Metabolická a endokrinní odezva na trauma

FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA

MUDr. Renáta Ječmínková
MUDr. Jan Divák, Ph.D.
MUDr. Vladimír Ječmínek, Ph.D.,MBA

Prof.MUDr.Rajko Doleček,DrSc.

Těžké trauma- primární stresový insult

- Bouřlivá reakce - **Odezva akutní fáze**

- **Imunitní**
- **Neuroendokrinní**
- **Metabolická**

Cíl

- **Snaha o zachování homeostázy**
- **Udržení krevního tlaku a perfúze**
- **Mobilizace dostupných rezerv ogranismu**
- Využití zbylé energie
  - Obranné reakce
  - Ochrana proti patogenům
  - Reparace poškozených tkání

- Reakce **prozánětlivá**

- Poškození tkání – **aktivace endotelu**, krevních destiček, makrofágů,
- Hypoxie/**hypoperfuze**, reoxygenace/**reperfuze**

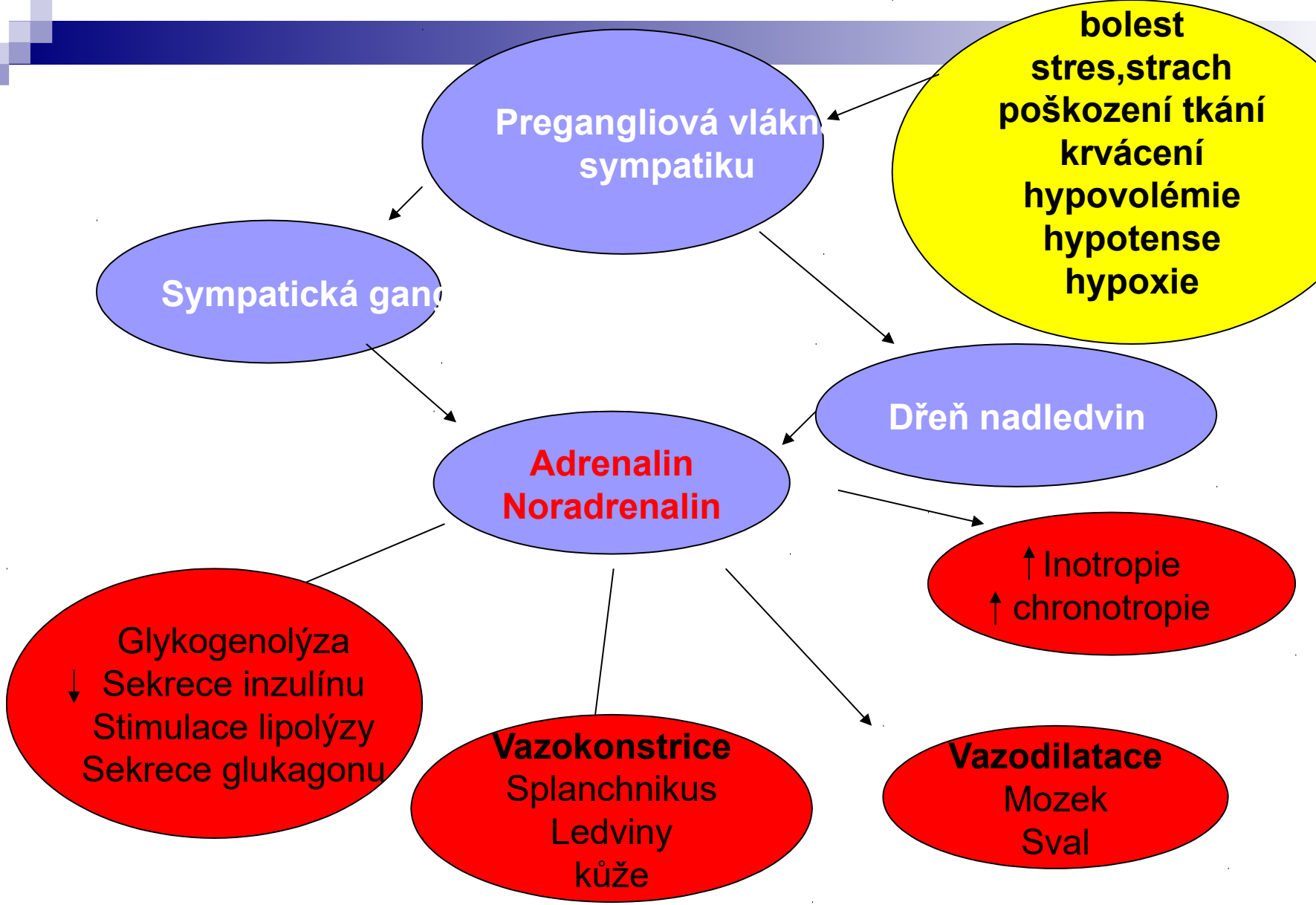
- **Endotel**- spouštěcí faktor i cílová tkáň patofyziol. pochodů

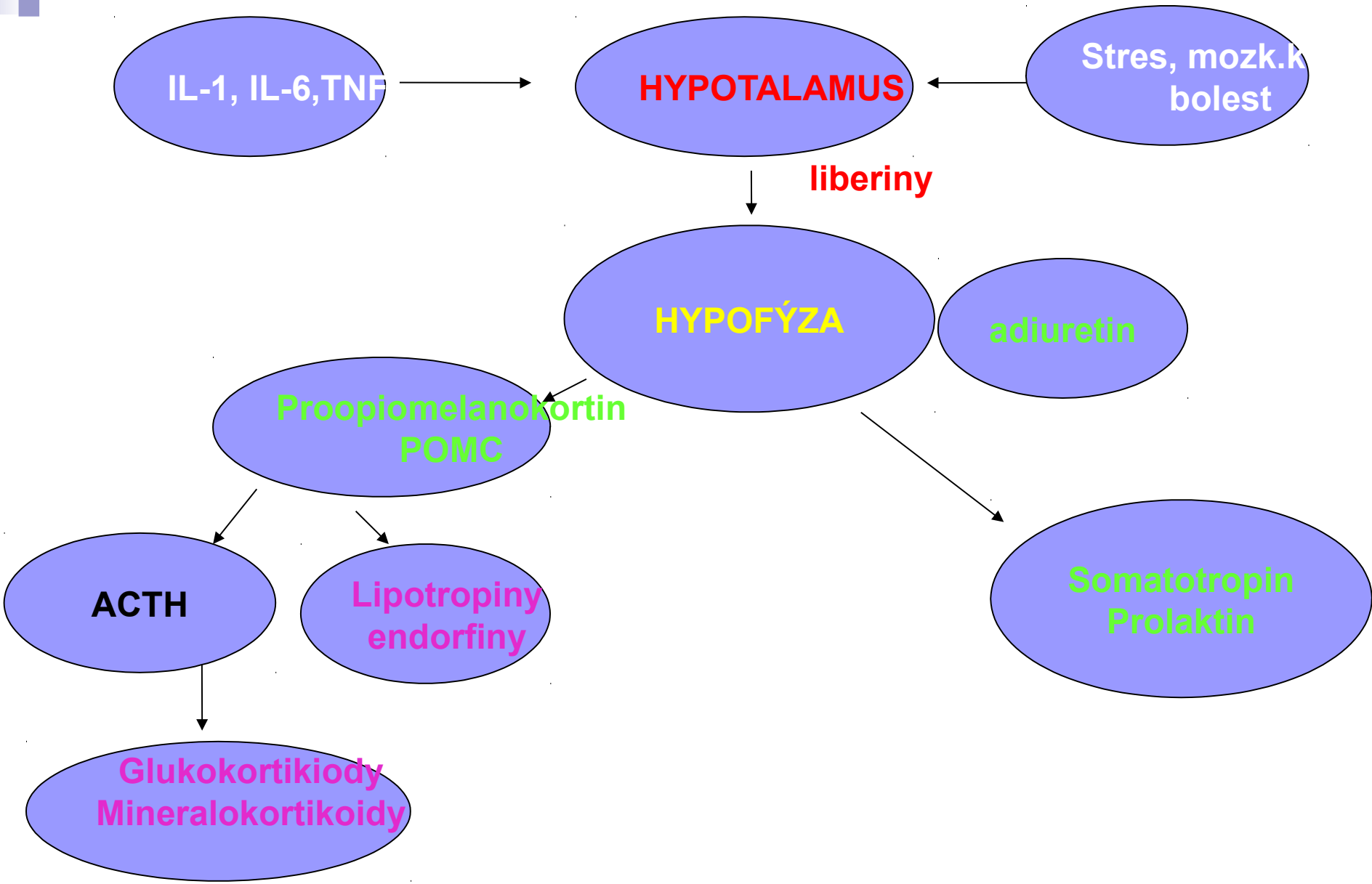
SIRS

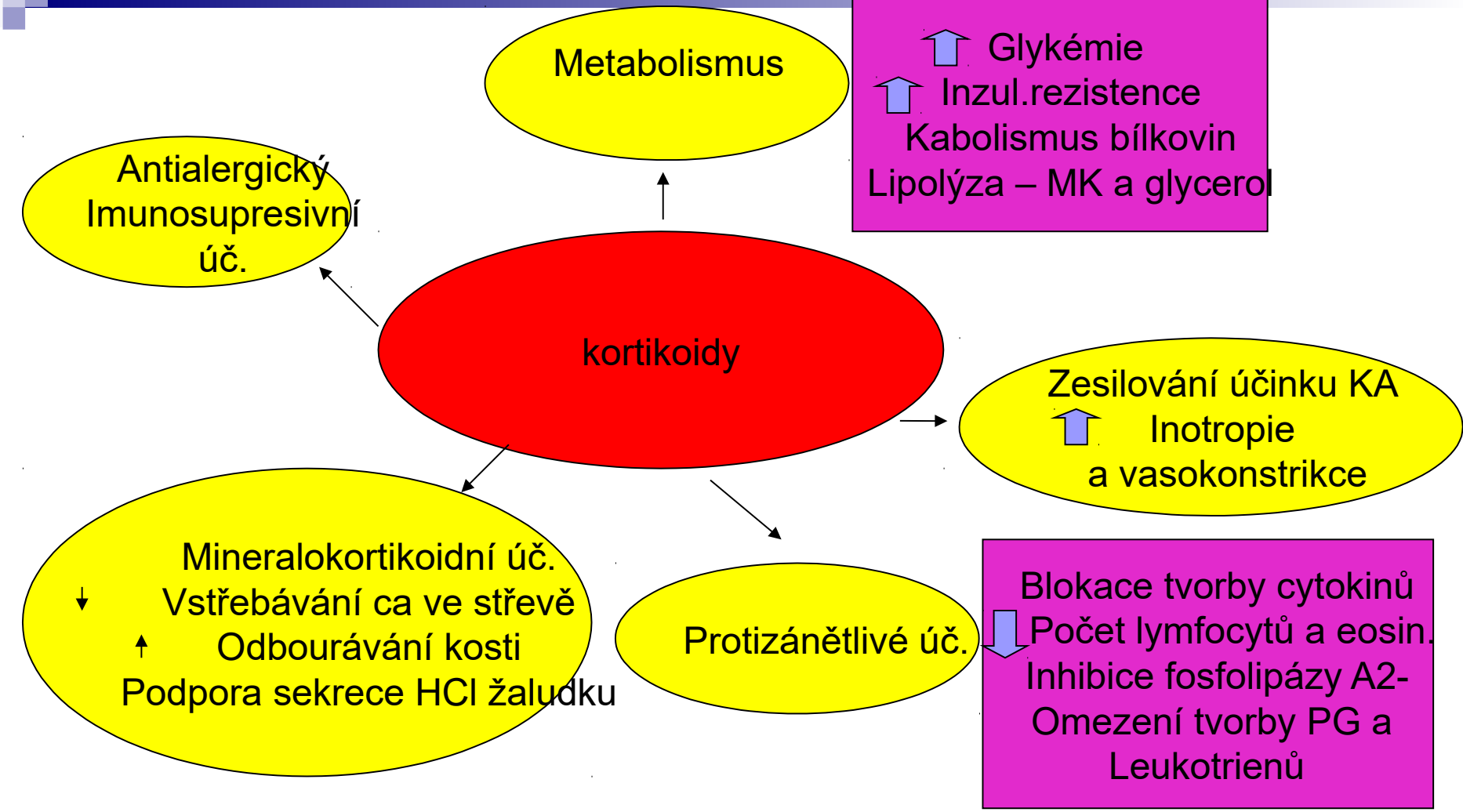
- Hormonální změny
- Metabolické změny

- **SIRS → CARS → MARS**

- Možný přechod do **MODS**


bolest
stres,strach
poškození tkání
krvácení
hypovolémie
hypotense
hypoxie
Pregangliová vlákn
sympatiku
Sympatická gan
Dřeň nadledvin
Adrenalin
Noradrenalin
↑ Inotropie
↑ chronotropie
Glykogenolýza
↓ Sekrece inzulínu
Stimulace lipolýzy
Sekrece glukagonu
Vazokonstrice
Splanchnikus
Ledviny
kůže
Vazodilatace
Mozek
Sval


IL-1, IL-6,TNF
HYPOTALAMUS
Stres, mozk.k
bolest
liberiny
HYPOFÝZA
adiuretin
Proopiomelanokortin
POMC
ACTH
Lipotropiny
endorfiny
Somatotropin
Prolaktin
Glukokortikiody
Mineralokortikoidy


Metabolismus
↑ Glykémie
↑ Inzul.rezistence
Kabolismus bílkovin
Lipolýza – MK a glycerol
Antialergický
Imunosupresivní
úč.
kortikoidy
Zesilování účinku KA
↑ Inotropie
a vasokonstrikce
Mineralokortikoidní úč.
↓ Vstřebávání ca ve střevě
↑ Odbourávání kosti
Podpora sekrece HCl žaludku
Protizánětlivé úč.
Blokace tvorby cytokinů
↓ Počet lymfocytů a eosin.
Inhibice fosfolipázy A2-
Omezení tvorby PG a
Leukotrienů

Renin- angiotenzin-aldosteron

- Hypoperfúze ledvin
- Vliv sympatiku
- Renin- angiotenzin I /játra / -angiotenzin II /plíce/
- Angiotenzin II – vasokonstrikční, pozitivně inotropní a chronotropní úč.
- Stimulace sekrece aldosteronu

Glukagon

- Sekrece stimulací sympatiku –beta 2 receptory
- ⇧glykémie
  - Glykogenolýza v játrech/ ne svalech/
  - Glukoneogeneze z laktátu , AMK/ proteolýza, katabolismus/ a glycerolu/ lipolýza/

Endorfiny

- Ovlivnění bolesti
- Imunomodulace na periferii
  - Ovlivnění funkce leukocytů
- Účast na regulaci glukozového metabolismu
- Vliv odpovědi sympatiku na stres

Prolaktin

- Inhibice příjmu glukózy do bb

- Imunomodulace – stimulace T lymfocytů
- Produkce i jinými bb- např-T lymfocyty

Somatotropin

- Brzdí příjem glukózy do tukových a svalových buněk
- Podporuje lipolýzu, glukoneogenezi
  - Syntézu kolagenu, tvorbu erytropoetinu/ jaterní somatomediny/ insulin like growth factor 1,2
  - Stimulace enterální resorpce kalcia a fosfátů + vylučování kalcia ledvinami
- Aktivace imunity

Katabolismus bílkovin

- Zdroj AMK pro glukoneogenezi
- Syntéza proteinů akutní fáze
  - Fibrinogen
  - CRP
  - Ceruloplazmin, haptoglobin, hepcidin
  - Sérový amyloid A, alfa-1-glykoprotein, alfa-1-antitrypsin, alfa-1-chymotrypsin

Lipolýza

- Mastné kyseliny- energetický zdroj
- Glycerol - glukoneogeneze

Hormonální a metabolické změny
2 stupně dle Guthbertsona /1942/

- **Ebb – hypometabolická fáze šoku**
- **Flow – hypermetabolická fáze šoku**

Hypometabolická fáze šoku

- 24-48 hod po úrazu následkem hypoxie a vlivu toxinů
- Potlačení metabolické aktivity
- Snížená spotřeba kyslíku
- Periferní vasokonstrikce
- Snížený srdeční výdej

Hypometabolická fáze šoku

- Vliv KA, aktivace hormonů
- ↓ TT
- ↑ glykémie, inzulinová rezistence
- Aktivace lipolýzy/ hormonsenzitivní lipáza/
  - Katecholaminy, nedostatečná utilizace
- Laktátová acidóza z hypoperfuze
- Porucha endotelu, zhoršený transport O2
- Hromadění metabolitů,energetické selhání metabolismu buněk

Hypermetabolická fáze šoku

- Hyperkinetická cirkulace
- ⇧prokrvení ledvin, jater, poraněných oblastí
- Retence Na- edém
- ⇧ spotřeba O2
- ⇧ potřeba energetických substrátů ze zásob

Hypermetabolická fáze šoku

- ⇧periferní utilizace glukózy, glukoneoneze

- ⇧ mobilizace a využití mastných kyselin a jejich zvýšený obrat s nedostatečným využitím v játrech - steatóza jaterní
- Výrazný svalový katabolismus

SIRS

- **Nekontrolovaná aktivace kaskádových systémů**
  - Hemokoagulační
  - Kinin-kallikrein
  - Komplement
- **Zánětových buněk a mediátorů**
  - Histamin, cytokiny
  - eikosanoidy

Systémová zánětlivá reakce

- Obranná reakce s aktivací makrofágů, endotelu, leukocytů, trombocytů
- Produkce mediátorů
- Proinflamatorní:
  - TNF alfa, IL-1,IL-6,IL-8,IL-12
  - Metabolity kys.arachidonové
  - Reaktivní formy kyslíku
  - Histamin, bradykinin, NO, INF gama

Systémová zánětlivá reakce

- Protiinflamatorní:
  - IL-4,IL-10,IL-11,IL-13, solubilní receptor pro TNF alfa
  - Kortisol,katecholaminy/ beta efekt/
  - Endogenní antioxidanty / superoxidismutáza, kataláza/
  - Buněčné růstové faktory

Systémová zánětlivá reakce

- Selhání systému regulace zánětlivé odpovědi v akutní fázi → propagace zánětu i mimo poškozené tkáně - buněčná, orgánová, systémová úroveň → MODS

- Syndrom imunitní nestability

Syndrom imunitní nestability

- Přítomnost přetrvávajících a neodstraněných inzultů – udržování neadekvátního stupně zánětlivé reakce
- **Podstatná doba trvání dysregulace spíše než vlastní intenzita inzultů**

Zánětlivá reakce

- Složka cévní- včasná vasokonstrikce/ endotelin I/, dále vasodilatace NO
- Složka plazmatická – kaskádové systému/ koagulační, fibrinolytický, kalikrein-kinin, komplement
- Složka buněčná

Plazmatické kaskády-aktivace hemokoagulace

- Tkáňový faktor /TF/ - aktivace zevní koagulační cesty
- Kolagen, subendotel – aktivace vnitřní koagulační cesty
- F XII – aktivace kallikrein- kininový systém
  plazminu
  komplementu
- Trombin → fibrinogen → fibrin

Trombin

- Aktivace trombocytů / sekrece mediátorů – TXA2/
- Aktivace endotelu – trombomodulin, PC a PS, vWf, PAF, endotelin/vadokonstriktor/
- Aktivace neutrofilů
- Aktivace komplementu

Plazmatické kaskády

- Fibrinolytický-plazminový
  - tPA/ tkáňový aktivátor plazminogenu/
  - stimulace faktorem XIIa a kallikreinem
  - aktivace komplementu
- Kallikrein-kininový
  - Přeměna vysokomolekulárního kininogenu na bradykinin
    - Vazodilatace, zvýšení vaskulární permeability

Plazmatické kaskády

- Komplement
  - Soubor 20-ti bílkovin syntezovaných v bb- hepatocyty, makrofágy, enterocyt/ v neaktivní podobě v plazmě a extracel.tekutině
  - Aktivace vazbou na Ig nebo kontakt s mikoorganismy – řetězová reakce s tvorbou molekul s cytolytickým účinkem
  - Klasická cesta- komplex Ag- protilátka C1
  - Alternativně –C3 mikroorg
  - Komplex napadající membránu

Buněčná složka

- **Fixní makrofágy**
  - Produkce cytokinů, aktivace endotelu,zapojení do specifické imunity-APC/antigen prezentující bb./
- **Mastocyty**
  - Degranulace /heparin, histamin/
  - Syntéza leukotrienů a prostagandinů, PAF
- **Neutrofily**
  - Vazba na adhezivní molekuly endotelu/ICAM-1/

Buněčná složka

- **Monocyty**
  - IL-1,IL-6,IL-8,TNF-alfa, hemokoagulační ff
  - Aktivace specifické imunity cytokiny i jako APC
- **Aktivace kostní dřeně**
  - tvorba granulocytů a monocytů
- **Specifická imunita**
  - Humorální-B lymfocyty
  - Buněčná- T lymfocyty

Cytokiny

- Glykoproteiny
- Vazba na receptory buněčné membrány
- Produkovány mnoha typy buněk
  - Interleukiny
  - Lymfokiny
  - Interferony
  - Faktory stimulující kolonie/CSF/
  - Stresové proteiny

Cytokiny –Odezva akutní fáze

- Stimulace proteinů akutní fáze ↑
- Katabolismus bílkovin a lipolýza
- Stimulace imunity- aktivace T bb., tvorba protilátek, stimulace kostní dřeně - leukocytoza
- Změna termoregulace- teplota
- Spánková substance – spánek
- Hormonální změny

Alarminy

- Molekulární stimuly neinfekční povahy
- Původ z poškozených buněk/ ischémie, trauma, nekróza/
- Schopnost modulace imunitní reakce
- Patří do **DAMP**/ damage associated molecular patterns/
- Registrovány PRR/ pattern recognition receptors/

Alarminy – následné reakce

- Produkce cytokinů, chemokinů a interferonů/ iniciace, propagace a regulace zánětu
- Degranulace/např. neutrofilů/ s vyplavením enzymů, ROS, eikosanodů/
- Fagocytoza patogenu
- Chemotaxi
- Apoptóza

Alarminy

- **HMGB1** / high mobility group box 1/
- **HSP** / heat schock proteins/
- **S 100 proteins**

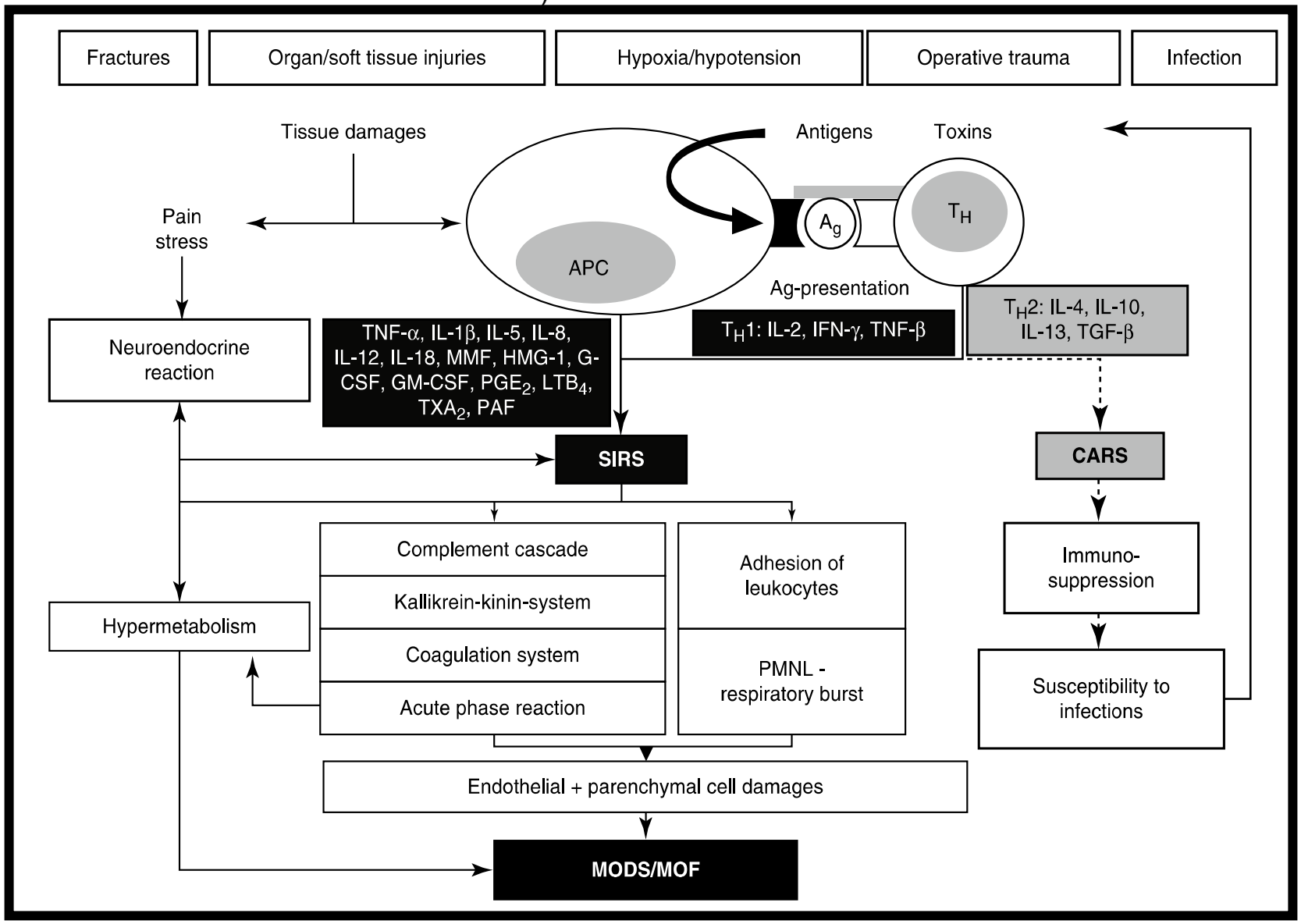
PRRs/ pattern recognition receptors/ - receptory rozpoznávající vzory

- první linie obrany proti insultu
- receptory pro rozpoznávání patogenů
- receptory pro rozpoznání produktů poškození tkání: alarminy
- K PRR patří **Toll-like receptors**(nejlépe prostudované receptory,jsou podobné Toll genu)
- jsou umístěny na povrchu nebo uvnitř buněk

Toll like receptory

- Vliv na aktivaci koagulace
- Produkce cytokinů

Převzato z Keel a Trentz se svolením Elsevier)



Závěr

- Primární cíl – ochrana organismu s eliminací noxy a následná reparace poškozených tkání
- Spolupráce imunitního, neuroendokrinního a hematopetického systému
- Výchozí stav a kondice organismu
- Doba trvání dysregulace

Děkuji za pozornost