

Fyziologie a patofyziologie šoku (pediatrie)

Kontrola cévního tonu

Vazomotorický tonus cév ovlivňuje několik mechanismů: nervové a humorální faktory, složení krevních plynů, místní metabolická regulace, funkce endotelu a hladké svaloviny cévní medie.

Mechanismus, který reguluje vaskulární rezistence v jednom regionu, může být zcela bez efektu v regionu jiném. Např. v rámci hypovolemického šoku je zachována perfúze srdce a mozku a naopak redukována ve svalech, kůži a splanchniku.

Neuromodulace cévního tonu

Receptory, na které se váže noradrenalin, acetylcholin nebo neuropeptidy, jsou zastoupeny v celé cirkulaci. Nicméně distribuce receptorů je orgánově specifická, což dovoluje rychlou a koordinovanou redistribuci průtoku krve v reakci na hypoxii, změny postury a krvácení. Ve všech orgánech nervová zakončení eferentních nervů obsahují i nonadrenergní a noncholinergní peptidy, např. neuropeptid Y, VIP (vasoactive intestinal peptide), substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP). Většina těchto peptidů, vyjma neuropeptidu Y, vedou k vazodilataci a pomáhají regulovat regionální perfúzi

Humorální regulace cévního tonu

Humorální faktory, které regulují tonus cév zahrnují renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), ADH, bradykinin, histamin, serotonin, thyroxin, natriuretické peptidy a řadu dalších. Tyto faktory ovlivňují cévní tonus přímým i nepřímým způsobem. Tyto faktory mají tendenci snížit svou koncentraci během hypertenze, kongestivního srdečního selhání nebo šoku a jejich antagonisté jsou často užívány v terapii těchto stavů. Některé faktory jako histamin, serotonin, thyroxin pravděpodobně ovlivňují cévní rezistence jen v patologických stavech a za fyziologického stavu se neuplatňují.

Angiotenzin hraje speciální roli v homeostáze krevního tlaku. Hypovolémie vede ke zvýšené produkci reninu v ledvinách a ten přeměňuje angiotenzinogen na angiotenzin I. Angiotenzin I se konvertuje na aktivní angiotenzin II prostřednictvím angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) v endotelu, zejm. v plicním řečišti. Nicméně angiotenzin II může být produkován přímo z reninu lokálně v srdci a stěně cév. Angiotenzin II způsobuje generalizovanou vazokonstrikci v systémové i plicní cirkulaci, lokálně však stimuluje v ledvinách a plicích uvolňování vazodilatačních prostaglandinů.

Aldosteron byl známý především svým účinkem na bilanci sodíku a draslíku. Jeho koncentrace vzrůstá při uvolňování reninu. U pacientů s kongestivním srdečním selháním nacházíme jeho vysoké koncentrace jak z důvodu diluční hyponatremie, tak při snížené degradaci v játrech. Vysoké koncentrace, které jsou známkou přestřelení původně kompenzační reakce organismu, jsou pro kardiovaskulární systém škodlivé. Inhibice aldosteronu spironolaktonem se zdá být velkým přínosem v terapii srdečního selhání.

ADH (antidiuretický hormon, vazopressin) má antidiuretický účinek a zároveň způsobuje vazokonstrikci, nízké koncentrace ADH vedou k vazodilataci v koronárním, cerebrálním a pulmonálním řečišti. Koncentrace ADH klesá v rámci septického šoku, naopak vzrůstá při hypovolémii, kongestivním srdečním selháním a jaterní cirhóze. Selektivní antagonisté ADH umožňují vylučování volné vody bez exkrece iontů a jsou užitečné v léčbě hypervolémie u pacientů s kongestivním srdečním selháním, cirhózou nebo SIADH. Bradykinin **je potentní vazodilatátor v plicním i systémovém řečišti. Uvolňuje se lokálně z kallikreinu působením proteolytických enzymů v důsledku tkáňového poškození.**

Histamin je uvolňován z mastocytů rovněž jako odpověď na tkáňové poškození. Je potentním vazodilatátorem v systémovém řečišti, ale v plicní cirkulaci vede k vazokonstrikci. Rovněž zvyšuje cévní permeabilitu.

Natriuretické peptidy jsou uvolňovány ze srdce při jeho distenzi v rámci kongestivního selhání. Způsobují vazodilataci a zvyšují natriurézu. ANP (atriální natriuretický peptid) se uvolňuje zejm. v oblasti síní, BNP (brain natriuretic peptide) z oblasti komor a C-natriopeptid ze srdečního endotelu. Rekombinantní BNP (nesiritide) je více účinný než dobutamin v léčbě akutního těžkého kongestivního srdečního selhání.

Serotonin způsobuje vazodilataci nebo vazokonstrikci v závislosti na ovlivnění typu serotoninového receptoru.

Vliv krevních plynů na cévní tonus

Hodnoty $p\text{aO}_2$ a $p\text{aCO}_2$ jsou závislé na kvalitě perfúze tkání. Hypoxie a hyperkapnie, které provází hypoperfúzi jsou spojeny s vazodilatačním efektem.

Lokální metabolická regulace cévního tonu

Lokální metabolická regulace vazomotorického tonu představuje ideální homeostatický mechanismus. S jeho pomocí metabolické potřeby tkání přímo ovlivňují místní perfúzi. Např. adenosin, který se lokálně hromadí při vysokém tkáňovém metabolismu a hraniční tkáňové oxygenaci, vede k vazodilataci v koronárním řečišti, v příčné

pruhovalém svalstvu, splachniku a cerebrální cirkulaci.

Regulace cévního tonu prostřednictvím endotelu

Endotel cév hraje prominentní roli v regulaci vaskulárního tonu. Vedle ovlivnění vazoaktivních eikosanoidů a roli v metabolismu angiotenzinu, produkuje endotel řadu vazoaktivních substancí. Mezi nejvýznamnější potom patří **oxid dusnatý** (NO; potentní vazodilatátor) a **endotheliny**. Endotheliny (ET-1, ET-2, ET-3) představují rodinu vazoaktivních látek. ET-1 je potentní vazokonstriktor, jinak účinek endothelinů závisí od působení na dvou typech receptorů: ET-A receptory lokalizované v hladké svalovině cév zprostředkují vasokonstrikci, ET-B na endotheliálních buňkách zprostředkují vazodilataci. Léčebně se začínají využívat antagonisté endothelinu, jako např. bosentan.

Regulace cévního tonu prostřednictvím hladké svaloviny cévní medie

Změny v napětí hladké svaloviny cév jsou odpovědí na rozepětí nebo zvýšení transmuralního tlaku. Zvýšení vaskulárního průtoku vede k lokální vazokonstrikci. Opačnou reakci vyvolá pokles vaskulárního průtoku.

Autoregulace

Ve všech orgánech platí, že pokud se náhle zvýší nebo poklesne perfúzní tlak při zachované konstantní konzumpci kyslíku, zvýší se nebo poklesne přechodně průtok, ale následně se vrátí k dřívější hodnotě. Tento fenomén se nazývá **autoregulace**.

Myogenní tonická odpověď částečně vysvětluje tento fenomén, ale není to jediný mechanismus. Někteří vědci se domnívají, že tkáň má kyslíkové senzory, které odpovídají na přechodné zvýšení nebo pokles dodávky kyslíku. Jiní vědci obhajují, že proces autoregulace je zprostředkován zvýšeným nebo sníženým uvolňováním oxidu dusnatého, který je přenášen do tkání prostřednictvím hemoglobinu jako S-nitrosohemoglobin nebo uvolňováním ATP z erytrocytů.

Některé autoregulační mechanismy jsou specifické pro individuální mikrocirkulace (např. renální). Autoregulační mechanismy se v jednotlivých orgánech liší.

Plicní cirkulace

U fétu má plicní cirkulace charakter cirkulace systémové, plicní arterie mají silně vyvinutou hladkou svalovinu medie. To je důvodem vysoké plicní rezistence u plodu i brzy postnatálně. Po narození během několika týdnů svalovina medie involuje a progresivně klesá rezistance plicního řečiště. Během prvních 24 hod. po narození klesá plicní arteriální tlak na hodnotu cca 50 % středního arteriálního tlaku, dále již plicní cirkulace zůstává nízkotlakou s nízkou vaskulární rezistencí. Vzhledem k intimnímu vztahu drobných plicních cév a alveolů, ovlivňuje intraalveolární tlak plicní průtok, zejm. u pacientů s umělou plicní ventilací.

Nejdůležitější faktory, které ovlivňují plicní cévní rezistenci v postnatálním období jsou míra **oxygenace a hodnota pH**. Při poklesu tenze kyslíku v alveolech dochází v daném plicním segmentu k rozvoji hypoxické plicní vazokonstrikce. Cílem je redistribuce krevního průtoku do oblastí plic dobře ventilovaných a zachovat tak příznivý poměr ventilace/perfuze (V/Q). Tento fenomén je vysoce specifický pro plicní cirkulaci, neboť krevní řečiště ostatních orgánů (včetně CNS) reagují na hypoxii vazodilatací. Acidóza potencuje hypoxickou plicní vazokonstrikci, alkalóza ji redukuje. Skutečný mechanismus pH-mediované odpovědi plicního vaskulárního řečiště není zcela objasněn, ale objevuje se nezávisle na hodnotě pCO_2 . Mechanismus alveolární hyperoxie a alkalózy je často využíván k navození plicní vazodilatace u pacientů s plicní hypertenzí. Hypokapnie a RAL zase vedou k vazokonstrikci v systémové cirkulaci, což může mít nepříznivé následky v perfúzi CNS a srdce.

Selektivními plicními vazodilatátory jsou kyslík a oxid dusnatý podávaný inhalačně (iNO).

Koronární cirkulace

Pravá a levá koronární arterie vychází z Valsalvova sinu a běží po povrchu srdce. Perfúze srdce se uskutečňuje během diastoly. Při tachykardii dochází zejm. ke zkrácení diastoly, klesá perfúze myokardu a může se objevit ischemie. Za normální situace probíhá perfúze pravé komory vzhledem k nízkým tlakům i během systoly. Rovněž koronární cirkulace vykazuje autoregulaci. Při vzestupu tlaku dochází vazokonstrikci, pokles tlaku vede k vazodilataci. Při poklesu tlaku < 40 torr je již mechanismus autoregulace neúčinný a dochází k rozvoji ischemie.

Renální cirkulace

Ledvinami protéká cca 20 % srdečního výdeje, přestože váha ledvin představuje cca 0,5 % celkové tělesné hmotnosti. Důvodem je podpora dostatečné glomerulární filtrace k udržení homeostázy vody a solutů. Na konci arteriálního řečiště nacházíme aferentní arterioly, které vyúsťují do kapilární sítě v rámci glomerulu. Glomerulární kapiláry se ve výtokové části formují do eferentní arterioly, která následně vytváří sekundární kapilární systém (peritubulární kapiláry). Zvýšený hydrostatický tlak uvnitř glomerulárních kapilár podporuje filtraci, zatímco mnohem nižší tlak uvnitř peritubulárních kapilár napomáhá zpětné reabsorpci. Změny rezistence aferentních a eferentních arteriol dovolují dynamické změny renálních funkcí v odpovědi na potřeby tekutin a solutů.

Renální průtok je určen rozdílem mezi renálním arteriálním tlakem (odpovídá systémovému arteriálnímu tlaku) a renálním venózním tlakem. Renální vazomotoriku ovlivňují jak vnější faktory (sympatoadrenální systém, natriuretické peptidy, RAAS), tak faktory vnitřní, které jsou odpovědné za autoregulaci renálního průtoku v odpovědi na změny renálního perfúzního tlaku (renal perfusion pressure, RPP). **Glomerulární filtrace** je dána

glomerulárním filtračním tlakem (glomerular filtration pressure, GFP). GFP závisí na RPP a rovnováze mezi arteriálním tonem aferentních a eferentních arteriol. Konkrétně vazokonstrikce vas eferens zvyšuje glomerulární filtraci, vazokonstrikce vas aferens snižuje glomerulární filtraci.

Funkce endotelu

Endotel plní řadu funkcí:

- Endoteliální buňky hrají důležitou roli v obranyschopnosti organismu – umožňují adhezi a následnou extravazaci leukocytů prostřednictvím molekul – selektiny, adheriny, integriny.
- Endotel je intimně spojen s funkcí koagulačního systému. Má schopnost produkovat prokoagulační faktory (faktor aktivující destičky = PAF, von Willebrandův faktor, fibronectin, ff. V a X) a antikoagulační faktory (heparan, dermatan sulfát, thrombomodulin) a produkcí NO a PGI₂ inhibuje agregaci a degranulaci trombocytů.
- Endotel reguluje kapilární permeabilitu produkcí endotelinu 1 (ET-1), který zvyšuje permeabilitu a produkci PGE₁, který snižuje permeabilitu.

Vztah průtoku, tlaku a cévní rezistence

Z pohledu diagnostiky syndromu šokového stavu je zcela zásadní parametr efektivity perfuze s následnými projevy orgánové dysfunkce.

Orgánová perfúze (průtok) je určena tlakem proudící krve a vaskulární rezistence. Za normální situace je přítomný dostatečný tlakový gradient a vazomotorická kontrola reguluje individuální orgánovou perfúzi podle metabolické potřeby. Za klidových podmínek je otevřena jenom část cévního systému. Vznik šokového syndromu je ve většině případů vázán na pokles tlaku a následně selhávání orgánové perfúze. Výška krevního tlaku však není jedinou determinantou perfúze. Při vysokém krevním tlaku, ale současně vysoké cévní rezistence není perfúze tkání rovněž dostatečná.

Závažnost šokového stavu tedy určuje primárně hloubka poruchy tkáňové perfúze. Dobrá perfúze tkání zabezpečuje adekvátní dodávku živin a kyslíku na buněčné úrovni. Tkáňovou perfúzi ale musíme vždy vztahovat k aktuálním potřebám organismu. U stavů s hyperkinetickým oběhem (thyreotoxikóza, high flow fáze sepse, jaterní selhání) může i "normální" perfúze být nedostatečná, neboť tkáň vykazuje vyšší potřebu kyslíku a energetických substrátů než je organismus schopen v dané chvíli zabezpečit. Zjednodušeně řečeno poptávka po O₂ převyšuje dodávku. **Parametry adekvátní dodávky kyslíku** představují:

- absence hypotenze,
- teplá periferie s dobrým kapilárním návratem,
- diuréza > 1 ml/kg/hod.,
- normální vědomí,
- laktát < 2 mmol/l,
- S_{vc}O₂ > 70 %.

Rozhodujícím parametrem určujícím regionální perfúzi Q je krevní průtok generující dynamický krevní tlak. Dle **Poiseuillova zákona** platí:

$$Q = (P_{in} - P_{out}) / R$$

kde Q je průtok tkání, P_{in} je vstupní tlak, P_{out} je výstupní tlak, R je rezistence. Ta je v případě jednoduché trubice určena průměrem trubice, její délkou, je nepřímo úměrná čtvrté mocnině poloměru a přímo úměrná hodnotě viskozity proudící tekutiny.

Závažnost šokového stavu určuje primárně hloubka poruchy tkáňové perfúze.

Regionální perfúze je tedy určena krevním tlakem a regionální rezistence. Rezistence různých oblastí systémového oběhu a minutový srdeční výdej určují hodnotu systémového arteriálního tlaku. Lokální faktory kontrolující regionální perfúzi mohou mít jiné účinky než kontrolní mechanismy regulující systémový arteriální tlak. Například hypoxie vede k vazokonstrikci aktivací centrálních baroreceptorů, na periférii však dochází k vazodilataci. Pokud vezmeme v úvahu celotělovou perfúzi Q_{co} a zanedbáme P_{out} (venózní tlak je v porovnání s hodnotou arteriálního tlaku malý), dostaneme rovnici:

$$P_a = Q_{co} \times R_{sv}$$

kde P_a je arteriální tlak, Q_{co} je minutový srdeční výdej, R_{sv} je systémová vaskulární rezistence. Pro přesnější určení perfúze tkání, však venózní tlak bereme v úvahu (P_{out} = CVP) a to v situaci, kdy chceme definovat parametr perfúzního tlaku = perfusion pressure PerP. Ten odpovídá rozdílu středního arteriálního tlaku MAP a centrálního žilního tlaku CVP. Tedy :

$$erP = MAP - CVP$$

Hraniční hodnoty perfúzního tlaku v cm H₂O
(mm Hg - zaokrouhlené hodnoty)

Dětský věk	Perfúzní tlak v cm H ₂ O (mm Hg)
novorozenci	55 (40)
kojenci	60 (45)
batolata	65 (50)
předškoláci	65 (50)
školáci	65 (50)

Perfúzní tlak však není jediný důležitý parametr, nutno současně udržet $S_{vO_2} > 70\%$ i s pomocí transfúze nebo inotropní podpory, hladinu laktátu $< 2\text{ mmol/l}$, dobrou periferní perfúzi, diurézu $> 1\text{ ml/kg/hod}$.

U stavů s **nitrobřišní hypertenzí** (ascites, ileus) je perfúzní tlak roven rozdílu MAP - IAP (intraabdominal pressure). Vztah mezi průtokem, tlakem a rezistencí lze aplikovat i na jednotlivé orgány. V ledvinách např. renální průtok $Q = (\text{střední renální arteriální tlak} - \text{střední renální venózní tlak}) / \text{renální vaskulární rezistence}$.

Některé orgány, jak už bylo řečeno výše mají schopnost **vazomotorické autoregulace**, která udržuje krevní průtok i při nízkém krevním tlaku. Toto funguje až do určitého kritického bodu, kdy perfúzní tlak je snížen pod hodnotu, kdy v daném orgánu lze dodržet ještě dostatečný průtok. Účelem léčby šoku je tedy udržet perfúzní tlak nad daným kritickým bodem (ale pozor - kritický bod není fixní hodnotou, je přísně individuální).

Ledviny jsou učebnicovým příkladem: ledviny potřebují druhý nejvyšší krevní průtok. Přesné určení diurézy a clearance kreatininu je přitom velmi snadné a umožňuje posoudit kvalitu renální perfúze. A právě kvalita renální perfúze poskytuje obraz o perfúzi i v ostatních viscerálních orgánech. Ledviny tak představují jakési "okno" do orgánové perfúze. Proto je přesné hodnocení diurézy u každého pacienta v kritickém stavu naprosto zásadní!

Pokud dochází k hypotenzi, je to výsledkem nízkého minutového srdečního výdeje nebo nízké vaskulární rezistence. Z tohoto pohledu je možné šokové stavy dělit pouze do dvou základních kategorií - **šok s nízkým minutovým srdečním výdejem** a **šok s nízkou systémovou vaskulární rezistencí**.

Věkově specifické vitální znaky a laboratorní hodnoty (Pediatric Critical Care 2005)

Věk	Srdeční frekvence (úderů za minutu)	Dechová frekvence (dechy za minutu)	Leukocyty (leu x 10 ³ v ml)	Systolický TK (mm Hg)
0 dní - 1 týden	$> 180 \times < 100$	> 50	> 34	< 65
1 týden - 1 měsíc	$> 180 \times < 90$	> 40	$> 19,5 \times < 5$	< 75
1 měsíc - 1 rok	$> 180 \times < 90$	> 35	$> 17,5 \times < 5$	< 100
2 - 5 let	> 140	> 22	$> 15,5 \times < 6$	< 94
6 - 12 let	> 130	> 18	$> 13,5 \times < 4,5$	< 105
13 - 18 let	> 110	> 14	$> 11 \times < 4,5$	< 117

Pozn.: uvedené hodnoty prezentují 5. nebo 95. percentil pro danou věkovou skupinu. Vyústěním každého šokového stavu může být systémová zánětlivá reakce (SIRS). Netlumené kaskády cytokinů, komplementu a koagulace vedou k poruše integrity cévní stěny a zvýšení adhezivity endotelu. Výsledkem je potom extravazace, vazodilatace, trombóza, tkáňová hypoxie. Laktátová acidóza je výrazem mitochondriální hypoxie.

Odkazy

Zdroj

- HAVRÁNEK, Jiří: *Šok*. (upraveno)

Související články

- Šok (pediatrie)
- Šok