

Patofyziologie respiračního systému

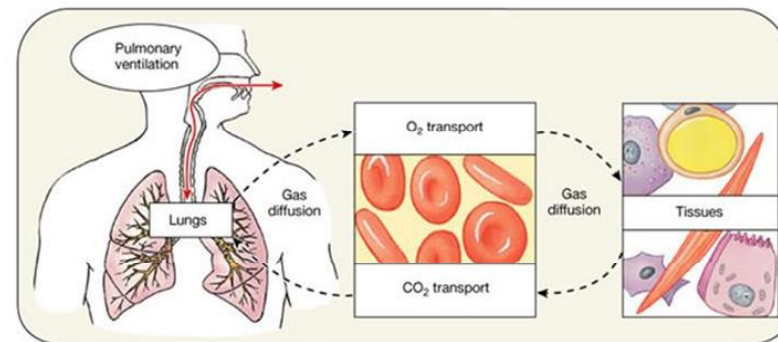
II - etiopatogeneze nemocí

Respirační insuficience
 Klasifikace respiračních poruch
 - poruchy ventilace
 - poruchy difuze
 - poruchy perfuze
 Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
 Astma bronchiální



Respirace a výměna plynů v plicích

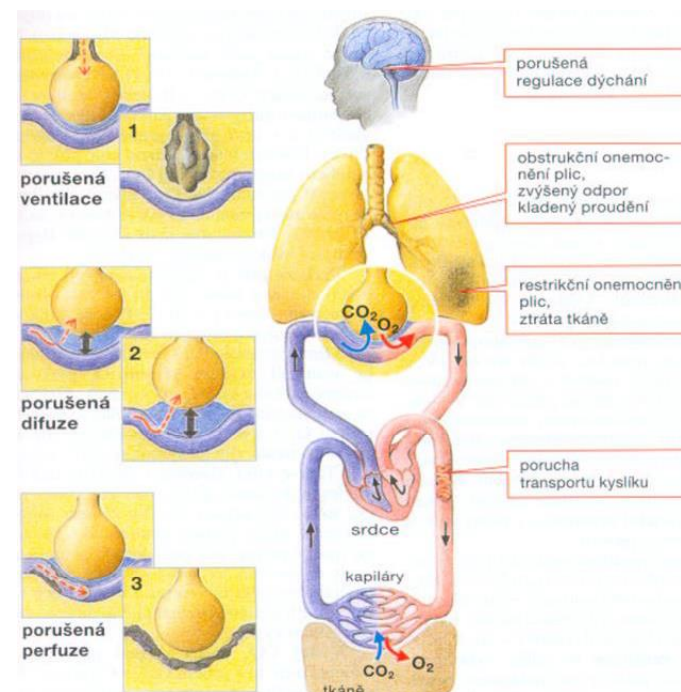
- **ventilace** = mechanický proces
 - dýchání v užším slova smyslu
- **difuze** = chemický proces
 - přes alveolo-kapilární membránu na základě tlakových gradientů
- **perfuze** = záležitost krevního oběhu
 - regulace cirkulace krve v malém oběhu



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Klasifikace poruch respirace

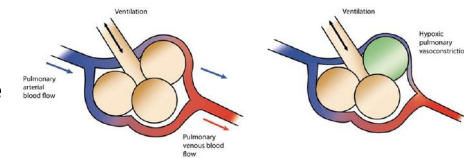
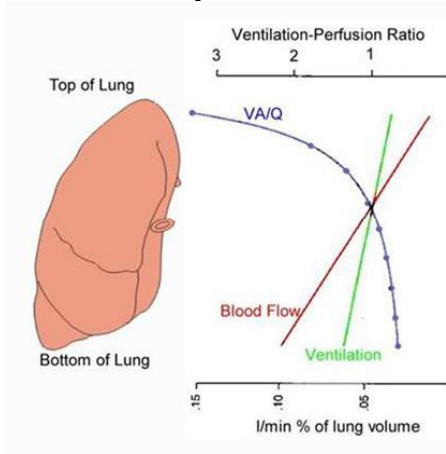
- (1) **Poruchy ventilace**: lokální nebo celk. hypoventilace
 - prostá hypoventilace (zpravidla mimoplicní příčina) ($\downarrow V_A/Q$ poměru) $V'_A = (V_T - V_D) \times f$
 - CNS (intoxikace s útlumem resp. centra, úraz hlavy...)
 - obrna respir. svalů, myasthenia gravis
 - obstrukce horních dýchacích cest
 - obstrukční nemoci = zúžení dýchacích cest ($\downarrow V_A/Q$ poměru, spirometrie **norm. FVC**, $\downarrow FEV1$)
 - lokalizovaná obstrukce
 - » bronchiální obstrukce (cizí těleso, nádor, zánět, uzliny..)
 - » atelektáza
 - generalizovaná obstrukce
 - » reverzibilní (astma bronchiální)
 - » ireverzibilní (CHOPN, cystická fibróza)
 - restriční nemoci = redukce funkčního parenchymu plic nebo omezení dýchacích pohybů (spirometrie $\downarrow FVC$, **norm. FEV1**)
 - parenchymové (sarkoidóza, idip. plicní fibróza, pneumokoniózy, bronchopneumonie)
 - extraparenchymové (deformity hrudní stěny, páteře)
- kombinované
- (2) **Poruchy difuze**: ztlustění alveolokapilární membrány
 - plicní fibróza
 - pneumokoniózy
 - silikóza, azbestóza,...
 - bronchopneumonie
- (3) **Poruchy perfuze (Q)**: $\uparrow V_A/Q$ poměru (plicní zkrat)
 - plicní embolie
 - hypotenze



Tato klasifikace je schematická, v reálné patofyziologické situaci jsou poruchy přitomny většinou v kombinaci s různým podílem konkrétních příčin

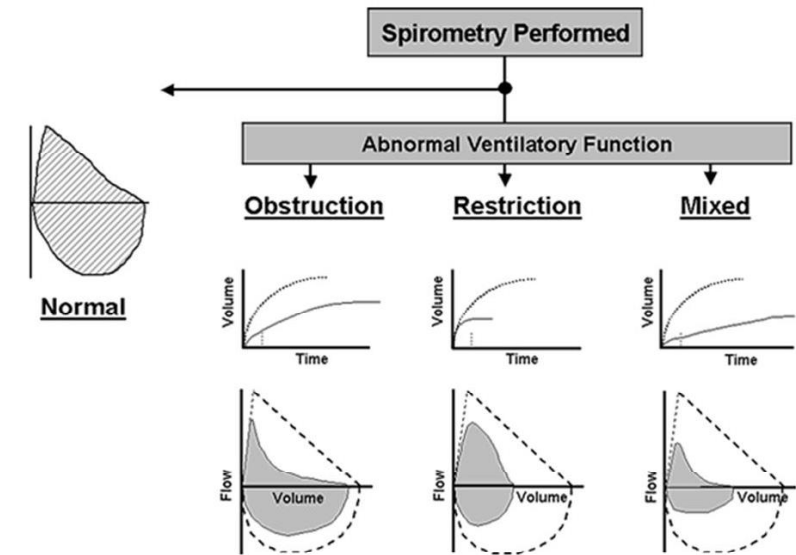
Ventilace a perfúze plic

- vztah mezi ventilací a perfúzí plic je variabilní
 - do jisté míry i u zdravých lidí
 - rozdíly mezi apexem a bází plic
 - apex: ventilace alveolů s redukovanou perfúzí (tzv. fyziologický mrtvý prostor, $V_A/Q = 3.3$)
 - báze: perfúze alveolů s redukovanou ventilací (fyziologický zkrat, $V_A/Q = 0.7$)
- ventilace-perfúzní (V_A/Q) nepoměr se významně zvyšuje u některých plicních nemocí a zodpovídá za jejich projevy
 - $\uparrow V_A/Q$ poměru (tj. \uparrow mrtvého prostoru)
 - např. plicní embolie
 - $\downarrow V_A/Q$ poměru (tj. \uparrow plicního zkratu)
 - obstrukční nemoci plic
 - kolaps plic
- optimalizace $\downarrow V_A/Q$ - vazokonstrikční reflex
 - cévy okolo méně ventilované části plic se kontrahují
 - ale!!! viz důsledky obstr. nemocí



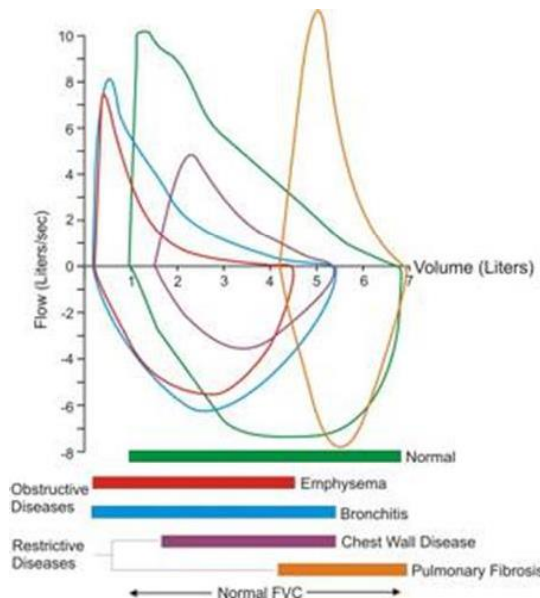
5

Spirometrie u ventilačních poruch



6

Křivky objem-tok u různých plicních onemocnění



7

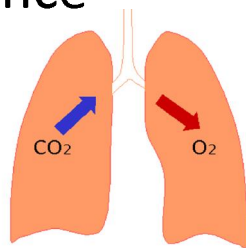


RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

8

Respirační insuficience

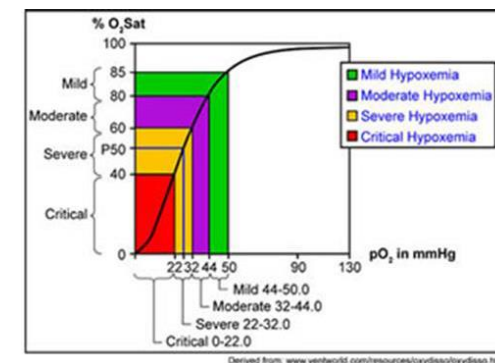
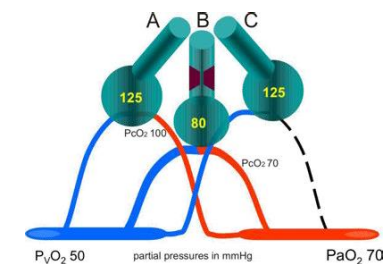
- prakticky všechny druhy respiračních poruch mohou vyústit do RI
 - tíže nemocí se hodnotí podle jejich efektu na výměnu plynů
- cílem respirace je dosažení optimálních hodnot krevních plynů jejich výměnou s okolím, proto jsou hl. kritérii resp. insuficience hodnoty kr. plynů
 - \downarrow paO_2 (hypoxémie) je konstantní součástí
 - a tím pádem rovněž pokles saturace hemoglobinu
 - pulzní oxymetrie!
 - \uparrow $paCO_2$ (hyperkapnie) jen někdy, často normo- či dokonce hypokapnie
- klasifikace resp. insuficience
 - I. typ neboli parciální neboli hypoxemická ($\downarrow paO_2 < 10$ kPa a normo či $\downarrow paCO_2$)
 - selhání oxygenace
 - II. typ neboli globální neboli ventilační ($\downarrow paO_2 < 8$ kPa a $\uparrow paCO_2 > 6$ kPa)
 - selhání mechanické ventilace
 - kompensovaná – normální hodnota pH krve (vzestup bikarbonátů)
 - dekompenzovaná – pokles pH krve pod 7,36 (respirační acidóza)



9

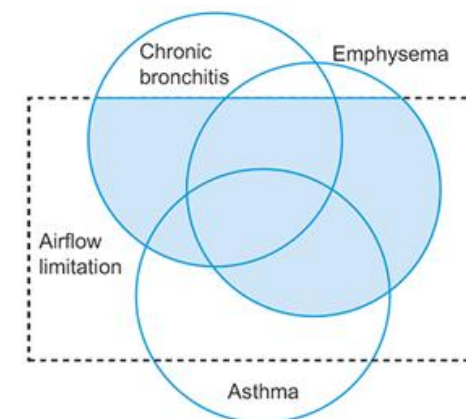
Proč se O_2 a CO_2 chová odlišně

- naprostá většina plicních patologií s různým VA/Q (ne)poměrem způsobuje hypoxémii
- zda bude přítomna i hyperkapnie ovlivňuje
 - různá difuzibilita O_2 a CO_2
 - poruchy difuze zpravidla nevedou k hyperkapnii
 - rychlost ekvibrace O_2 a CO_2 v plicní kapiláře
 - zrychlení průtoku ovlivní O_2 více
 - různá forma transportu O_2 a CO_2 krví
 - hyperventilace sníží PCO_2 , ale vzhledem k tomu, že hemoglobin je 100% je saturován již při normální ventilaci, není další zvýšení účinné



Respirační insuficience

- mimoplicní důvody změny paO_2 (hypoxie) se zpravidla mezi RI neřadí
 - kardiovaskulární (zejm. srd. vady s pravolevým zkratem)
 - cirkulační hypoxie
- klasifikace RI
 - latentní RI: hodnoty krevních plynů v klidu jsou normální, zhoršují se při zátěži
 - manifestní RI: hodnoty krevních plynů jsou patologické již v klidu
- průběh:
 - akutní: náhlý vznik
 - aspirace cizího tělesa, pneumotorax, astmatický záchvat
 - chronická: pomalu progredující, projevy kompenzace
 - CHOPN, plicní fibrózy, cystická fibróza
 - chronická s akutním zhoršením: exacerpace CHOPN
- diagnostika respirační insuficience
 - vyšetření krevních plynů a acidobazické rovnováhy (Astrup)
 - arteriální krev (a. radialis, a. cubitalis, a. femoralis)
 - arterializovaná krev (ušní lalůček)
 - kapilární krev (bříška prstů) – nepřesné
 - parametry:
 - pH krve – norma 7,36-7,44
 - paO_2 – parciální arteriální tlak kyslíku
 - $paCO_2$ – parciální arteriální tlak oxidu uhličitého
 - HCO_3^- - bikarbonáty (norma 22,0-26,0 mmol/l)
 - BE – výchylka bazí (přebytek nebo nedostatek)
 - $SatO_2$ – nasycení hemoglobinu kyslíkem (norma > 90%)

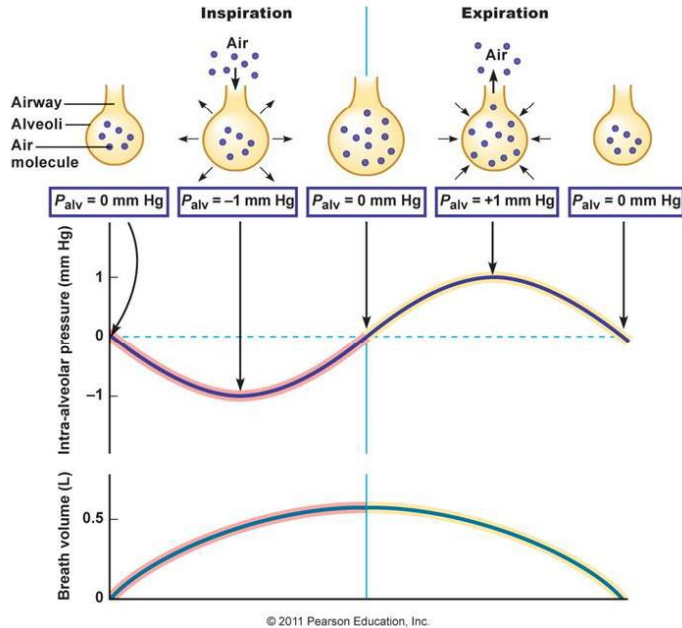


NEJČASTĚJŠÍ OBSTRUKČNÍ NEMOCI

11

12

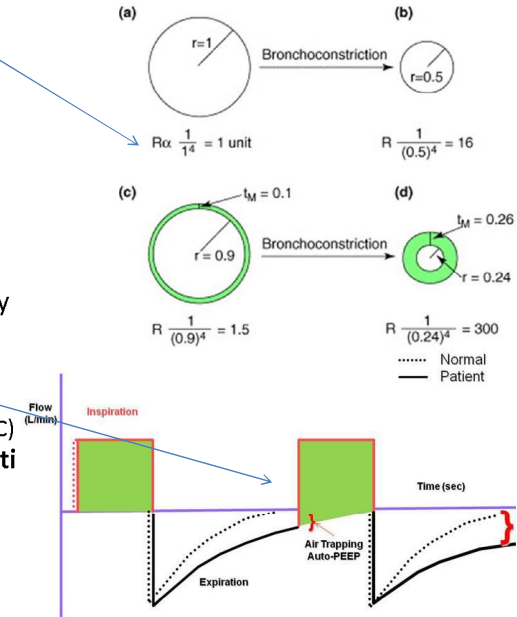
Dýchání = překonávání tlaků a odporů



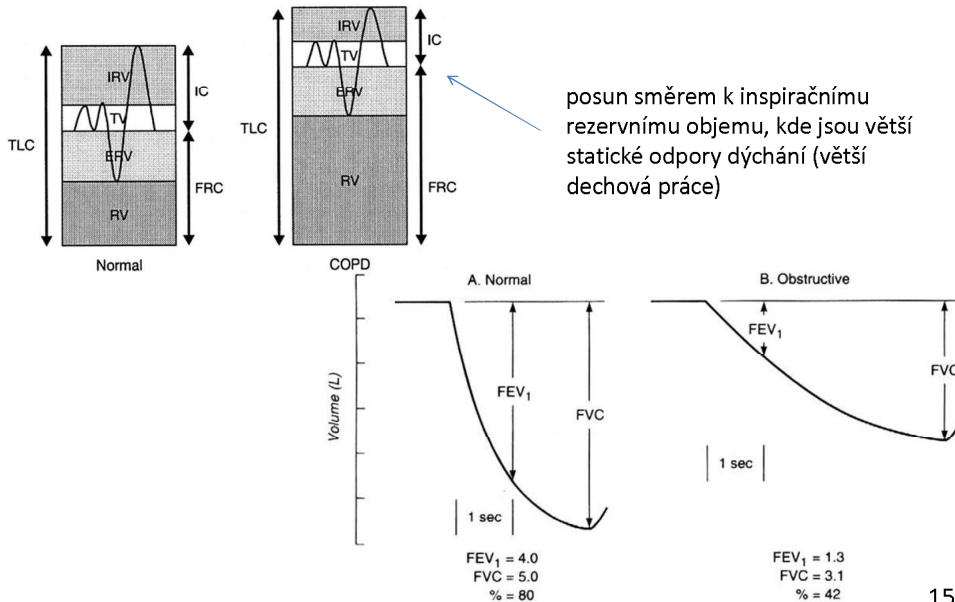
13

Ventilační poruchy v důsledku bronchiální obstrukce - základní patofyziologická charakteristika

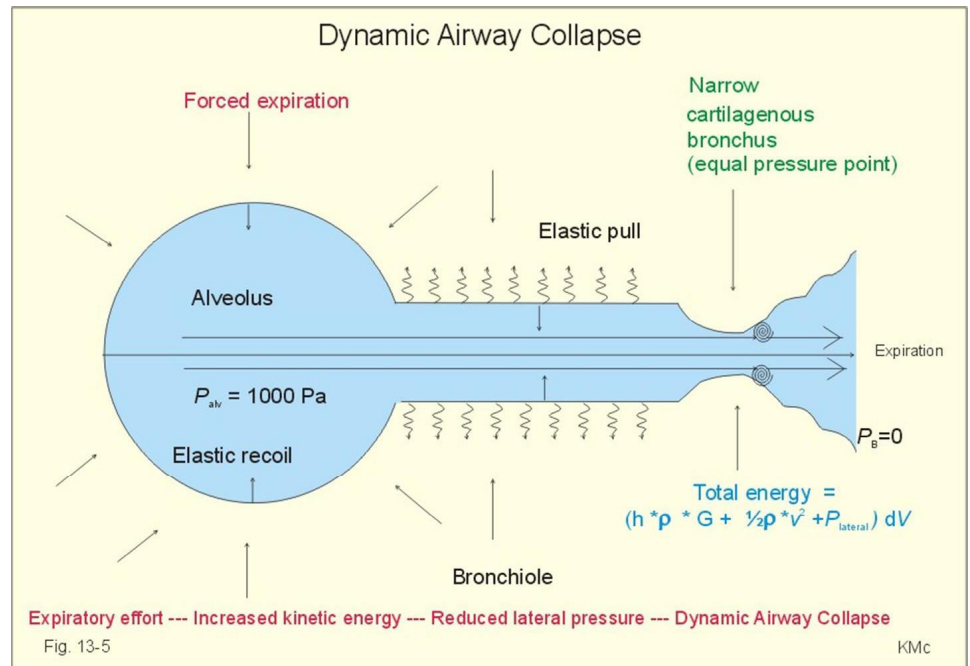
- obstrukce v dýchacích cestách masivně zvyšuje jejich rezistenci (dynamický odpor)
 - Poiseuilleův zákon $R = \frac{8nl}{\pi r^4}$
- vzhledem k tomu, že inspirium je aktivní (svaly a negativní alv. a transtorakální tlak odpor překonají), ale expirium pasivní děj, je tedy **ztížen výdech**
 - nutno zapojit pomocné exp. svaly
- zapojení výdechových svalů vede
 - k dynamické kompresi, air trapping a **hyperinflaci plic**
 - \uparrow residuální objemy (FRC, RV, TLC)
 - \uparrow dechové práce a tím k **dušnosti**
- \downarrow dynamických ventilačních parametrů (spirometrie)
 - potřeba více času k vydechnutí FVC (\downarrow FEV1)



Ventilační poruchy v důsledku bronchiální obstrukce - základní patofyziologická charakteristika

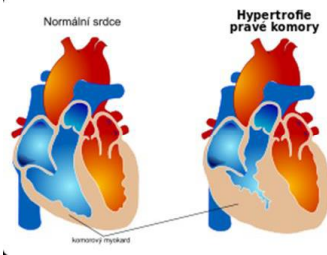
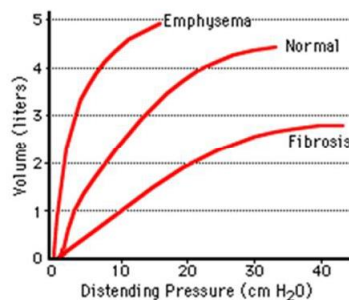


15



Ventilační poruchy v důsledku bronchiální obstrukce - základní patofyziologická charakteristika

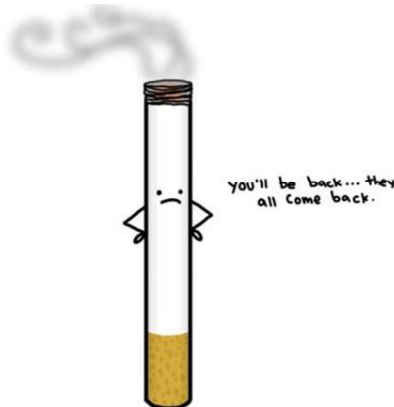
- $\downarrow V_A$ ale **variabilní ventilačně perfuzní nerovnováha**
 - při převaze bronchitidy a obstrukce spíše „zkrat“ ($\downarrow V_A/Q$)
 - při převaze emfyzému spíše „mrtvý prostor“ ($\uparrow V_A/Q$)
- příp. zánik interalveolárních sept (emfyzém)
 - porucha difúze, zejm. pro kyslík
- obojí má za následek **resp. insuficienci**
 - hypoxemie v každém případě v důsledku snížení V_A a ztráty difúzní plochy
 - event. hyperkapnie a respirační acidóza v důsledku $\downarrow V_A$ a narůstajícího zkratu a dechové práce (produkce CO_2)
- **hypoxická vazokonstrikce** v plicním řečišti (a destrukce sept a kapilár při emfyzému) vede k jeho remodelaci
 - sekundární **plicní hypertenze**
 - a event. cor pulmonale (izolovaná hypertrofie pravé komory)



.17

CHOPN

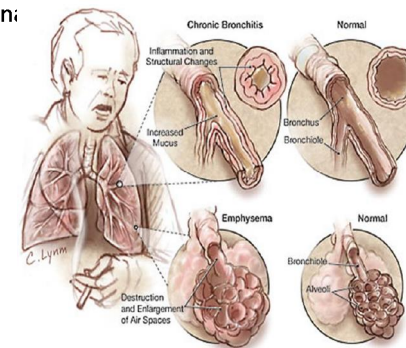
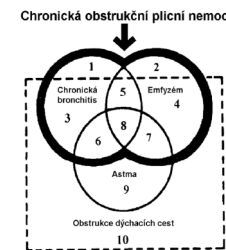
- CHOPN je jednou z nejčastějších chronických nemocí a zároveň jednou z nejčastějších příčin mortality v celosvětovém měřítku
 - 4. místo v pořadí nejčastějších příčin úmrtí v zemích s vysokou prevalencí kouření
 - po IM, nádorech a CMP
- **85-90% nemocných CHOPN jsou kuřáci**



19

Chronická obstrukční plicní popř. bronchoplumonální nemoc (CHOPN nebo CHOBNP)

- CHOPN není pouze plicní choroba, nýbrž systémově se projevující syndrom
 - CHOPN má **plicní a systémovou komponentu**
- definice plicní komponenty CHOPN:
 - **trvalá bronchiální obstrukce**, který není plně reverzibilní, obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice a plyny
 - bronchiální obstrukce u CHOPN je způsoben: **individuálně rozdílnou kombinací**
 - **chronické bronchitidy** (s excesivní produkcí respiračního sekretu)
 - **plicního emfyzému** (tj. destrukce plicního parenchymu)
 - obstrukční bronchiolitidy (s obstrukcí malých dýchacích cest)
- systémová komponenta zahrnuje
 - **změny plicní vaskulatury**
 - **hypoxickou hypoxii**



Chronická bronchitis ($\varnothing > 2\text{mm}$) a bronchiolititis ($\varnothing < 2\text{mm}$)

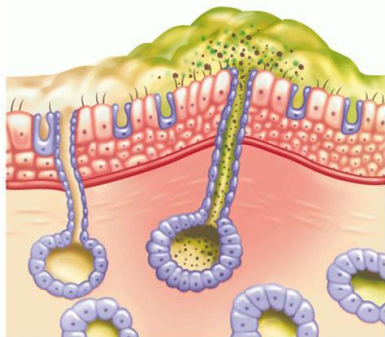
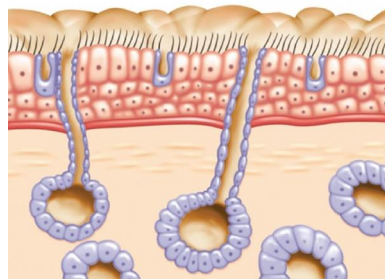
- symptomatická definice
 - produktivní kašel s expektorací sputa po většinu dnů během tří a více měsíců v roce, a to za podmínky, že se tento stav opakuje nejméně dva následující roky a není vysvětlitelný jinou příčinou
- avšak pacienti typicky dlouho trpí pouze **chronickou bronchitidou** bez obstrukce a teprve po delší době u nich vznikne **bronchiální obstrukce** (tj. CHOPN)
 - anamnéza dlouhotrvajícího produktivního kašle velmi často předchází vzniku a rozvoji CHOPN, existují také nemocní s prokázanou CHOPN, u kterých nemusejí být klinické projevy chronické bronchitidy vůbec vyjádřeny
 - mnoho chronických bronchitid se však do žádného stupně CHOPN nikdy nerozvine
- přítomnost **chronické bronchiolitidy** je obligátním projevem CHOPN dominantně zodpovědným (spolu s plicním emfyzémem) za obstrukci
 - chronický perzistující zánět drobných průdušinek (průměru $\leq 2\text{ mm}$)
 - poměr mezi chronickou bronchiolitidou a plicním emfyzémem je zcela individuální



Chronická bronchitida

- pat.-anat. projev:
 - hyperplazie hlenových žlázek a pohárkových bb. ve velkých i malých dýchacích cestách
 - hyperemie a edém stěny bronchů
 - metaplasie cylindrického epitelu na dlaždicový
 - fibróza a hypertrofie svaloviny větších bronchů
- funkční důsledek: porucha mukociliárního eskalátoru a perzistující infekce
 - zánětová infiltrace
 - zejm. makrofágy a lymfocyty ve velkých dých. cestách
 - neutrofilů a eosinofilů v malých
- klinický důsledek: produkce sputa po většinu dní přinejmenším 3 měsíce v roce alespoň ve dvou po sobě jdoucích letech

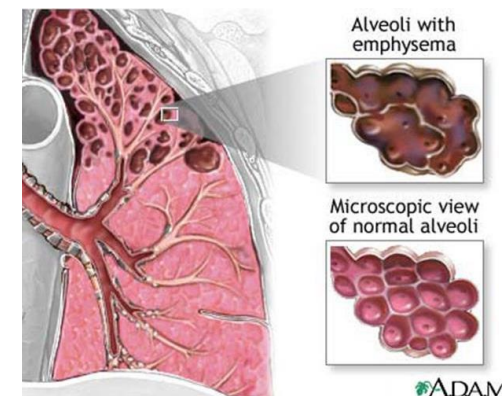
normální



21

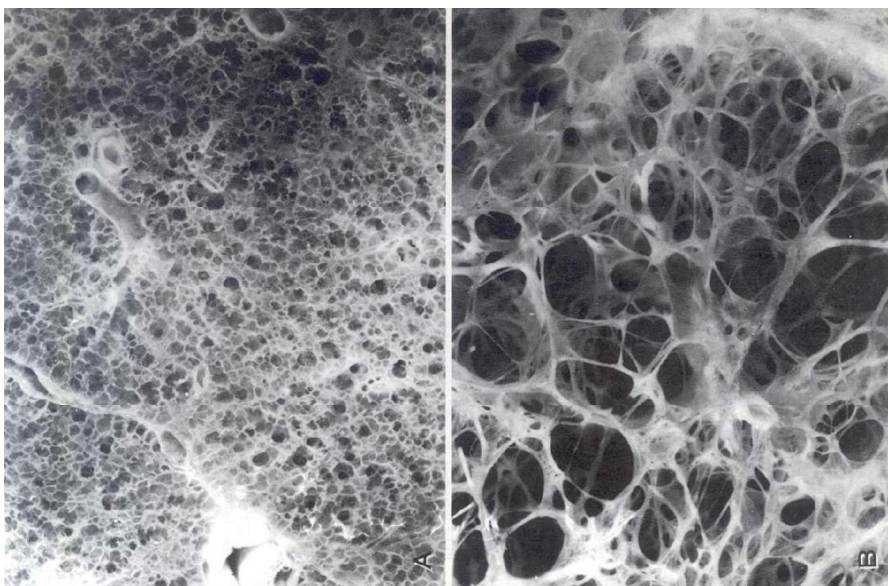
Plicní emfyzém („rozedma plic“)

- destrukce plicního parenchymu (alveolárních, duktálních a sakulárních struktur) tkáň distálně od terminálního bronchiolu bez přítomnosti výraznější fibrózy
 - patologický, nikoliv klinický pojem
 - radiologický korelát při ztrátě více než 40% tkáně:
 - zsvětlení plic
 - rozšíření postižené tkáně (vzduch)
- funkční důsledek:
 - ztráta elastických vlastností plic a kolaps malých dýchacích cest během expirace
 - proto obstrukční nemoc
 - zadržování vzduchu, nárůst reziduálního objemu (hyperinflace)
- destrukcí sept a kapilár vzrůstá mrtvý prostor a klesá difuzní kapacita plic, tj. dochází k nerovnováze mezi ventilací a perfúzí ($\uparrow VA/Q$)



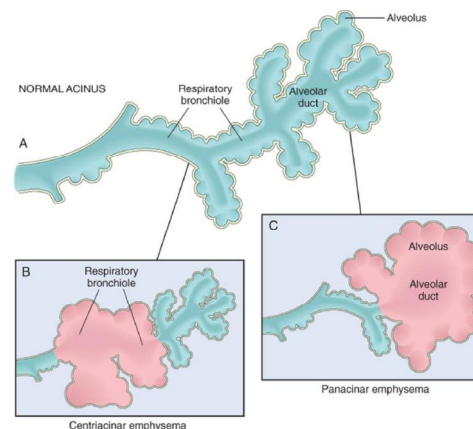
22

Zdravá (vlevo) vs. emfyzematózní plíce (vpravo)



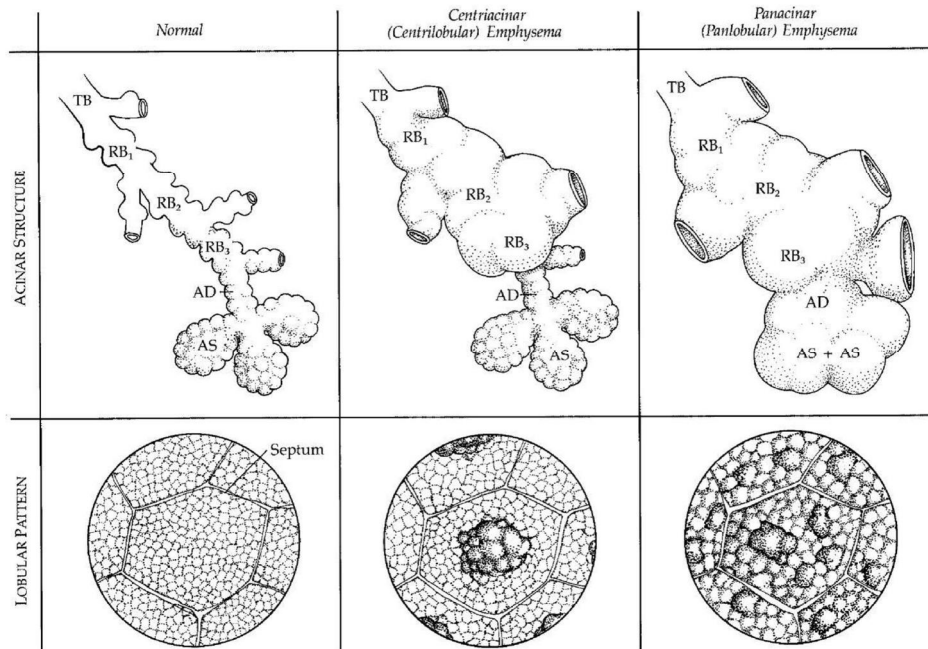
23

Emfyzém – typy u CHOPN

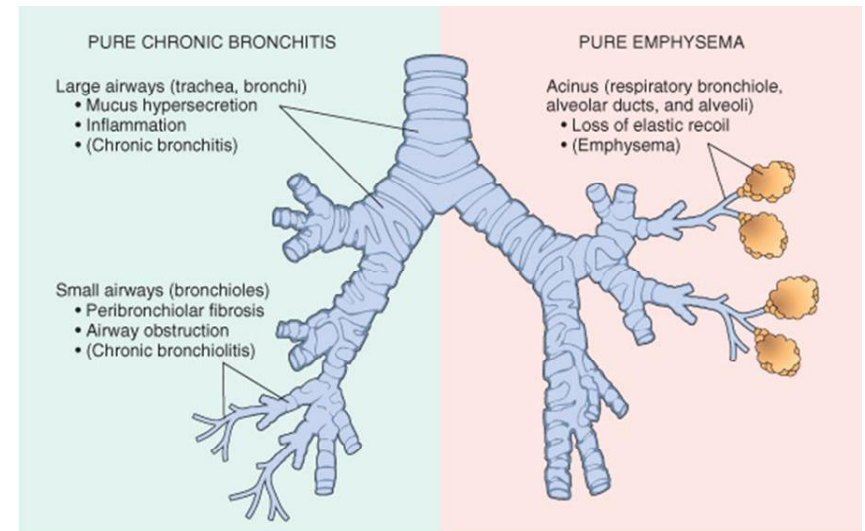


- centroacinární (centrilobulární)
 - dístenze a poškození plicní tkáňe kolem respiračních bronchiolů, distální alveolární dukty a alveoly obvykle nepoškozeny
 - nejčastější typ emfyzému u kuřáků a CHOPN
- panacinarární
 - dístenze a destrukce postihuje celý acinus, plíce se v nejhorším případě stanou bulózní
 - příčinou často deficit α -1-antitrypsinu, u CHOPN méně častý

24



Variabilní průnik u CHOPN



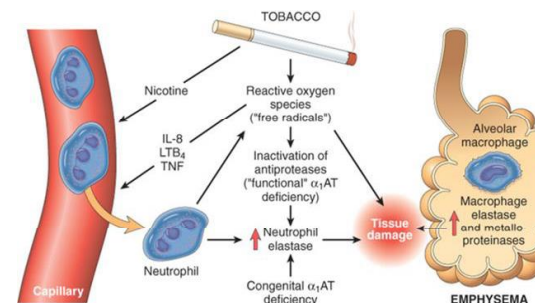
© Elsevier Ltd. Kumar et al: Basic Pathology 7E www.studentconsult.com

Etiologie CHOPN - multifaktoriální

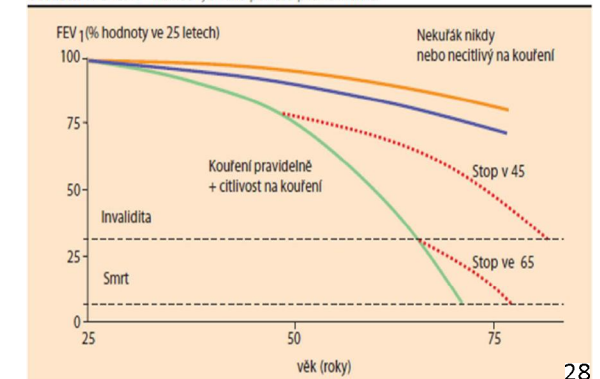
- **kouření**
 - inaktivuje α -1-antitrypsin
 - zvyšuje počet neutrofilních granulocytů v dýchacích cestách
 - zdroje elastázy a proteázy, které podporují rozvoj emfyzému
 - vede k tkáňovému poškození (kyslíkové a dusíkové radikály) a jejich odklizení makrofágy (zdroj matrixových metaloproteináz)
 - podporuje rozvoj hypertrofie slizničních žlázek a tedy CHB
 - zhoršuje účinek surfaktantu
- hyperreaktivita dýchacích cest
- genetika (= variabilní důsledky u dvou osob se stejnou „cigaretovou“ zátěží)
 - deficit α 1-antitrypsinu
 - α 1-antitrypsin inhibuje neutrofilovou elastázu, která je schopna destruovat plicní tkáň.
 - prokázáno cca 75 alel v genu pro α 1-antitrypsin
 - další geny
 - prozánětlivé cytokiny, růstové faktory, rovnováha proteázy/antiproteázy, antioxidační obrana aj.
- expozice dalším respiračním škodlivinám (prach, kouř, profesní expozice, dopravní zplodiny, spalování biomasy aj.)
 - nejvíce rizikovou komponentou jsou drobné částice $\leq 2,5 \mu\text{m}$
- recidivující infekce dolních dýchacích cest a plic



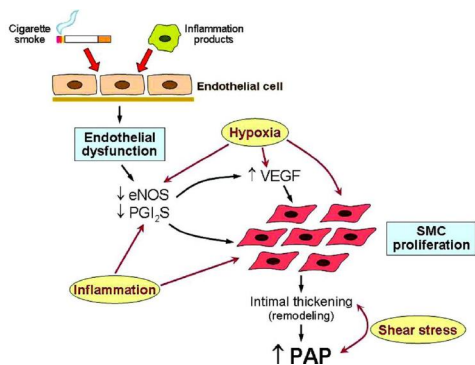
Efekt kouření



Obrázek 1. CHOPN – nemoc rychlého poklesu plicních funkcí



Plicní cévy u CHOPN

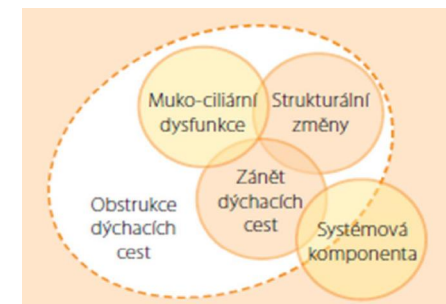


- remodelace (tj. ztlustění stěny, zúžení lumen a zvýšení rezistence) plicních cév je při CHOPN přítomna již časné v průběhu choroby
 - endotelová dysfunkce
 - zejm. v důsl. oxidačního stresu
 - hyperplazie intimy
 - buňky (zánětový infiltrát a hl. sval. bb.) a ECM
 - hypertrofie medie
- postupně k remodelaci přispívá i hypoxie u CHOPN a ztráta části kapilár při emfyzému
 - vazokonstrikce
 - časem prekapilární forma sek. plicní hypertenze
- cor pulmonale

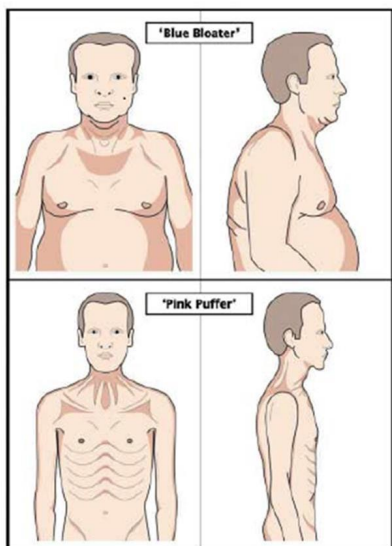
29

Patofyziologie CHOPN

- hlavním projevem CHOPN je pokles schopnosti úplně a rychle vydechnout v důsledku
 - generalizovaného poklesu pružnosti (elasticity) plic
 - zvýšení odporu v (malých i velkých) dýchacích cestách
- v důsledku těchto změn zodpovědných za obstrukci a zvýšeného úsilí nemocného během výdechu některé oblasti periferních dýchacích cest kolabují
 - plíce jsou tak na konci výdechu ještě naplněny určitým množstvím vzduchu „uvězněného“ ve sklípcích kvůli kolabovaným průdušinkám (tzv. **plicní hyperinflace**)
 - hrudník mění svůj tvar (z oploštělého válce se stává „soudek“) a zmenšuje schopnost zvýšit rozsah dechových pohybů
- ventilačně perfuzní nerovnováha (viz dále), rozvíjí se hypoxémie
 - svalová únava, povšechná slabost, spolupodílí se na vzniku **dušnosti**
 - hypoxie a malnutrice vede k úbytku svalů (↓ free fat mass, FFM)
 - vede ke zvýšení tlaku v plicních cévách (sekundární **plicní hypertenzi**)
 - ten zvyšuje afterload pro pravé srdce a vede k jeho remodelaci (**cor pulmonale**)
- později popřípadě i k hyperkapnii s respirační acidózou



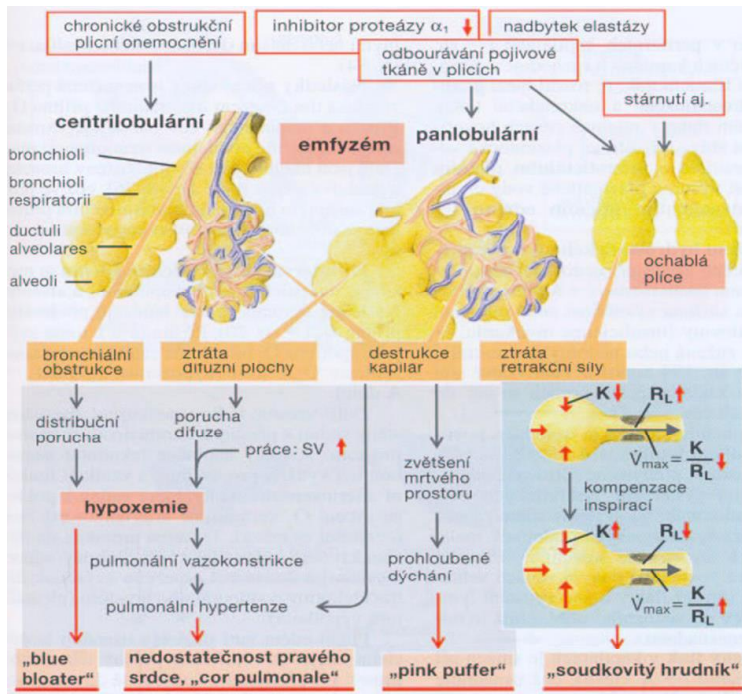
Klinická heterogenita CHOPN



- A – pink puffer („růžoví odfukovači“) - převaha emfyzému
 - destrukcí sept vyniká „mrtvý prostor“, ale vzhledem k současné destrukci kapilár je výsledný $\uparrow V_A/Q$ menší a lépe se kompenzuje hyperventilací
 - závažná dušnost ale PaO₂ a PaCO₂ v krvi blízko normálním hodnotám
- B – blue bloater („modří odulci“) - převaha bronchitidy
 - závažný „zkrat“ (↓ V_A/Q) vedoucí k hypoxémii a hyperkapnii
 - při takovém V_A/Q nepoměru se nedá upravit hyperventilací a navíc dochází časem k adaptaci na hyperkapnii, takže tolik nehyperventilují (malá dušnost)
 - cyanóza při hypoxémii a sek. polycytemii
 - významně se uplatňuje hypoxická vazokonstrikce a vzniká plicní hypertenze a pravost. srdeční selhání (otoky rovněž přispívají k „odulému“ fenotypu)

31

	A. Převážně emfyzém („pink-puffer“)	B. Převážně bronchitida („blue-bloater“)
Klinický obraz	<ul style="list-style-type: none"> • vyšší věk (nad 60 let) • astenický habitus • úbytek hmotnosti • růžový – supějící • klidová dušnost • hrudník úzký, dlouhý 	<ul style="list-style-type: none"> • nižší věk (pod 40 let) • pyknický habitus • obezita • cyanotický – kašalující • kašel s hnisavou expektorací • hrudník široký
p _a O ₂	• normální (proto „pink“), později nízké	• nízké (proto „blue“)
p _a CO ₂	• normální, později vyšší	• normální, později vyšší
Plicní hypertenze	• zpočátku nepřítomna, později způsobena destrukcí kapilár	• přítomna dříve – je způsobena vazokonstrikcí a později přestavbou prekapilár a destrukcí kapilár
Cor pulmonale	• vzniká později	• přítomno, rovněž perif. edémy (proto „bloaters“)
Dušnost	• velká (větší dechová práce, proto „puffers“)	• až později
RTG	• zvýšená transparence, nízko uložená bránice, srdce úzké, svisle uložené	• zmnožená kresba, bránice v normě, srdce normální velikosti
Funkce	• objemy plic zvětšené, celková kapacita a reziduální objem zvětšeny	• objemy malé, celková kapacita a reziduální objem zmenšeny



Časová dynamika CHOPN

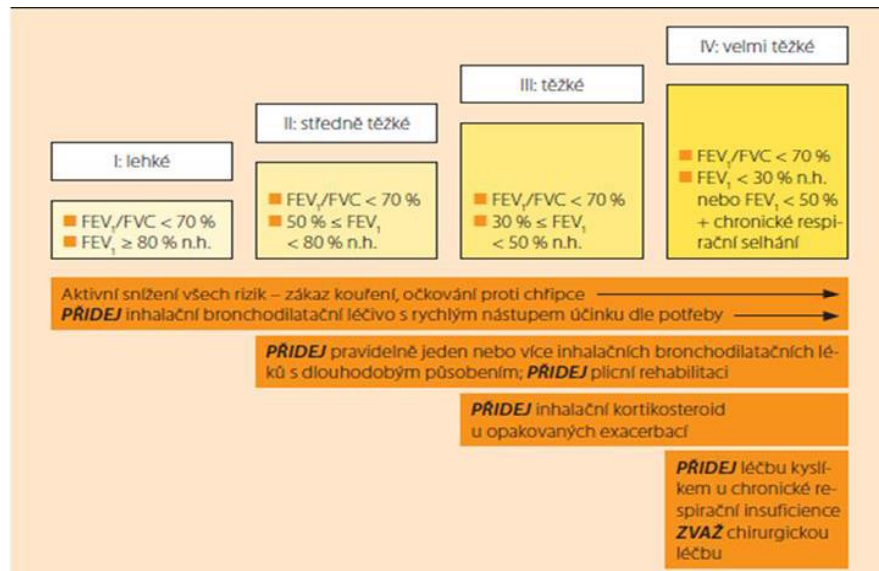


- klinické problémy nejprve **během výraznější zátěže** (tolerance námahy se však postupně snižuje)
- po letech trvání choroby mají nemocní obtíže při zcela minimální námaze (chůzi na WC, přípravě pokrmu, oblékání)
- nakonec i v klidu
- stadia CHOPN (1 – 4) jsou určována podle výsledků **spirometrického vyšetření** provedeného **po aplikaci bronchodilatační medikace**
 - zásadní je poměr mezi parametry FEV1 a FVC ($FEV_1/FVC < 0,70$)

Stádium I.	Lehké	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ n.h.
Stádium II.	Středně těžké	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ n.h.
Stádium III.	Těžké	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ n.h.
Stádium IV.	Velmi těžké	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ n.h., nebo $FEV_1 < 50\%$ n.h. + chronické respirační selhání

34

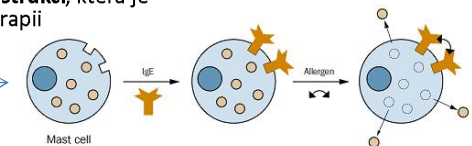
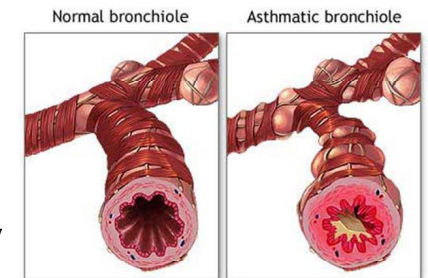
CHOPN stadia léčba



35

Astma bronchiale

- prevalence
 - 5-10% u dětí
 - cca 5% u dospělých
- definice GINA 2006
 - **chronický zánět dýchacích cest**, v jehož etiopatogenezi hraje významnou roli řada buněk a jejich působků
 - žírné buňky, eozinofily a T-lymfocyty
 - zánět způsobuje **zvýšení průduškové reaktivity**
 - která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudníku a kašle, převážně v noci a časné nad ránem
 - tyto stavy jsou obvykle provázeny **záchvatovitou, rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí**, která je často **reverzibilní**, ať již spontánně či po terapii
- typy
 - alergické (extrinsic)
 - nealergické (intrinsic)



- alergické (extrinsic)
 - IgE-zprostředkovaná bronchokonstrikce
- nealergické (intrinsic)
 - IgE-nezprostředkovaná = bronchiální hyperreaktivita
 - porucha epitelu
 - zvýšená citlivost k bronchokonstrikčním podnětům

36

IgE-zprostředkované astma

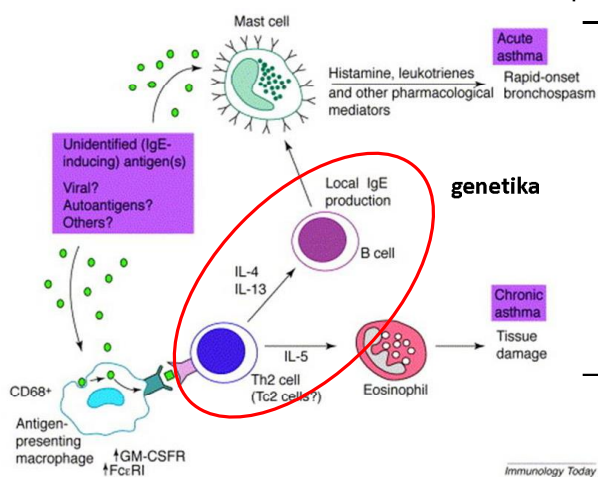
• podkladem je **atopie**

– genetická predispozice k alteraci imunitní reakce v imunopatologickou reakci 1. typu

- zvýšená tvorba IgE
- převaha aktivity CD4+Th2 buněk (cytokiny IL-4, 5, 6, 13)
- změněná prezentace Ag prostřednictvím APC
- odlišná reaktivita cílových buněk na mediátory (histamin)
- snížená supresorická aktivita T bb.
- vyšší množství mastocytů
- vyšší koncentrace FcεR1 na jejich povrchu

– protilátky IgE zaměřeny nejčastěji proti (aero)alergenům

- domácí (prach, roztoči)
- pyl
- infekční agens (bakterie, viry)
- jiné (i cirkulující)



37

Sensibilizace u atopika

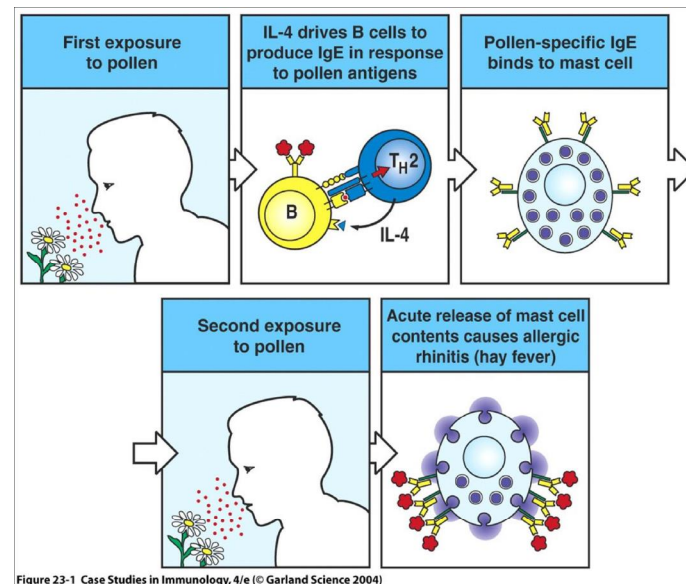
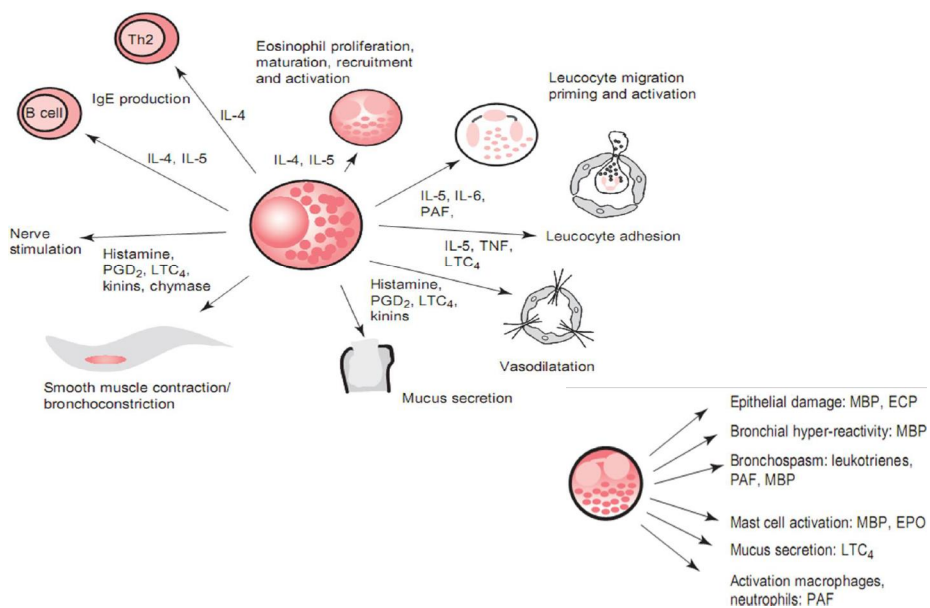


Figure 23-1 Case Studies in Immunology, 4/e (© Garland Science 2004)

38

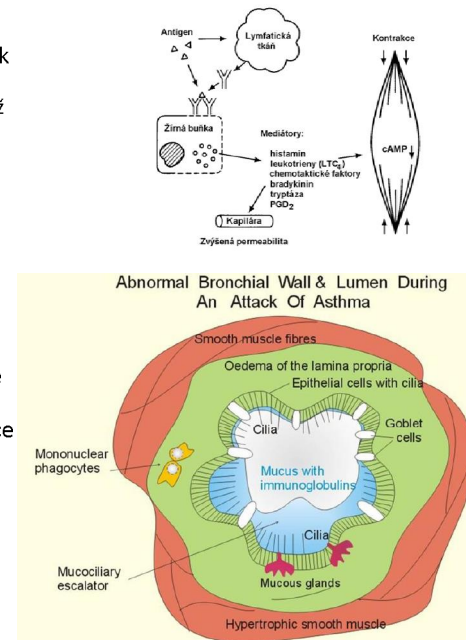
Mediátory žírných buněk a eozinofilů



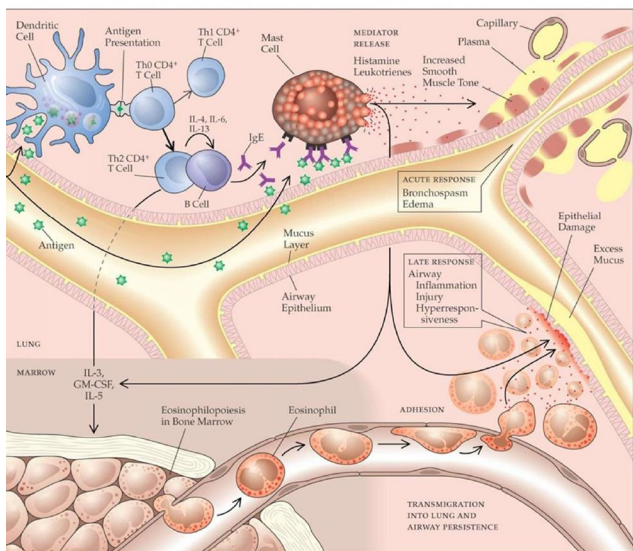
39

Patogeneze astmatu - akutní záchvat a chron. fáze

- **časná (bezprostřední odpověď)**
 - do 15-30 min, mediátory žírných buněk (zejm. **histamin**)
 - zodpovědné za okamžitou reakci a rovněž chemotaxi dalších buněk
 - zvýšená sekrece hlenu, otok sliznice
 - kontrakce hladkých svalů (bronchospasmus)
- **pozdní odpověď**
 - po 4-8 hod
 - mediátory neutrofilů, **eozinofilů**
 - **leukotrieny C, D a E**, bazický a kationický protein aj.
 - komplexy antigen-protilátka a aktivace komplementu
 - zánět (hyperemie, edém), hypersekrece hlenu, příp. destrukce epitelu
- **chronická fáze**
 - chronický zánět+ procesy reparační vedoucí strukturálním i funkčním změnám (**remodelace**) dýchacích cest
 - ireverzibilní přestavba dýchacích cest
 - zvýšení hyperreakivity (bludný kruh)



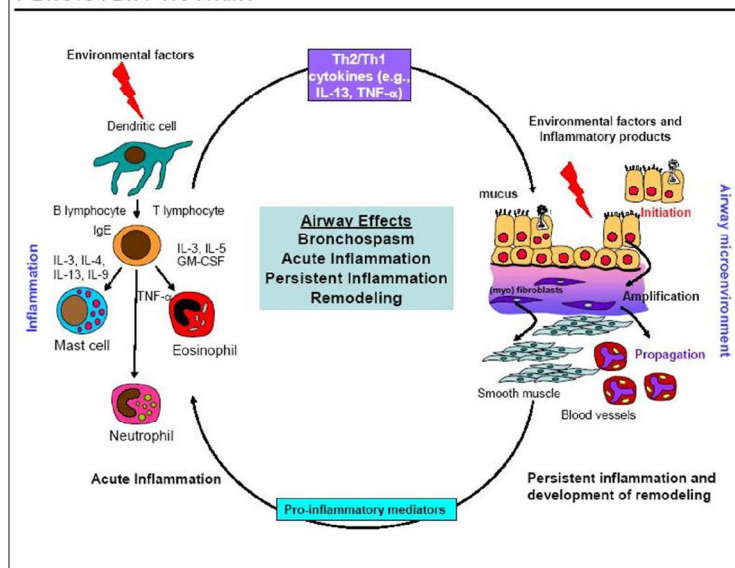
Patogeneze alergického astmatu



Inhaled antigen is processed by dendritic cells and presented to Th2 CD4+ T cells. B cells are stimulated to produce IgE, which binds to mast cells. Inhaled antigen binds to IgE, stimulating the mast cell to degranulate, which in turn leads to the release of mediators of the immediate response and the late response. Histamine and the leukotrienes produce bronchospasm and airway edema. Released chemotactic factors, along with factors from the Th2 CD4+ T cells, facilitate eosinophil traffic from the bone marrow to the airway walls. These late responses are proposed to lead to excessive mucus production, airway wall inflammation, injury, and hyperresponsiveness. (GM-CSF—granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ —interferon gamma; IL—interleukin)

41

FIGURE 2-2. FACTORS LIMITING AIRFLOW IN ACUTE AND PERSISTENT ASTHMA



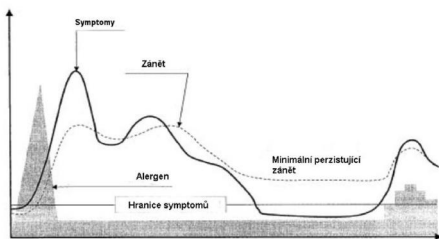
Key: GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IgE, immunoglobulin E; IL-3, interleukin 3 (and similar); TNF- α , tumor necrosis factor-alpha

Source: Adapted and reprinted from The Lancet, 368, Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults, 780-93. Copyright (2006), with permission from Elsevier.

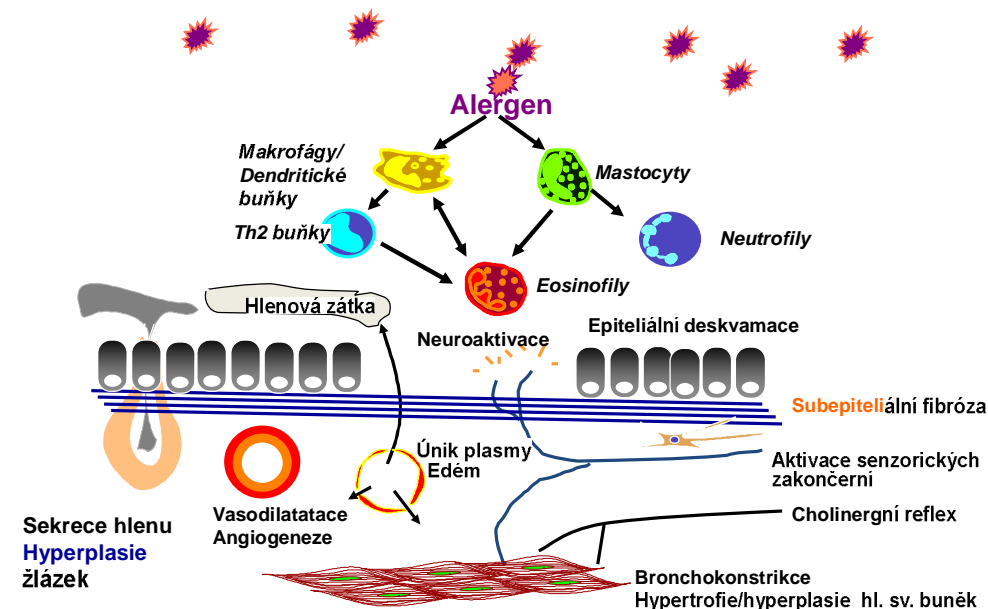
Remodelace dýchacích cest u astmatu

- epitel
 - omezení funkce řasinek, odlupování epitelu, obnažení hlubších struktur a nerv. zakončení
 - hypertrofie hlenových žlázek
 - zvýšení počtu pohárkových buněk
- bazální membrána
 - fibrotizace v subepiteliální vrstvě
 - kolagen
- svalovina
 - hypertrofie a hyperplazie hladkých sval. bb.

Koncepce minimálního perzistujícího zánětu

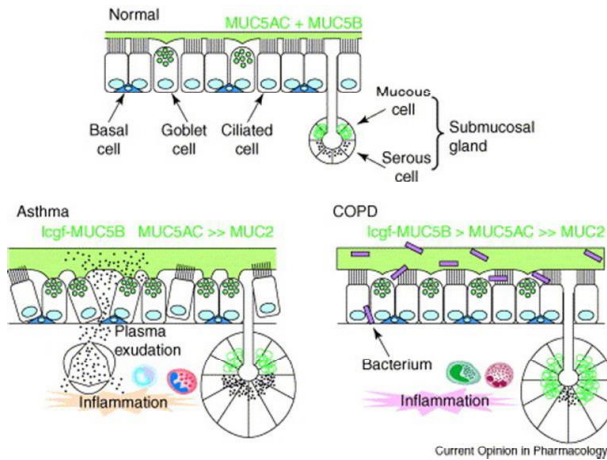


Patologicko-anatomický obraz alergického astmatu



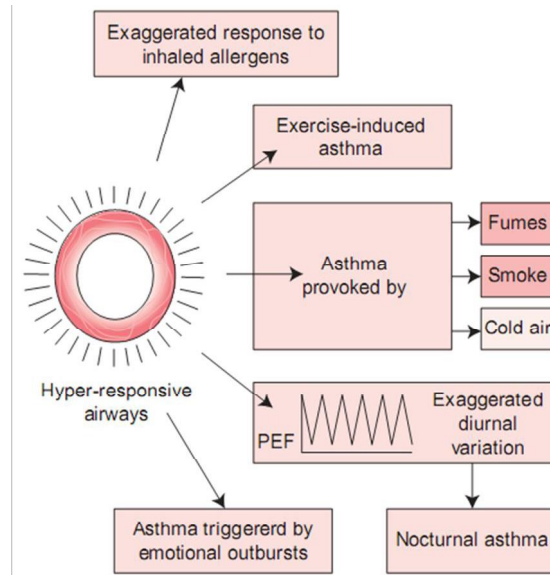
43

Barnes PJ



- In asthmatics, there is increased luminal mucus, a similar or increased ratio of mucin (MUC) 5B (low charge glycoform [Icgf]) to MUC5AC, small amounts of MUC2, epithelial 'fragility', marked goblet cell hyperplasia, submucosal gland hypertrophy (with normal mucous to serous cell ratio), 'tethering' of mucus to goblet cells, and plasma exudation. Airway inflammation involves T lymphocytes and eosinophils. In COPD, there is increased luminal mucus, an increased ratio of Icgf MUC5B to MUC5AC, small amounts of MUC2, goblet cell hyperplasia, submucosal gland hypertrophy (with an increased proportion of mucous to serous cells), and respiratory infection (possibly owing to reduced bacterial enzymatic 'shield' from reduced serous cell number). Pulmonary inflammation involves macrophages and neutrophils.

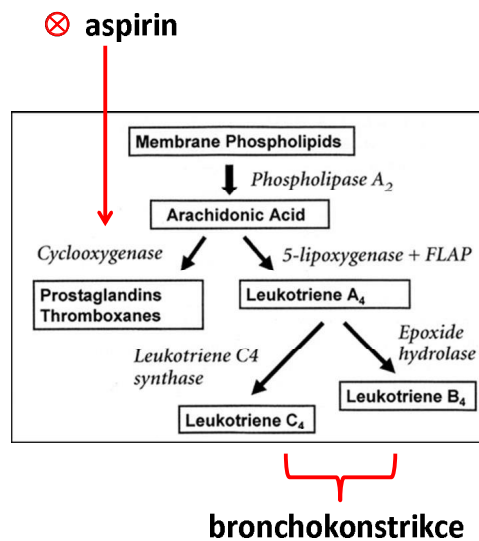
Hyperreaktivita dýchacích cest jako faktor propojující všechny typy astmatu



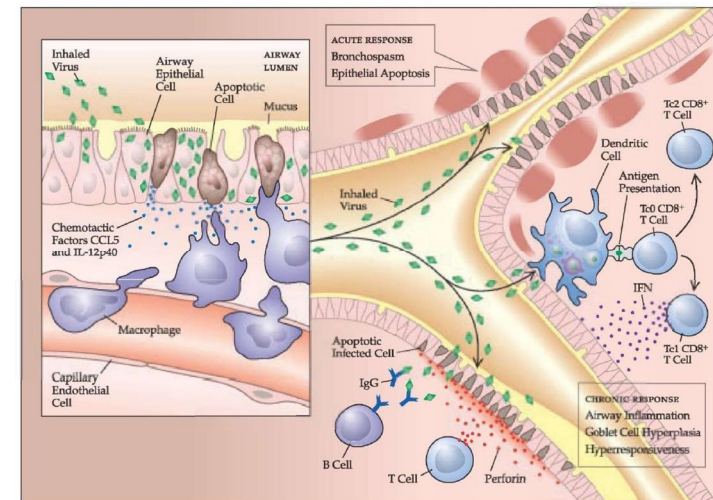
- parasympatická nervová zakončení jsou ve sliznici blízko povrchu
 - její poškození vede k jejich obnažení a tím zvýšení bronchokonstričního potenciálu
- bronchomotorické testy
 - bronchodilatační testy - testy reverzibility bronchiální obstrukce
 - salbutamol 200-400 ug
 - ipratropium 80 ug
 - bronchokonstriční - bronchiální hyperreaktivita
 - histamin 1g na 100 ml fyziol. roztoku
 - metacholin

Aspirinem-indukované astma (AIA)

- klinicky je typické:
 - výskyt prvních obtíží je mezi 30. a 40. rokem věku, častěji u žen
 - celoroční (perzistující) rýma
 - nosní polypy s neprůchodností nosu
- frekvence:
 - cca 10% dospělých s AB má AIA
 - v populaci je to 0,3-0,9%
- „aspirinové trias“
 - senzitivita k ASA
 - astma
 - perzistující rinosinusitis nosní polypózou a eozinofilii



Pathogenesis of virus-induced asthma



Inhaled virus infects epithelial cells and leads to apoptosis of some of them. The release of chemotactic factors promotes the recruitment of macrophages into the lung parenchyma, where they ingest the dead epithelium. An acute response consisting of bronchospasm occurs at this time. Similar to allergic asthma, the inhaled virus is processed by dendritic cells and presented to Th2 CD8⁺ T cells. These cells produce copious amounts of IFN-γ. Perforin released from the T cells leads to apoptosis of infected cells. B cells produce IgG, which is capable of neutralizing the virus. These events are thought to be related to the chronic response, which consists of airway inflammation, goblet cell hyperplasia, and airway hyperresponsiveness. (IFN-γ—interferon gamma; IL—interleukin; CCL—chemokine ligand)

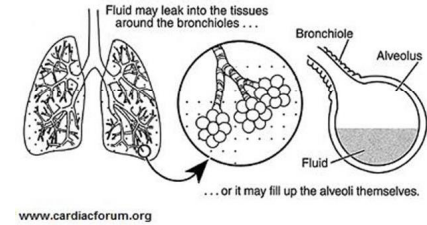
Klinické příznaky astmatu

- exacerbace s příznaky bronchiální obstrukce a kašlem
 - dušnost (expirační dyspnoe), pocit tíže na hrudníku
 - zapojení pomocných dých. svalů, zatahování mezižebří, jugul. jamek
 - slyšitelné fenomény (pískání)
 - kašel (dráždění sensorických nervů mediátory zánětu)
 - hyperinflace (hypersonorní poklep, oslabení ozev)
 - důsledek obstrukce dých. cest (pomalejší výdech spojený s air-trappingem vedoucí ke ↑ reziduálního objemu (FRV)
 - důsledek posunu dýchání na vyšší plicní objemy (adaptivní mechanismus k redukci zúžení dých. cest zvýšením obvodového tahu)
 - respirační selhání
 - ↑ dechová práce vede k únavě dých. svalů (pracují mimo optimální délkové poměry)
 - při mírné/střední exacerbaci – mírná hypoxemie (nepoměr ventilace/perfúze) a hypokapnie (zvýšené dechové úsilí)
 - závažná exacerbace – přechod přes normokapnii k hyperkapnii
- proč tendence k nočním obtížím
 - cirkadiální maximum vagotonie
 - minimální hladiny kortisolu (vyšší aktivita zánětlivých procesů)
 - alergeny v ložnici (prach, peří, roztoči)
 - ochlazení vdechovaného vzduchu (okolní teplota, snížení tělesné teploty ve spánku)
 - hlen stéká z průdušek z HCD, GERD, vymizení účinku léků nad ránem

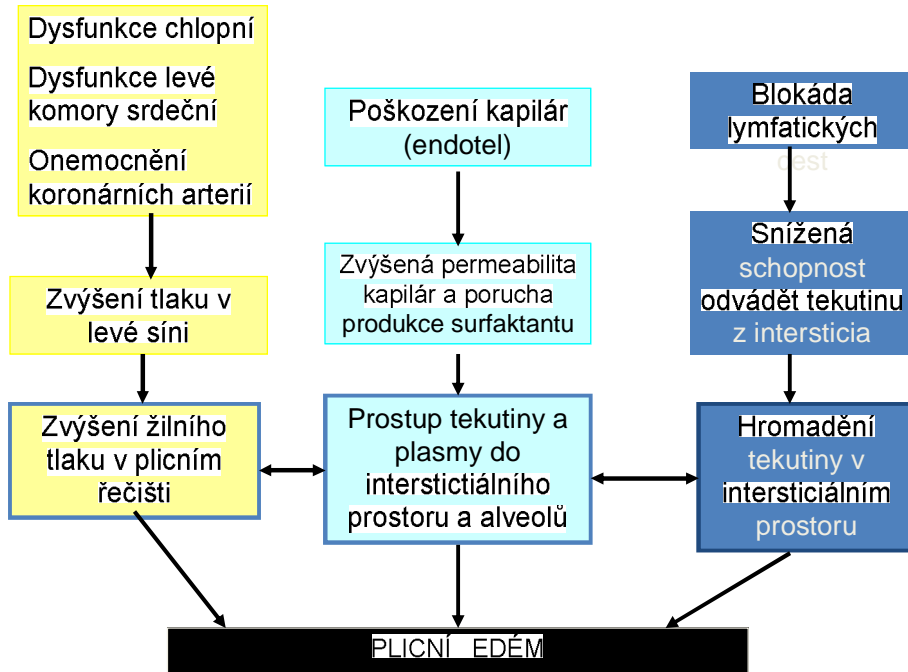
49

Plicní edém

- Nahromadění tekutiny v plicích
- Důvody
 - zvýšení propustnosti kapilár „syndrom vlhké plíce“ (ARDS)
 - u septických stavů - bílkoviny pronikají do intersticia => zvýšený onkotický tlak v intersticiu
 - snížený onkotický tlak v kapilárách
 - zvýšení hydrostatického tlaku v kapilárách (kardiálně podmíněný plicní edém)
 - infarkt myokardu, stenóza dvojčipé chlopně
- stadia
 - intersticiální edém
 - tekutina pouze v intersticiu
 - zvýšený tok lymfy a rozšířená lymfat. cest
 - plicní funkce postiženy jen málo => rtg?
 - alveolární edém
 - tekutina prosakuje i do alveolů => postižení ventilace, dyspnoe (hypoxémie)
 - vykašlávání zpěněného sputa



50



Plicní edém, důsledky

- důsledky pro mechaniku dýchání
 - sníží poddajnost plic
 - porucha surfaktantu => kolaps alveolů
 - snížení ventilovaných objemů plic
 - zvýší odpor dýchacích cest - reflexní bronchospasmus
 - snížení objemů plic a edém v cestách
- důsledky pro dýchací plyny
 - snížení oxygenace (poruchy difuze)
 - snížení ventilačních objemů => V/Q zkrat
 - porucha difuze pro snížení plochy, ztlustění membrány, snížení PAO2

52

