

Patogenéza zmien vnútorného prostredia pri akútnom svalovom kompartment syndróme

Angela Molčányiová¹, Theodoz Molčányi²

¹ Laboratóriá Labmed, a.s., Košice, Slovenská republika, výkonný riaditeľ Ing. Vladimír Nestor

² Klinika úrazovej chirurgie LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Miroslav Kitka, PhD.

Súhrn

Akútny svalový kompartment syndróm vzniká náhlým zvýšením tlaku v anatomicke priestore, ktorý je ohraničený málo poddajným obalom. Každá svalová skupina, ohraničená fasciou, prípadne aj kosťou, vytvára svalový kompartment, v ktorom sa môže zvýšiť tlak. Zvyšujúci sa intrakompartmentový tlak spôsobuje klesanie perfúzneho tlaku, svalové bunky trpia ischémiou s poruchou tvorby a využitia energetických substrátov. Porucha metabolizmu buniek je spoiatku funkčná a reverzibilná, časom progreduje do ireverzibilných zmien a končí myonekrózou. Obnovením prekrvenia sa síce odstráni lokálna ischémia, ale následný reperfúzny syndróm so sprievodným oxidačným stresom je ďalším zdrojom progresie lokálneho patologického procesu. Obnovením cirkulácie sa ložisko stáva súčasťou vnútorného prostredia, produkty myonekrózy a tiež v mieste lézie aktivované imunokompetentné bunky prúdia krvou do celého organizmu. Lokálne aktivovaný endotel je mohutným zdrojom mediátorov zápalu. Prozápalový stav indukuje rozvoj protizápalových regulačných mechanizmov a od ich vzájomnej interakcie závisí výsledný efekt lokálny aj celkový.

Kľúčová slova: akútny svalový kompartment syndróm – ischémia svalu – rabdomyolýza – reperfúzny syndróm

Pathogenesis of metabolic changes in acute muscular compartment syndrome

Summary

Acute compartment syndrome results from a pressure increase within an anatomically defined space delineated by a non-elastic surrounding. Every muscle group, encased by fascia/bone, presents a compartment with a potential to develop increased pressure under certain conditions. Increase in pressure within the compartment causes a decrease in perfusion pressure, leading to ischemia and pathological utilisation of energy substrates on the cellular level. Initially, the malfunction of cellular metabolism is functional and reversible. Later progress of these changes leads into irreversible myonecrosis. Restitution of blood supply reverses the local ischemia, however, the following reperfusion syndrome associated with oxidative stress, leads to further pathological sequelae. Re-established blood circulation carries the end-products of myonecrosis and activated immunocompetent cells from the site of lesion into the whole body. Furthermore, locally activated endothelium becomes a significant source of systemic inflammatory mediators. Pro-inflammatory conditions induce the response of anti-inflammatory regulatory mechanisms and their mutual interaction determines both local and systemic outcome of the disease.

Key words: acute muscular compartment syndrome – muscle ischemia – rhabdomyolysis – reperfusion syndrome

Úvod

Svaly sú anatomicky usporiadané v skupinách – kompartmentoch, ohraničených fasciou, prípadne aj kosťou. Elasticita fascie je nízka, elasticita kosti je z praktického hľadiska nulová. Ak sa obsah kompartmentu zväčší náhle, resp. rýchlejšie, ako je schopnosť obalu prispôbiť sa zväčšujúcemu volumu, vzniká akútny svalový kompartment syndróm (ASKS). Lokálny klinický obraz ochorenia podmieňujú poruchy metabolizmu tkanív

a buniek v postihnutom kompartmente, celkové vznikajú propagáciou procesu v štádiu reperfúzie.

Pojem kompartment syndróm, definovaný v roku 1975 Matsenom, je označenie, ktoré sumarizuje staršie i nové etiologické a patofyziologické poznatky a zároveň odstraňuje množstvo synonym (Volkmanova ischémia, ischemická kontraktúra, myolýza, crush syndróm, funkčná ischémia, lokálna ischémia a ďalšie).

Definícia

Akútny svalový kompartment syndróm vzniká náhlým zvýšením tlaku v svalovom kompartmente ohraničenom málo poddajným obalom.

Pod pojmom ASKS sa väčšinou myslí na akútny končatinový kompartment syndróm, ale postihnuté môžu byť aj iné svalové skupiny, najmä na trupe. Každá svalová skupina je kompartmentom ohraničeným málo elastickým osteofibróznym tkanivom. Stúpajúci tkanivový tlak (TT) pôsobí na obsah kompartmentu (svalové bunky, krvné cievy, nervy a intersticiálne priestory) a vytvára charakteristický lokálny a celkový klinický obraz.

Patogenéza vzniku ASKS

Stúpajúci TT pôsobí na všetky štruktúry postihnutého kompartmentu. Výsledný efekt závisí od závažnosti vyvíjajúcej sa ischémie a tiež od rezistencie jednotlivých štruktúr kompartmentu na ischémiu. Prietok krvi v postihnutom kompartmente nezávisí iba od TT v kompartmente. Jeho vplyv na rozvoj ischémie modifikuje systémový TK: čím je vyšší, tým dlhšie sa udrží adekvátne perfúzia tkaniva postihnutého kompartmentu pri narastajúcom TT. Preto pre posúdenie vplyvu rastúceho TT na štruktúry kompartmentu sa používa perfúzný tlak (PT), ktorý je rozdielom medzi stredným artériovým tlakom a TT v kompartmente.

PT = stredný artériový tlak – kompartmentový tlak

Stredný artériový tlak je ukazovateľom kompartmentového prekrvenia, vyjadruje pulzový prietok krvi v tepnách:

$$\text{stredný artériový tlak} = \frac{\text{diastolický tlak krvi} + 2 \times \text{pulzový tlak}}{3}$$

Pulzový tlak je rozdiel medzi systolickým a diastolickým systémovým tlakom krvi.

Pri stúpajúcom TT klesá PT a rozvíja sa ischémia postihnutých tkanív [40].

Príčiny vzostupu TT možno zhrnúť do 2 základných skupín (tab): zmenšenie veľkosti kompartmentu a zväčšenie náplne kompartmentu.

Rabdomyolýza z ischémie s následným edémom postihnutého tkaniva, stúpaním TT a klesaním PT môže viesť ku vzniku ASKS. Je však možná aj postupnosť opačná – primárny vzostup TT v kompartmente (napr. hematóm) má za následok rozvoj ASKS. Z tohto pohľadu môže byť ASKS príčinou rabdomyolýzy alebo jej následkom [10].

Spúšťačom kaskády procesov, vedúcich k rabdomyolýze pri hypoxii, je nedostatok energie v bunke. Z hľadiska bunky sa nedostatok energie môže vyvinúť z endogénnych alebo exogénnych príčin. Endogénne príčiny zahŕňajú najmä poruchy aktivity enzýmov zodpovedných za metabolizmus energie (vrodené alebo získané) [9,16,45], exogénnou príčinou je nedostatok substrátov pre tvorbu energie. Najčastejším chýbajúcim substrátom je kyslík. Jeho nedostatok môže byť absolútny – ischémia tkaniva pri poruchách perfúzie, ale aj relatívny, keď nároky tkaniva

Tab. Etiologická klasifikácia končatinového AKS [41,43]

zmenšenie veľkosti kompartmentu		škrtiace obvazy a sadrové fixácie
		uzavretie fasciálnych defektov
		popáleniny a omrzliny
zväčšenie objemu kompartmentu	primárny vznik edému	postschemický opuch (artériové poranenie, artériová trombóza a embólia, rekonštrukčné cievne operácie, replantácia, predĺžené operácie v bezkrvnosti, otrava ergotamínom)
		prolongovaná kompresia končatín pri poruchách vedomia (otrava drogami, tabletkami, dlhodobé polohovanie v celkovej anestézii)
		popáleniny a omrzliny
		svalová záťaž (cvičenie, tetanus, eklampsia)
		zápal hlbokých žíl končatín
		pohryznutie hadom
	primárny vznik hematómu	dedičné poruchy krvácania
		antikoagulačná liečba
		poranenie ciev
	kombinácia vzniku edému a hematómu	zlomeniny (predkolenie, predlaktie)
		pomliaždenie mäkkých tkanív
		osteotómie
	iné príčiny	infúzie, transfúzie (paravazálne)
		popliteálna cysta
		zápalové procesy

na kyslík sú vyššie ako jeho dostupnosť (nadmerná svalová práca, krče) [16,42,50,51]. Citlivosť na ischémiu závisí najmä od typu bunky, ale aj od jej momentálneho metabolického stavu. V svalových kompartmentoch sú na ischémiu najcitlivejšie svalové bunky, ktoré dosiahnu ireverzibilné štádium poškodenia približne po 4 hodinách [16]. Červené svalové vlákna, bohaté na mitochondrie, ktoré získavajú energiu oxidatívnou fosforyláciou, sú na ischémiu citlivejšie ako vlákna biele, bohaté na glykogén [32]. Periférne nervy si udržia vitalitu približne 8 hodín, tukové tkanivo 13 hodín, koža 24 hodín a kosti až 4 dni [52]. Ak nedôjde v tomto časovom intervale k odstráneniu ischémie, vzniká gangréna. Ak sa ischémia odstráni, vyvíja sa reperfúzný syndróm, ktorý obvykle stráca výlučne lokálny charakter. V tejto fáze zohráva dôležitú úlohu organizmus ako celok (vek, komorbidita, funkčná rezerva systémov, kapacita antioxidačných systémov). Metabolický a biochemický obraz týchto dvoch po sebe nasledujúcich fáz (ischémia, reperfúzia), vznikajúcich na jednom etiologickom podklade, sa výrazne líši.

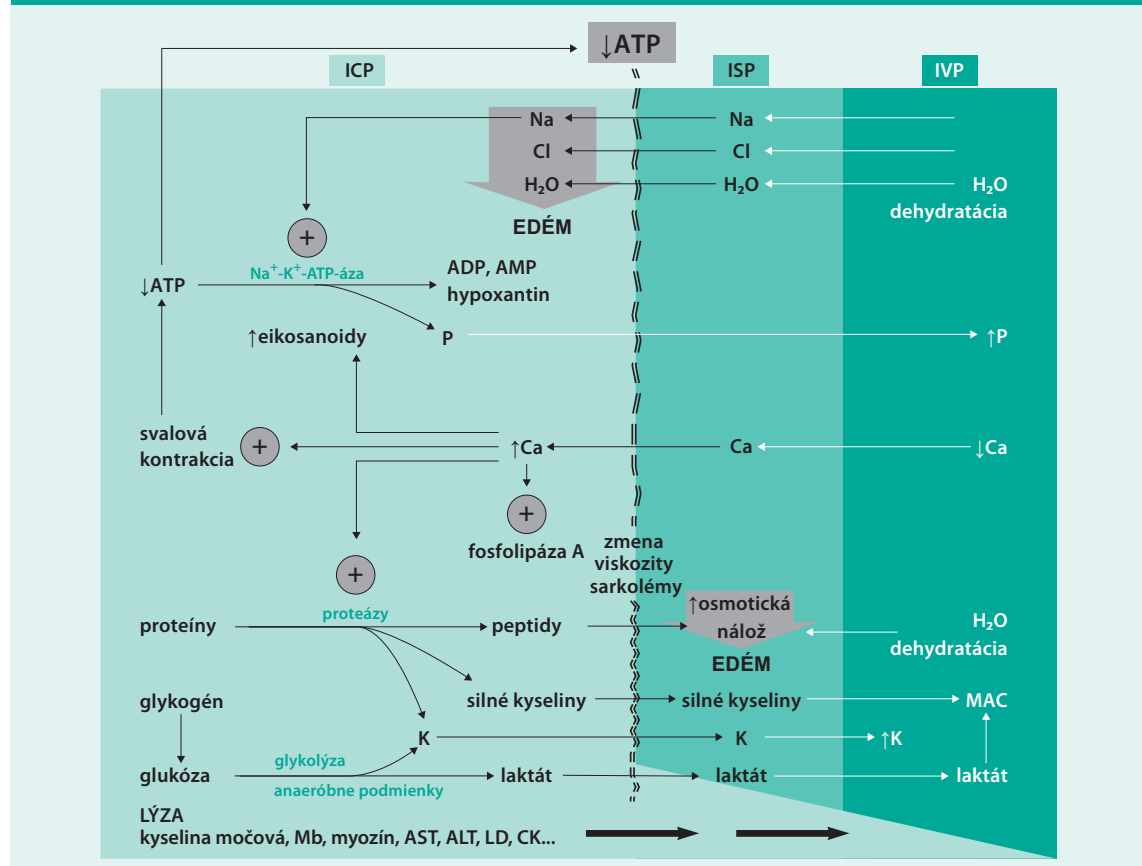
Ischémia svalu

Ischémia vzniká vtedy, keď nároky tkaniva na kyslík sú vyššie, ako je potenciál jeho tvorby. Pracujúci sval

najprv využije bezprostredne prístupnú zásobu kyslíka v myoglobíne. Ak ischémia pokračuje, klesajúca syntéza makroergických fosfátov v bunke nestačí na udržiavanie fyziologického metabolizmu [10]. Oxidatívna fosforylácia v mitochondriách sa pri nedostatku prísunu kyslíka utlmí, svalová bunka získava ďalšiu energiu anaeróbnou glykolýzou z glykogénu za vzniku laktátu. Anaeróbná glykolýza, ak nie je krátkodobá, znamená pre bunku okrem nízkej produkcie energie aj hromadenie produktov glykolýzy, najmä laktátu. Obidva deje majú spočiatku reverzibilný charakter, navonok sa prejavujú ako dysfunkcia bunky. Ak sa ischémia neodstráni, nadobúdajú ireverzibilný charakter a vyúsťujú do myonekrózy.

Bunkové membrány udržiavajú stálosť zloženia intracelulárneho priestoru a zabezpečujú výmenu látok a informácií s extracelulárnym priestorom. Pri nedostatku energie nedokážu bunkové membrány udržať gradient medzi prostrediami, ktoré oddelujú, dochádza k difúzii látok v smere koncentračných gradientov (schéma 1). Hypoxiou podmienená dysfunkcia bunkovej membrány je spočiatku reverzibilná, do bunky vstupujú malé molekuly minerálov, najmä sodíka a chloridov. Bunka sa ich nadbytku, bez adekvátne pracujúcej sodíkovej

Schéma 1. Rabdomyolýza



ICP – intracelulárny priestor myocytu ISP – interstiálny priestor IVP – intravaskulárny priestor

pumpy, nevie zbaviť. Stúpaniu intracelulárnej osmolarity pri rastúcom množstve minerálov bráni súčasný presun vody. Presun vody z intravaskulárneho prostredia do intracelulárneho znamená pre bunky edém a pre organizmus hypovolémiu s hemodynamickou nestabilitou [39,45,51,56]. Nadbytkom intracelulárneho sodíka aktivovaná Na^+/K^+ -ATPáza odčerpáva i tak nedostatočnú intracelulárnu zásobu ATP [48]. Degradáciou makroergických fosfátov vzniká hypoxantín a uvoľňuje sa fosfor. Hypoxantín sa vo fáze reperfúzie zúčastňuje na rozvoji oxidačného stresu. Bunky v kľudovom režime aktívne udržiavajú intracelulárnu koncentráciu vápnika na veľmi nízkej hladine. Presuny vápnika cez sarkoplazmatické retikulum reguluje Ca^{2+} -ATPáza, ďalšou reguláciou je protismerný transmembránový pohyb vápnika a sodíka ($\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ exchanger), ktorý je spriahnutý so sodíkovou pumpou (Na^+/K^+ -ATPáza) [35,60]. Obidva enzýmy sú pre bunku vitálne a významne akcelerujú pokles nedostatkového ATP [51]. Vtok vápnika do bunky aktivuje početné metabolické procesy. Zvýšená hladina vápnika v myocyte aktivuje svalové kontrakcie prehlbujúce deficit energie [9]. Aktivácia kalcium-dependentných proteáz a fosfolipáz vedie k deštrukcii myofibrilárnych, cytoskeletálnych a membránových proteínov [3,12,27,51,58]. Vápnikom aktivovaná fosfolipáza A atakuje fosfolipidy v bunkových membránach. Progredujúce zmeny viskozity sarkolémy sú príčinou prieniku intracelulárnych makromolekúl do interstícia. Konečným stavom je úplná dezintegrácia sarkolémy, pri ktorej vznikajú toxické produkty podieľajúce sa na bunkovej smrti [22]. Z uvoľnených fosfolipidov sa remodeláciou vytvára faktor aktivujúci trombocyty (PAF – platelet-activating factor), ktorý okrem trombocytov ovplyvňuje ďalšie bunky, najmä leukocyty a endotelové bunky. Ich prostredníctvom modifikuje imunitnú a zápalovú reakciu, včítane oxidačného vzplanutia, a zvyšuje prokoagulačnú pohotovosť [63]. Vápnikom aktivované proteázy štiepia štrukturálne proteíny na osmoticky aktívne peptidy. Peptidy sa insuficientnou bunkovou membránou dostávajú do interstícia, kde tvoria osmotickú nálož, podmieňujúcu ďalšie presuny vody – v interstíciu vzniká edém, v intravaskulárnom priestore sa prehľbuje dehydratácia. Niektoré z nich sú v štádiu reperfúzie detekovateľné v krvi a sú dôležitými markermi myolýzy. Hypokalcémia, spôsobená redistribúciou vápnika, je len dočasná. Normalizácia, prípadne až hyperkalcémia vzniká vyplavením nahromadeného vápnika zo svalov, zvýšením hladiny parathormónu a hypervitaminózou D v neskorších štádiách [55]. Nahromadenie vápnika v nekrotickom svalovom tkanive, potencované súčasnou hyperfosfatémiou, môže byť aj ireverzibilné so vznikom heterotopických osifikácií [34,35]. Pri proteolýze sa tvoria a do obehu difundujú silné kyseliny, spolupodieľajúce sa na rozvoji metabolickej acidózy. Hlavným zdrojom acidózy je laktát, ktorý vzniká v hypoxickom svalovom tkanive pri anaeróbnej glykolýze [3]. Táto acidóza môže byť krátkodobo výhodná (vyššie pH zvyšuje katalytické pôsobenie niektorých

enzýmov), ale keď sa včas neodstráni, podieľa sa na nekróze hypoxických buniek. Enzymatická výbava svalovej bunky neumožňuje zmetabolizovať laktát ani po obnovení dodávky kyslíka. V štádiu reperfúzie sa laktát presúva krvou do pečene, ktorá ho transformuje na využiteľné zdroje energie. Acidóza uľahčuje únik draslíka z buniek. Draslík, tvoriaci kationový pár glykogénu a bielkovinám, je po ich degradácii v bunke nadbytočný, difunduje do extracelulárneho priestoru a spôsobuje hyperkaliémiu, výraznejšiu v štádiu reperfúzie. Stúpajúci TT v kompartmente blokuje najprv vénový systém, neskôr aj systém artériový, rozsah ischémie narastá [6,28]. Nervový systém je v kompartmente rezistentnejší ako svalové bunky, ale po 8 hodinách dochádza aj k jeho ireverzibilným zmenám [52]. Hypoxické poškodenie myocytov s deštrukciou lipoproteínových štruktúr vyústi do dezintegrácie membrán – rhabdomyolýzy. Výsledkom hypoxie svalového tkaniva je lokálny edém buniek a interstícia s rôzne závažnou poruchou vitality postihnutých buniek – až po myonekrózu. Ak je ischemické tkanivo uzatvorené v relatívne málo poddajnom obale, narastajúci edém spôsobuje v postihnutom kompartmente vzostup TT.

Reperfúzia svalu

Ak sa svalová ischémia včas neodstráni, vzniká lokálne ložisko s poruchou vitality štruktúr kompartmentu. Rezistencia bunky na ischémiu závisí najmä od typu bunky, ale aj od jej metabolického stavu pred inzultom, od stavu antioxidačného systému, imunitného systému a samozrejme od dĺžky a závažnosti ischémie. V štádiu ischémie nie je prerušený (alebo aspoň výrazne obmedzený) iba prítok krvi, ale aj jej odtok. Produkty rhabdomyolýzy sa do obehu buď nedostanú vôbec, alebo len v obmedzenom množstve, proces má dočasne prevažne lokálny charakter. Po obnovení prietoku sa postihnutý svalový kompartment stáva súčasťou krvného obehu, do obehu sa dostávajú produkty myonekrózy a imunokompetentné bunky aktivované v mieste nekrozy.

Lokálne následky reperfúzie

Po obnovení krvného prietoku vzniká v postihnutej oblasti reaktívna hyperémia spôsobená najmä vzostupom aktivity indukčnej NO-syntázy (iNOS) [55]. Endotel kapilárneho systému, aktivovaný vznikajúcou zápalovou reakciou, má zvýšenú permeabilitu pre vodu, ale aj bielkoviny, najmä albumín, čo sa prejaví presunom vody z intravaskulárneho prostredia do interstícia. Do jednej postihnutej dolnej končatiny sa môže takto presunúť nezriedka aj 10 litrov tekutiny [55]. V mieste postihnutých svalov vzniká tvrdý edém, intersticiálna tekutina vytvára pod kožou vezikuly, ktoré časom splyývajú do búl. Reperfúzia vedie v ischemickom ložisku k naštartovaniu oxidačného stresu s tvorbou voľných kyslíkových radikálov (VKR) a ďalších reaktívnych foriem kyslíka a dusíka [21,37,61]. Degradáciou makroergických fosfátov vzniká v ischemickom ložisku hypoxantín, ktorý sa v štádiu reperfúzie metabolizuje xantinoxidázou

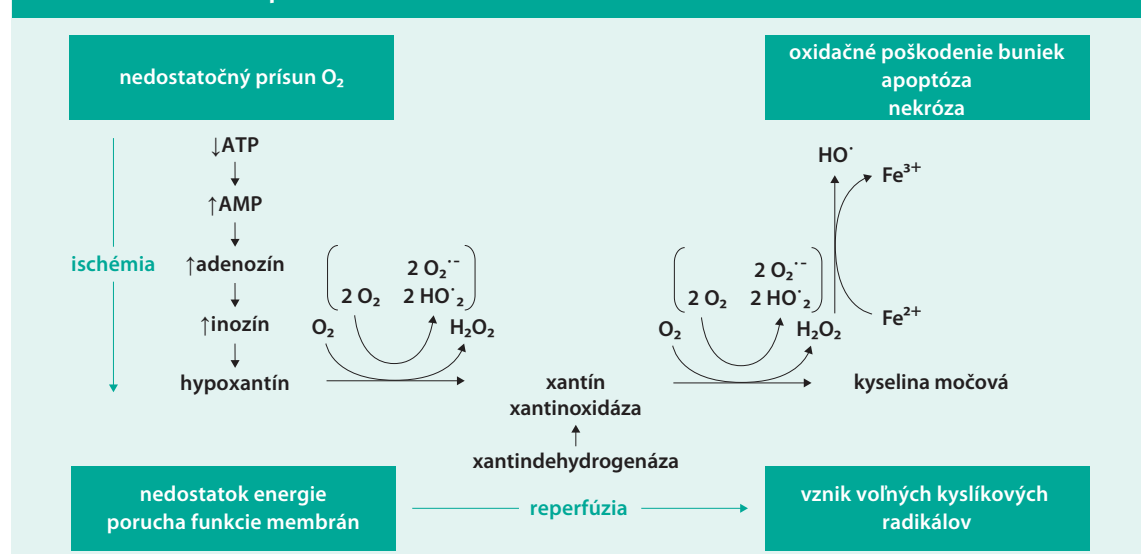
na kyselinu močovú (schéma 2). Pri tejto reakcii vznikajú VKR a tiež peroxid vodíka [62]. Peroxid vodíka nie je síce VKR, ale v prítomnosti tranzitných kovov dáva vysoko reaktívny hydroxylový radikál. Na rozdiel od superoxidu dobre preniká biologickými membránami do intracelulárneho prostredia. Propagáciou voľnoradikálových reakcií na biomolekuly svalov sa ložisko poškodenia tkaniva zväčšuje. Expresia adhézných molekúl na povrchu endotelových buniek a produkcia chemotaktických faktorov v ložisku vedie k infiltrácii polymorfonukleárnymi leukocyty a ďalšími imunokompetentnými bunkami. Zápalom aktivované bunky uvoľňujú do okolia ďalšie proteolytické enzýmy, VKR, prostaglandíny a cytokíny [26,46,51]. Dezintegrácia mitochondriálnych membrán a uvoľnenie zložiek mitochondriálneho respiračného reťazca, napr. cytochrómu c, môže naštartovať apoptotickú kaskádu myocytov, vedúcu k ich programovanej smrti a amplifikácii poškodenia svalového tkaniva [13]. Ložisko poškodenia je tiež zdrojom tkanivového faktora, ovplyvňujúceho hemostázu. Aktiváciou imunitného systému nekrotickými produktmi vzniká lokálna zápalová reakcia, ktorej úlohou je likvidácia devitalizovaného tkaniva. V štádiu reperfúzie sa proces môže generalizovať za vzniku systémovej zápalovej reakcie (systemic inflammatory response syndrome – SIRS). Súčasne so zápalovou reakciou sa aktívuje aj kompenzačná protizápalová odpoveď (compensatory antiinflammatory response syndrome – CARS).

Celkové následky reperfúzie

V štádiu postischemickej reperfúzie sa do obehu dostávajú látky z ischemického ložiska a lokálne aktivované imunokompetentné bunky. V obehu sú detekovateľné produkty myonekrózy, niektoré intracelulárne bielkoviny a peptidy sa rutinne používajú ako markery rabdomyolýzy. Cytokíny sa spočiatku produkujú monocytmi

a aktivovanými endotelovými bunkami v mieste lézie, po obnovení perfúzie aktivované imunokompetentné bunky spôsobia generalizáciu aktivácie endotelu. Aktivovaný endotel sa manifestuje štrukturálnymi a metabolickými zmenami [31]. Edém endotelových buniek je hlavnou príčinou patologickej permeability pre bielkoviny. Z intravaskulárneho priestoru unikajú najmä malé, onkotický tlak podmieňujúce, molekuly albumínu. Poklesom onkotického tlaku sa presúva voda z intravaskulárneho priestoru do interstícia. Výsledkom sú intersticiálne edémy a hypovolémia s hypotenziou [1]. Expresia adhézných molekúl na povrchu endotelových buniek a produkcia chemokínov spôsobujú migráciu leukocytov do subendotelových priestorov. Ložisko rabdomyolýzy nadobúda charakter „endokrinného orgánu“ tvoriaceho pro- aj protizápalové mediátory. Cytokíny sú zodpovedné za väčšinu prejavov zápalu [20,31]. Účinkom na CNS spôsobujú celkové príznaky (horúčka, nechutenstvo) a syntézou releasing hormónov regulujú činnosť adenohipofýzy a následne hypofýzárne hormóny ovplyvňujú periférne endokrinné žľazy (CRH-ACTH/nadoblička – glukokortikoidy, TRH-TSH/štítna žľaza – tyreoidálne hormóny). Cytokíny pôsobia aj priamo na periférne tkanivá a modifikujú činnosť orgánov. Ak produkcia mediátorov zápalu vedie k hemodynamickej instabilite, dochádza k malignizácii SIRS. Zápalová reakcia má „likvidačný“ charakter, jej úlohou je eliminovať príčinu, ktorá ju vyvolala, bez adekvátnej kontroly alteruje aj makroorganizmus. Kontrolu za fyziologických okolností zabezpečuje rovnováha s protizápalovým účinkom CARS, ktorá sa realizuje prostredníctvom celulárnej aj humorálnej imunity [2]. Ak je SIRS a CARS v rovnováhe, dochádza k likvidácii vyvolávajúcej noxy, bez neadekvátneho poškodenia organizmu. Pri narušení rovnováhy môže dôjsť k poškodeniu organizmu s rozvojom syndrómu multiorgánového zlyhávania (multiple organ dysfunction

Schéma 2. Ischemicko-reperfúzna trauma



syndrome – MODS), zlyhania (multiple organ failure syndrome – MOFS), prípadne až ku jeho smrti.

Biochemický obraz rabdomyolýzy

Produkty rabdomyolýzy v krvi dokazujú existenciu krvného prietoku v ischemickej oblasti. Ak vo fáze ischemie nie je venotáza v mieste lézie kompletná, nájdeme markery rabdomyolýzy aj v tomto štádiu, ale k výraznému vzostupu dochádza až po reperfúzii. Vtedy sa do obehu vyplavujú markery myolýzy vytvorené počas ischemie, ale aj následne počas reperfúzneho oxidačného stresu. V súčasnosti používané markery myolýzy sú po chemickej stránke zväčša bielkoviny, alebo peptidy vznikajúce ich degradáciou. V bunke sú lokalizované v cytosóle, alebo sú súčasťou intracelulárnych štruktúr. Už vo včasnej fáze ischemie s poruchou permeability membrány sa do extracelulárneho prostredia dostávajú cytosólové bielkoviny. Rýchlosť úniku z bunky ovplyvňuje ich veľkosť – malá molekula myoglobínu sa v periférnej krvi nájde skôr, ako väčšia molekula cytosólového enzýmu laktátdehydrogenázy. Pri poruche permeability zohráva úlohu aj koncentračný gradient medzi intracelulárnou a extracelulárnou koncentráciou bielkoviny. Degradáciu intracelulárnych štruktúrnych bielkovín spôsobujú proteázy cytosólové a proteázy lokalizované v lyzozómoch. Troponíny, aj keď ich hlavný pool nie je cytosólový, sa v periférnej krvi objavujú skoro najmä pre ich citlivosť voči cytosólovým proteázam. Lyzozómy sú ešte po 3–4 hodinách ischemie natívne, na proteolýze intracelulárnych bielkovín sa podieľajú časovo až neskôr.

Kreatinkináza a myoglobín

Kreatinkináza (CK) a myoglobín sú špecifické pre bunky kostrových svalov. Obidve sa v sére zdravých jedincov nachádzajú v nízkej koncentrácii, ktorá po svalovej námahe môže mierne stúpať. V neprítomnosti srdcového, alebo mozgového infarktu možno viac ako 5-násobné zvýšenie aktivity CK interpretovať ako rabdomyolýzu [24]. Pri aktivite vyššej ako 85 $\mu\text{kat/l}$ je pravdepodobnosť rozvoja akútnej renálnej insuficiencie viac ako 50 % [24]. Pri ASKS je vzostup aj viac ako tisícnásobný [30,33], v extrémnych prípadoch môže aktivita CK dosiahnuť aj hodnoty niekoľko stotisíc $\mu\text{kat/l}$, čo nespôsobuje žiadne iné ochorenie [10,49]. Aktivita CK v sére začína stúpať po 2–12 hodinách trvania rabdomyolýzy, vrchol dosiahne po 1–3 dňoch a vracia sa k norme na 3.–5. deň po jej odoznení [54]. Vzostup aktivity CK je úmerný rozsahu nekrotického ložiska [27]. V porovnaní s myoglobínom má dlhší polčas rozpadu (1,5 dňa), preto pretrváva v sére dlhšie [23]. Najvčasnejším markerom rabdomyolýzy je **myoglobín**, ktorý môže byť detekovateľný v periférnej krvi už po 1–2 hodinách ischemie. Má veľmi krátky polčas rozpadu (2–3 hod) [23]. Na eliminácii sa okrem pečene podieľa aj filtrácia do moču [30]. V intervale 2–6 hodín stúpajú aktivity enzýmov – CK, LD a AST. V súčasnosti sa iné markery v rutínnej diagnostike nepoužívajú, ale experimentálne sa

skúša prínos stanovenia ľahkých a ťažkých myozínových reťazcov, enzýmov glutamátdehydrogenázy, aldolázy, karboxylázy III, glykogénfosforylázy a iných.

Aminotransferázy

Aminotransferázy sa vo všeobecnosti interpretujú ako pečenné enzýmy. Nie sú však pre pečeň špecifické, nachádzajú sa vo viacerých tkanivách, vysokú aktivitu vykazujú najmä vo svaloch. Vzhľadom na množstvo svalovej hmoty, aktivita aminotransferáz, najmä aspartátaminotransferázy (AST), môže pri myonekróze dosiahnuť extrémne vysoké aktivity.

Troponíny

U troponínov je cenná ich kardiošpecifita, pri ASKS sa v sére spočiatku nezvyšujú. Prípadný vzostup je až v štádiu multiorgánového zlyhávania s alteráciou myokardu a zlyhávaním obličiek.

Kreatinín

Kreatinín vzniká z kreatínfosfátu svalov, vylučuje sa obličkami. V stave bez rabdomyolýzy je najmä markerom obličkových funkcií (glomerulárnej filtrácie). Pri rabdomyolýze kreatininémia výrazne stúpa aj v štádiu bez renálnej insuficiencie, vyvíjajúca sa renálna insuficiencia ju potencuje [16].

C-reaktívny proteín

Pečeň pod vplyvom cytokínov, najmä IL6 a glukokortikoidov, produkuje vo zvýšenej miere reaktanty akútnej fázy, čiastočne aj na úkor bielkovín fyziologického spektra. Najčastejšie sledovaným je C-reaktívny proteín (CRP). Vzhľadom na jeho polčas rozpadu 12–24 hod odráža koncentrácia v sére aktuálnu aktivitu zápalového procesu.

Dysproteinémie

Hyperproteinémia s hyperalbuminemiou v počiatočnom štádiu ochorenia spôsobuje dehydratácia v dôsledku presunu vody z intravaskulárneho do intracelulárneho a intersticiálneho priestoru ischemického svalstva.

Vyvíjajúca sa systémová zápalová reakcia a katabolický stav vedú k **hypoproteinémii** a najmä **hypalbuminémii**, na ktorých sa podieľa redistribúcia, pokles proteosyntézy a straty [16]. Redistribúciu spôsobuje zvýšená permeabilita aktivovaného endotelu v mieste ischemického ložiska a pri generalizácii zápalovej reakcie v celom cievnom riečisku. Albumín uniká do interstícia, v interstíciu narastá edém, alterujúci metabolizmus postihnutých tkanív, v krvnom obehú sa vyvíja hypalbuminémia s hypoproteinemiou. Pokles proteosyntézy, ako dôsledok dysfunkcie pečene, sa objavuje približne u 25 % pacientov [25]. Ďalšie prehĺbenie hypoproteinémie a hypalbuminémie spôsobujú priame straty dermofasciotomickou ranou pri chirurgickej liečbe ASKS.

Minerály

Difúziou iónov v smere koncentračných gradientov vzniká v periférnej krvi hyperkalémia, hyperfosfatémia,

a hypokalcémie, ktorá v ďalšom vývoji prechádza často do hyperkalcémie [24].

Koncentrácia draslíka je v svalových bunkách asi 30-násobne vyššia ako v krvi. Pri nekróze 100 g svalového tkaniva sa do obehu uvoľní približne 15 mmol draslíka, čo predstavuje vzostup jeho sérovej koncentrácie približne o 1 mmol/l. Katabolizmus a acidóza spôsobujú všeobecnú redistribúciu draslíka z intracelulárneho do extracelulárneho prostredia. Znížené vylučovanie draslíka do moču pri renálnej insuficiencii hyperkalémiu potencie. Hyperkalémia, najmä pri súčasnej hypokalcémii, predisponuje k dysrytmiam srdca, koncentrácia draslíka nad 7 mmol/l je častou príčinou morbidity a mortality pri rabdomyolýze [16,58].

Stanovenie **sodíka** v moči s následným výpočtom frakčnej exkrécie môže pomôcť v diferenciálnej diagnostike akútnej tubulárnej insuficiencie na podklade ASKS (EF > 1 %) a prerenálnej azotémie (EF < 1 %) [12,58].

Hypokalcémia spôsobuje presun vápnika z krvného obehu do nekrotického svalového tkaniva v skorých štádiách rabdomyolýzy. Vo fáze reštitúcie svalového tkaniva ju obvykle vystrieda **hyperkalcémia**, ktorá je dôsledkom uvoľňovania akumulovaného vápnika zo svalov počas ich reštitúcie [24], sekundárneho hyperparatyroidizmu, prípadne môže byť aj iatrogénna po podaní **vápnika v dobe hypokalcémie** [8]. Pri ťažkej hypoproteinémii je množstvo vápnika viazaného na bielkovinu znížené, v sére býva hypokalcémia s fyziologickou koncentráciou ionizovaného vápnika. Na **hyperfosfatémii** sa okrem úniku fosfátov z nekrotických buniek do extracelulárneho prostredia môže spolupodieľať aj rozvoj renálnej insuficiencie. Hyperfosfatémia inhibíciou 1 α -hydroxylázy suprimuje tvorbu aktívneho vitamínu D a zasahuje do metabolizmu vápnika [16].

Hypeurikémia

Kyselina močová je konečným produktom metabolizmu purínov. Pri rabdomyolýze vzniká z purínov jadier deštruovaných buniek, ale aj metabolizmom nadmerne produkovaného hypoxantínu pri ischémii [10].

Reakcia vzdialených orgánov

Orgány reagujú na rozvoj generalizovanej zápalovej reakcie metabolickými zmenami, ktoré sa odrazia v ich funkcii a majú svoj biochemický ekvivalent v sére.

Najčastejšie komplikácie myolýzy:

- akútna obličková nedostatočnosť – myorenálny syndróm
- kardiopiračná nedostatočnosť
- metabolická acidóza
- diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC)

Renálna insuficiencia

Asi u 10–50 % pacientov s rabdomyolýzou sa vyvinie akútna renálna insuficiencia [59]. Funkciu obličiek ovplyvňujú viaceré mechanizmy. Zo svalov uvoľňovaný myoglobín je nízkomolekulárna, filtrabilná bielkovina, ktorá od plazmatickej koncentrácie 15 mg/l dáva moču charakteristické červeno-hnedé sfarbenie. Ak

koncentrácia myoglobínu v moči prevyší 1 g/l, prejaví sa klinicky [36]. Myoglobín precipituje na úrovni distálneho tubulu s Tammovom-Horsfallovým mukoproteínom. Precipitáciu potencujú zvýšená urikosuria a kyslá reakcia moču (v katabolizme je predpoklad oboch stavov) [18,58]. Priama toxicita myoglobínu sa prejaví najmä vo vzťahu k bunkám proximálneho tubulu, ktoré reabsorbujú prefiltrovaný myoglobín [8,21,37]. Množstvo rezorbovaného železa z myoglobínu prevyší schopnosť lyzozómov konvertovať ho na ferritín [16]. Železo môže byť donorm, alebo akceptorom elektrónov. Voľné dvojmocné železo sa oxiduje na trojmocné za vzniku hydroxylového radikálu s toxickým účinkom na biomolekuly, najmä lipidy. Propagáciou voľnoradikálových reakcií z lipoperoxidov na ďalšie biomolekuly sa zväčšuje rozsah poškodenia. Niektoré staršie práce dokazujú ochranný vplyv podávania antioxydancií na renálne funkcie pri experimentálnej rabdomyolýze [22]. V experimente rabdomyolýza u zvierat s nízkou hladinou glutatiónu viedla ku akcentácii obličkového poškodenia. Podanie redukovaného glutatiónu alebo chélatov pred navodením rabdomyolýzy pôsobilo na obličky protektívne [4,14,15,17,31,38,53]. Toxicita myoglobínu spolu s obštrukciou tubulov a vazokonstrikciou spôsobujú akútnu obličkovú nedostatočnosť [11]. Priamu toxicitu pre renálne tubulárne bunky predstavujú aj filtraibilné puríny uvoľnené z jadier pri myolýze [57].

Podľa Kroužeckého et al je priama toxicita hému výraznejšia ako priama toxicita železa. Enzým hemoxygenáza (HO) katalyzuje degradáciu hému na biliverdín, železo a oxid uhoľnatý. Konštitutívnu hemoxygenázu (izoformy HO-2 a katalyticky neaktívnu HO-3) syntetizujú mnohé tkanivá. Izoforma HO-1 sa syntetizuje ako reakcia na oxidačný stres. Jej inhibícia u zvierat s experimentálne navodenou rabdomyolýzou vedie k rýchlemu a ireverzibilnému poškodeniu tubulárnych buniek. Naopak, indukcia podaním malej dávky myoglobínu pred vyvolaním rabdomyolýzy má na obličky protektívny účinok [27].

Okrem priameho organického poškodenia obličiek sa na rozvoji obličkovej nedostatočnosti podieľa aj ich hypoperfúzia. Pri zachovanej diuréze bývajú v moči pigmentové valce, moč má nízku mernú hmotnosť (v štádiu izostenurie $\pm 1\ 010\ \text{kg/m}^3$) a vysokú frakčnú exkréciu sodíka [58,62]. V priebehu reperfúzie a generalizácie zápalovej reakcie dochádza pri poklese onkotického tlaku (únik albumínu dysfunkčným endotelom do interstícia) k hypovolémii. Renálna vazokonstrikcia je multifaktoriálna, podieľa sa na nej zvýšený tonus sympatiky aj pokles produkcie vazodilatačne pôsobiacich prostaglandínov a oxidov dusíka.

Perfúziu obličiek zhoršuje rozvoj DIC, ktorú naštartujú z lézie uvoľnené prokoagulačné a trombolytické faktory (tromboplastín a tkanivový plazminogén) [5,10,29,37].

Kardiopiračná nedostatočnosť

Prozápalové cytokíny produkované počas ischémie bunkami v mieste lézie a v štádiu reperfúzie aj ďalšími

bunkami (imunokompetentné bunky, endotel) majú priamy kardiodepresívny účinok na kontraktilitu myokardu. Aj keď je srdce vitálnym orgánom a je prednostne saturované krvou, intersticiálny edém pri systémovej zápalovej reakcii sa na srdci prejaví menšou elasticitou komôr a ich horším plnením s poklesom rázového objemu. Vzostup kardiošpecifických troponínov nebýva výrazný, zvyšuje sa pri oligoanurii (retencia malej filtrabilnej bielkoviny).

V pľúcach sa pri SIRS vyvíja nekardiálny edém pľúc. Jeho hlavnými zložkami sú generalizovaný intersticiálny edém, znížená produkcia, alebo zmena zloženia surfaktantu, hypoxická vazokonstrikcia a DIC. Prenos plynov cez alveolo-kapilárnu membránu viazne, rozvíja sa hypoxia s hyperkapniou.

Metabolická acidóza

Na vzniku metabolickej acidózy sa okrem laktátu podieľajú silné kyseliny vznikajúce pri katabolizme bielkovín a ketolátky z lipolýzy. Ak sa v rámci MODS vyvinie nekardiálny edém pľúc, hyperkapnia a hypoxia acidózu zhoršujú.

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

SIRS vedie ku aktivácii koagulačného systému a inhibícii antikoagulačných a fibrinolytických mechanizmov. Aktivácia koagulácie s tvorbou fibrínu je kľúčovým faktorom v imunitnej reakcii organizmu proti mikroorganizmom [44]. Nadmerná aktivácia koagulácie môže viesť ku tvorbe mikrovaskulárnych trombov – DIC a dysfunkcii orgánov. V experimente aktivuje koagulačnú kaskádu v septickom stave najmä, ak nie výlučne, tkanivový faktor. Inhibitory tvorby tkanivového faktora znižujú mortalitu, pravdepodobne útlmom ako koagulačnej tak zápalovej reakcie [19].

Záver

Rabdomyolýzu pri akútnom svalovom kompartment syndróme (tiež crush syndróm v chirurgii katastrof) poznajú v súčasnosti najmä úrazoví chirurgovia ako komplikáciu poranení, zriedkavejšie ako následok dlhodobej imobilizácie pacienta pri operácii [7,47]. S celosvetovým trendom pribúdania intoxikácií (alkohol, drogy) sa s ním stretáva čoraz širšie spektrum lekárov, pre ktorých predstavuje novšiu diagnózu. Intoxikovaný človek s poruchou vedomia, dlhodobo zotrúvajúci v nezmenenej polohe, si váhou vlastného tela obmedzuje krvný prietok v svalových skupinách najbližšie ku podlažke. Hypoxiou s následnou myonekrózou bývajú postihnuté svaly v netypických, a preto nečakaných lokalizáciách. V niektorých polohách (napr. poloha „modliaceho sa mohamedána“) je súčasne postihnutých väčšie množstvo malých svalových skupín končatín, hrudníka aj brušnej steny. Zmena polohy tela po nadobudnutí vedomia obnoví síce krvný prietok, ale reperúzna reakcia v nekrotickom ložisku s rozvojom zápalovej reakcie lokálny stav akcentuje. Pacient s bolesťami postihnutých svalov hľadá pomoc u praktického lekára.

Bez správnej diagnózy a adekvátnej liečby sa lokálna zápalová reakcia môže generalizovať a vyústiť až do multiorgánového zlyhávania. Najčastejšie sa manifestuje ako myorenálny syndróm, na ktorom sa významne spolupodieľa aj toxický účinok myoglobínu na obličky. Pacient sa s akútnou renálnou insuficienciou dostáva na oddelenie interné, urologické alebo nefrologické.

Nerozpoznanie prvých príznakov spustí kaskádu procesov, ktoré môžu viesť k poškodeniu zdravia pacienta, prípadne až k jeho smrti. Preto je veľmi dôležité na túto diagnózu myslieť, aktívne ju u rizikových skupín obyvateľstva vyhľadávať a zabezpečiť adekvátnu prevenciu, konzervatívnu a chirurgickú liečbu.

Literatúra

1. Aird WC. The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101(10): 3765–3777.
2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365 (9453): 63–78.
3. Barnard M. Rhabdomyolysis. Update in *Anaesthesia* 2012; 28: 130–132.
4. Bauer C, Walcher F, Holanda M et al. Antioxidative resuscitation solution prevents leukocyte adhesion in the liver after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 46(5): 886–893.
5. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322(12): 825–829.
6. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002; 10(6):620–630.
7. Bocca G, van Moerselaar JA, Feitz WFJ et al. Compartment syndrome, rhabdomyolysis and risk of acute renal failure as complications of the lithotomy position. *J Nephrol* 2002; 15(2): 183–185.
8. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 62–72.
9. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis in childhood: A primer on normal muscle function and selected metabolic myopathies characterized by disordered energy production. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(4): 821–858.
10. Criddle LM. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. *Crit Care Nurse* 2003; 23(6): 14–22, 24–26, 28.
11. Daher Ede F, da Silva jr. GB, Brunetta DM et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 33–37.
12. David WS. Myoglobinuria. *Neurol Clin* 2000; 18(1): 215–243.
13. De Lonlay-Debeney P, Edery P, Cormier-Daire V et al. Respiratory chain deficiency presenting as recurrent myoglobinuria in childhood. *Neuropediatrics* 1999; 30(1): 42–44.
14. Demling RH, LaLonde C, Knox J et al. Fluid resuscitation with deferoxamine prevents systemic burn-induced oxidant injury. *J Trauma* 1991; 31(4): 538–543.
15. Demling RH, LaLonde C. Early postburn lipid peroxidation: effect of ibuprofen and allopurinol. *Surgery* 1990; 107(1): 85–93.
16. Efstratiadis G, Voulgaridou A, Nikiforou D et al. Rhabdomyolysis updated. *Hippokratia* 2007; 11(3): 129–137.
17. Friedl HP, Till GO, Ryan US et al. Mediator-induced activation of xanthine oxidase in endothelial cells. *FASEB J* 1989; 3(13): 2512–2518.
18. Haas CE, Magram Y, Mishra A. Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Following an Ethanol and Diphenhydramine Overdose. *Ann Pharmacother* 2003; 37(4): 538–542.
19. Hack CE. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28(Suppl 9): S25–S30.

20. Henneke P, Golenbock DT. Innate immune recognition of lipopolysaccharide by endothelial cells. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl 5): S207-S213.
21. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000; 8(2): 72–76.
22. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001; 27(5): 803–811.
23. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; 9(2): 158–169.
24. Hunter JD, Gregg K, Damani Z. Rhabdomyolysis. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006; 6(4): 141–143.
25. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009; 67(9): 272–283.
26. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Ann Rev Med* 1982; 33: 435–443.
27. Kroužeký A, Matějovič M, Rokyta jr. R et al. Rhabdomyolýza – mechanizmy vzniku, príčiny, dôsledky a liečba. *Vnitr Lek* 2003; 49(8): 668–672.
28. Kumar P. Compartment syndrome: pathophysiology. *Burns* 2005; 31(1): 120.
29. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003; 327 (7407): 115–116. Erratum in *BMJ*. 2003; 327(7413):500.
30. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L et al. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002; 30(10): 2212–2215.
31. Lee CC, Marill KA, Carter WA et al. A current concept of trauma-induced multiorgan failure. *Ann Emerg Med* 2001; 38(2): 170–176.
32. Lindsay TF, Liauw S, Romaschin AD et al. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. *J Vasc Surg* 1990; 12(1): 8–15.
33. Line RL, Rust GS. Acute exertional rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 1995; 52(2): 502–506.
34. Lopez JR, Linares N, Cordovez G et al. Elevated myoplasmic calcium in exercise-induced equine rhabdomyolysis. *Pflugers Arch* 1995; 430(2): 293–295.
35. Lopez JR, Rojas B, Gonzalez MA et al. Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995; 345: 424–425.
36. Loun B, Astles R, Copeland KR et al. Adaptation of a quantitative immunoassay for urine myoglobin. Predictor in detecting renal dysfunction. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(4): 479–486.
37. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004; 20(1): 171–192.
38. Minigh JL, Valentovic MA. Characterization of myoglobin toxicity in renal cortical slices from Fischer 344 rats. *Toxicology* 2003; 184(2–3): 113–123.
39. Moghtader J, Brady WJ, Bonadio W. Exertional rhabdomyolysis in an adolescent athlete. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13(6): 382–385.
40. Molčányi T, Živčák J, Molčányiová A. Prejavy kompartment syndrómu. *ManaCon: Prešov* 2010. ISBN 978–80–89040–37–7.
41. Mubarak SJ, Hargens AR. Acute compartment syndromes. *Surg Clin North Am* 1983; 63(3): 539–565.
42. Mydlík M, Derzsiová K, Bohuš B. Zmeny vo funkčnom renálnom náleze po maratónskom behu, po 100-kilometrovom behu a po 24-hodinovom dlhotrvajúcom behu. *Vnitr Lek* 2009; 55(Suppl1): S103-S107.
43. Oestern HJ. Kompartiment syndrom. Definition, Ätiologie, Pathophysiology. *Unfallchirurg* 1991; 94(5): 210–215.
44. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care* 2003; 7(1): 23–38.
45. Poels PJE, Gabreels FJM. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95: 175–192.
46. Prendergast BD, George CF. Drug induced rhabdomyolysis – mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993; 69(811): 333–336.
47. Radovanović MR, Milovanović DR, Ignjatović-Ristić D et al. Heroin addict with gangrene of the extremities, rhabdomyolysis and severe hyperkalemia. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(10): 908–912.
48. Rubin B, Liauw S, Tittley J et al. Prolonged adenine nucleotide resynthesis and reperfusion injury in post-ischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 1992; 262 (5 Pt 2): H1538-H1547.
49. Russell T. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2005; 32(4): 409–417.
50. Russell TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2000; 27(6): 576–577.
51. Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1998; 186(6): 693–716.
52. Steinau HU. Major Limb Replantation and Postischemia Syndrome. Investigation of Acute Ischemia-induced Myopathy and Reperfusion Injury. New York: Springer Verlag 1988: 9–22, 23, 26, 33. ISBN 978–3–662–02482–9.
53. Sugino K, Dohi K, Yamada K et al. The role of lipid peroxidation in endotoxin-induced hepatic damage and protective effects of antioxidants. *Surgery* 1987; 101(6): 746–752.
54. Tan W, Herzlich BC, Funaro et al. Rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure associated with classic heat stroke. *South Med J* 1995; 88(10): 1065–1068.
55. Vanholder R, Sever M, Ereke E et al. Acute renal failure related to the crush syndrome: towards an era of seismo-nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10): 1517–1521.
56. Vanholder R, Sever M, Ereke E et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1553–1561.
57. Visweswaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999; 15(2): 415–428.
58. Walter LA, Catenacci MH. Rhabdomyolysis. *Hospital physician* 2008; 44(1): 25–31.
59. Ward M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148(7): 1553–1557.
60. Wrogemann K, Pena SD. Mitochondrial calcium overload: A general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1976; (7961): 672–674.
61. Zager RA. Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 1996; 49(3): 741–751.
62. Závada J. Syndrom multiorgánové dysfunkcie. Praha: Grada Publishing 2001. ISBN 80–7169–781–8.
63. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl 5): S294-S301.

MUDr. Angela Molčányiová, Ph.D.

✉ molcanyia@unlp.sk

Labmed, a.s., Košice, Slovenská republika

www.unlp.sk

doc. MUDr. Theodor Molčányi, CSc

✉ molcanyit@unlp.sk

KÚCH UNLP Košice, Slovenská republika

Doručeno do redakcie dne 19. 9. 2013

Přijato po recenzii dne 12. 12. 2013