	124
3.4.2.2	Invaze zánětových buněk	124
3.4.2.3	Epitelizace rány	125
3.4.2.4	Tvorba granulační tkáně	126
3.4.2.5	Fibrotizace a tvorba jizvy	126
3.4.2.6	Faktory narušující hojení rány	127
3.5	Poruchy imunitního systému	127
3.5.1	Přehled imunitního systému	128
3.5.1.1	Přirozená (nespecifická imunita)	128
3.5.1.2	Adaptivní (získaná, specifická) imunita	130
3.5.2	Základní buněčné a molekulární složky imunitního systému	131
3.5.2.1	Hlavní složky přirozené (nespecifické) imunity	131

3.5.2.2	Hlavní složky adaptivní (získané, specifické) imunity	133
3.5.2.3	Provázanost přirozené a adaptivní imunity a jejich společné složky	136
3.5.3	Tolerance vlastních antigenů a rozpoznávání antigenů cizích	137
3.5.3.1	Transplantační antigeny HLA I. třídy	137
3.5.3.2	Transplantační antigeny HLA II. třídy	137
3.5.3.3	Kontrolní molekuly imunitního systému	138
3.5.3.4	Superantigeny	140
3.5.4	Imunodeficience	141
3.5.4.1	Primární imunodeficience	142
	Primární poruchy přirozené imunity	142
	Primární poruchy adaptivní imunity	143
	Ostatní primární imunodeficience	146
3.5.4.2	Sekundární imunodeficience	147
3.5.5	Poruchy imunitní tolerance	148
3.5.5.1	Alergické reakce	148
	Alergická reakce I. typu (též časná nebo anafylaktická reakce, atopie, alergie zprostředkovaná protilátkami typu IgE)	148
	Alergická reakce II. typu (cytotoxická přecitlivělost)	151
	Alergická reakce III. typu (přecitlivělost zprostředkovaná imunokomplexy)	152
	Alergická reakce IV. typu (buňkami zprostředkovaná reakce, opožděná hypersensitivní reakce, oddálená přecitlivělost)	152
3.5.5.2	Autoimunita	153
3.5.5.3	Transplantační imunita	155
	Mechanismy odhojení (rejekce) alogenního transplantátu (reakce Host-versus-Graft; H-v-G)	155
	Transplantace orgánů	156
	Transplantace kostní dřevě (reakce Graft-versus-Host; G-v-H)	157
3.6	Zánět	157
3.6.1	Akutní lokalizovaný zánět	157
3.6.1.1	Reakce akutní fáze	158
3.6.1.2	Positivní a negativní proteiny akutní fáze	158
3.6.1.3	Horečka	159
3.6.2	Systémové rozšíření zánětu; sepse	159
3.6.3	Syndrom kompenzační protizánětlivé odpovědi (CARS)	160
3.6.4	Septický šok	160
3.6.5	Syndrom multiorgánového selhání (MODS)	161
3.6.6	Chronický zánět	161
3.6.7	Další ukazatele zánětu využívané v diagnostice	162
4.	PORUCHY HOMEOSTÁZY VNITŘNÍHO PROSTŘEDÍ	163
4.1	Tělní (též tělesné) tekutiny	168
4.1.1	Regulace objemu a osmolarity tělních tekutin	169
4.1.1.1	Sympatický autonomní nervový systém	169
4.1.1.2	Renin a angiotenzin	169
4.1.1.3	Aldosteron	170
4.1.1.4	Antidiuretický hormon (ADH, vazopresin)	171
4.1.1.5	Atriální natriuretický peptid (ANP, též ANF)	171
4.1.1.6	Ledvina – regulační orgán objemu, osmolarity a iontového složení	172
4.2	Objemové a osmotické poruchy tělních tekutin	172
4.2.1	Dehydratace	173
4.2.1.1	Izoosmolární dehydratace	173
4.2.1.2	Hyperosmolární dehydratace	174
4.2.1.3	Hypoosmolární dehydratace	174
4.2.2	Hyperhydratace	175
4.2.2.1	Izoosmolární hyperhydratace	175

4.2.2.2	Hyperosmolární hyperhydratace	176
4.2.2.3	Hypoosmolární hyperhydratace, „otrava vodou“	177
4.3	Poruchy iontové homeostázy tělních tekutin	177
4.3.1	Poruchy bilance sodíkového iontu (natria, Na ⁺)	177
4.3.1.1	Deplece sodíkových iontů	178
4.3.1.2	Retence sodíkových iontů	179
4.3.2	Poruchy bilance chloridů (Cl ⁻)	181
4.3.3	Poruchy bilance draselného iontu (kalía, K ⁺)	182
4.3.3.1	Deplece draselného iontu a hypokalemie	185
4.3.3.2	Retence draselného iontu a hyperkalemie	186
4.3.4	Poruchy bilance iontů vápníku (kalcia, Ca ²⁺) a fosforečnanů	187
4.3.4.1	Bilance iontů vápníku	187
4.3.4.2	Bilance iontů fosforu	189
4.3.4.3	Patofyziologický význam součinu koncentrace vápníku a fosfátů	190
4.3.4.4	Regulace bilance vápníku a fosfátů	190
4.3.4.5	Vztah metabolismu vápníku a kostí	190
4.3.4.6	Hyperkalcemie	191
Projevy hyperkalcemie	192	
4.3.4.7	Hypokalcemie	192
Projevy hypokalcemie	193	
4.3.4.8	Hyperfosfatemie	193
4.3.4.9	Hypofofosfatemie	194
4.3.5	Magnézium (hořčík, Mg ²⁺)	194
4.4	Poruchy acidobazické rovnováhy	194
4.4.1	Bikarbonátový pufr	195
4.4.2	Nebikarbonátové pufrы	196
4.4.3	Buffer base	196
4.4.4	Elektroneutralita iontů v tělesných tekutinách	197
4.4.5	Acidóza – alkalóza a acidemie – alkalemie	198
4.4.6	Respirační a metabolické poruchy acidobazické rovnováhy	199
4.4.6.1	Respirační acidóza a respirační alkalóza; poruchy bilance CO ₂	199
Respirační acidóza	200	
Respirační alkalóza	201	
4.4.6.2	Metabolická acidóza a metabolická alkalóza; poruchy bilance silných kyselin	202
Metabolický zdroj silných kyselin a vodíkových iontů	203	
Metabolická spotřeba vodíkových iontů	203	
Metabolická acidóza	204	
Metabolická alkalóza	205	
4.4.7	Kompenzace poruch acidobazické rovnováhy	207
Posouzení regulační (kompenzační) odpovědi pomocí kompenzačních diagramů	208	
4.4.8	Kombinované poruchy acidobazické rovnováhy	209
4.4.9	Acidóza a distribuce a bilance draslíku	209
4.4.9.1	Vliv acidózy na kalemii a celkové množství draslíku	210
4.4.9.2	Vliv primární deplece draslíku na acidobazickou rovnováhu	210
4.5	Homeostáza krevních plynů	210
4.5.1	Transport kyslíku v organismu	211
4.5.2	Patofyziologické typy hypoxie	213
4.5.2.1	Hypoxická hypoxie	213
Nízký atmosférický tlak	214	
4.5.2.2	Anemická hypoxie	215
4.5.2.3	Cirkulační hypoxie	216
4.5.2.4	Histotoxická hypoxie	218
4.5.2.5	Hypoextrakční hypoxie	218
4.5.2.6	Hyperutilizační hypoxie	219
4.5.3	Kompenzační reakce organismu při stavech hypoxie	219

4.5.4	Klinické projevy hypoxie	220
4.5.5	Reakce buněk na hypoxii	220
4.5.6	Patofyziologické základy kyslíkové terapie (oxygenoterapie)	222
4.5.6.1	Toxicita kyslíku	224
4.5.6.2	Oxidační stres a reperfuční poškození tkání	224
4.6	Poruchy homeostázy oxidu uhličitého	225
4.7	Poruchy termoregulační homeostázy	227
4.7.1	Hypotermie při působení chladu	229
	Řízená hypotermie	230
4.7.2	Zvýšení tělesné teploty	230
4.7.2.1	Horečka	230
4.7.2.2	Hypertermie	231
5.	PORUCHY METABOLISMU ŽIVIN, VITAMÍNŮ A STOPOVÝCH PRVKŮ	233
5.1	Regulace metabolických dějů	234
5.1.1	Nervový systém	234
5.1.2	Hormony	234
5.1.3	Orgánové systémy s významnou metabolickou funkcí	235
5.1.4	Buněčná a molekulární regulace metabolických dějů	237
5.2	Poruchy příjmu potravy a energetické rovnováhy	238
5.2.1	Základní složky potravy	238
5.2.2	Poruchy regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti	239
5.2.3	Stavy s nedostatečným příjmem potravy	240
5.2.3.1	Hierarchie zdrojů energie	241
5.2.3.2	Prosté hladovění	242
	Mentální anorexie a mentální bulimie (anorexia nervosa, bulimia nervosa)	244
5.2.3.3	Proteinová-energetická malnutrice	245
5.2.3.4	Proteinová malnutrice	245
5.2.4	Stavy se zvýšeným katabolismem	245
5.2.5	Důsledky proteinového a energetického deficitu	247
5.2.6	Obezita	248
5.2.6.1	Etiologie obezity	248
5.2.6.2	Primární obezita	248
5.2.6.3	Sekundární obezita	249
5.2.6.4	Obezita dětí	250
5.2.6.5	Androidní a gynooidní obezita	250
5.2.6.6	Endokrinní aktivita tukové tkáně a systémový zánět	251
5.2.6.7	Obezita a metabolický (Reavenův) syndrom	252
5.2.6.8	Další endokrinně-metabolické změny u obezity	254
5.2.6.9	Ostatní komplikace obezity	254
5.2.6.10	Tělesná hmotnost a její hodnocení	254
5.3	Poruchy metabolismu sacharidů	255
5.3.1	Regulace glykemie	256
5.3.2	Hyperglykemie	258
5.3.2.1	Příčiny hyperglykemie	258
5.3.2.2	Důsledky hyperglykemie	259
5.3.3	Hypoglykemie	260
5.3.3.1	Příčiny hypoglykemie	260
5.3.3.2	Důsledky hypoglykemie	260
5.3.4	Ostatní poruchy metabolismu sacharidů	261
5.4	Poruchy metabolismu lipidů a lipoproteinů	262
5.4.1	Lipoproteiny	262
5.4.1.1	Hlavní apolipoproteiny (Apo)	263
5.4.1.2	Enzymy v metabolismu lipidů	263
5.4.1.3	Receptory pro lipoproteiny a metabolismus lipoproteinů	264

5.4.2	Dyslipidemie	265
5.4.2.1	Primární dyslipidemie	265
5.4.2.2	Sekundární dyslipidemie	266
5.4.3	Hypolipoproteinemie	266
5.4.4	Ostatní poruchy metabolismu lipidů	267
5.5	Poruchy metabolismu bílkovin a aminokyselin	267
5.5.1	Dusíková bilance organismu	267
5.5.2	Bílkoviny krevní plazmy	268
5.5.2.1	Hypoproteinemie	270
5.5.2.2	Dysproteinemie	271
5.5.2.3	Paraproteinemie	271
5.5.3	Poruchy degradace proteinů a jejich proteolytické aktivity	272
5.5.4	Fenylketonurie	272
5.5.5	Albinismus	273
5.5.6	Alkaptonurie (ochronóza)	273
5.5.7	Homocystinurie a hyperhomocysteinemie	273
5.5.8	Poruchy detoxikace a vylučování dusíkatých látek	273
5.6	Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů	274
5.6.1	Hyperurikemie a dna	274
5.6.2	Poruchy metabolismu pyrimidinů	274
5.7	Poruchy metabolismu porfyrinů	275
5.7.1	Syntéza porfyrinů	275
5.7.2	Porfyrie	275
5.8	Poruchy metabolismu vitamínů a jejich důsledky	276
5.8.1	Vitamín A	278
5.8.2	Vitamín D (D ₂ – ergokalciferol, D ₃ – cholekalciferol)	279
5.8.3	Vitamín E (tokoferoly a tokotrienoly)	279
5.8.4	Vitamín K (naftochinony)	280
5.8.5	Vitamín B ₁ (thiamin)	281
5.8.6	Vitamín B ₂ (riboflavin)	281
5.8.7	Vitamín B ₆ (pyridoxin)	281
5.8.8	Vitamín B ₁₂ (kobalamin)	282
5.8.9	Kyselina listová	283
5.8.10	Vitamín C (kyselina askorbová)	284
5.9	Mikronutrienty a stopové prvky	284
5.9.1	Železo	284
5.9.1.1	Nedostatek železa v organismu (sideropenie)	286
5.9.1.2	Nadbytek železa – stavy s přetížením organismu železem	287
5.9.1.3	Dysregulace metabolismu železa na úrovni organismu	288
5.9.2	Hořčík (Mg)	288
5.9.3	Síra (S)	289
5.9.4	Měď (Cu)	289
5.9.5	Zinek (Zn)	290
5.9.6	Jód (I)	290
5.9.7	Fluor (F)	291
5.9.8	Selen (Se)	291
5.9.9	Mangan (Mn)	291
5.9.10	Ostatní stopové prvky a toxické stopové prvky	291
5.10	Metabolismus v důležitých věkových obdobích	292
5.10.1	Metabolismus novorozeneckého a kojeneckého období	292
5.10.2	Metabolismus v období dospívání a jeho poruchy	292
5.10.3	Metabolismus v období těhotenství a kojení	293
5.10.4	Metabolické změny ve stáří a jejich důsledky	293

6. VÝVOJ ORGANISMU A JEHO PORUCHY	294
6.1 Poruchy vývoje plodu	294
6.2 Poruchy růstu	294
6.2.1 Nedostatečný růst	295
6.2.1.1 Geneticky podmíněný nedostatečný růst	295
6.2.1.2 Nedostatečný růst podmíněný zevními příčinami	296
6.2.2 Nadměrný růst	296
6.2.2.1 Geneticky podmíněný nadměrný růst	296
6.2.2.2 Nadměrný růst podmíněný zevními příčinami	297
6.3 Puberta	297
6.4 Klimakterium	298
6.5 Stárnutí a smrt organismu	298
6.6 Smrt organismu	300
ZKRATKY	301

PŘEDMLUVA

Patologická fyziologie shrnuje přírodovědné a klinické základy medicíny založené na vědeckém poznání. Části její problematiky jsou předmětem výuky speciálně zaměřených předmětů preklinického studia lékařství. Obecná patologická fyziologie integruje a doplňuje studium teoretických základů klinické medicíny, odráží komplexnost lékařské problematiky, zdaleka však ne zcela. Pomíjí především psychické, psychologické a sociální aspekty nemocí a patologických stavů. Pomíjí také jejich anatomické aspekty, které jsou diagnosticky velmi významné.

Tato učebnice v šesti kapitolách probírá základní pojmy a příčiny patologických stavů, klíčovou úlohu buňky v patogenezi nemocí, vnitřní prostředí organismu a metabolismus buněk podmiňující správnou funkci buněk, tkání a orgánů. Nakonec stručně zmiňuje specifickou životních vývojových etap. Kritický čtenář jistě najde v tomto uspořádání dílčí nepřesnosti, kterých si jsou autoři učebnice vědomi.

Nemalé úsilí při tvorbě učebnice vyžadovalo dodržení jejího rozsahu, jakož i formální uspořádání textu do šesti celků a jejich podkapitol a doplnění obrázky. Text učebnice je členěn do dvou úrovní: hlavní text a doplňkový text, který je odlišený jiným typem písma. Důvodem je jednak rozlišení obecných informací od specifických, představovaných často příklady, a jednak snaha o určité „odlehčení“ textu a lepší orientaci v něm. Tomu slouží i obrázky a tabulky. Obrázky často představují stručné shrnutí informace obsažené v textové části.

Ke konečné podobě učebnice nemalou měrou přispěli oba recenzenti rukopisu, prof. MUDr. Miroslav Kuba, CSc. a prof. MUDr. Jaroslav Veselý, CSc. Za cenné poznámky k rukopisu děkuji MUDr. Haně Krejčí, Ph.D. Tvorbu učebnice sledovala a pomáhala při ní RNDr. Zdeňka Jirásková.

Za celý autorský kolektiv si dovoluji vyslovit přání, aby studenti přijali učebnici jako užitečnou a přátelskou, aby jim pomohla k upevnění a promyšlení dříve získaných znalostí a umožnila získat přístup k medicínské problematice založený na znalostech příčin a patogeneze nemocí, představující východiska pro jejich diagnostiku a léčbu.

Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.

1 ÚVOD

1.1 DEFINICE PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE

Patologická fyziologie představuje lékařský vědní obor, který shromažďuje poznatky o příčinách (*etiologii*) a mechanismech rozvoje (*patogenezi*) nemocí. Tyto poznatky jsou pak základem pro diagnostické postupy, jakož i pro prevenci a terapii, a to buď odstraněním příčin nemoci, nebo zásahem do její patogeneze. Poznatky o etiologii a patogenезi různých nemocí jsou také východiskem pro vývoj nových léků.

1.2 CÍLE PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE VE VÝUCE LÉKAŘSTVÍ

Cílem předmětu patologická fyziologie v základním lékařském vzdělávání je jednak seznámení studentů s poznatky o etiologii a patogenезi nemocí a základními diagnostickými postupy, ale především porozumění funkčním souvislostem, možným průběhům nemoci a jejím důsledkům. Výuka patologické fyziologie by měla studenty přesvědčit o tom, že *porozumění chorobnému stavu nebo symptomu je východiskem pro diagnostiku a terapii nemocí*, cestou k řešení problému, se kterým se pacient na lékaře obrací. V neposlední řadě má předmět připravit lékaře na celoživotní profesní studium patofyziologie, protože poznatky o etiologii a patogenезi nemocí se stále rozšiřují a upřesňují, často s přímými důsledky pro diagnostiku a léčbu.

1.3 STRUČNÁ HISTORIE OBORU, ZDROJE POZNATKŮ V PATOFYZIOLOGII A JEJÍ VÝZNAM PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU NEMOCÍ

Zdroje poznatků shromažďovaných a vyučovaných v patologické fyziologii jsou různorodé. Jejich různorodost způsobuje jednak skutečnost, že patologická fyziologie je součástí různých lékařských oborů, a jednak skutečnost, že úzce souvisí s přírodovědnými základy medicíny.

Historicky se patologická fyziologie vyvíjela jako vyhraněně experimentální vědní obor, *experimentální patologie*, který používal vyvolání chorobného stavu u pokusného zvířete ke studiu jeho etiologie a patogenезe. V druhé polovině 19. století se často jednalo o příčiny a průběh infekčních onemocnění a hlavní vědeckou metodou poznávání byly makroskopické a mikroskopické orgánové a tkáňové změny. Na konci 19. století a na přelomu století se

významně začaly uplatňovat vědecké poznávací metody založené na chemických analýzách a fyzikálních měřeních. Tím začalo osamostatnění patologické fyziologie od patologické anatomie. Důležitým zdrojem poznatků o změnách funkcí nemocného organismu se také staly různé neinvazivní (např. EKG) a invazivní (např. srdeční katetrizace) klinické vyšetřovací metody. Byl zaveden pojem *klinická fyziologie*, který zdůraznil význam patologické fyziologie pro klinickou medicínu.

Současná klinická medicína disponuje velkou škálou účinných vyšetřovacích postupů a je významným zdrojem poznatků o etiologii a patogenezi nemocí, které jsou podkladem pro jejich diagnostiku a léčbu. Nové výzkumné metody umožňují studovat příčiny chorobných stavů na úrovni změn buněčných reakcí a na úrovni molekulárních interakcí. Právě tyto poznatky jsou velmi významné při přípravě nových léků a léčebných postupů. Také experimentální patologie, tj. cílené vyvolání patologického stavu u pokusných zvířat, která dala základ velkým lékařským oborům (např. endokrinologii) a významně přispěla k rozvoji dalších, nalezla pokračování především v přípravě geneticky upravených pokusných zvířat (nejčastěji myši). Jsou klíčovými zdroji poznatků o funkci a významu různých genů, jejich normálních a patologických produktů, a o řízení jejich činnosti. Mnohé představují nové experimentální modely lidských onemocnění, na kterých je možné testovat nové léčebné postupy.

Pokrok v poznání příčin a patogeneze nemocí a patologických stavů, ve spojení s technologickým pokrokem v molekulární a buněčné biologii, jsou výchozím zdrojem nových účinných léčebných postupů. *Možnost přípravy monoklonálních protilátek a úprav molekul* se staly základem biologické léčby. *Možnost dediferenciace buněk* do stavu odpovídajícího embryonálním kmenovým buňkám, jakož i možnost transdiferenciace buněk manipulací transkripčních faktorů, nabízí terapeutické možnosti pro specifická tkáňová poškození. Tyto revoluční objevy si hledají cestu pro terapeutické využití. *Možnost provedení cílené změny genetické informace (DNA)* v buňce metodou CRISPR-Cas9 poskytla nový impuls pro dlouhodobé snahy o léčbu geneticky podmíněných nemocí a patologických stavů. Také tento objev si hledá cestu pro klinické využití, přičemž možnost změny genomu v zárodečných buňkách, tedy cílené změny přenosné na potomky, je spojena s významnými etickými otázkami.

1.4 NEMOC VERSUS ZDRAVÍ

Patologická fyziologie a jiné preklinické a klinické lékařské obory se zabývají stavy lidského organismu souhrnně označovanými jako *nemoc* nebo *patologický stav*. Nemoc je tak protikladem jinému stavu, označovanému jako *zdraví* nebo *normální stav*. Rozlišení těchto pojmů je pro medicínu prakticky důležité a velmi často je výchozím problémem, který lékař řeší. Jejich rozlišení je přitom někdy nesnadné, a jak bude dále uvedeno, někdy není ani možné.

Existují chorobné (patologické) stavy, které jsou natolik vyhraněné vůči tomu, co považujeme za stav zdraví, že lze jednoznačně rozhodnout, zda je jedinec v daném ohledu zdravý nebo nemocný. Příkladem může být onemocnění srpkovitou anémií. Toto onemocnění je způsobeno přítomností hemoglobinu S v erytrocytech, který se u zdravých jedinců nevyskytuje vůbec. Dalším příkladem může být nádorové onemocnění, kdy jedinec nádor má (třeba i v počáteční, klinicky latentní formě), nebo ho nemá.

V jiných případech takto jednoznačně rozhodnout nelze, protože onemocnění má širokou a plynulou škálu závažnosti a může postihovat velkou část populace. Příkladem takového onemocnění je např. cévní ateroskleróza. Jiným příkladem může být onemocnění, které se

projevuje zvýšeným hematokritem a které se souhrnně označuje jako polycytemie. Hodnoty hematokritu u zdravých lidí se částečně překrývají s hodnotami, které se vyskytují u nemocných lidí s polycytemií. V tomto druhém případě však často lze na základě identifikace příčiny zvýšené hodnoty hematokritu striktně rozlišit stav nemoci od stavu zdraví.

1.5 SYMPTOM (PŘÍZNAK NEMOCI) A PATOLOGICKÝ SYNDROM VERSUS NEMOC

Pacient se obrací na lékaře nejčastěji z důvodu změny, kterou sám vnímá jako možný nebo zřetelný zdravotní problém. V případě nemoci se jedná o *příznak* neboli *symptom nemoci*. Také lékař, když provádí svá vyšetření, zjišťuje velmi často jen symptomy nemoci, aniž by zpočátku hned identifikoval vlastní nemoc. Např. jestliže se pacient obrátí na lékaře s pocity snížené výkonnosti, únavy, zadýchávání a lékař konstatuje, že pacient je bledý a po vyšetření krevního obrazu zjistí, že má v krvi málo červených krvinek, má nízký hematokrit a má nízkou koncentraci hemoglobinu v krvi, zjišťuje vlastně jen symptomy různých možných nemocí, které se všechny projevují vznikem anemie. Podobně, když při náhodném vyšetření krevního tlaku zjistí lékař jeho vysoké hodnoty, opět ještě neidentifikuje vlastní nemoc, jen obecný symptom skupiny nemocí označovaných souhrnně jako arteriální hypertenze. *Soubor několika symptomů*, které se často, až pravidelně vyskytují společně u určité nemoci nebo skupiny nemocí, se označuje jako *syndrom* nebo *patologický syndrom*.

Někdy nelze dostupnými prostředky identifikovat vlastní nemoc jako klinickou *nosologickou jednotku*¹, která je svojí etiologií a patogenezi vyhraněná oproti jiným nosologickým jednotkám. Lékaři pak nezbývá než léčit a sledovat patologický syndrom. To omezuje použití racionálních terapeutických postupů zaměřených na odstranění nebo potlačení příčiny nemoci a o účinný zásah do její patogeneze. Příkladem může být bolest hlavy označovaná jako migréna. Nové poznatky o etiologii a patogenezi určitých chorobných stavů vedou často k *nové klasifikaci nemocí*, k vyčlenění jiných klinických nosologických jednotek. Příkladem může být onemocnění „cukrovkou“, které bylo dlouho považováno za jednotné onemocnění, nosologickou jednotku *diabetes mellitus*. Dnes víme, že se jedná o soubor stejných nebo podobných příznaků, diabetický syndrom, který je způsoben rozdílnými příčinami a mechanismy. Častým výsledkem vědeckého poznání podstaty nemocí je jejich klasifikační diverzifikace.

1.6 DEFINICE NEMOCI

Vraťme se k problému definice nemoci, který většinou vnímáme a z praktických důvodů v medicíně vnímat musíme jako opak stavu zdraví. Viděli jsme, že pacient, u kterého se projevovale jeho nemoc snížením počtu červených krvinek a koncentrace hemoglobinu (anemií), pocíťoval omezení zdravotního charakteru (zadýchávání, únavu...). Existují definice nemocí, které zdůrazňují subjektivní pocity jedince, jeho subjektivně vnímané změny a omezení, a které jsou pak základem tzv. *normativní (také „humanistické“)* *definice zdraví a nemocí*. Podle tohoto pohledu by však byl jedinec se zvýšeným krevním tlakem, který ještě nepocíťuje

¹ Nosologickou jednotkou rozumíme patologický stav, který je vůči jiným stavům vyhraněný svojí etiologií a specifickým průběhem, a vyžaduje proto specifický léčebný postup.

důsledky tohoto stavu, zdravý. Vysoký krevní tlak však zvyšuje pravděpodobnost výskytu plíživě nebo i náhle vzniklých poruch organismu, a proto tento stav musíme z lékařského hlediska považovat za stav patologický, za „nemoc“. Normativní, humanistická definice nemoci je tedy vhodná jen pro taková stádia nemocí, kdy je patologický stav již rozvinut natolik, že způsobuje pocity subjektivního omezení. Na druhé straně tato definice není závislá na vědeckém poznání, což je též významné.

Vědecké poznání definuje určité funkce a určité hodnoty v organismu jako „správné, normální“ a jiné jako „patologické“, a to i bez ohledu na to, zda se zjevně projevují nebo jsou zjistitelné jen speciálními (vyšetřovacími, vědeckými) postupy. To je základní přístup tzv. *funkcionalistické (též pozitivistické, statistické) definice zdraví a nemoci*, která považuje některé znaky a funkce organismu za normální a jiné za patologické. Základním jejím problémem je definování pojmu „normálnosti“². Často nelze jednoznačně stanovit, co je normální a co je patologické, z důvodu překrývání individuálních hodnot u jedinců zdravých a nemocných.

V medicíně se proto často používá tzv. *referenční interval*, který vymezuje rozsah „normálních hodnot“, jež přisuzujeme zdravým jedincům. Tento přístup, který je založen na *alternativním modelu zdraví a nemoci*, nahrazuje nemožnost určit příslušné hodnoty určitého jedince zpětně ve stavu zdraví. Používání referenčních intervalů diagnostických ukazatelů je v praxi nenahraditelné. Cenné samozřejmě je, byla-li určitá, diagnosticky významná hodnota stanovena u daného jedince opakovaně, včetně období, kdy byl zdravý (je známa jeho individuální „normální“ hodnota daného znaku).

1.7 VZTAH PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE K JINÝM OBORŮM

Patologická fyziologie jako souhrnná věda o příčinách a funkčních změnách různých nemocí je součástí všech klinických lékařských oborů. Vedle poznatků týkajících se konkrétních nemocí zahrnuje také *poznatky o obecných biologických mechanismech nemocí a patologických stavů*. Patologická fyziologie proto nemůže pominout „genetickou“ (genovou) podmíněnost nemocí, stejně jako účast imunitních mechanismů, poruch metabolismu, vnitřního prostředí, interakce organismu se zevními biologickými, chemickými a fyzikálními „patogeny“. Z hlediska základního lékařského vzdělávání existuje proto významné překrývání patologické fyziologie s některými jinými předměty. Z důvodu celistvého pohledu na nemocného člověka nemůžeme tyto podobory z učebního textu ani učebního syllabu patologické fyziologie zcela vyloučit, jsou však obsaženy jen v přehledné stručné formě.

1.8 OBEČNÁ A ORGÁNOVĚ ZAMĚŘENÁ PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIE

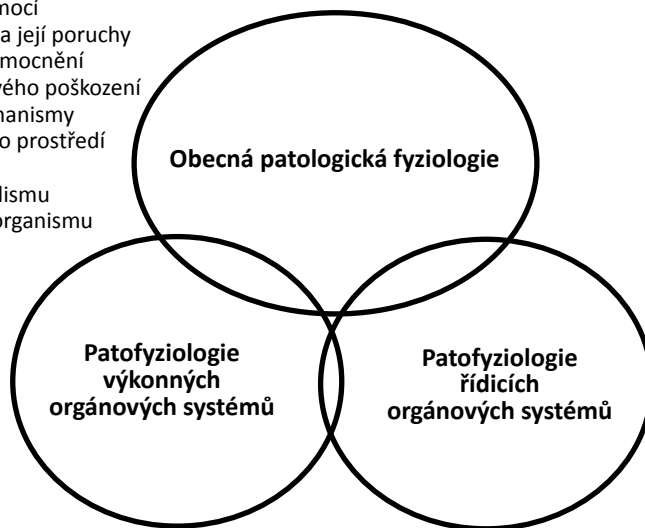
Některé patogenetické mechanismy mají jednotnou biologickou podstatu při postižení různých orgánových systémů, u různých nemocí a patologických stavů organismu. Jsou součástí

² Za normální většinou považujeme to, co je obvyklé, často se vyskytující. V lékařství „normální“ často splývá s pojmem „zdravý“.

různých klinických oborů (např. tkáňová hypoxie). O těchto pojednává část označená jako *obecná patologická fyziologie*. Patologická fyziologie onemocnění vážících se k jednotlivým funkčním a anatomickým orgánovým systémům a klinickým oborům je pak probírána v části označené jako *patofyziologie orgánových systémů*. Vztah obecné patologické fyziologie a patofyziologie orgánových systémů je schematicky znázorněn na Obr. 1.1. Vzájemné prolnutí těchto dvou didaktických přístupů je zřejmé. V učebnici *Obecné patologické fyziologie* se projevuje i tím, že používá pojmů a příkladů konkrétních nemocí vážících se k různým orgánovým systémům.

- Zdraví – nemoc
- Vznik patologického fenotypu
 - patogenní podněty
 - genetické faktory
 - čas
 - kompenzace a dekompenzace patologického stavu
 - obecná reakce organismu na silný podnět („stress“)
- Buněčné a molekulární mechanismy v patogenezi nemocí
 - funkce buňky a její poruchy
 - nádorová onemocnění
 - oprava tkáňového poškození
 - imunitní mechanismy
- Poruchy vnitřního prostředí organismu
- Poruchy metabolismu
- Poruchy vývoje organismu

- Imunitní systém (má výkonné i řídicí mechanismy; svým působením není svázán s určitým orgánovým systémem)



- Krvetvorná tkáň a krev
- Cirkulační aparát
- Dýchací aparát
- Trávicí aparát
- Vylučovací aparát
- Pohybový aparát
- Reprodukční aparát
- Kůže

HYPOFUNKČNÍ
PORUCHY
(převážně)

- Nervový systém
- Hormonální (endokrinní) systém

HYPOFUNKČNÍ
nebo
HYPERFUNKČNÍ
PORUCHY

1.1 Obecná patologická fyziologie a patologická fyziologie orgánových systémů.

2 VZNIK PATOLOGICKÉHO FENOTYPU

Život omezující odchylku (specifický patologický fenotyp) ve stavbě a funkci organismu, která je trvalá nebo dlouhodobá, označujeme jako *patologický stav*. Nemoc je také patologickým stavem, ale jako *nemoc* většinou označujeme patologický stav, který je přechodný nebo se v čase znatelně zhoršuje, zatímco některé patologické stavy mohou být z hlediska času stabilní (např. stav po amputaci končetiny). Souhrnně představují nemoci a patologické stavy *patologický fenotyp*.

Patologické fenotypy mají *tři obecné příčiny*, kterými jsou:

- *patogenní podněty*;
- *genetické příčiny*;
- *čas*.

Patogenní podněty (vlivy) jsou velmi různorodé a jsou často *přírozenou součástí životního prostředí*, významnou pro normální fyzický a duševní vývoj a činnost organismu. Patologický fenotyp může vyvolat jejich nadměrné působení na organismus (např. sluneční záření nebo potencionálně toxické chemické látky) nebo *mohou být uměle člověkem vytvořeny* (např. cigaretový kouř, nadměrná intenzita zvuku). Mohou také *působit i uvnitř organismu, být jeho součástí* (např. autoimunitními mechanismy, hypercholesterolemie, vysoký krevní tlak, nedostatek neurotransmiterů) (Obr. 2.1).

Příčinou patologického fenotypu nebo pozadím, na kterém vzniká a probíhá, je *genetická výbava organismu*, představovaná genotypem s individuální sestavou polymorfních alel, zděděnými i získanými mutacemi a případnými abnormalitami chromozomů. Podstatným faktorem je manifestace této genetické informace v proteinové skladbě buněk a tkání.

Třetím faktorem při vzniku a rozvoji patologického fenotypu je čas. Faktor času často působí tím, že určuje celkovou kumulativní expozici patogenním podnětům (např. vliv kouření nebo nadměrného příjmu potravy). *Změna normálního („zdravého“) fenotypu na patologický fenotyp má vždy nějaký časový průběh*. Patologický fenotyp může být vrozený, tj. vyvolaný již během embryonálního a fetálního vývoje, nebo může být získaný během života. Může se zhoršovat, organismus se na něj však může přizpůsobit, může se upravit zcela bez následků, nebo s trvalými změnami.

Při vzniku patologického stavu či nemoci *prakticky vždy spolupůsobí*, v různém poměru a v různé důležitosti, *tyto tři obecné etiologické a patogenetické faktory: patogenní podněty, genetické vlivy a faktor času* (Obr. 2.2).