

Patofyziologie dýchacího systému

Respirační systém

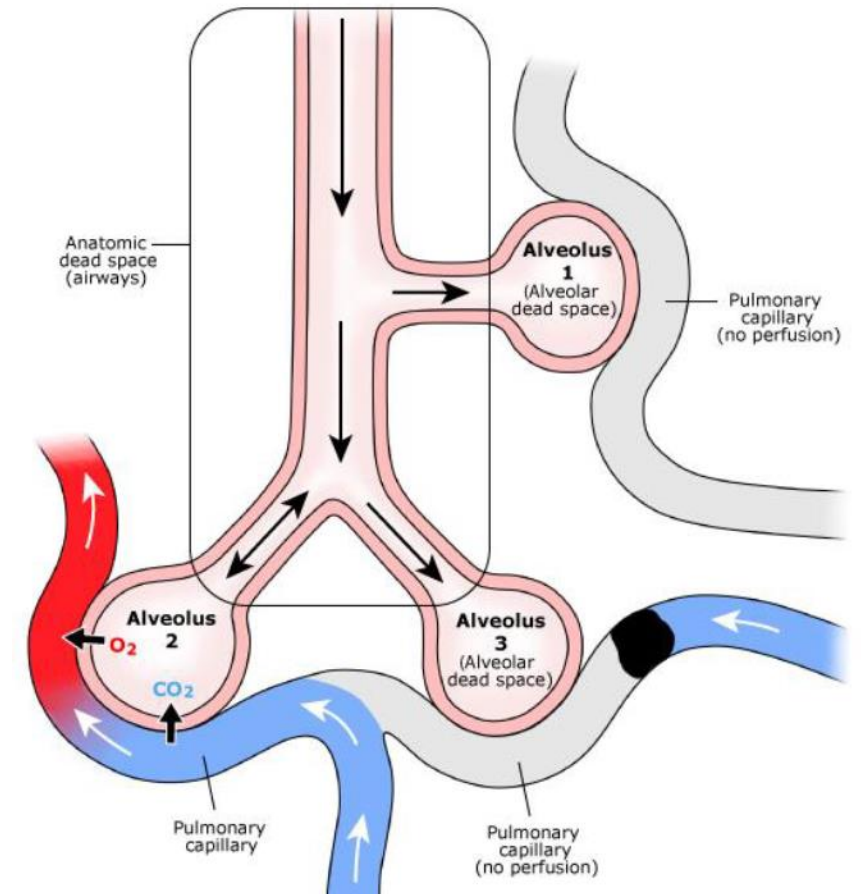
- kontakt s okolním prostředím
 - získávání kyslíku
 - odevzdávání oxidu uhličitého
- výměna probíhá v alveolech
 - vzduch je do nich přiváděn dýchacími cestami = alveolární ventilace
 - je nutné přivádění a odvádění krve k alveolům = perfuze
 - výměna plynů = difuze
- regulace činnosti respiračního aparátu
 - centra v mozkovém kmeni
 - receptory sledující stav vnitřního prostředí

Krevní plyny

- kyslík (O_2)
 - nutný pro aerobní metabolismus
 - jeho spotřeba souvisí s metabolickými nároky
- oxid uhličitý (CO_2)
 - vznik při metabolismu
- transport krevních plynů
 - O_2 ve vazbě na hemoglobin
 - v 1 l arteriální krve je 195 ml O_2
 - v 1 l smíšené žilní krve je 140 ml O_2
 - při srdečním výdeji 5 l/min je ve tkáních odevzdáno cca. 275 ml O_2
 - CO_2 ve formě bikarbonátu
- parciální tlaky krevních plynů
 - používají se pro hodnocení krevních plynů v klinické praxi (ne jejich množství)
 - parciální tlak
 - podíl na celkovém tlaku směsi plynů, který vyvozuje jeho jedna složka
 - celkový tlak směsi plynů, jakou je atmosféra nebo vzduch v plicních sklípcích, je roven součtu parciálních tlaků všech složek
 - při normálním atmosférickém tlaku 101 kPa (při hladině moře) je ve vzduchu parciální tlak kyslíku pO_2 asi 21 kPa (v alveolech méně, asi 13 kPa) a parciální tlak oxidu uhličitého pCO_2 0,04 kPa

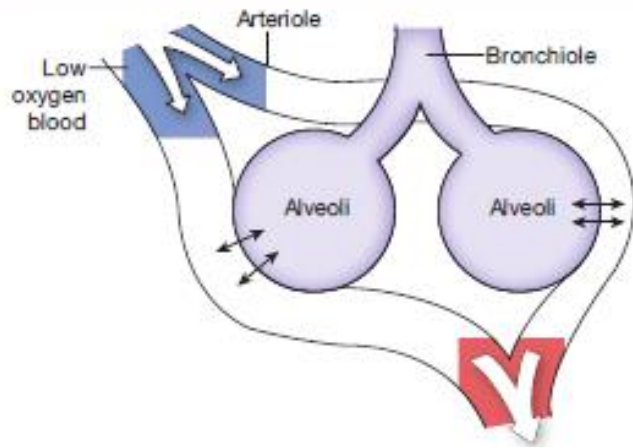
Respirační funkce plic

- hlavní funkcí plic je oxygenace krve a odstranění CO_2
- zajištěno 3 procesy
 - **ventilace** = výměna plynů v dýchacím systému
 - plicní
 - celková výměna plynů mezi atmosférou a plícemi
 - alveolární
 - výměna plynů v příslušné části plic
 - alveolární ventilace (5250 ml/min)
 - celková ($500 \times 15 = 7500$) – mrtvý prostor ($150 \times 15 = 2250$)
 - **perfuze** = průtok krve plicní kapilární sítí
 - **difuze** = pohyb plynů přes alveolo-kapilární membránu
 - je ovlivněna
 - rozdílem tlaků
 - velikostí povrchu
 - tloušťkou alveolo-kapilární membrány



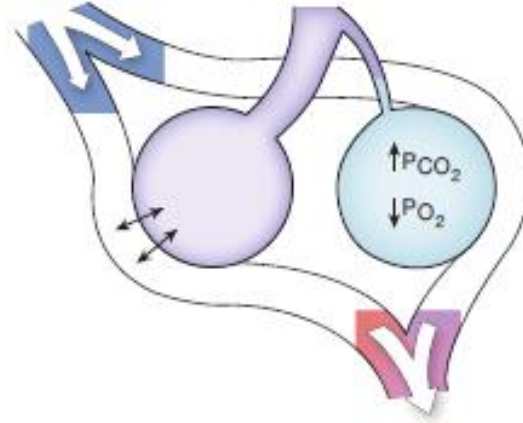
Ventilačně-perfuzní (ne)rovnováha

(a) Normally perfusion of blood past alveoli is matched to alveolar ventilation to maximize gas exchange.



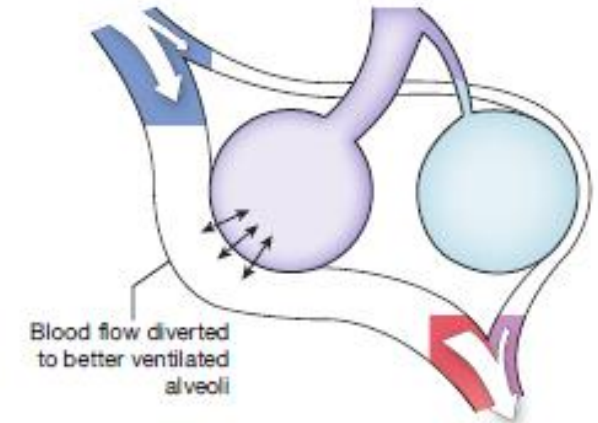
(b) Ventilation-perfusion mismatch.

If ventilation decreases in a group of alveoli (blue), PCO_2 increases and PO_2 decreases. Blood flowing past those alveoli does not get oxygenated.



(c) Local control mechanisms try to keep ventilation and perfusion matched.

Decreased tissue PO_2 around underventilated alveoli constricts their arterioles, diverting blood to better ventilated alveoli.



Rozdělení poruch ventilace

- prostá hypoventilace
 - CNS (úrazy, léky, otravy)
 - obstrukce horních dýchacích cest
- restriční poruchy
 - redukce funkčního parenchymu plic nebo omezení dýchacích pohybů
- obstrukční poruchy
- smíšené

Obstrukční a restriktivní plicní nemoci

- **obstrukční**

- zvýšený odpor proudění vzduchu způsobený obstrukcí dýchacích cest

- **restriktivní**

- omezená expanze plicního parenchymu a snížená celková kapacita plic

- rozlišení pomocí funkčních plicních testů

- obstrukce

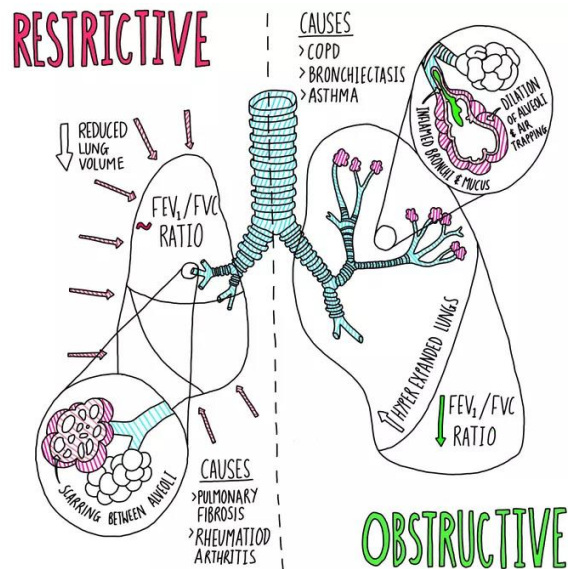
- pokles usilovného výdechového objemu FEV₁ a poměru FEV₁/FVC

- restriktice

- současný pokles celkové kapacity plic a FEV₁, poměr FEV₁/FVC je v normě

- hlavní příčiny

- poruchy hrudní stěny
- chronické intersticiální nemoci



Obstrukční nemoci

- běžné obstrukční nemoci
 - chronická bronchitida
 - emfyzém
 - astma
 - bronchiektázie
- **COPD** = bronchitida + emfyzém
 - často znaky obou
 - u obou často kouření
 - COPD u 35 – 50 % těžkých kuřáků
 - 80 % COPD je způsobeno kouřením
- společné pro obstrukční nemoci
 - omezení průchodnosti, větší odpor
 - mění ventilační parametry
 - ventilačně-perfuzní nerovnováha
 - snížený FEV₁

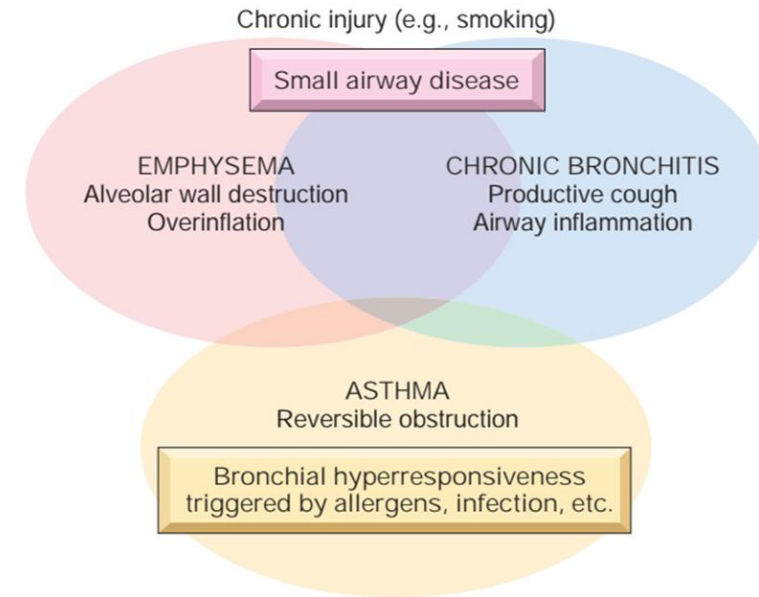


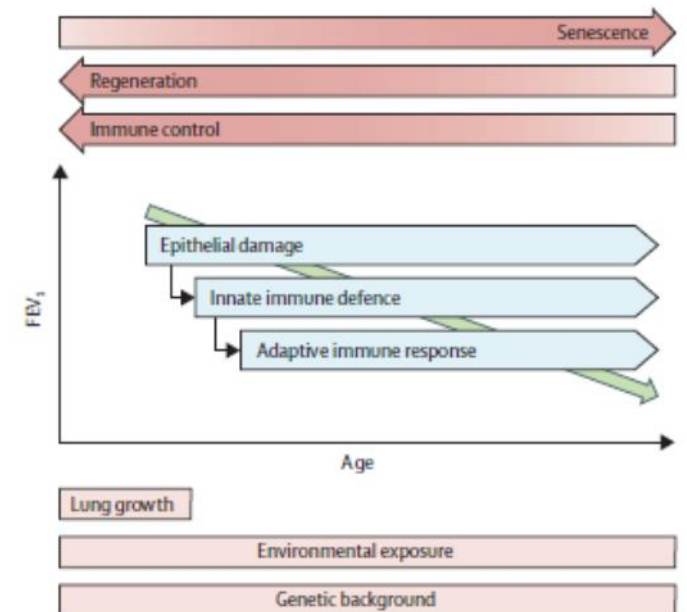
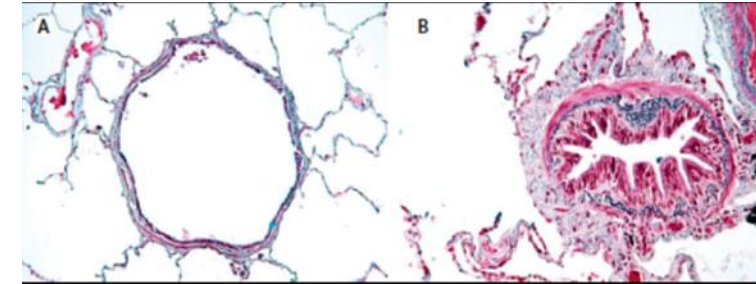
Table 15-3 Disorders Associated with Airflow Obstruction: The Spectrum of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Clinical Term	Anatomic Site	Major Pathologic Changes	Etiology	Signs/Symptoms
Chronic bronchitis	Bronchus	Mucous gland hyperplasia, hypersecretion	Tobacco smoke, air pollutants	Cough, sputum production
Bronchiectasis	Bronchus	Airway dilation and scarring	Persistent or severe infections	Cough, purulent sputum, fever
Asthma	Bronchus	Smooth muscle hyperplasia, excess mucus, inflammation	Immunologic or undefined causes	Episodic wheezing, cough, dyspnea
Emphysema	Acinus	Airspace enlargement; wall destruction	Tobacco smoke	Dyspnea

Chronická obstrukční plicní nemoc (COPD)

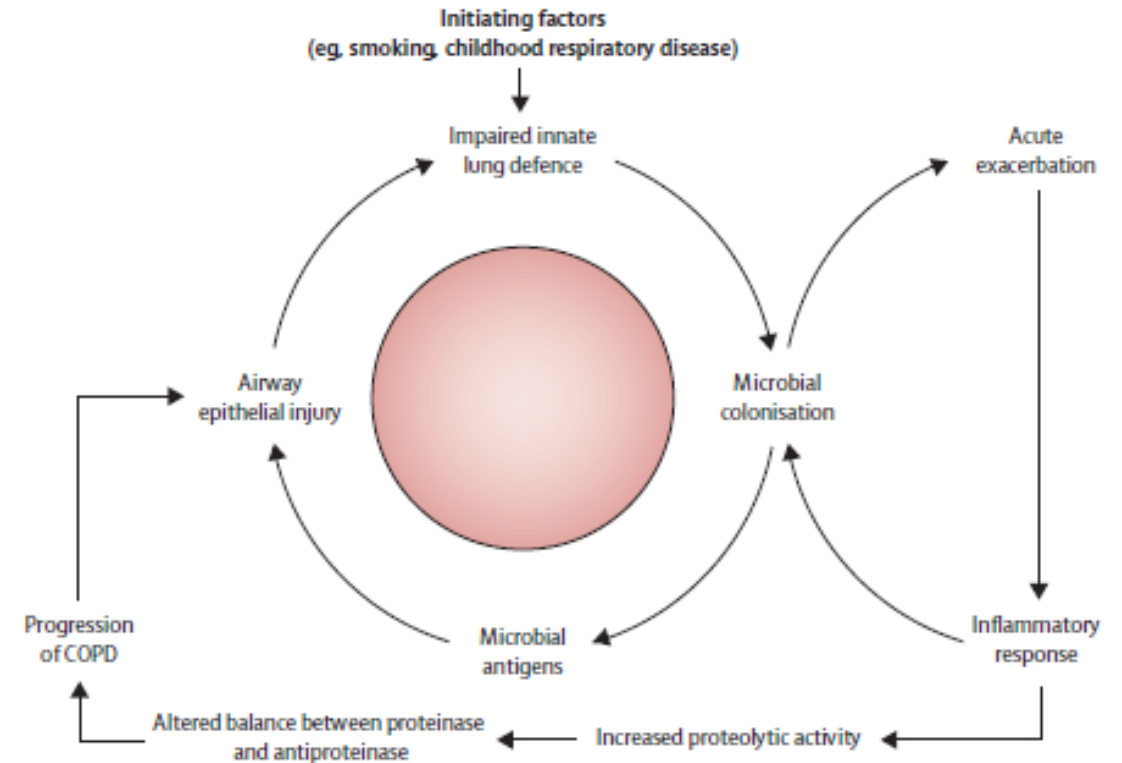
- syndrom s abnormálními výdechovými testy, které progredují a nejsou plně reverzibilní (přes léčbu)
 - GOLD – **G**lobal Initiative for Chronic **O**bstuctive **L**ung **D**isease
 - Tiffanyho index < 0.7
 - snižuje se s věkem
 - zohlednění symptomů a FEV_1
 - spirometrie!
- omezení proudění vzduchu
 - progresivní
 - abnormální zánětlivá odpověď na škodlivé částice/plyny
 - z větší části ireverzibilní
 - kvůli strukturním změnám
- epidemiologie
 - 3. nejčastější příčina úmrtí
 - častější u mužů
 - často nediagnostikovaná
 - mírná obstrukce u 20 % dospělých > 40 let

- příčiny/rizikové faktory
 - kouření
 - biomass smoke inhalation
 - znečištění ovzduší
 - profesionální expozice
 - infekce dýchacích cest v dětství
 - genetická predispozice
- 4 stadia (GOLD)
 - mild ($FEV_1 > 80 \%$)
 - moderate (50 – 80 %)
 - severe (30 – 50 %)
 - very severe ($< 50 \%$)

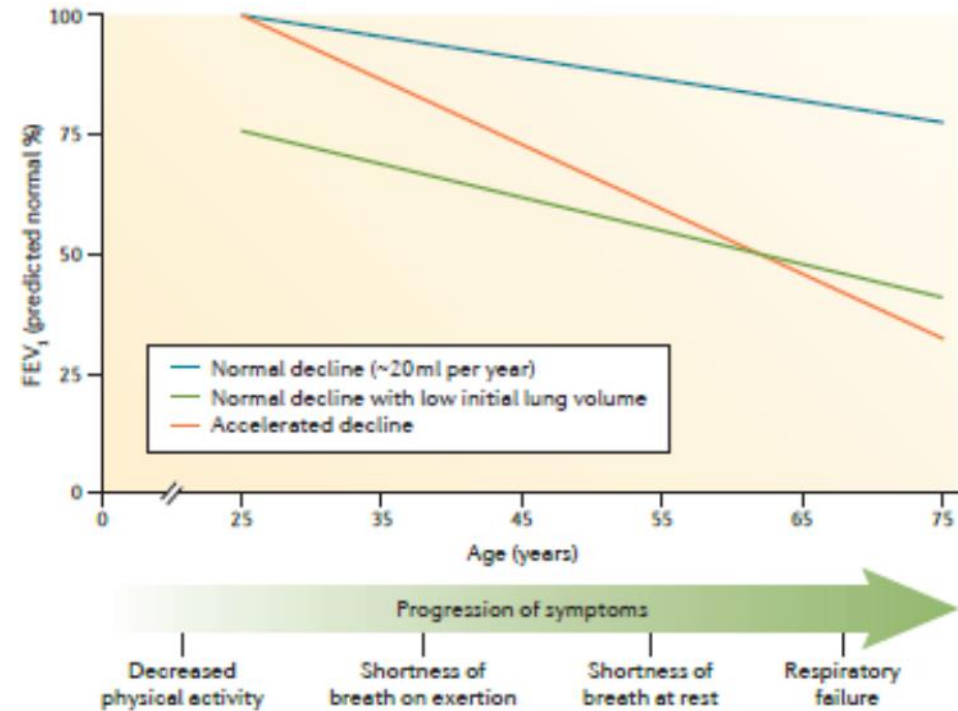
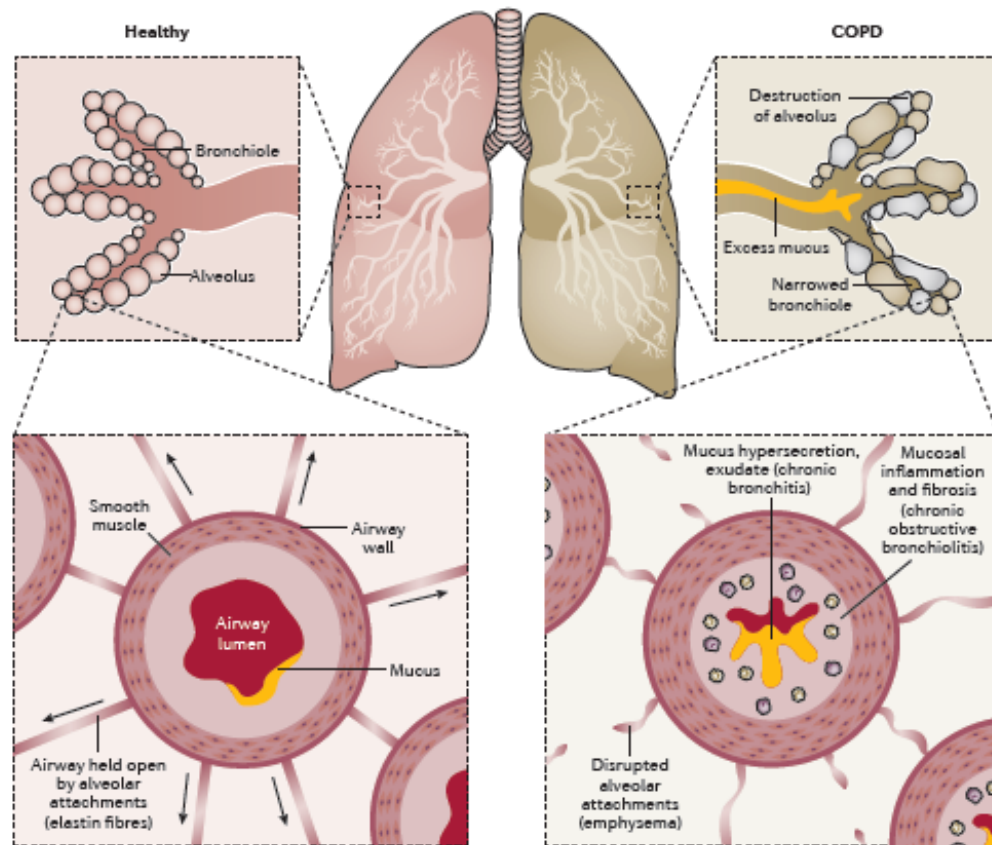


Patofyziologie COPD

- cigaretový kouř
 - přímé poškození epitelu dýchacích cest
 - endogenní intracelulární molekuly a DAMP
 - PRR (TLR2 a 4)
 - cytokiny (IL-1,8)
 - makrofágy, neutrofily, dendritické buňky
 - ROS, proteolytické enzymy
- 3 znaky
 - obstrukční bronchiolitida
 - emfyzém
 - hypersekrece hlenu

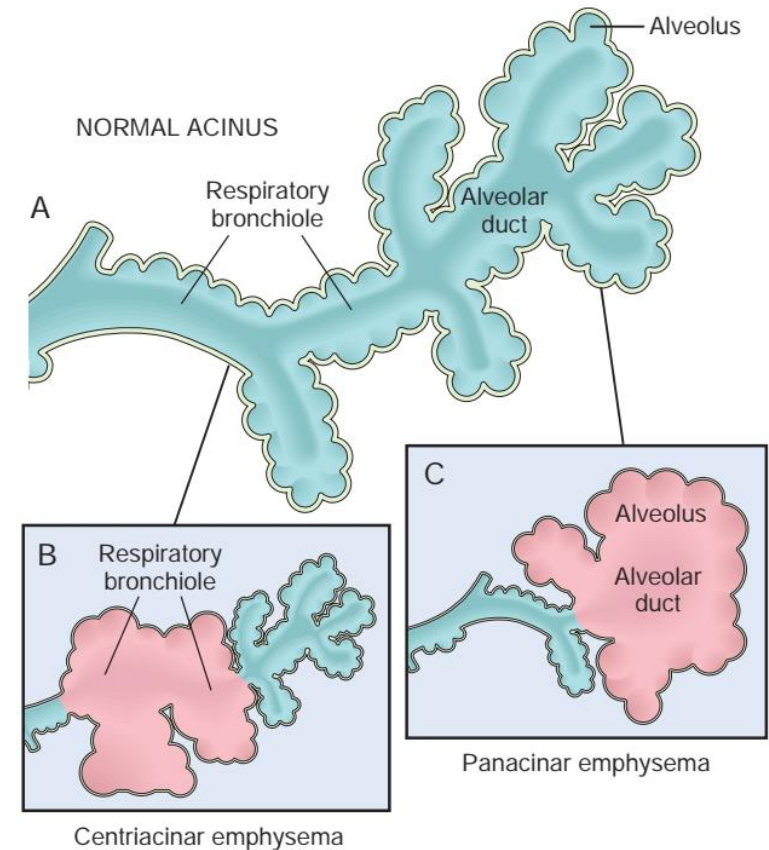


Změny u COPD a její progrese



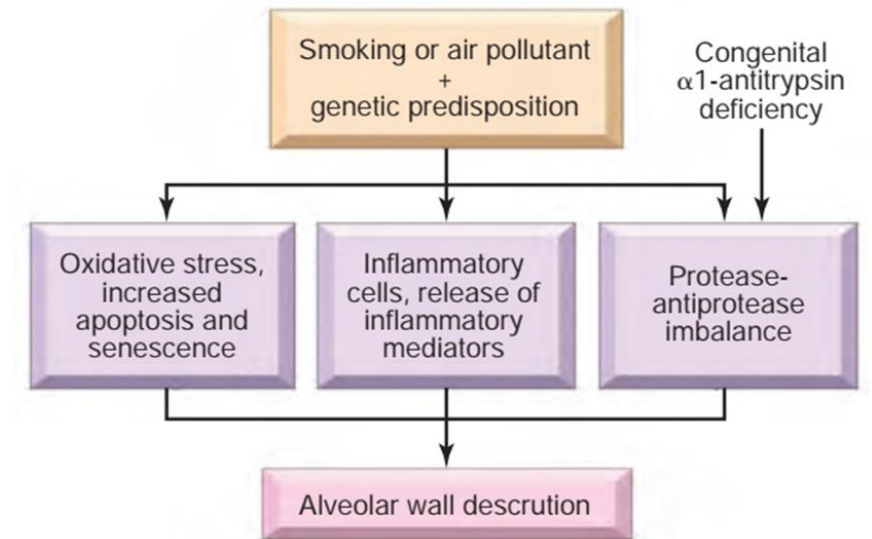
Emfyzém

- trvalé zvětšení acinů s destrukcí alveolárních sept bez zjevné fibrózy
 - změny plicní tkáně
 - typicky začíná v resp. bronchiolích
- primární (1 – 2 %)
 - deficit α_1 -antitrypsinu
 - autozomálně recesivní
 - homozygoti 70 – 80 % šance
 - u pacientů pod 40 let a u nekuřáků
- sekundární
 - kouř, znečištění ovzduší
- klasifikace
 - centriacinární
 - panacinární



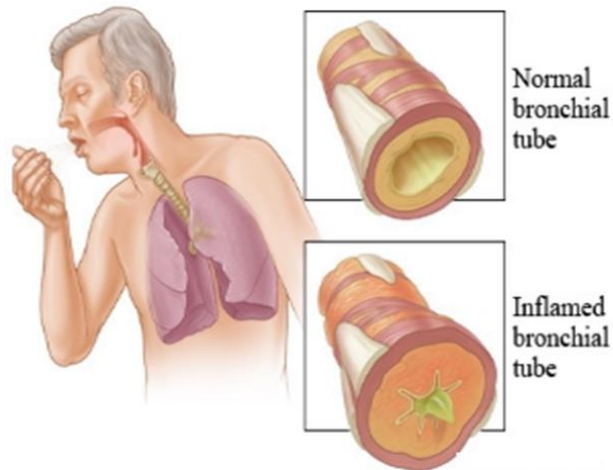
Patogeneze emfyzému

- **cigaretový kouř** (příp. jiné částice) způsobují poškození a zánět, výsledkem je destrukce parenchymu
- hlavní mechanismy
 - zánět
 - epiteliální buňky a makrofágy uvolňují mediátory, které působí
 - chemotakticky – zapojení zánětlivých buněk z cirkulace
 - prozánětlivě – amplifikace zánětu
 - jako růstové faktory – strukturní změny
 - proteázy/anti-proteázy
 - proteázy jsou uvolňované zánětlivými a epiteliálními buňkami – odbourávání extracelulární matrix
 - relativní deficit antiproteáz
 - oxidační stres
 - infekce
 - Neuplatňuje se etiologicky, ale přispívá k progresi nemoci



Chronická bronchitida

- hypersekrece hlenu a chronický produktivní kašel trvající déle než 3 měsíce v roce min. 2 roky po sobě
- etiologie
 - až 20x vyšší incidence u kuřáků
 - znečištěné ovzduší



- patofyziologie
 - ↑ hlen, ↑ počet a velikost hlenových žlázek a gobletových buněk
 - silnější a vazký hlen
 - bakterie (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*)
 - zhoršená ciliární funkce, ↓ clearance hlenu, oslabení obranných mechanismů
 - zánět a ztlustění stěny bronchů
 - edém, zánětlivé buňky
 - bronchospazmus až permanentní zúžení dýchacích cest
 - nejprve postiženy velké dýchací cesty
 - hlen + hypertrofie hladkých svalů → obstrukce, příp. uzavření
 - air-trapping
 - hypoventilace, hypoxemie

Chronické bronchitida

- manifestace

- ↓ tolerance námahy
- pískot, dyspnoe
- produktivní kašel
- obstrukce (↓ FEV₁)
- hypoxemie při námaze
- ↑ sputum, infekce
- ↓ FVC a FEV₁
- ↑ FRC a reziduální objem
- ↓ ventilace, ↑ PaCO₂
- polycytemie, cyanóza

- diagnostika a léčba

- plicní testy, krevní plyny
- patologické změny jsou ireverzibilní
 - prevence
- léčba
 - bronchodilatancia
 - expektorancia

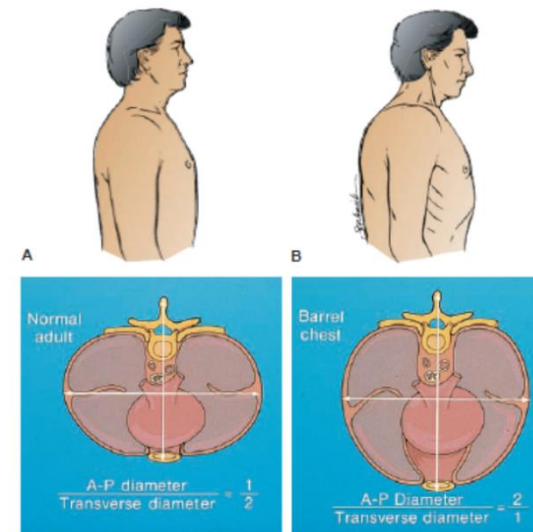
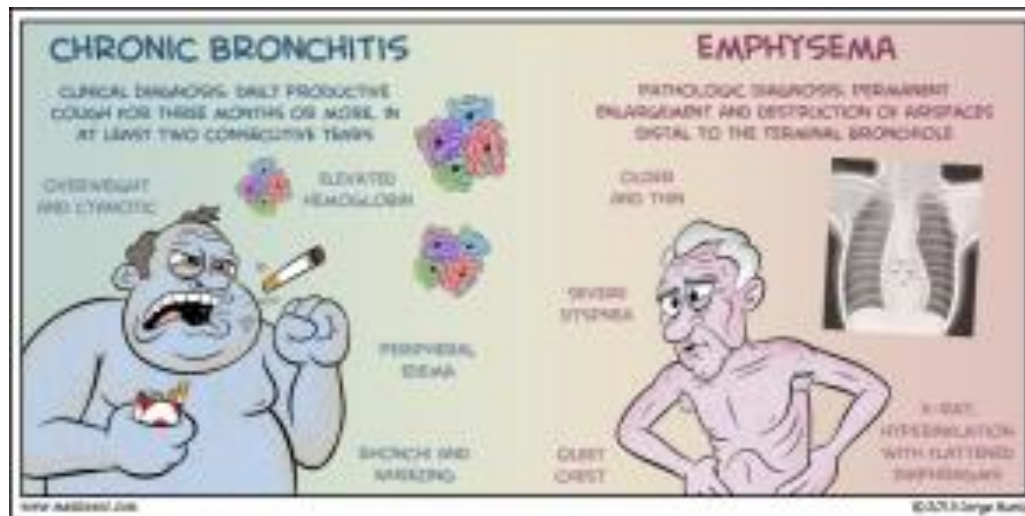
Chronická bronchitida vs. emfyzém

- pink puffers

- převaha emfyzému
- kolaps bronchiolů a alveolárních sept
- dominuje především mrtvý prostor
- dlouho bez respirační insuficience, ale nutné velké dechové úsilí k překonání mrtvého prostoru
- deficiencie α 1-antitrypsinu (vrozená či získaná – kouření)

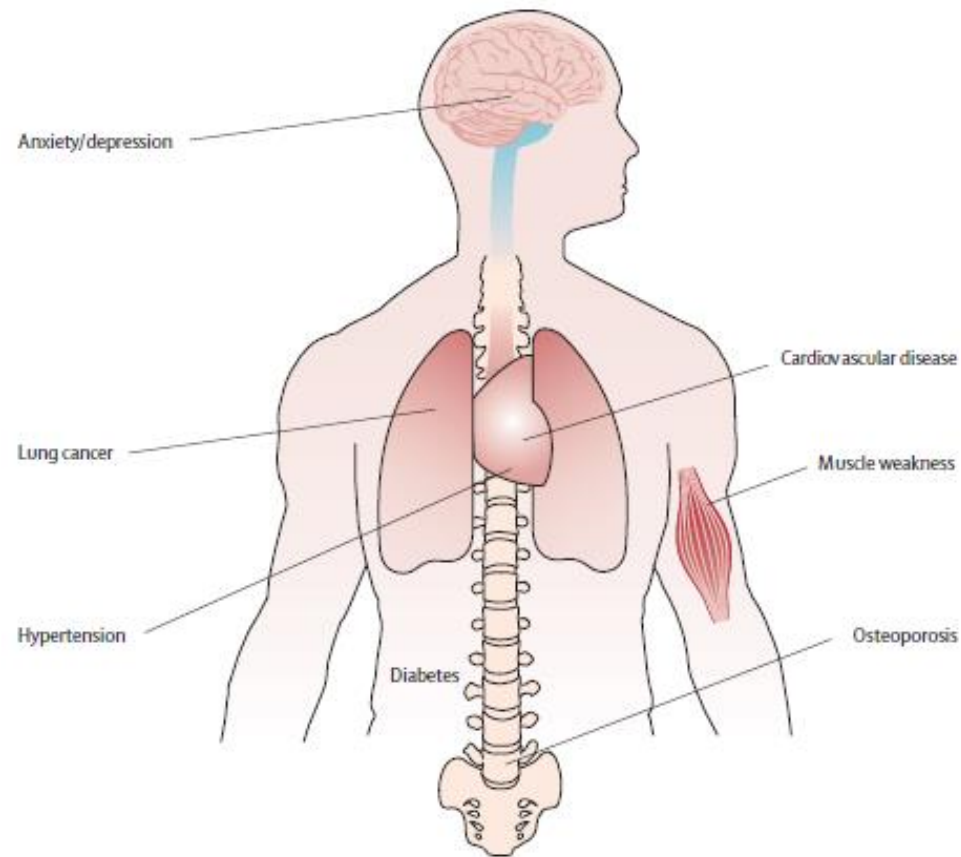
- blue bloaters

- převaha chronické bronchitidy
- obstrukce bronchiolů
- dominuje zkrat
- parciální, později globální resp. insuficience
- dlouho není hyperkapnie – není dechové úsilí
- těžká hypoxie – vysoký deoxyHb
- většinou kuřáci



Systemové manifestace a komorbidity COPD

- sdílení rizikových faktorů s chronickými chorobami
 - př. kouření
 - ↑ riziko COPD, CVD, rakoviny plic, osteoporózy
- nejčastější komorbidity
 - ICHS, diabetes, osteoporóza
 - deprese
- systémový zánět
 - cytokiny
 - TNF- α , IL-6,8
 - adipokiny
 - proteiny akutní fáze



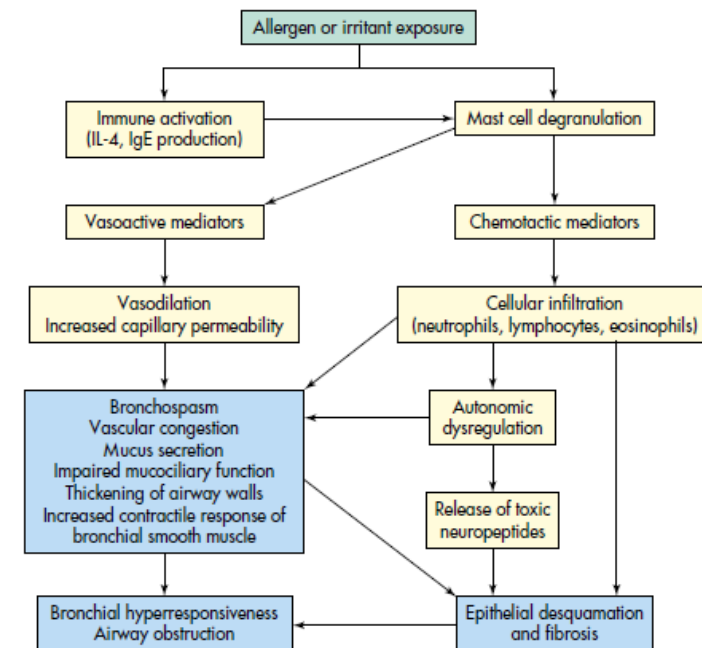
Astma

- opakující se obstrukce dýchacích cest
 - reverzibilní
 - bronchiální hyperreaktivita
 - zánět
- celosvětově 5 – 16 %
 - zhruba 335 mil. lidí
 - častější u chlapců a u žen
- nejčastěji se objeví v dětství
- dědičnost
 - polygenní
- klasifikace
 - alergické, nealergické
- rizikové faktory
 - rodinný výskyt
 - expozice alergenu
 - městské prostředí
 - znečištění ovzduší
 - kouření
 - infekce dýchacích cest
 - alergická rinitida
- hypotéza hygieny

Patofyziologie astmatu

- zánět
- degranulace žírných buněk
 - IgE nebo iritans
 - prozánětlivé mediátory
 - histamin, prostaglandiny, leukotrieny
 - chemotaktické faktory
 - infiltrace neutrofily, eozinofily, lymfocyty
- zánět vyvolává
 - bronchospazmus
 - zvýšená permeabilita cév
 - edém, vazký mukus
 - zhoršený mukociliární transport
 - ztluštění stěny dýchacích cest
 - zvýšená kontraktilní odpověď bronchiálních hladkých svalů
- neléčený zánět
 - remodelace dýchacích cest

- obstrukce dýchacích cest
 - zvýšený odpor a zpomalení pohybu vzduchu
- zhoršený výdech
 - Hyperinflace, změna dýchací mechaniky
 - zvýšená práce

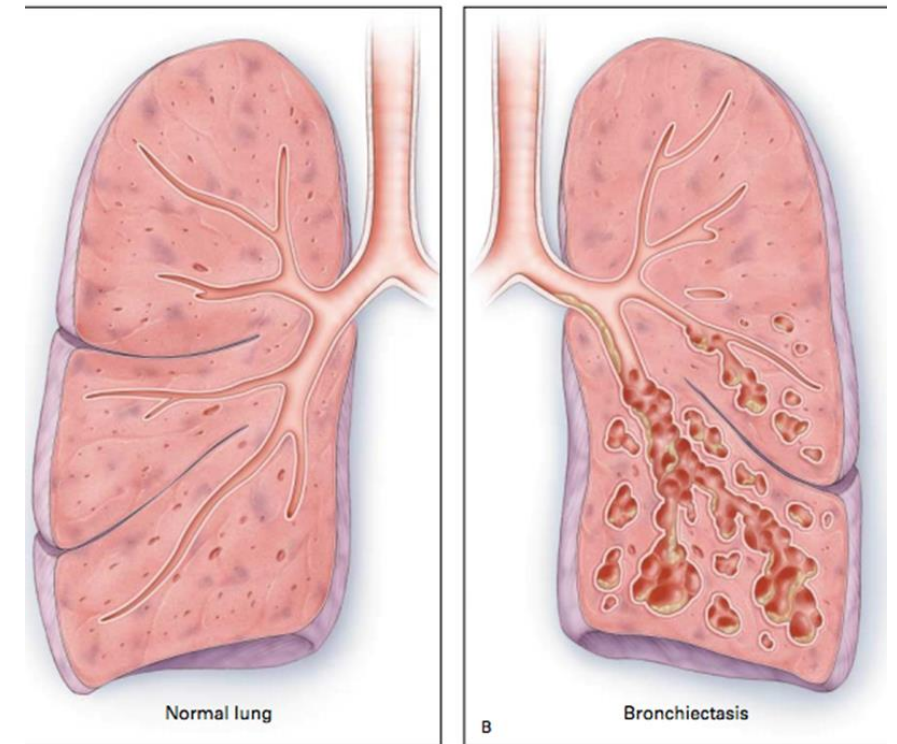


Manifestace

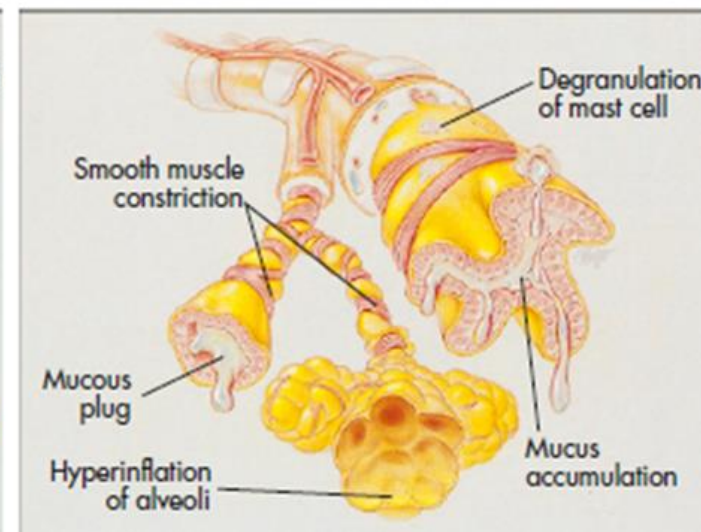
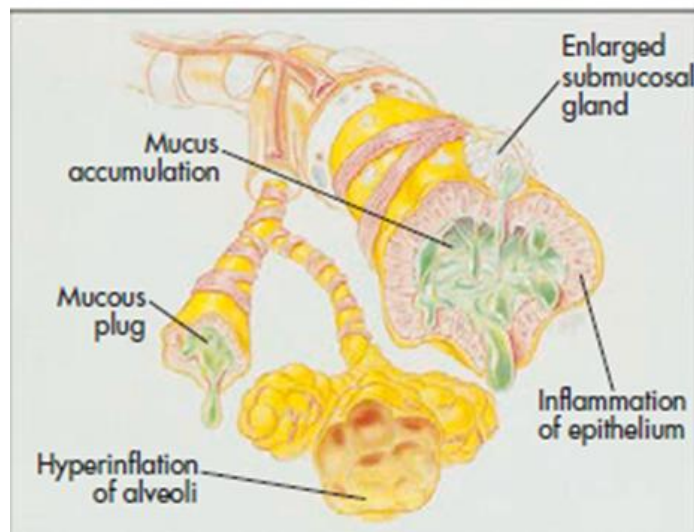
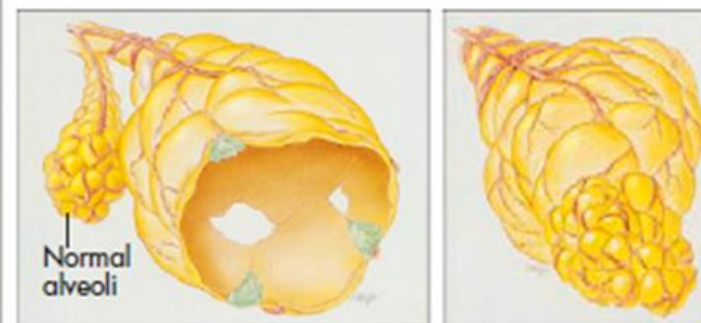
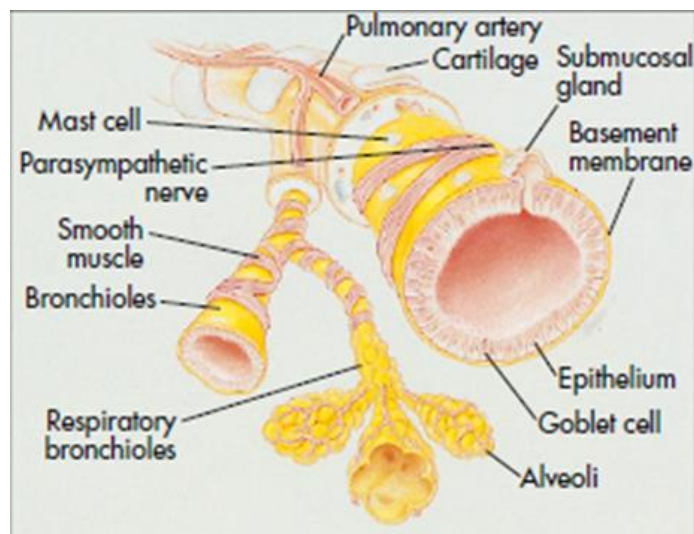
- úplná remise
 - bez symptomů, dýchací funkce normální
- částečná remise
 - bez symptomů, funkční testy abnormální
- slow-onset acute asthma
 - hodiny až dny, pomalé zhoršování
 - často po infekcích, zánět dýchacích cest
- akutní astmatické ataky
 - minuty až hodiny s rychlou progresí symptomů
- během atak
 - dyspnoe, zvýšená dechová práce
 - pískání
 - arteriální krevní plyny
 - měření PEF
 - neproduktivní kašel
 - prodloužená expirace
- dlouhodobý vliv na kvalitu života
 - komorbidity
 - rhinosinusitida, GERD

Bronchiektázie

- patologická dilatace průdušek (ireverzibilní) spojená s poškozením jejich stěny
 - doprovázeno zánětlivou reakcí
- bronchiektázie je popisný termín, existuje více příčin
 - jednou z nich je cystická fibróza
 - závažná infekce (pneumonie)
 - těžké astma komplikované alergickou reakcí na plísně
- chronický produktivní kašel s expektorací většího množství hlenu, hlavně ráno
- opakující se respirační infekce
- příznaky
 - kašel
 - dušnost
 - bolest na hrudi
 - únava



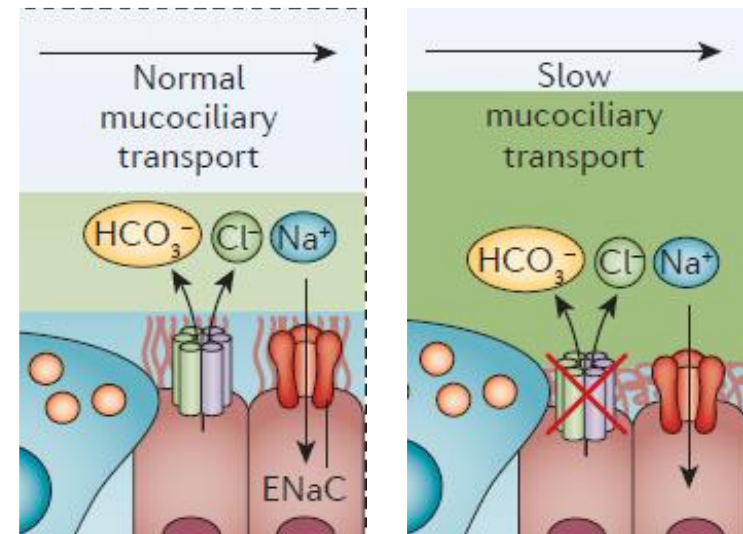
Obstrukční choroby - souhrn



Cystická fibróza

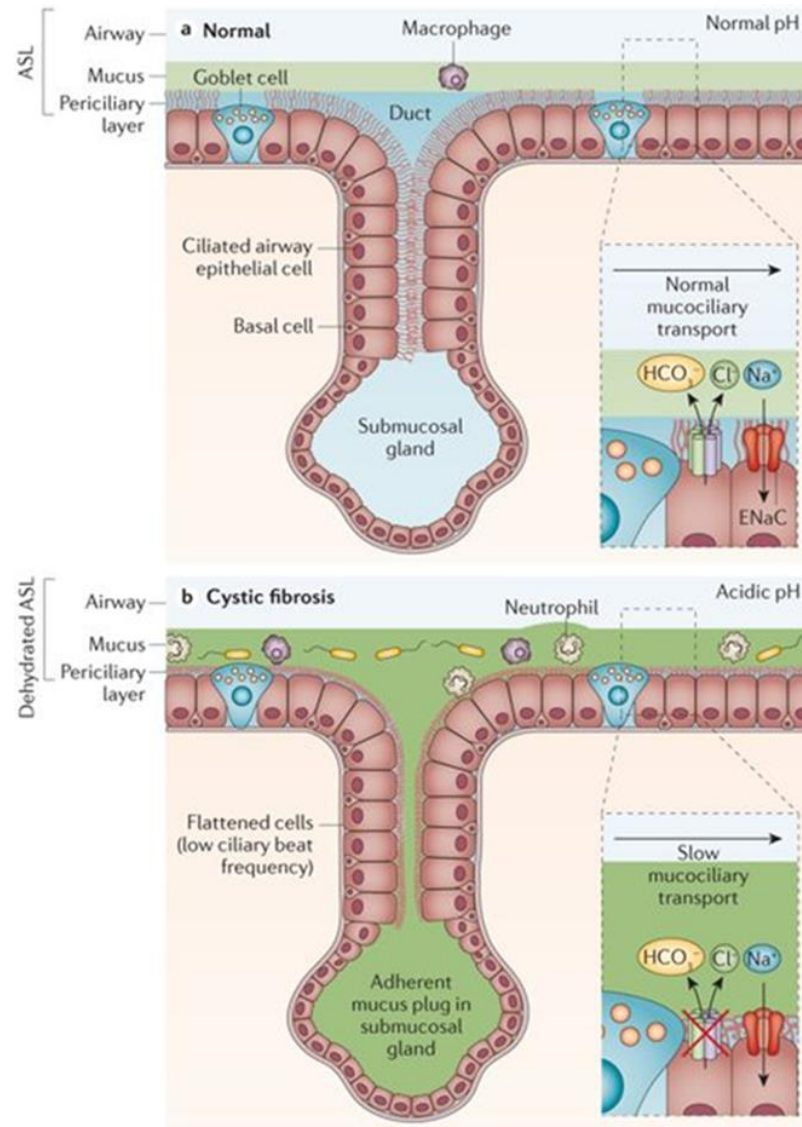
- autozomálně recesivní onemocnění
 - v ČR ročně 20 dětí
- porucha transportu chloridů přes membránu epiteliálních buněk
 - normálně zajišťuje protein CFTR
 - **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane Conductance **R**egulator
 - exprimován v dýchacích cestách, potních žlázách, slinivce, játrech, střevě
 - transport chloridů a bikarbonátu z buňky
 - podmíněna mutací v genu CFTR
 - více variant, nejčastější je delece fenylalaninu v pozici 508
 - tzv. paleolitická mutace
 - v ČR u 70 % pacientů
 - dysfunkce až absence CFTR

- patogeneze
 - porucha chloridového kanálu
 - snížená absorpce NaCl v potních žlázách
 - vysoká koncentrace chloridů v potu
 - v ostatních orgánech abnormálně viskózní hlen
 - způsobeno nadměrnou absorpcí sodíku kanálem (ENaC), jehož činnost je za normálních podmínek tlumena CFTR

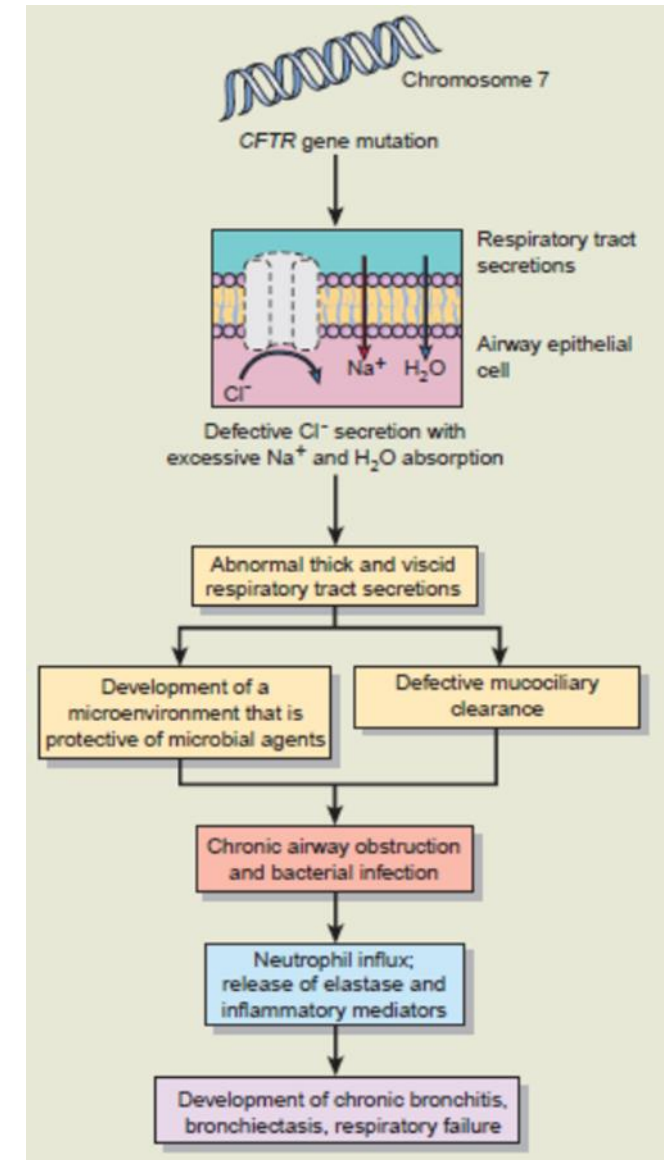


Cystická fibróza

- důsledky
 - plíce
 - hustý hlen v dýchacích cestách
 - obstrukce, infekce
 - destrukce plicní tkáně
 - pankreas
 - insuficience zevní sekrece pankreatu
 - malabsorpce, poruchy výživy
 - játra
 - porucha vnitřního prostředí
 - vysoká koncentrace elektrolytů v potu
 - pohlavní soustava
- klinický obraz je variabilní
 - klasická forma
 - atypické formy



Nature Reviews | Disease Primers



Restrikční nemoci

- společná patogeneze
 - poškození alveolárního epitelu
 - zánětlivé a fibrotické změny
 - postihuje alveoly i intersticiium
 - tuhá plíce, ↓ poddajnost
- příznaky
 - dyspnoe (dušnost), tachypnoe
 - neproduktivní kašel
 - povrchové dýchání
 - ↑ dechová frekvence, ↓ dechový objem
 - P_{O_2} snížený při zátěži
 - ↓ FVC

CHART 37.2

CAUSES OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE*

Occupational and Environmental Inhalants

Pneumoconioses

Coal miner's pneumoconiosis

Silicosis

Asbestosis

Hypersensitivity pneumonitis

Farmer's lung

Pigeon breeder's lung

Drugs and Therapeutic Agents

Cancer drugs

Bleomycin

Busulfan

Cyclophosphamide

Methotrexate

Amiodarone

Immunologic Lung Disease

Sarcoidosis

Collagen vascular disease

Systemic lupus erythematosus

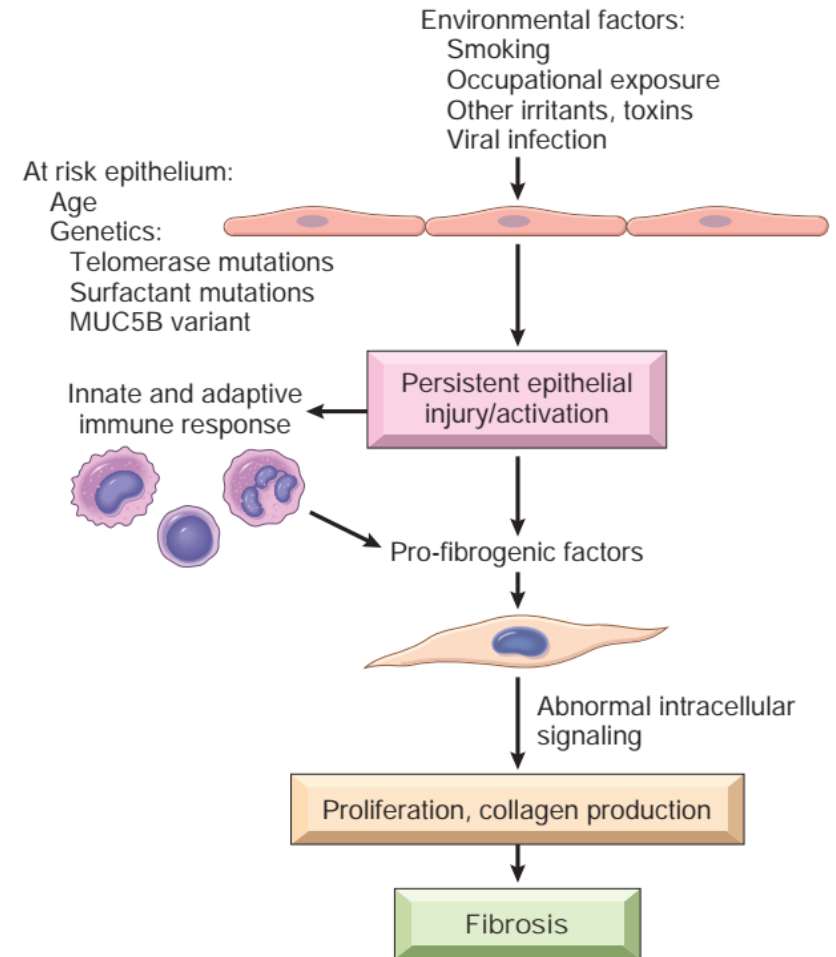
Rheumatoid arthritis

Scleroderma

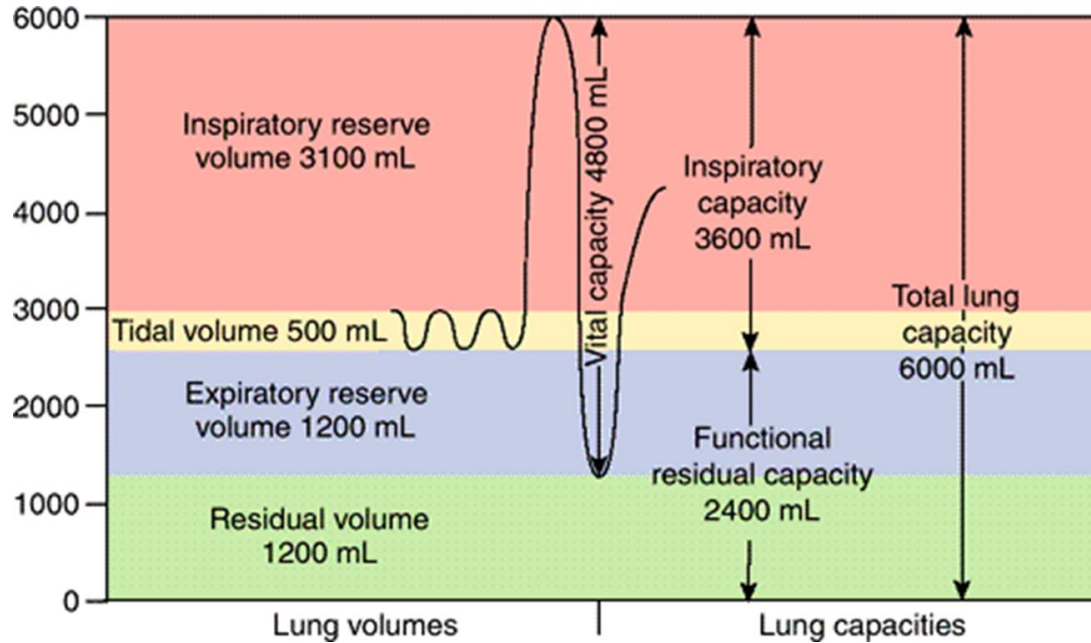
*This list is not intended to be inclusive.

Idiopatická plicní fibróza

- závažné a nevratné onemocnění nejasné příčiny, které vede k postupnému jizvení plicní tkáně a způsobuje trvalé poškození plic
- průběh nemoci
 - obvykle progredující průběh navzdory léčbě, střední přežití pacientů 2,5–3 roky
 - někteří pacienti mohou být dlouhodobě stabilní
- rizikové faktory
 - věk
 - pohlaví (častější u mužů)
 - kouření
- nejčastější příznaky
 - zhoršující se dušnost
 - suchý kašel
 - únava



Plicní parametry



- statické
 - TLC – celková kapacita plic
 - RV – reziduální objem
 - ERV – expirační rezervní objem
 - IRV – inspirační rezervní objem
 - FRC – funkční reziduální kapacita (ERV + RV)
 - VC – vitální kapacita (TLC – RV)
 - TV – dechový objem
- dynamické
 - FVC – usilovná vitální kapacita
 - FEV1 – expirační sekundová kapacita
 - FEV1/FVC
 - FEF25-75 % - průměrná rychlost toku ve střední polovině FVC
 - PEF – vrcholová výdechová rychlost

Funkční vyšetření plic

- základní

- měření vrcholové výdechové rychlosti
- spirometrie (screening), křivka průtok-objem
- bronchodilatační test

- rozšířené

- spirometrie, krevní plyny, pulzní oxymetrie
- bronchokonstrikční test

- speciální

- nepřímo měřitelné statické plicní objemy
- odpor dýchacích cest
- difuzní plicní kapacita

- kontraindikace

- akutní onemocnění respiračního traktu
- neschopnost spolupráce