

# Patofyziologie respiračního systému

## II - etiopatogeneze nemocí

Respirační insuficience

Klasifikace respiračních poruch

- poruchy ventilace
- poruchy difuze
- poruchy perfuze

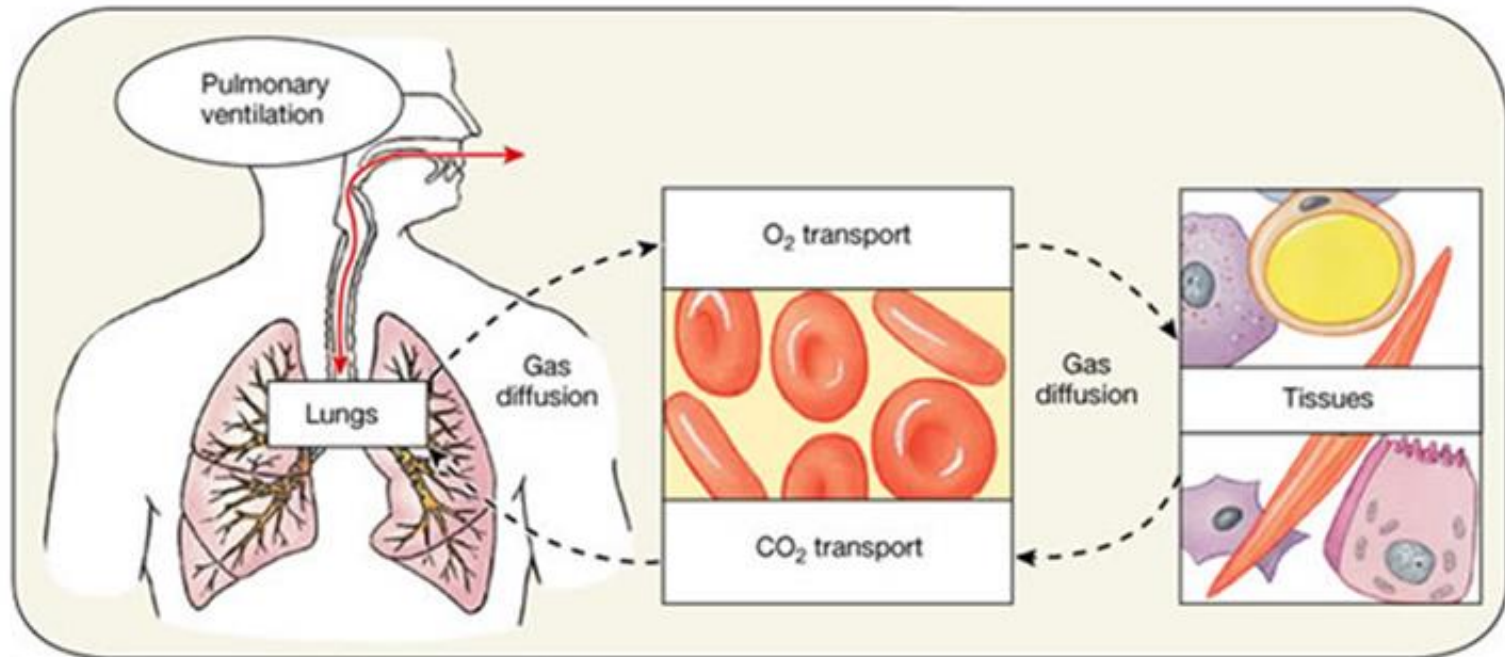
Chronická obstrukční plicní nemoc  
(CHOPN)

Astma bronchiale



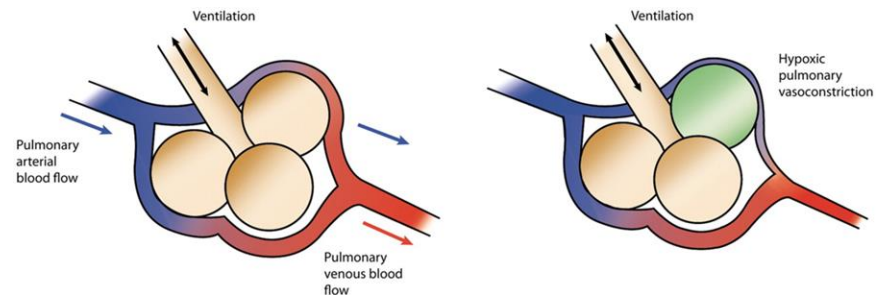
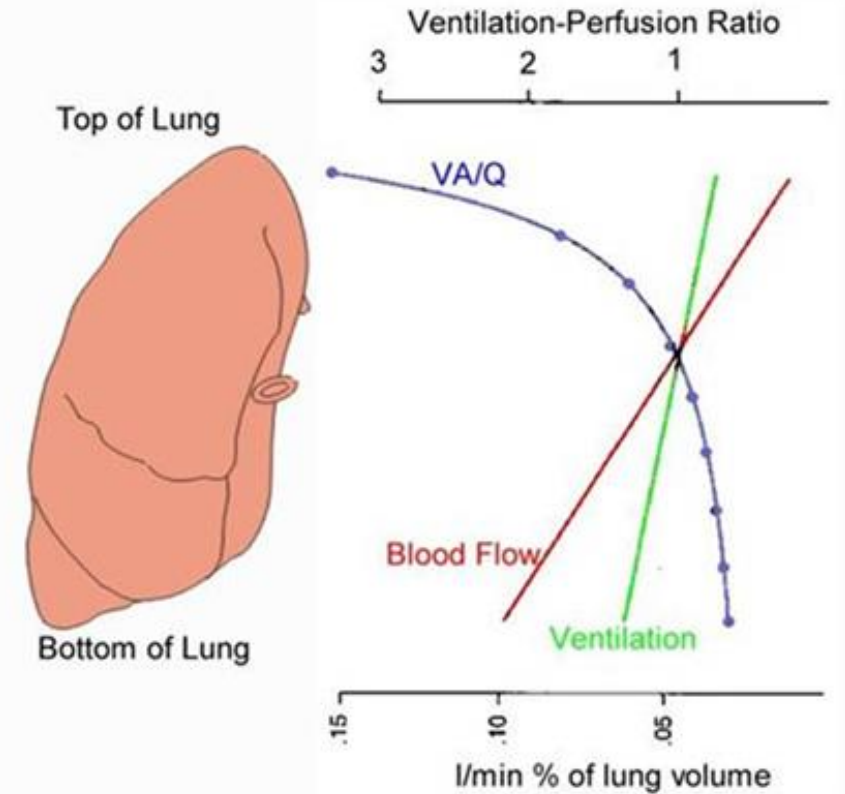
# Respirace a výměna plynů v plicích

- **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



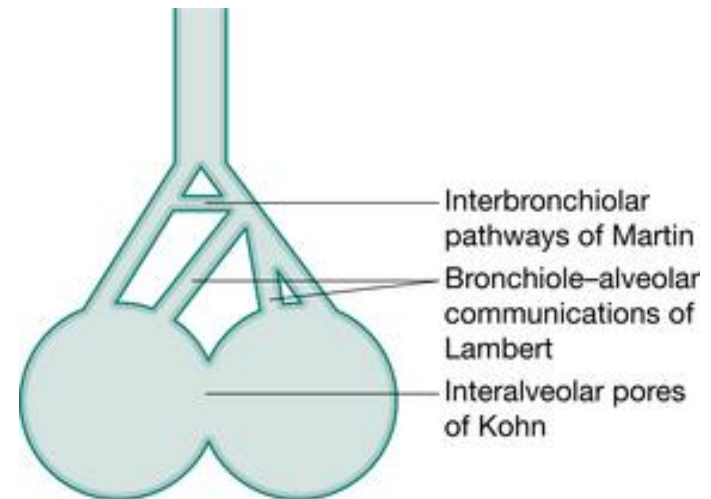
# Ventilace a perfúze plic

- vztah mezi ventilací a perfuzí plic je variabilní
  - do jisté míry i u zdravých lidí
    - rozdíly mezi apexem a bazí plíce
      - apex: ventilace alveolů s redukovanou perfuzí (tzv. fyziologický mrtvý prostor,  $V_A/Q = 3.3$ )
      - báze: perfuze alveolů s redukovanou ventilací (fyziologický zkrat,  $V_A/Q = 0.7$ )
- ventilačně perfuzní ( $V_A/Q$ ) 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 plíce

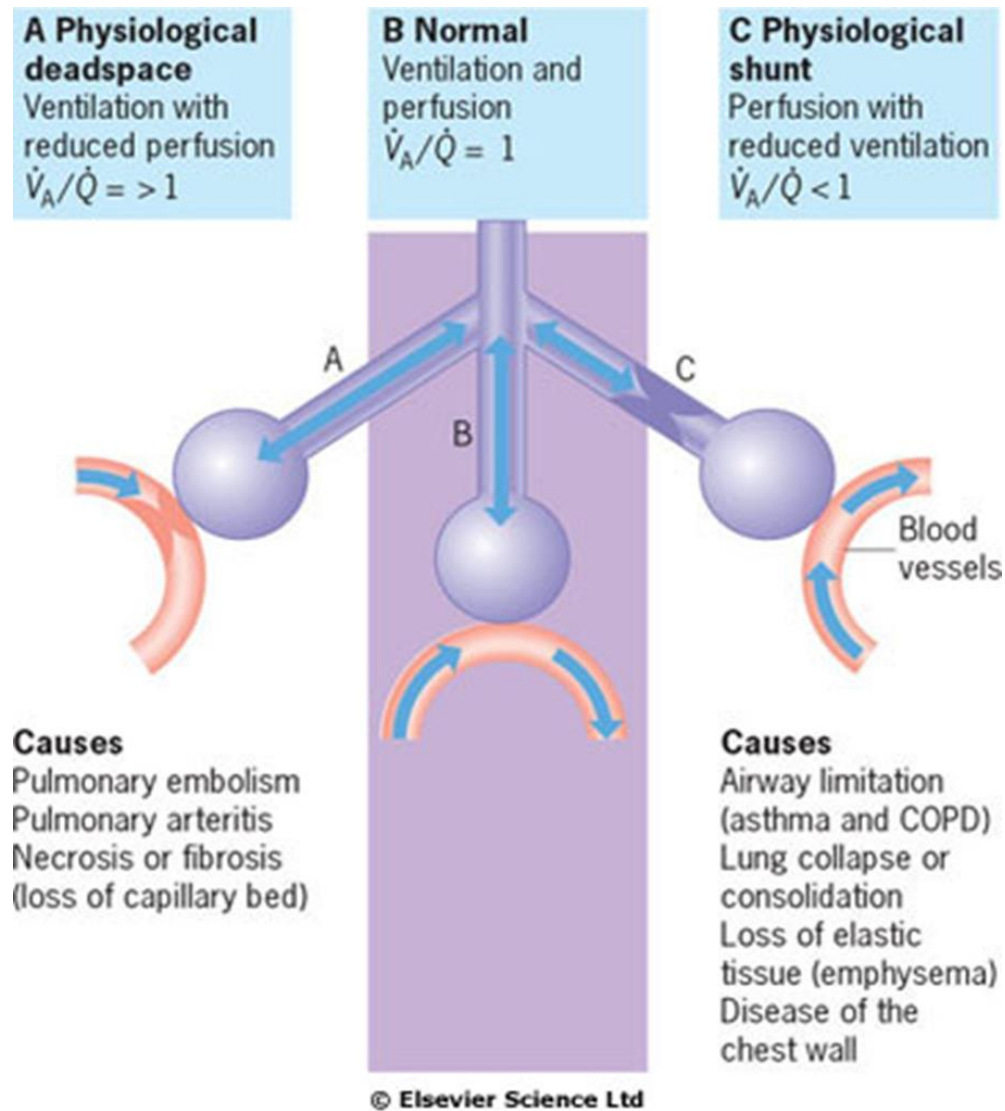


# Optimalizace $V_A/Q$

- vazokonstrikční reflex ( $\downarrow V_A/Q$ )
  - vyvolán změnami složení alveolárního vzduchu (hypoxie a často hyperkapnie)
  - cévy okolo méně ventilované části plic se kontrahují
    - normální situace intrauterinně (plice neventilovaná a minimálně perfundovaná)
  - dobrý mechanismus postnatálně pro řešení lokálních hypoventilací ale ne globálně!!!
    - viz důsledky obstr. nemocí
- bronchokonstrikce ( $\uparrow V_A/Q$ )
  - např. v oblastech plicní embolie
- kolaterální ventilace →



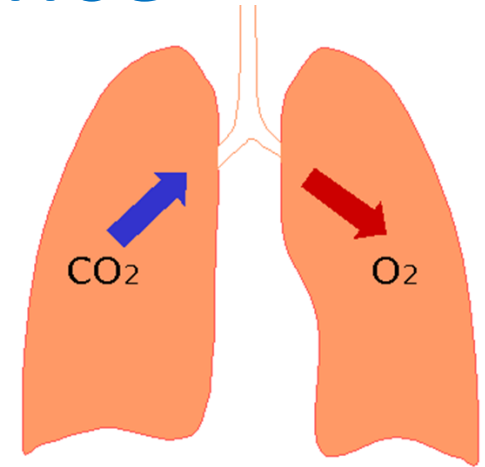
# Ventilation-perfusion inequality





# RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

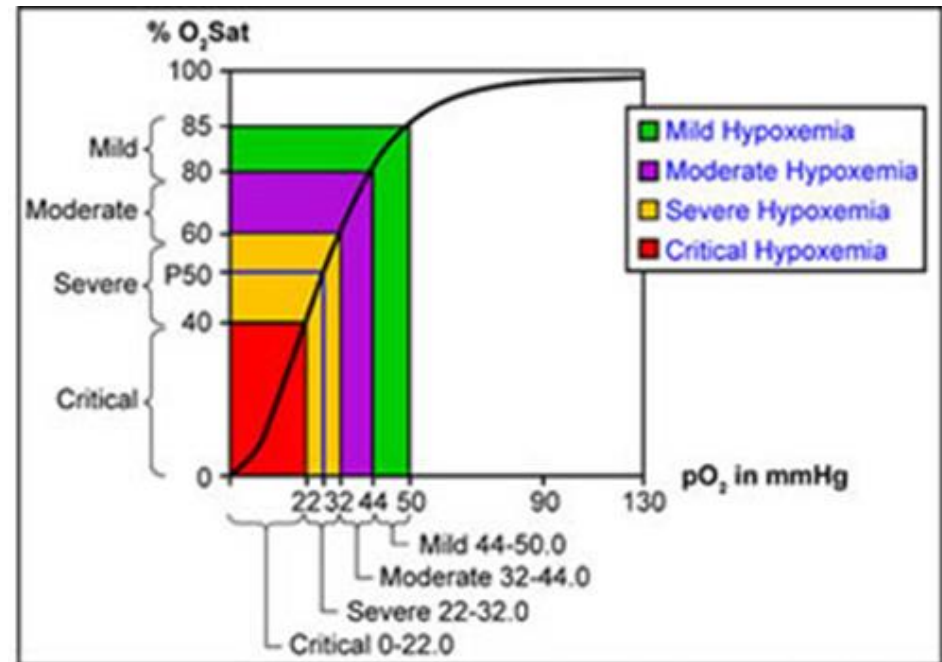
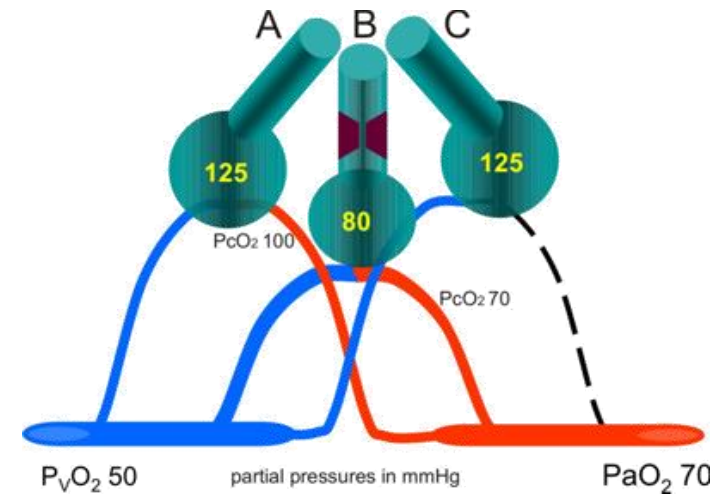
# Respirační insuficience



- 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<sub>2</sub> (hypoxémie) je konstantní součástí
    - a tím pádem rovněž pokles saturace hemoglobinu
      - pulzní oxymetrie!
  - $\uparrow$ paCO<sub>2</sub> (hyperkapnie) jen někdy, často normo- či dokonce hypokapnie
- klasifikace resp. insuficience
  - I. typ neboli parciální neboli hypoxemická ( $\downarrow$ paO<sub>2</sub> <10 kPa a normo či  $\downarrow$ paCO<sub>2</sub>)
    - selhání oxygenace
  - II. typ neboli globální neboli ventilační ( $\downarrow$ paO<sub>2</sub> <8kPa a  $\uparrow$ paCO<sub>2</sub> >6 kPa)
    - selhání mechanické ventilace
      - kompenzovaná – normální hodnota pH krve (vzestup bikarbonátů)
      - dekompenzovaná – pokles pH krve pod 7,36 (respirační acidóza)

# 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

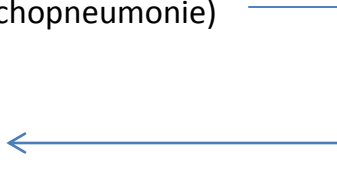


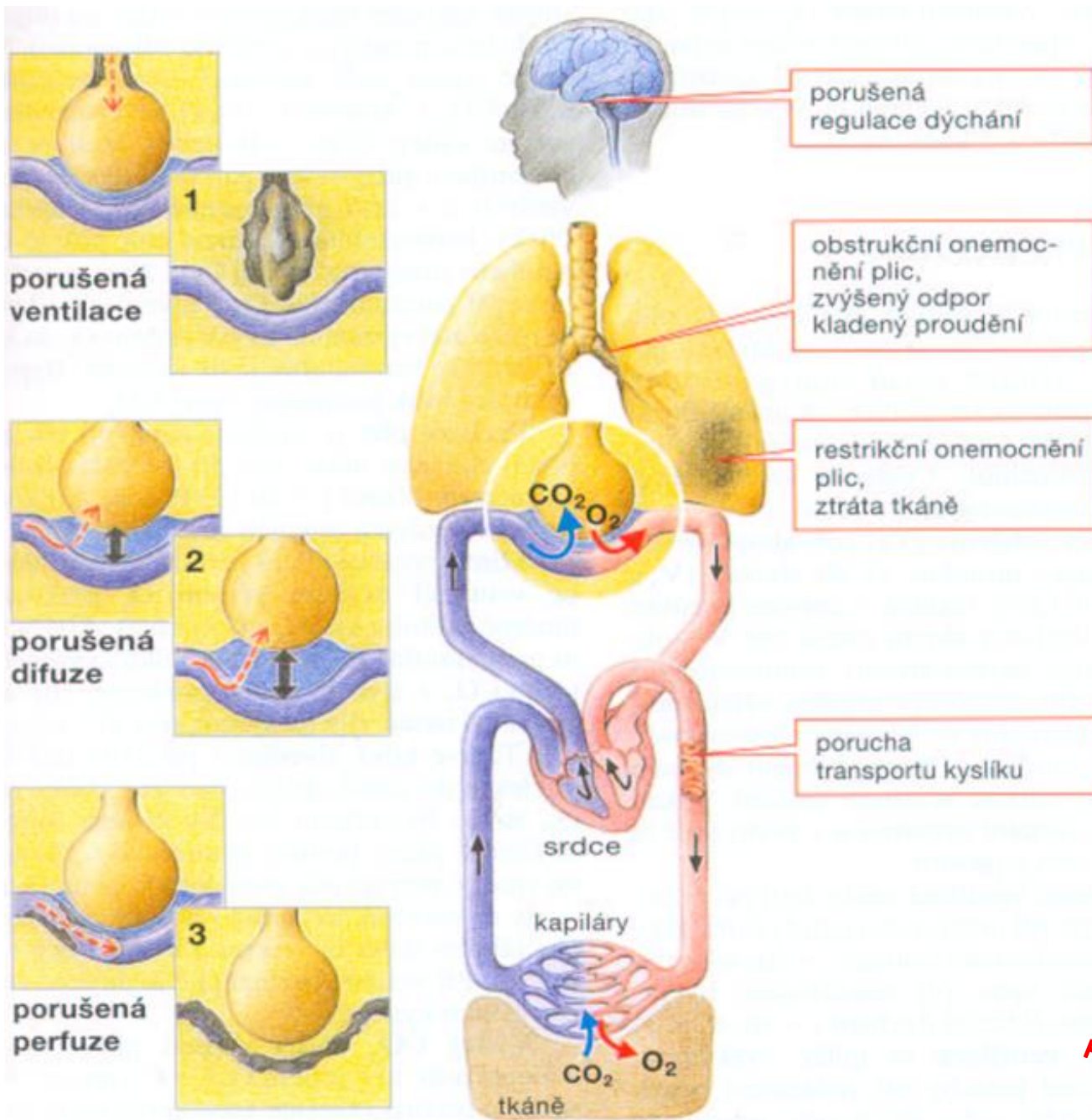


# Respirační insuficience

- mimoplicní důvody změny  $paO_2$  (hypoxemie) se zpravidla mezi ŘI neřadí
  - kardiovaskulární (zejm. srd. vady s pravolevým zkratem)
- 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: exacerbace 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%)

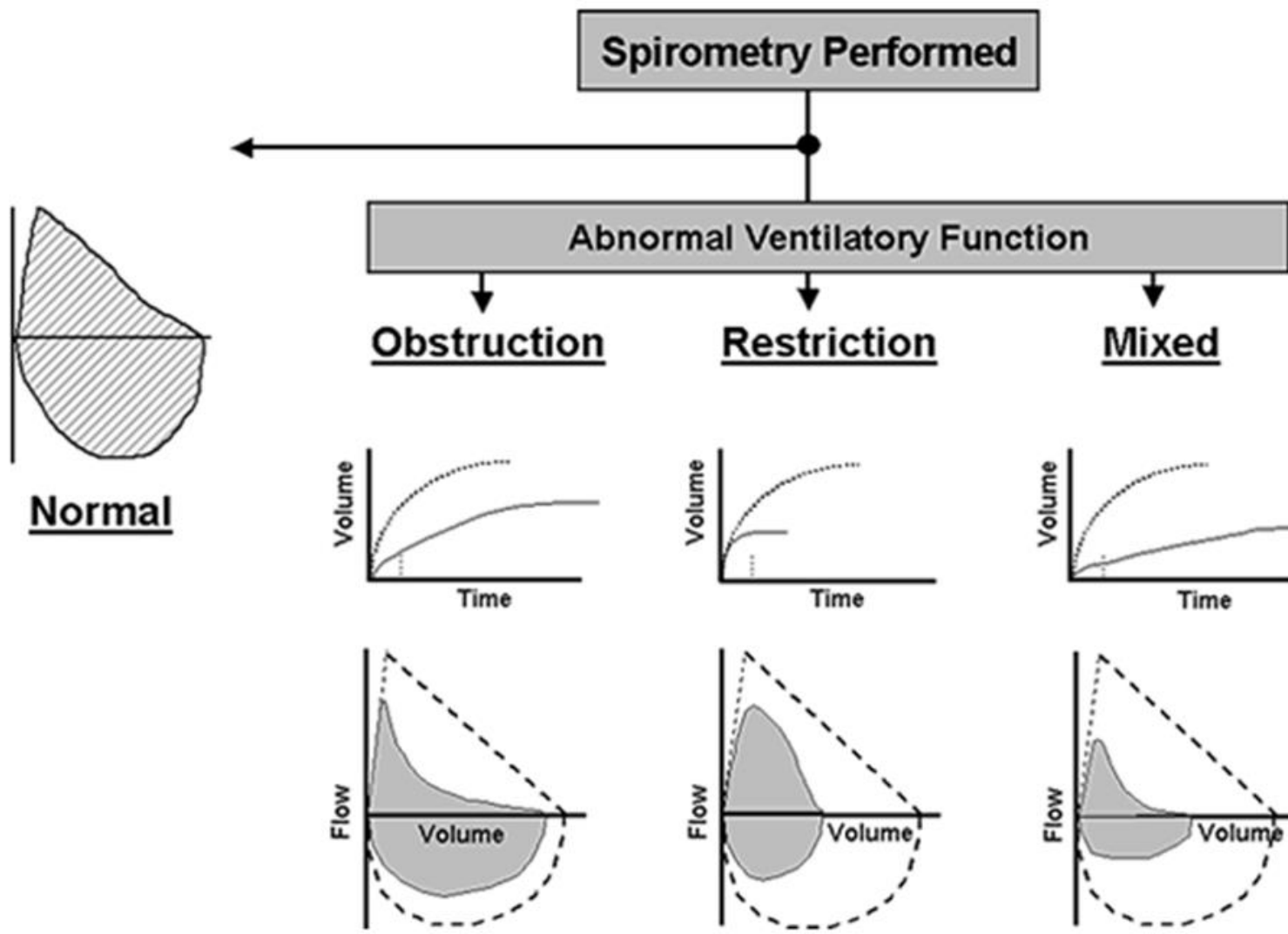
# Klasifikace poruch respirace

- (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 bronchiale)
      - » ireverzibilní (CHOPN, cystická fibróza)
  - restriktivní 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 difúze**: ztlustění alveolokapilární membrány 
  - plicní fibróza
  - pneumokoniózy
    - silikóza, azbestóza,...
  - bronchopneumonie
- (3) **Poruchy perfuze (Q)**:  $\uparrow V_A/Q$  poměru (plicní zkrat)
  - plicní embolie
  - hypotenze

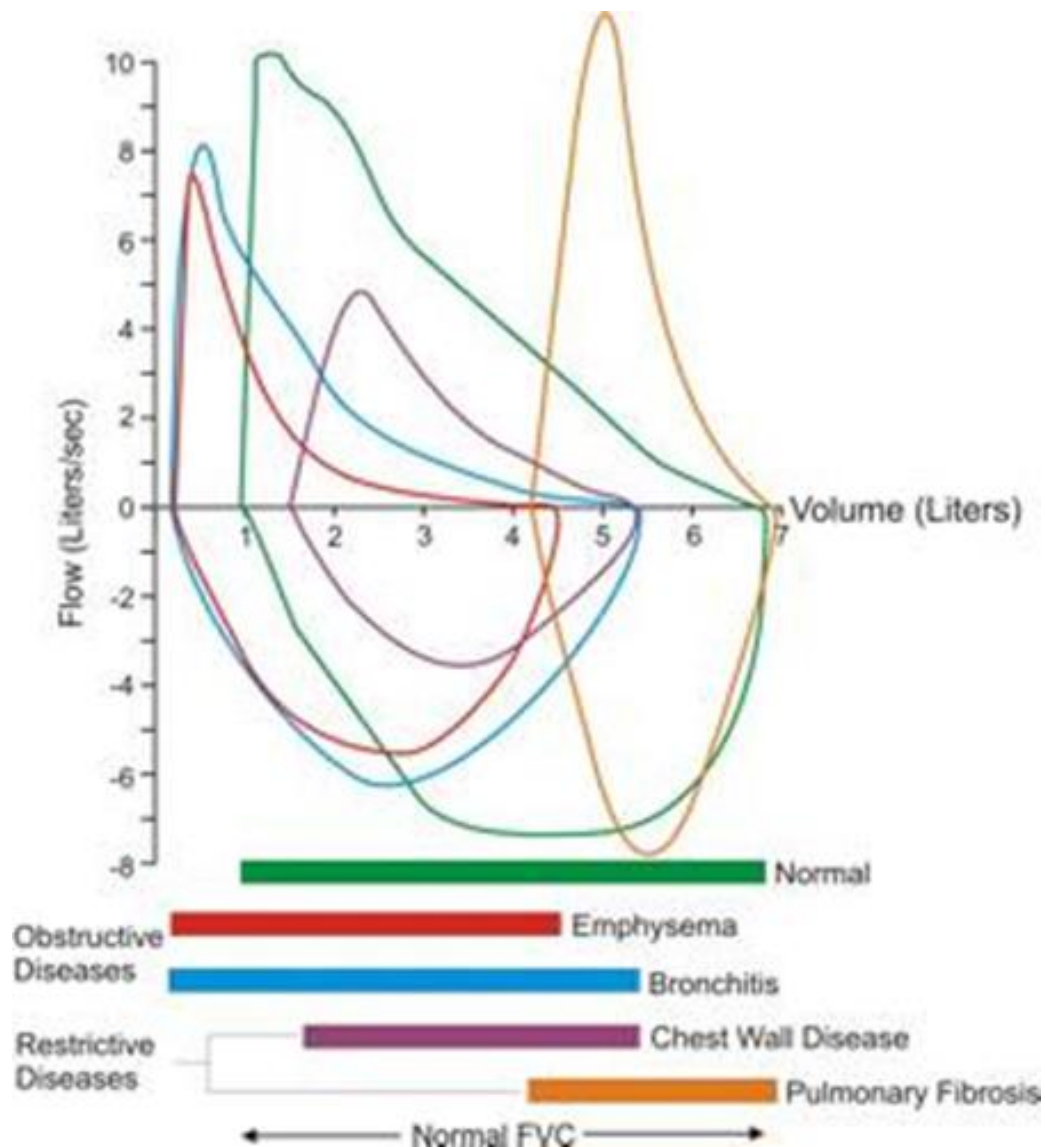


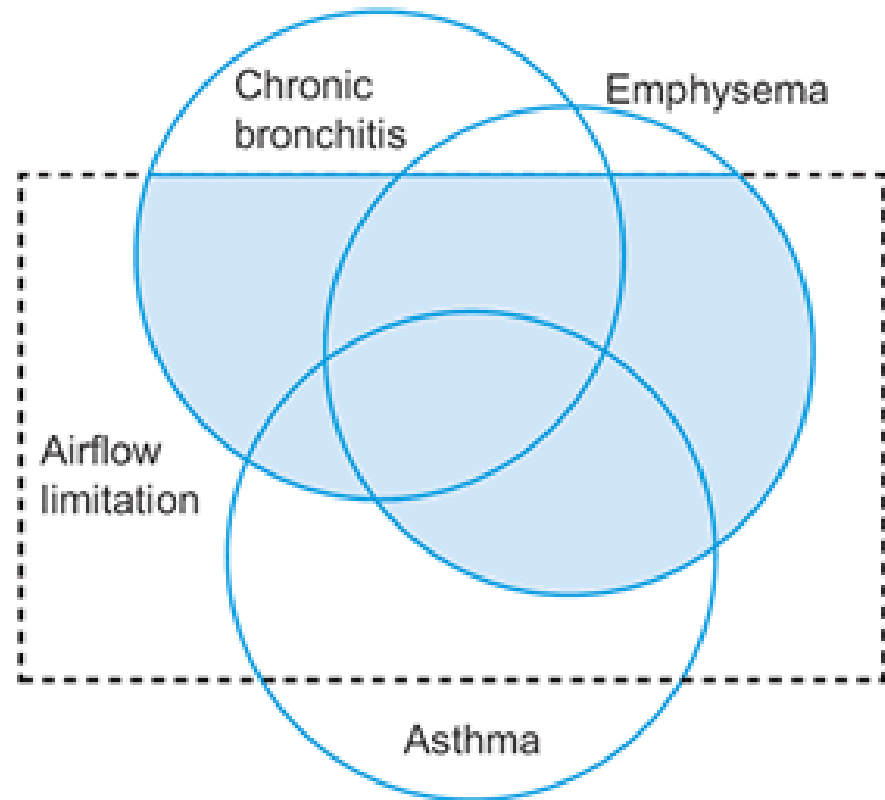
**Tato klasifikace je schematická, v reálné patofyziologické situaci jsou poruchy přítomny většinou v kombinacích s různým podílem konkrétních příčin**

# Spirometrie u ventilačních poruch



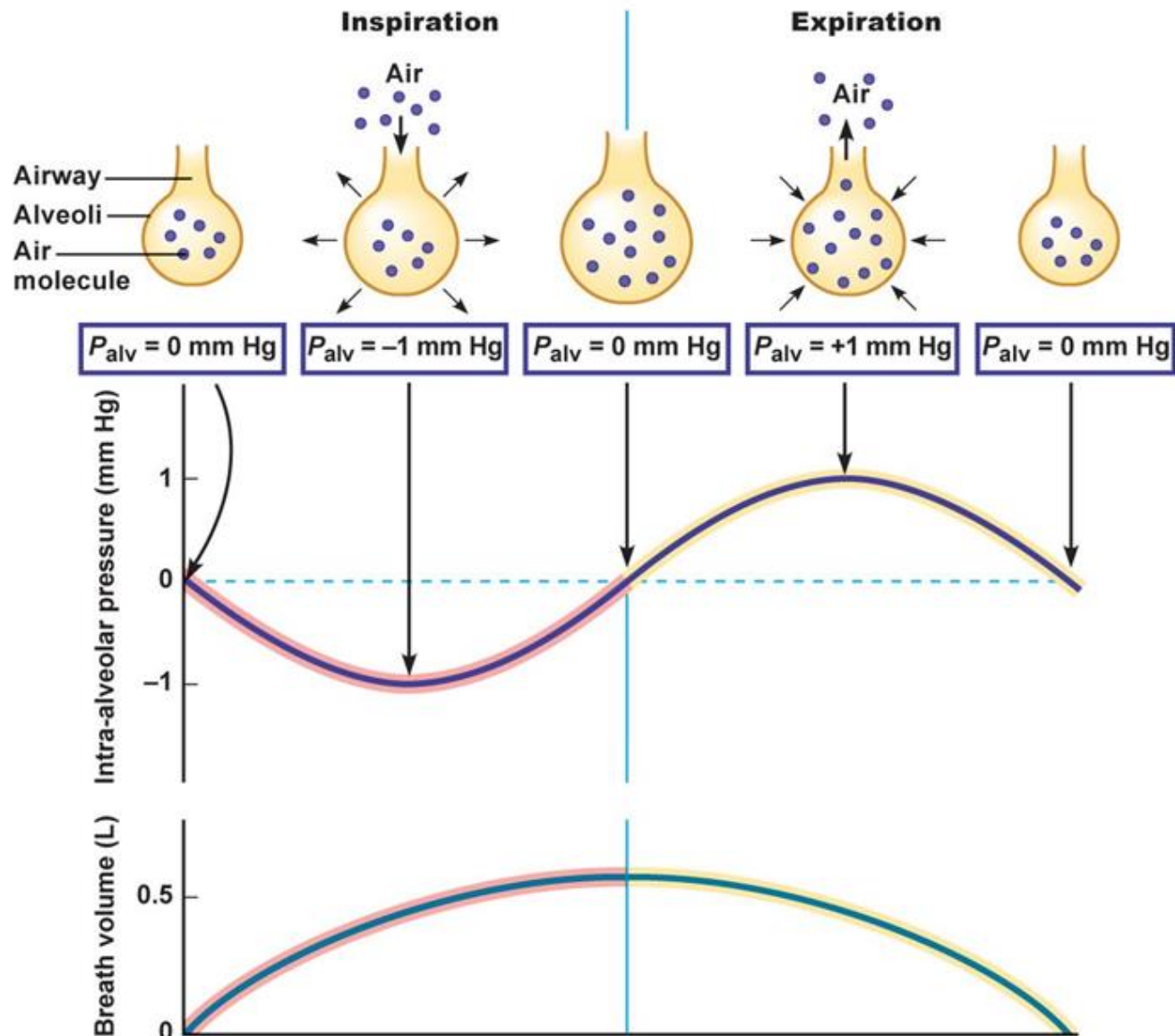
# Křivky objem-tok u různých plicních onemocnění





# NEJČASTĚJŠÍ OBSTRUKČNÍ NEMOCI

# Dýchání = překonávání tlaků a odporů



# Ventilační poruchy v důsledku bronchiální obstrukce

## - základní patofyziologická charakteristika

- obstrukce v dýchacích cestách masivně zvyšuje jejich rezistenci (dynamický odpor)

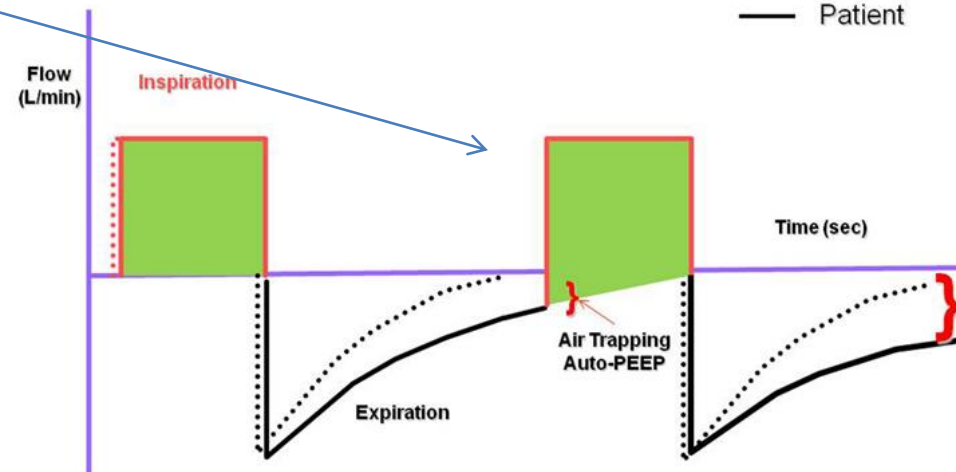
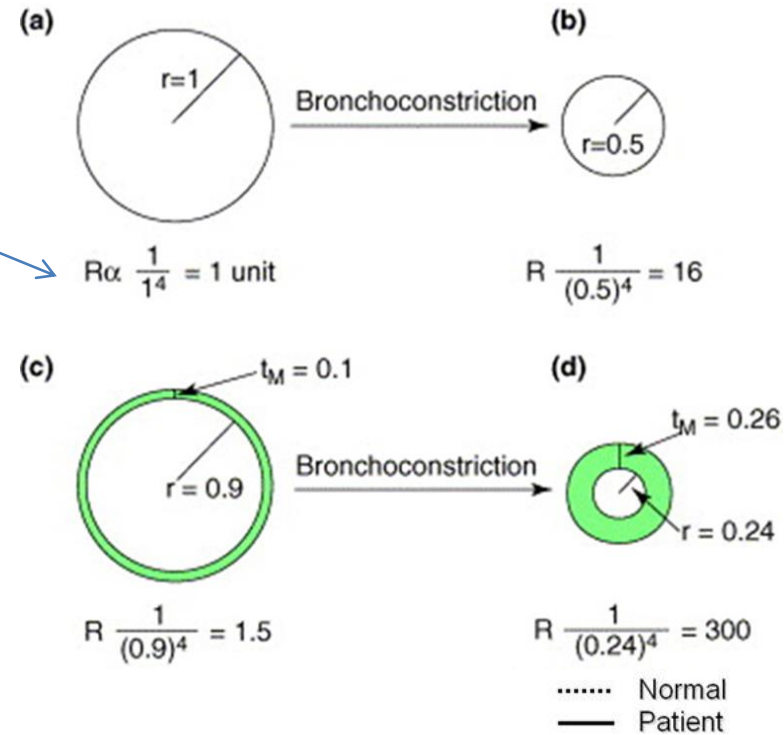
- Poiseuilleův zákon

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

- vzhledem k tomu, že inspirium je aktivní (svaly a negativní alv. a transtorakální tlak odpor překonají) a vzduch proudí do cest s menším odporem, ale expirium pasivní děj a vzduch proudí směrem k většímu odporu (viz normální spirometrická křivka), je tedy

**ztížen výdech**

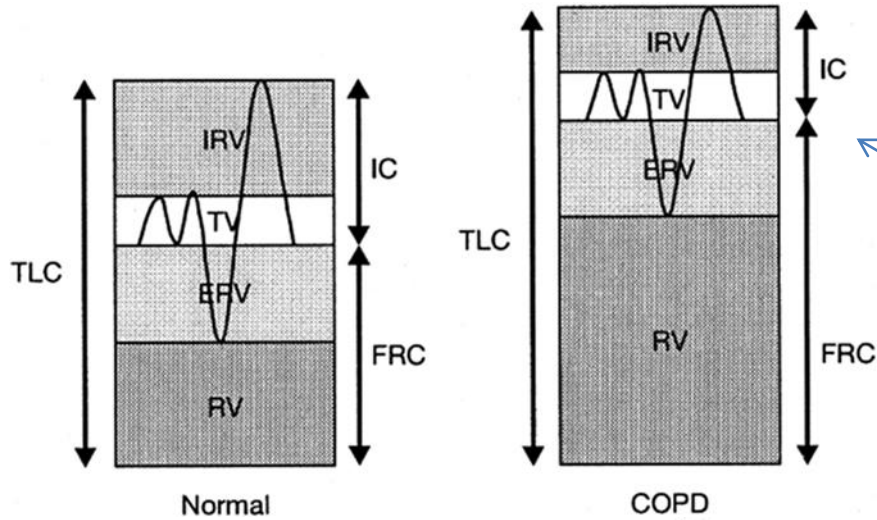
- nutno zapojit pomocné exp. svaly
- zapojení výdechových svalů vede
  - k dynamické kompresi, air trapping a **hyperinflaci plic**
    - ↑ residuální objemy (FRC, RV, TLC)
  - ↑ dechové práce a tím k **dušnosti**
- ↓ dynamických ventilačních parametrů (spirometrie)
  - potřeba více času k vydechnutí FVC (↓ FEV1)





# Ventilační poruchy v důsledku bronchiální obstrukce

## - základní patofyziologická charakteristika

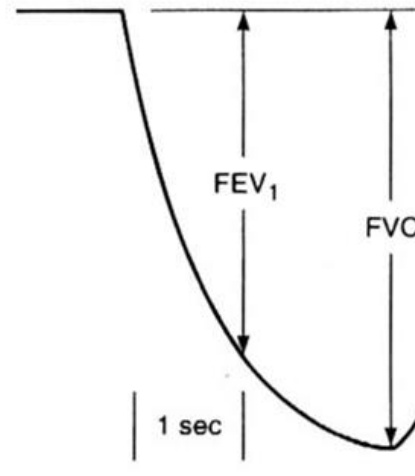


posun směrem k inspiračnímu rezervnímu objemu, kde jsou větší statické odpory dýchání (větší dechová práce)

COPD

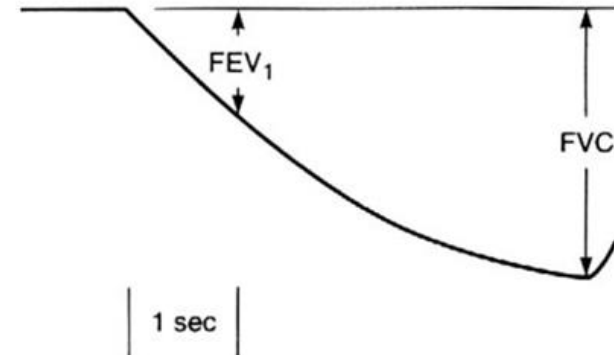
Volume (L)

A. Normal



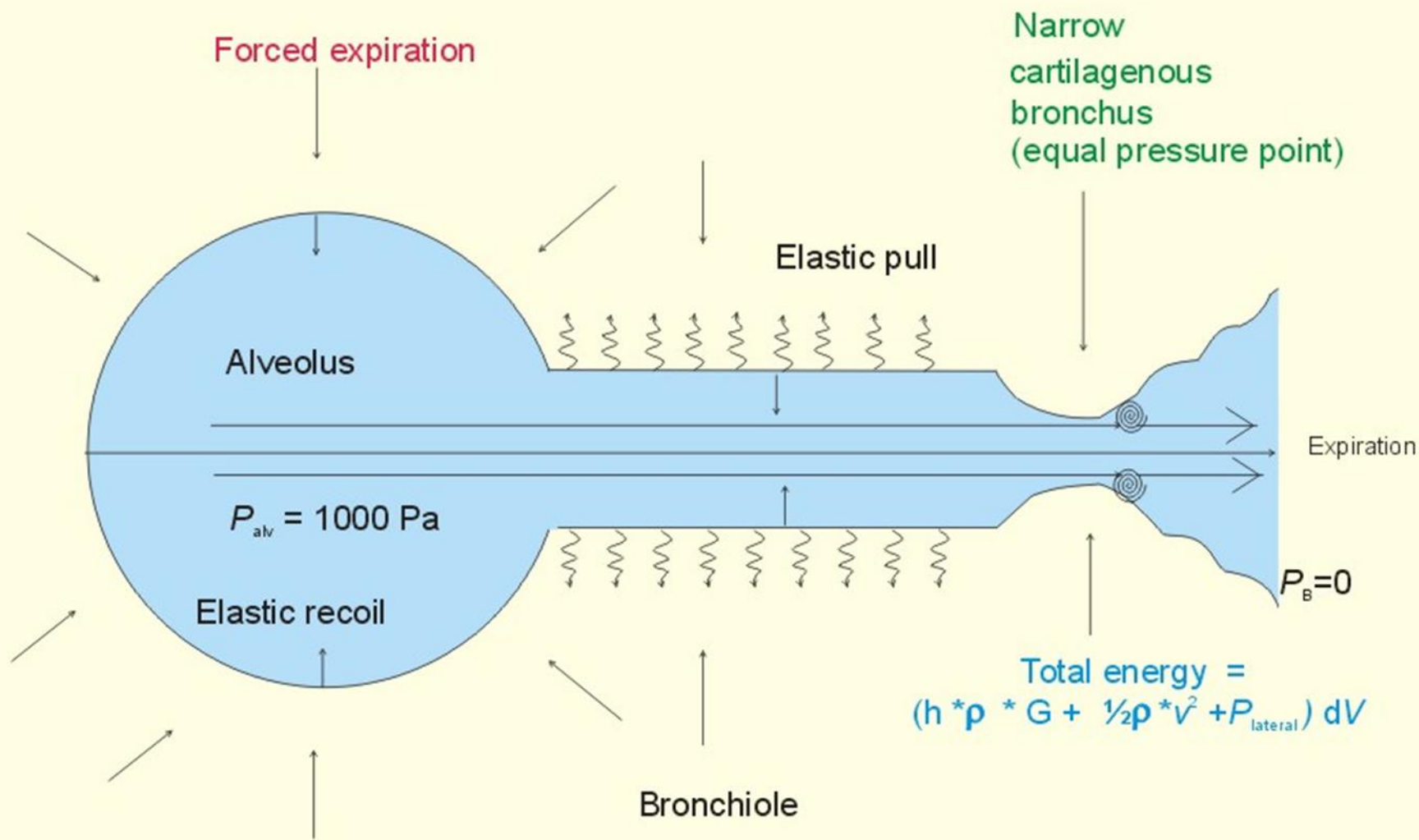
FEV<sub>1</sub> = 4.0  
FVC = 5.0  
% = 80

B. Obstructive



FEV<sub>1</sub> = 1.3  
FVC = 3.1  
% = 42

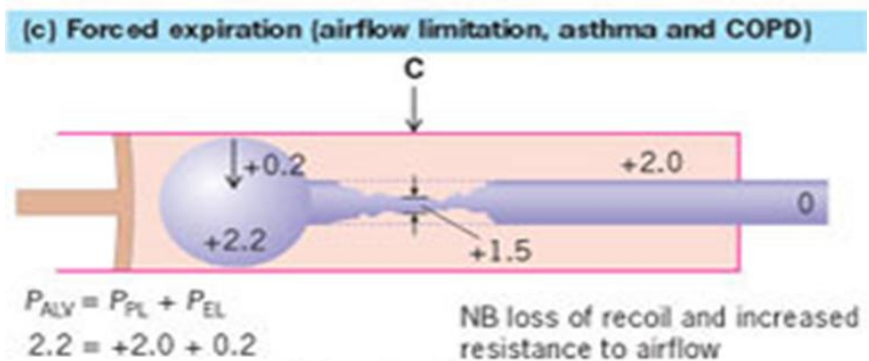
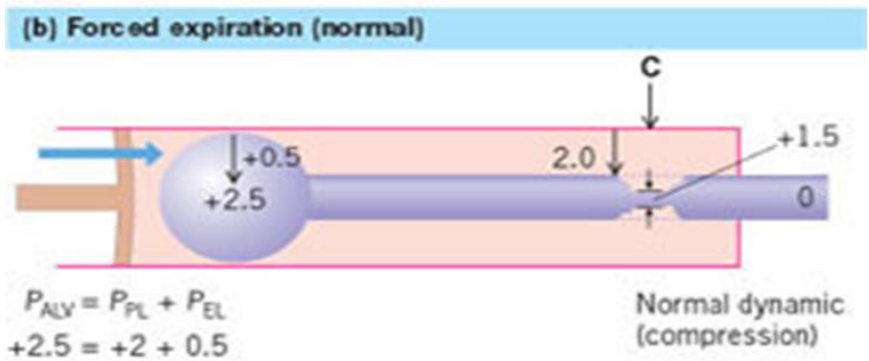
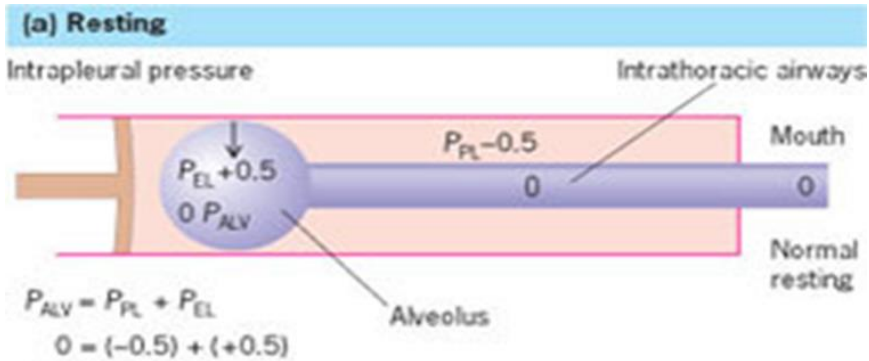
# Dynamic Airway Collapse



Expiratory effort --- Increased kinetic energy --- Reduced lateral pressure --- Dynamic Airway Collapse

Fig. 13-5

# Dynamic compression in various situations



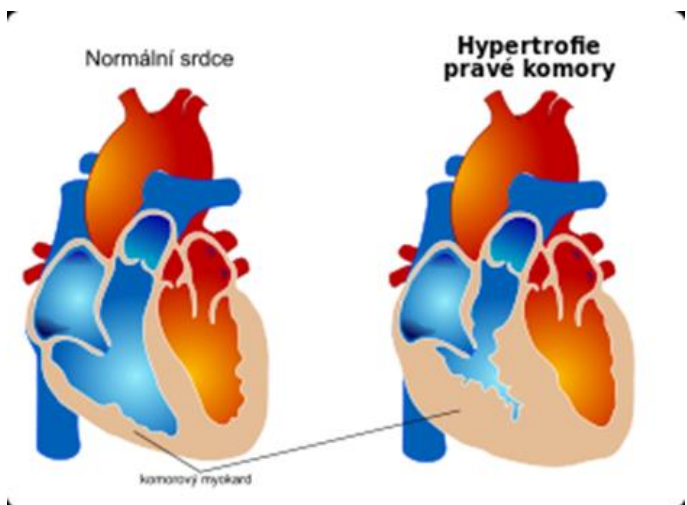
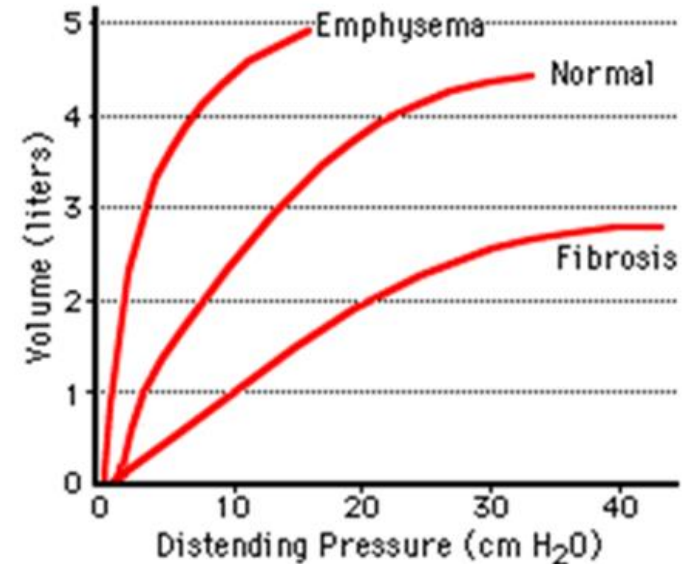
© Elsevier Science Ltd

- The respiratory system is represented as a piston with a single alveolus and the collapsible part of the airways within the piston
  - C, compression point; P<sub>ALV</sub>, alveolar pressure; P<sub>EL</sub>, elastic recoil pressure; P<sub>PL</sub>, pleural pressure.
- (a) at rest at functional residual capacity
- (b) forced expiration in normal subjects
- (c) forced expiration in a patient with COPD

# Ventilační poruchy v důsledku bronchiální obstrukce

## - základní patofyziologická charakteristika

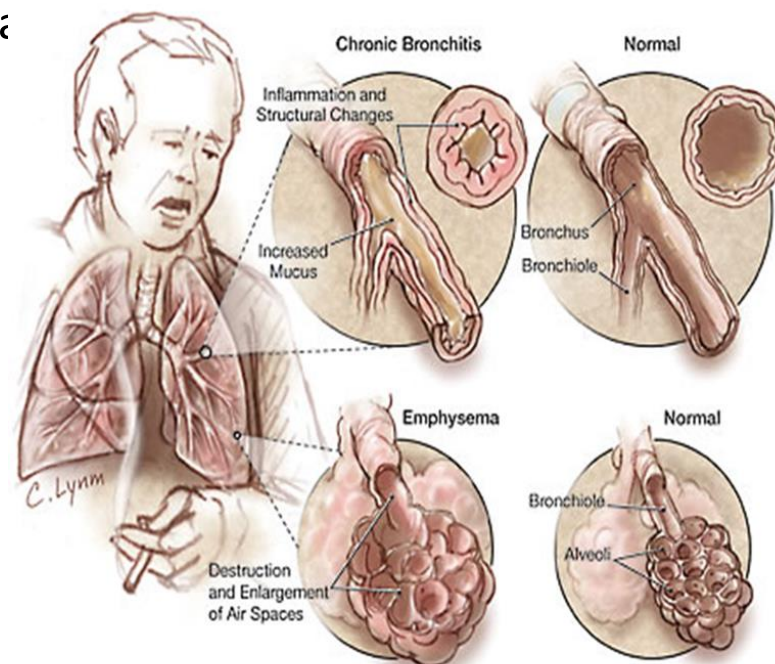
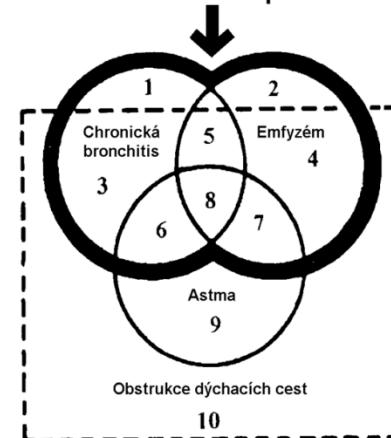
- $\downarrow V_A$  **ale variabilní ventilačně perfuzní nerovnováha**
  - při převaze bronchitidy a obstrukce spíše „zkrat“ ( $\downarrow V_A/Q$ )
  - při převaze emfyzému spíše „mrtvý prostor“ ( $\uparrow V_A/Q$ )
- příp. zánik interalveolárních sept (emfyzém)
  - porucha difúze, zejm. pro kyslík
- obojí má za následek **resp. insufienci**
  - hypoxemie v každém případě v důsledku snížení  $V_A$ , a ztráty difuzní 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)



# Chronická obstrukční plicní popř. bronchoplumonální nemoc (CHOPN nebo CHOBPN)

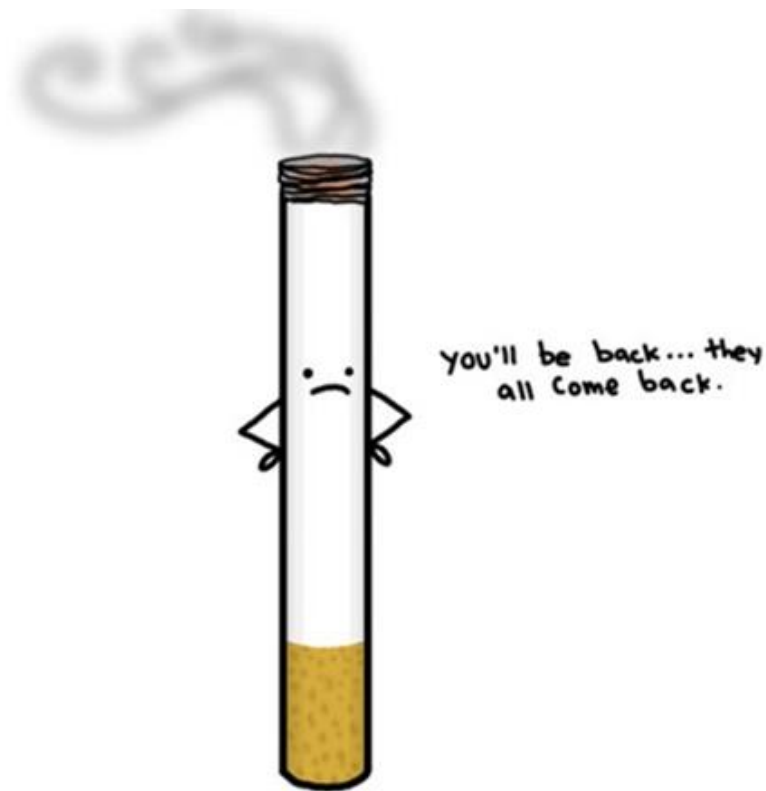
- CHOPN není pouze plicní choroba, nýbrž systémově se projevující syndrom
  - CHOPN má **plicní** a **systémovou komponentu**
- definice plicní komponenty CHOPN:
  - **trvalá bronchiální obstrukce**, který není plně reverzibilní, obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice a plyny
  - bronchiální obstrukce u CHOPN je způsobena: 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 obstrukční plicní nemoc



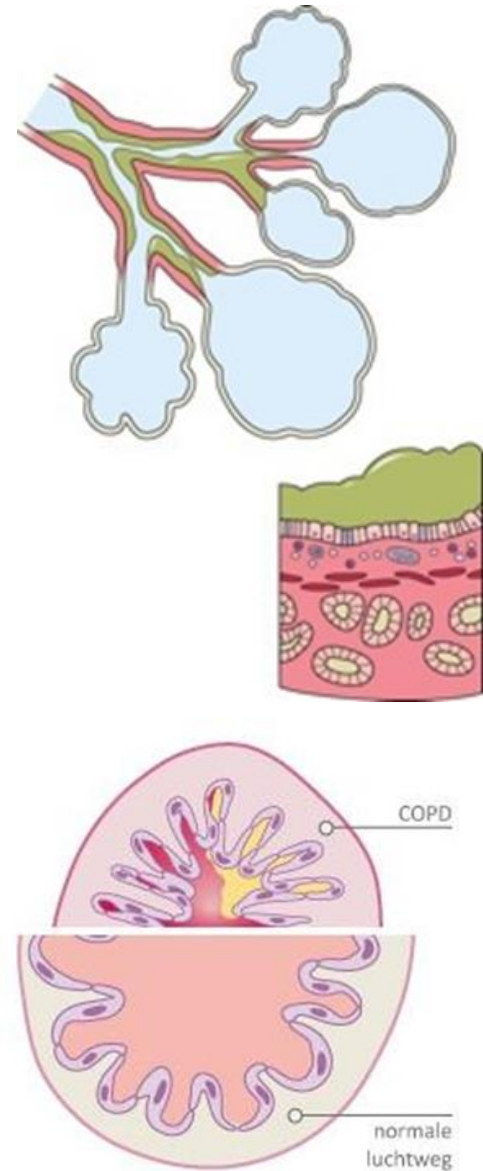
# CHOPN

- 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**



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

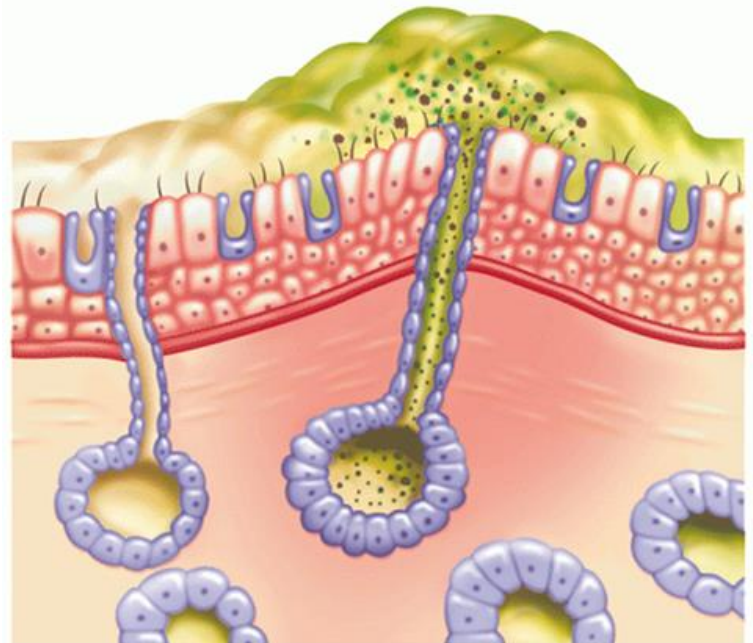
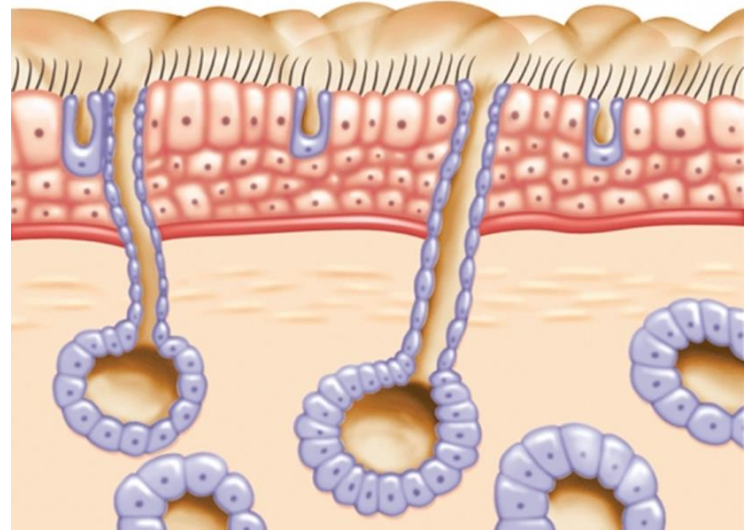
- symptomatická definice
  - produktivní kašel s expektorací sputa po většinu dnů během tří a více měsíců v roce, a to za podmínky, že se tento stav opakuje nejméně dva následující roky a není vysvětlitelný jinou příčinou
- avšak pacienti typicky dlouho trpí pouze **chronickou bronchitidou** bez obstrukce 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
  - metaplazie 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
    - neutrofily a eosinofily v malých
- klinický důsledek: produkce sputa po většinu dní přinejmenším 3 měsíce v roce alespoň ve dvou po sobě jdoucích letech

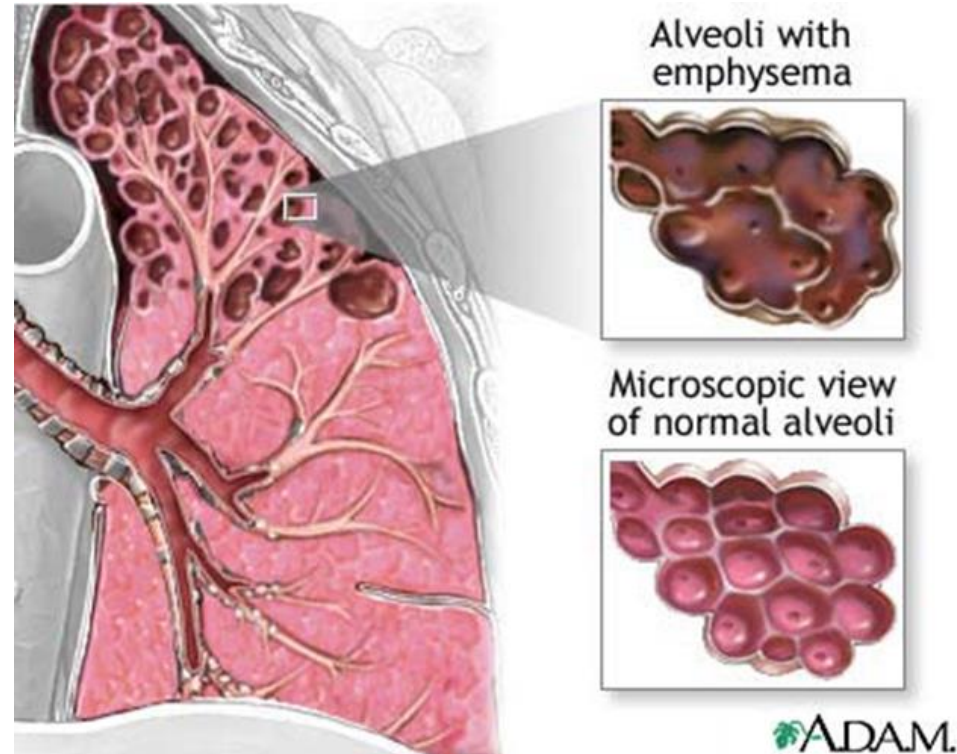
*normální*



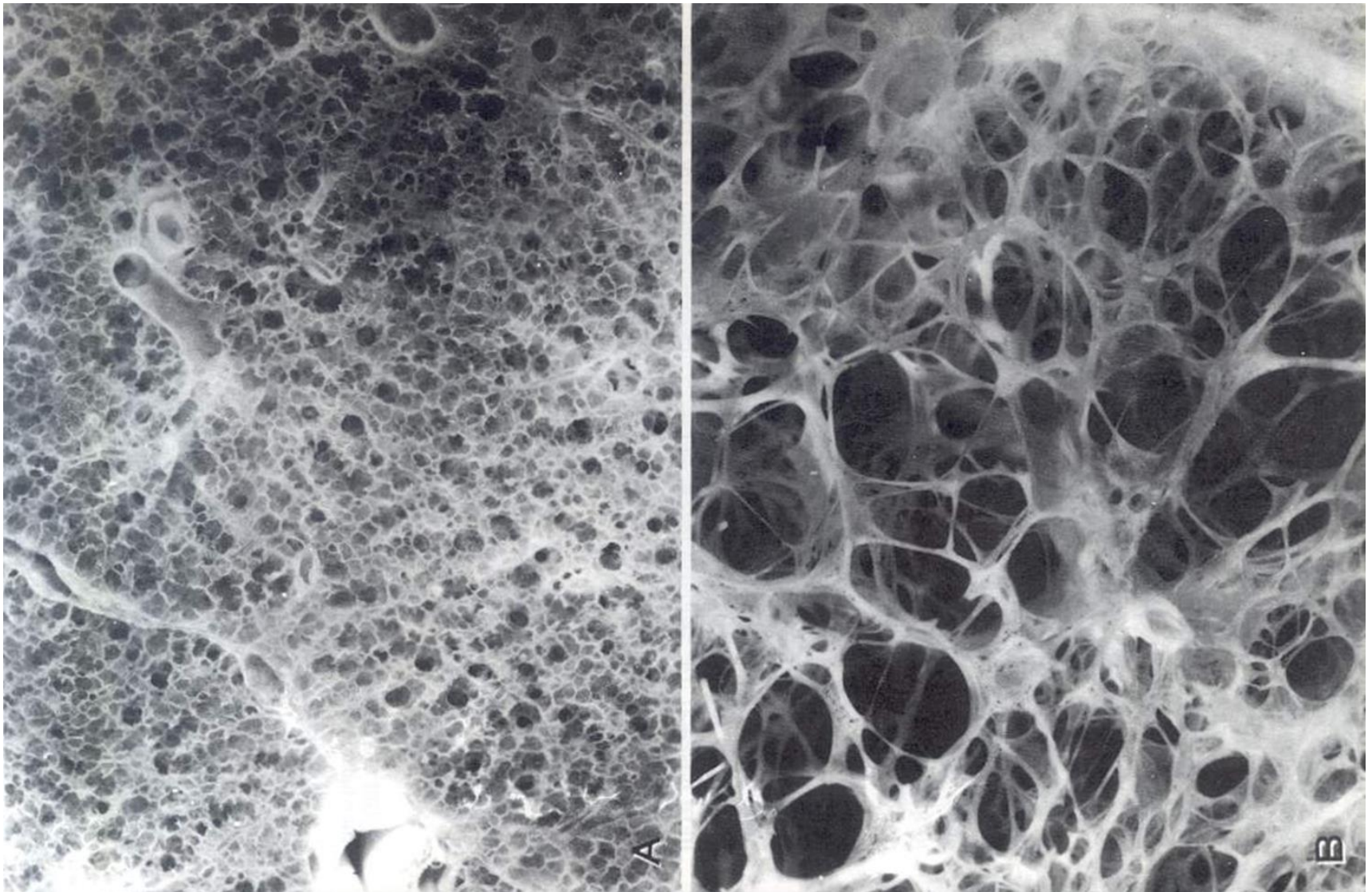


# Plicní emfyzém („rozedma plic“)

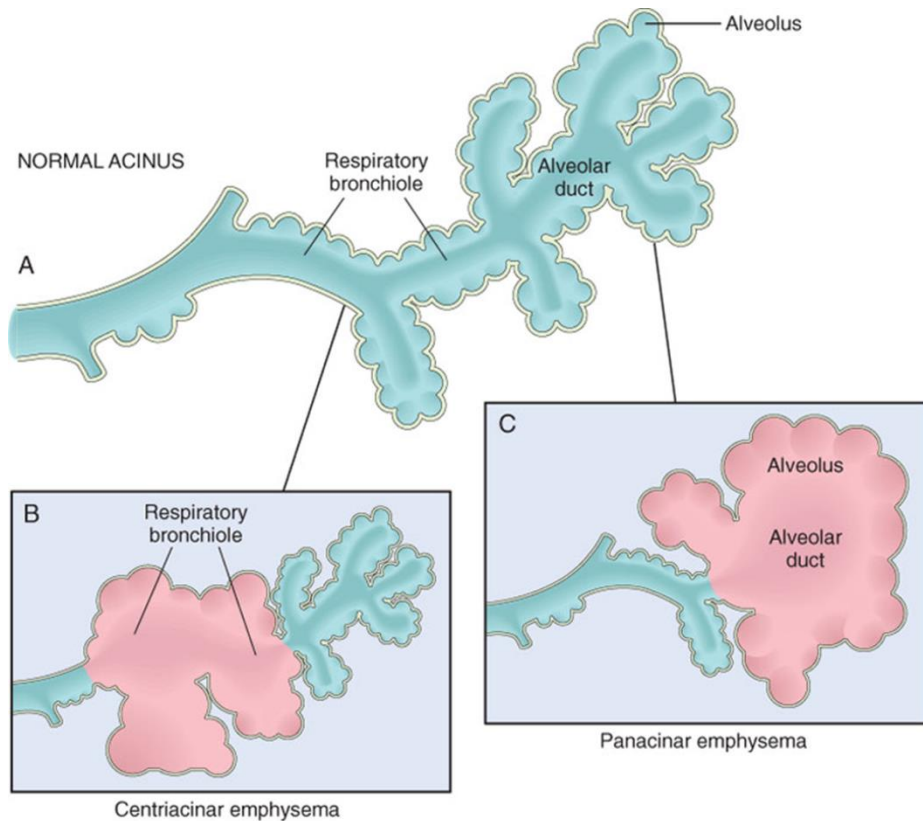
- **destrukce plicního parenchymu** (alveolárních, duktálních a sakulárních struktur) tkáně distálně od terminálního bronchiolu bez přítomnosti výraznější fibrózy
  - patologický, nikoliv klinický pojem
  - radiologický korelát při ztrátě více než 40% tkáně:
    - zesvětlení plic
    - rozšíření postižené 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 ( $\uparrow VA/Q$ )



# Zdravá (vlevo) vs. emfyzematózní plíce (vpravo)



# Emfyzém – typy u CHOPN



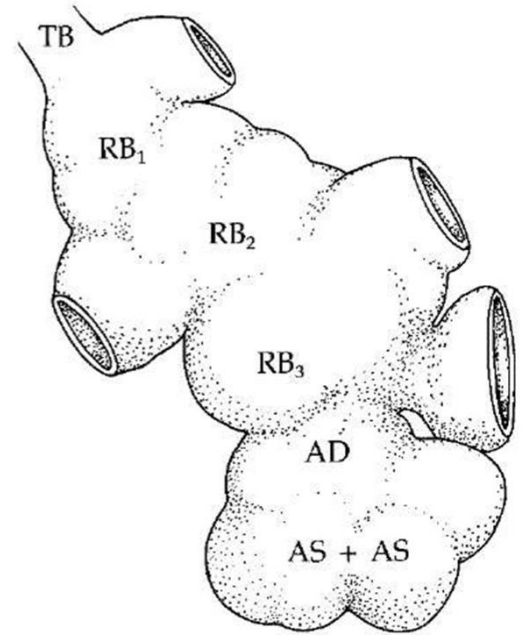
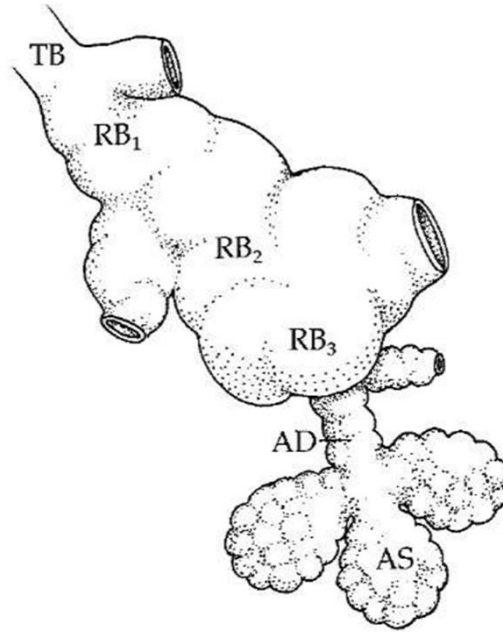
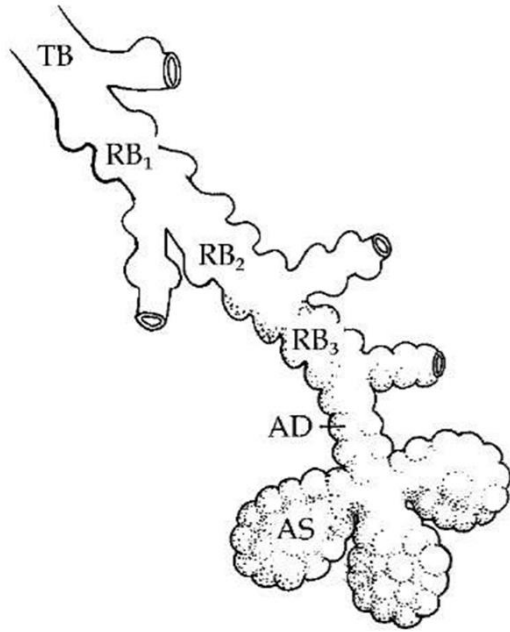
- centroacinární (centrilobulární)
  - distenze a poškození plicní tkáně kolem respiračních bronchiolů, distální alveolární dukty a alveoly obvykle nepoškozeny
  - nejčastější typ emfyzému u kuřáků a CHOPN
- panacinární
  - distenze a destrukce postihuje celý acinus, plíce se v nejhorším případě stanou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

Normal

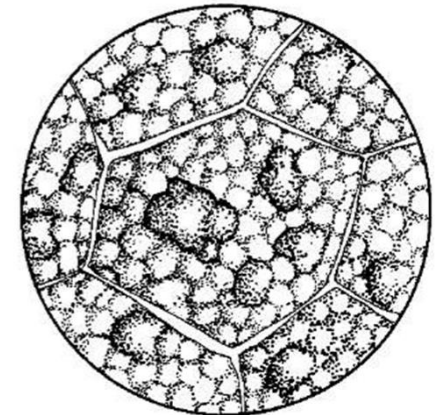
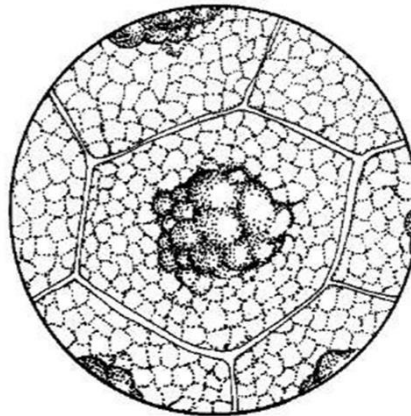
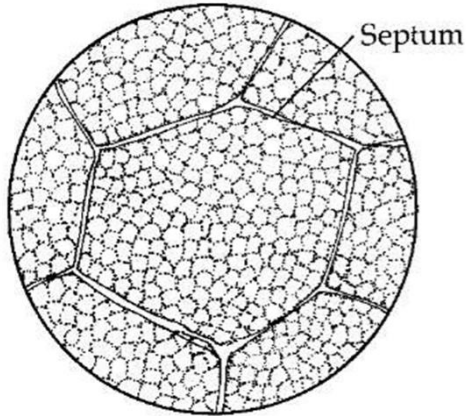
Centriacinar  
(Centrilobular) Emphysema

Panacinar  
(Panlobular) Emphysema

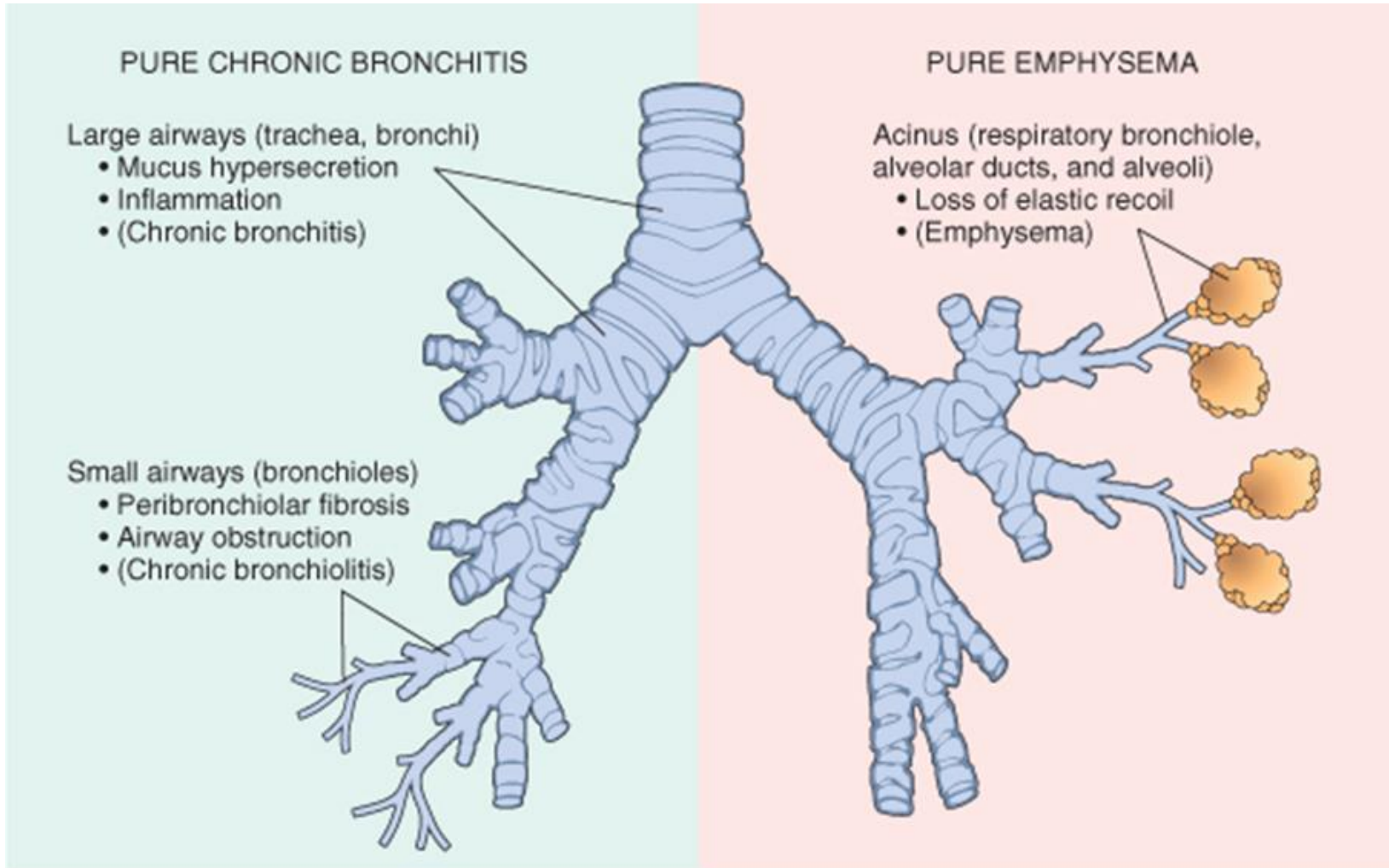
ACINAR STRUCTURE



LOBULAR PATTERN



# Variabilní průnik u CHOPN



# Etiologie CHOPN - multifaktoriální

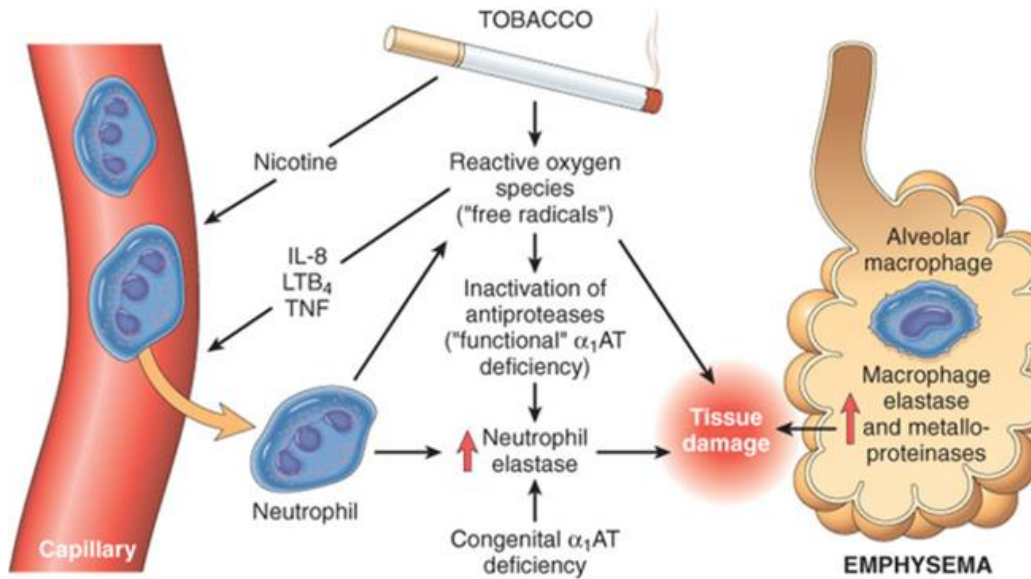
- **kouření**

- inaktivuje  $\alpha$ -1- antitrypsin
- zvyšuje počet neutrofilních granulocytů v dýchacích cestách
  - zdroje elastáz a proteáz, 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

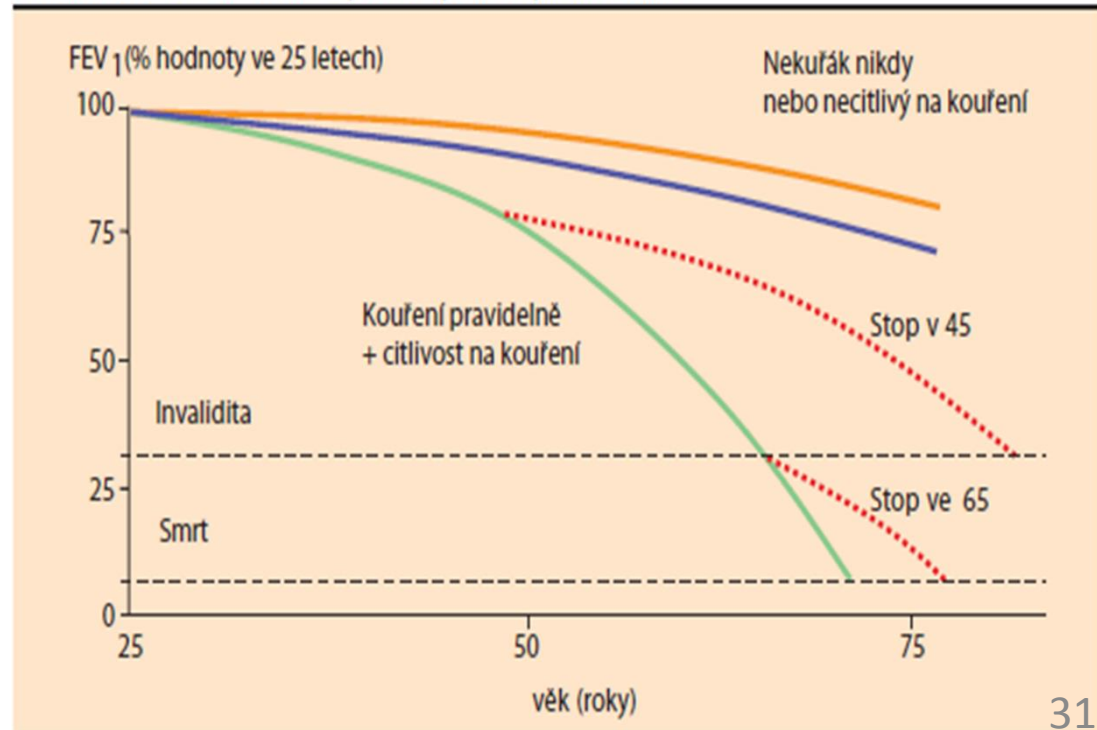


- hyperreaktivita dýchacích cest
- genetika (= variabilní důsledky u dvou osob se stejnou „cigaretovou“ zátěží)
  - deficit  $\alpha$ 1-antitrypsinu
    - $\alpha$ 1-antitrypsin inhibuje neutrofilovou elastázu, která je schopna destruovat plicní tkáň.
    - prokázáno cca 75 alel v genu pro  $\alpha$ 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

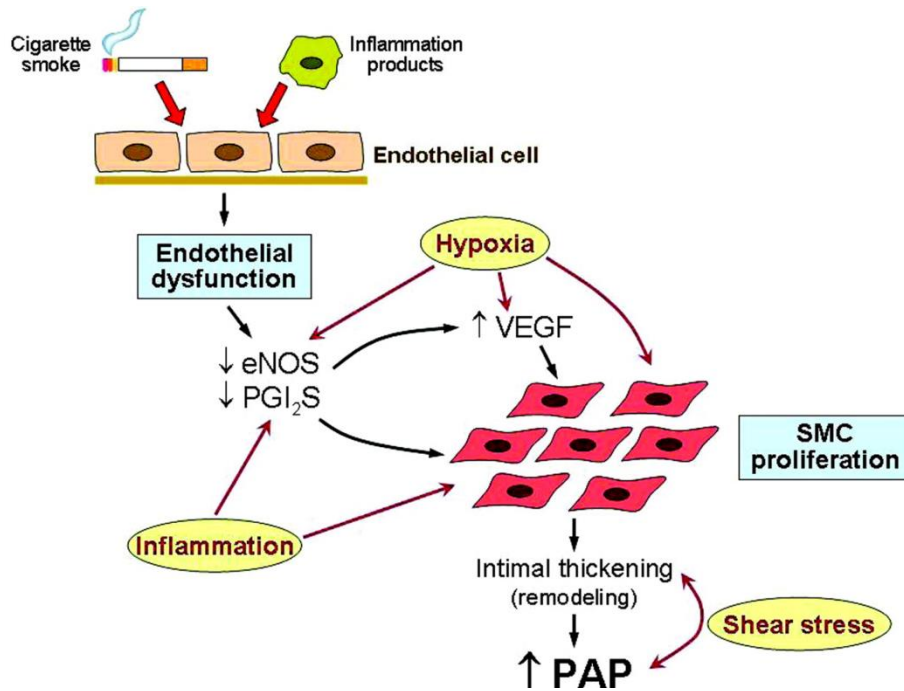
# Efekt kouření



Obrázek 1. CHOPN – nemoc rychlého poklesu plicních funkcí



# Plicní cévy u CHOPN

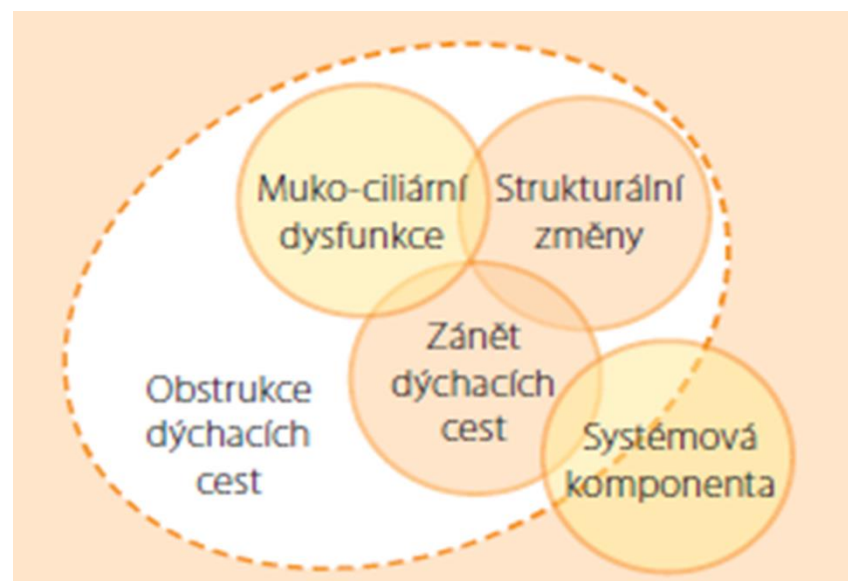


- remodelace (tj. ztluštění stěny, zúžení lumen a zvýšení rezistence) plicních cév je při CHOPN přítomna již časně v průběhu choroby
  - endotelová dysfunkce
    - zejm. v důsl. oxidačního stresu
  - hyperplazie intimy
    - buňky (zánětový infiltrát a hl. sval. bb.) a ECM
  - hypertrofie medie
- postupně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

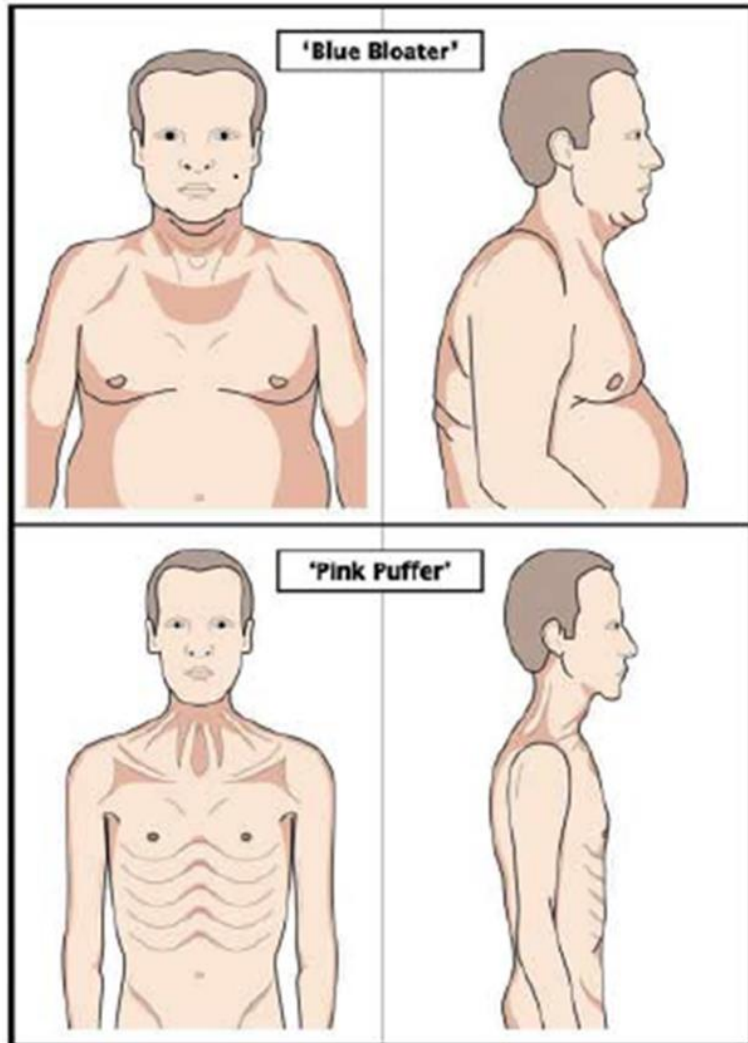


# Patofyziologie CHOPN

- 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

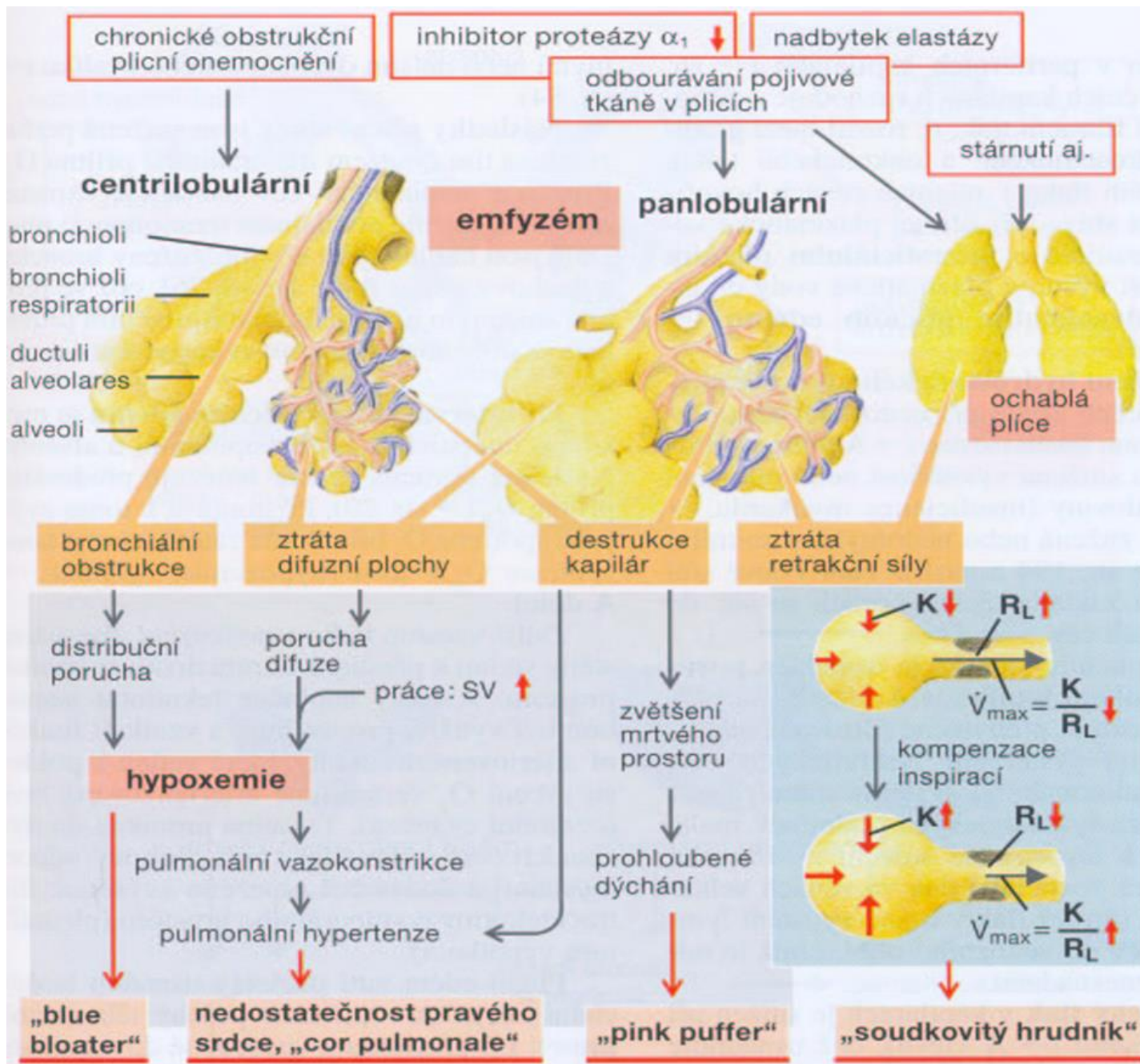


# Klinická heterogenita CHOPN



- 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 PaO<sub>2</sub> a PaCO<sub>2</sub> v krvi blízko normálním hodnotám
- B – blue bloater („modří odulci“) - převaha bronchitidy
  - závažný „zkrat“ ( $\downarrow V_A/Q$ ) 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 pravostř. srdeční selhání (otoky rovněž přispívají k „odulému“ fenotypu)

	A. Převážně emfyzém („pink-puffer“)	B. Převážně bronchitida („blue-bloater“)
Klinický obraz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vyšší věk (nad 60 let)</li> <li>• astenický habitus</li> <li>• úbytek hmotnosti</li> <li>• růžový – supějící</li> <li>• klidová dušnost</li> <li>• hrudník úzký, dlouhý</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nižší věk (pod 40 let)</li> <li>• pyknický habitus</li> <li>• obezita</li> <li>• cyanotický – kašlající</li> <li>• kašel s hnisavou expektorací</li> <li>• hrudník široký</li> </ul>
$p_aO_2$	• normální (proto „pink“), později nízké	• nízké (proto „blue“)
$p_aCO_2$	• 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



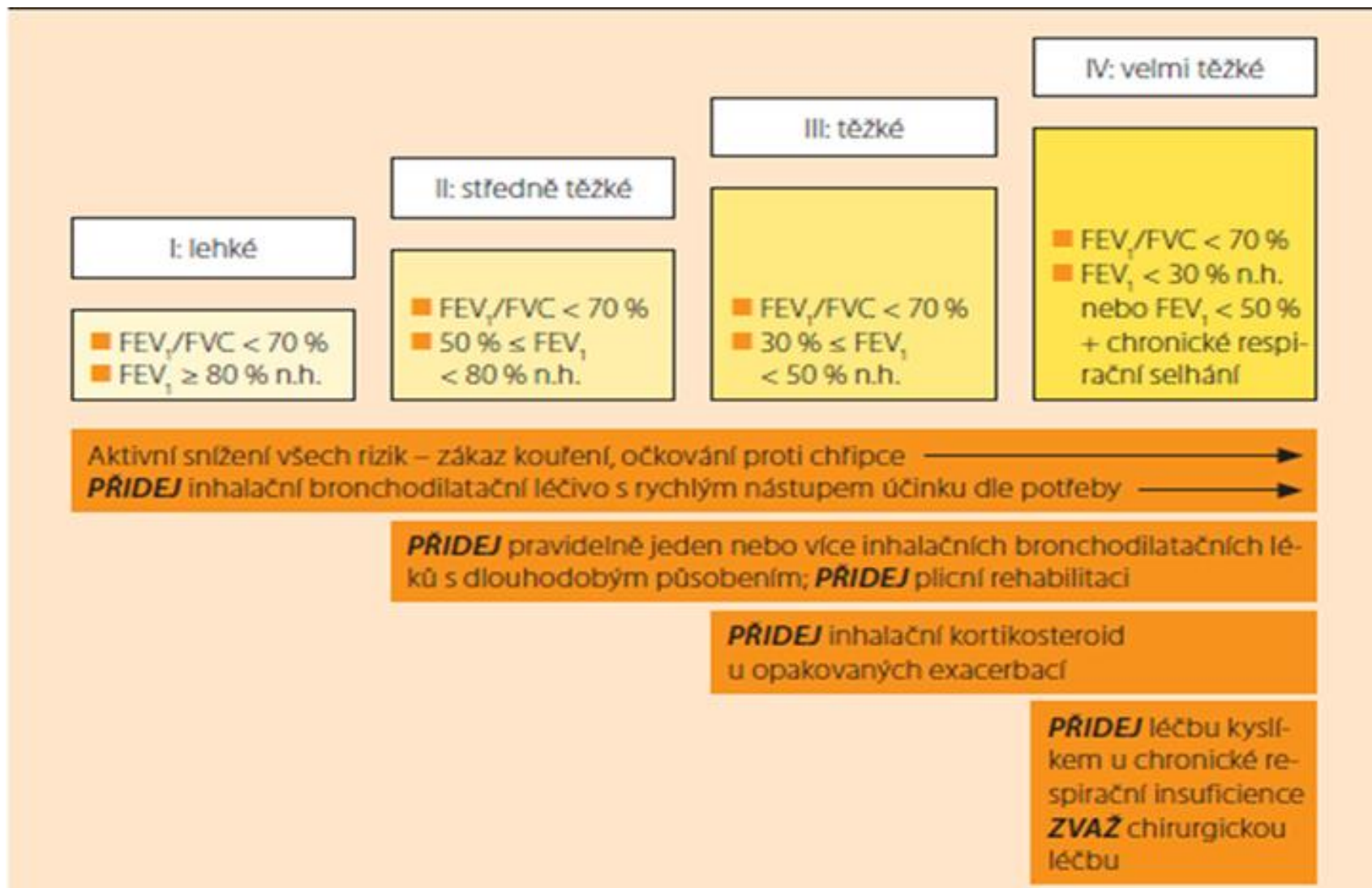
# Časová dynamika CHOPN

- 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 FEV<sub>1</sub> a FVC (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70)



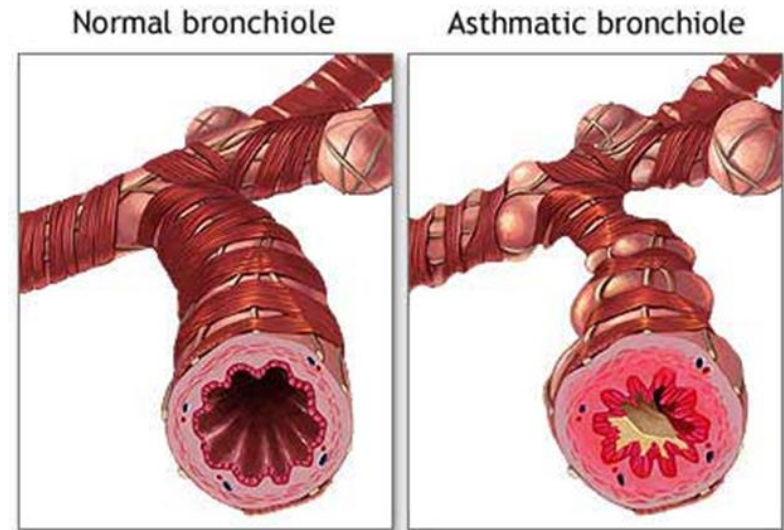
Stádium I.	Lehké	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 FEV <sub>1</sub> ≥ 80% n.h.
Stádium II.	Středně těžké	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% n.h.
Stádium III.	Těžké	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% n.h.
Stádium IV.	Velmi těžké	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 FEV <sub>1</sub> < 30% n.h., nebo FEV <sub>1</sub> < 50% n.h. + chronické respirační selhání

# CHOPN stadia léčba

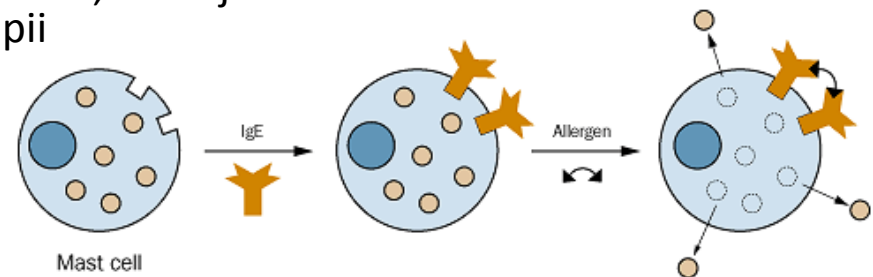


# Astma bronchiální

- 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 časně nad ránem
  - tyto stavy jsou obvykle provázeny **záchvatovitou**, rozsáhlou, ale proměnlivou **bronchiální obstrukcí**, která je často **reverzibilní**, ať již spontánně či po terapii

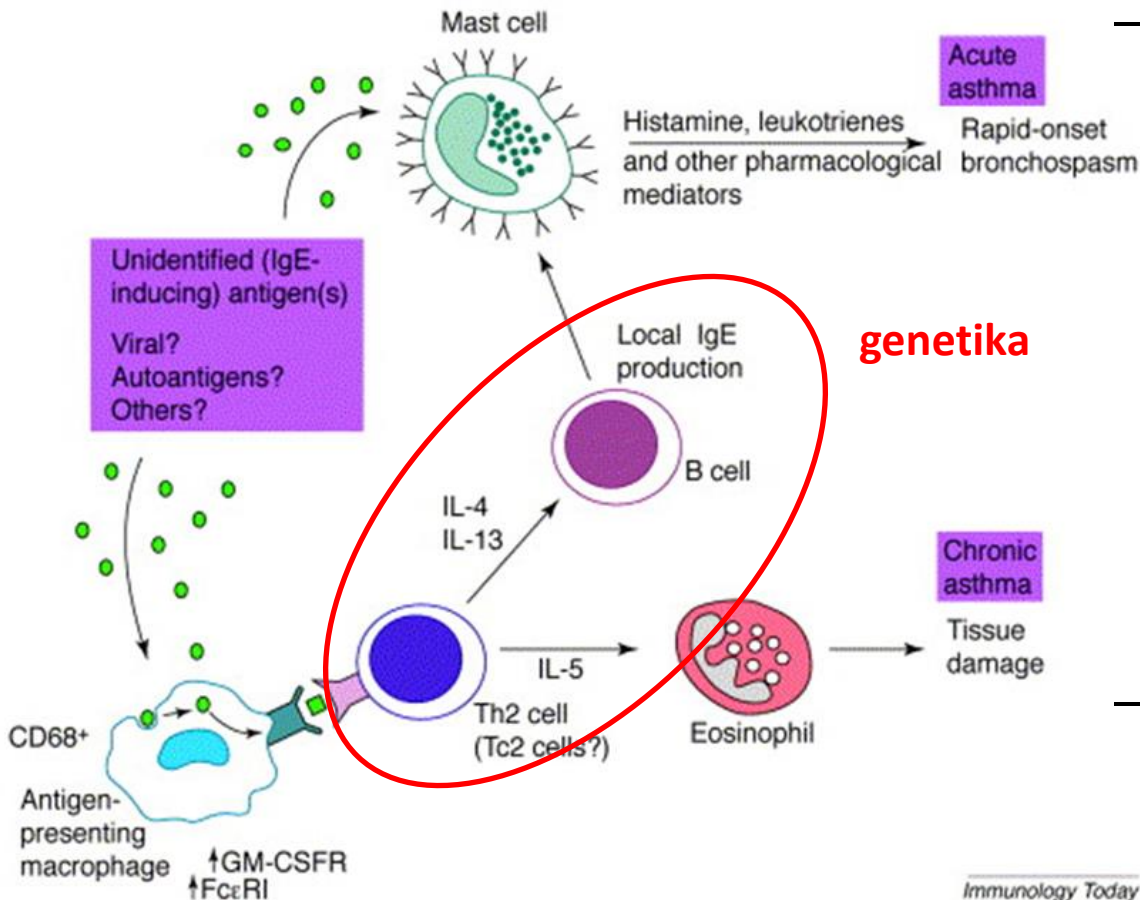


- typy
  - alergické (extrinsic)
    - IgE-zprostředkovaná bronchokonstrikce
  - nealergické (intrinsic)
    - IgE-nezprostředkované = bronchiální hyperreaktivita
      - porucha epitelu
      - zvýšená citlivost k bronchokonstrikčním podnětům



# 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)
    - pylly
    - infekční agens (bakterie, viry)
    - jiné (i cirkulující)





# Sensibilizace u atopika

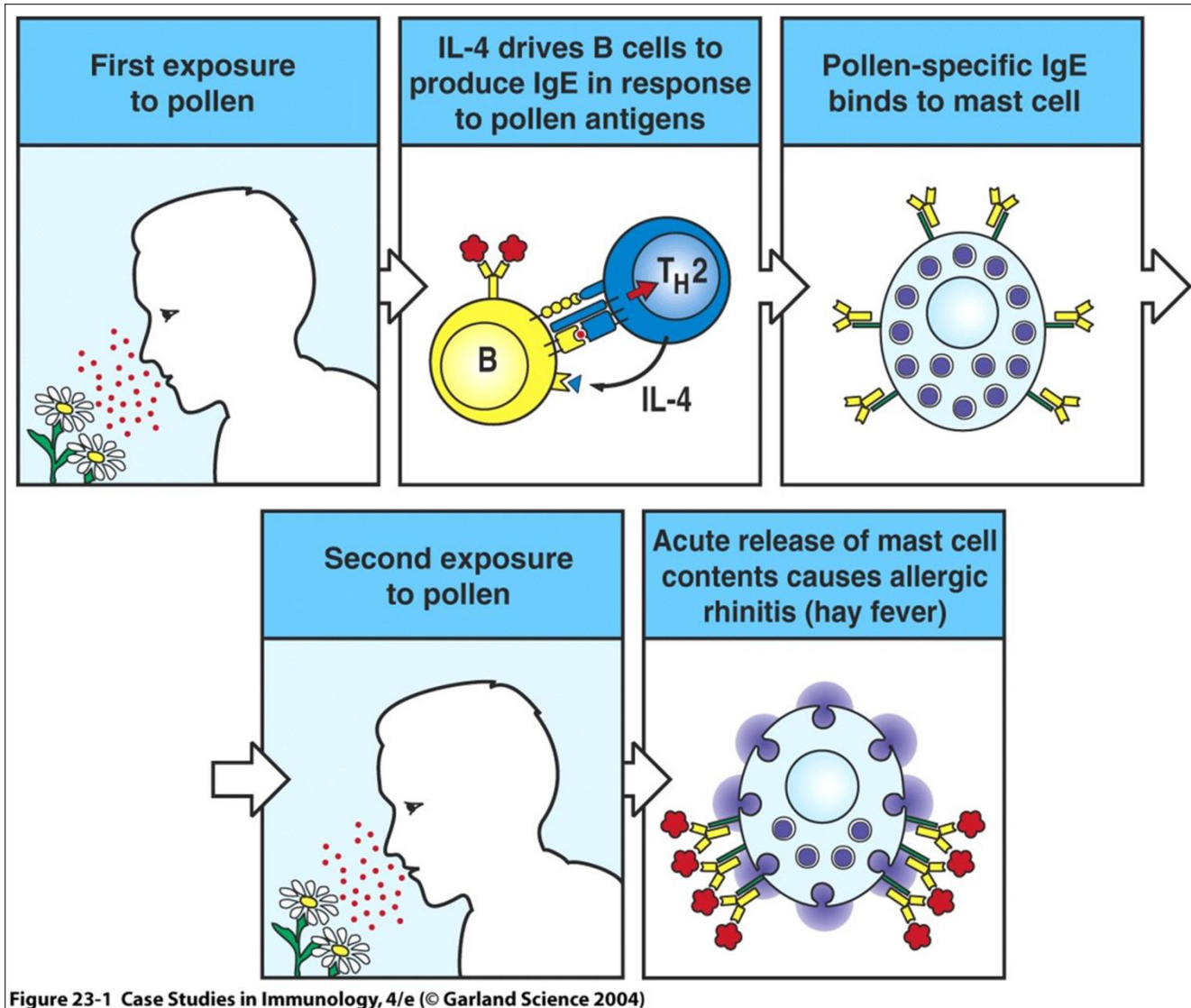
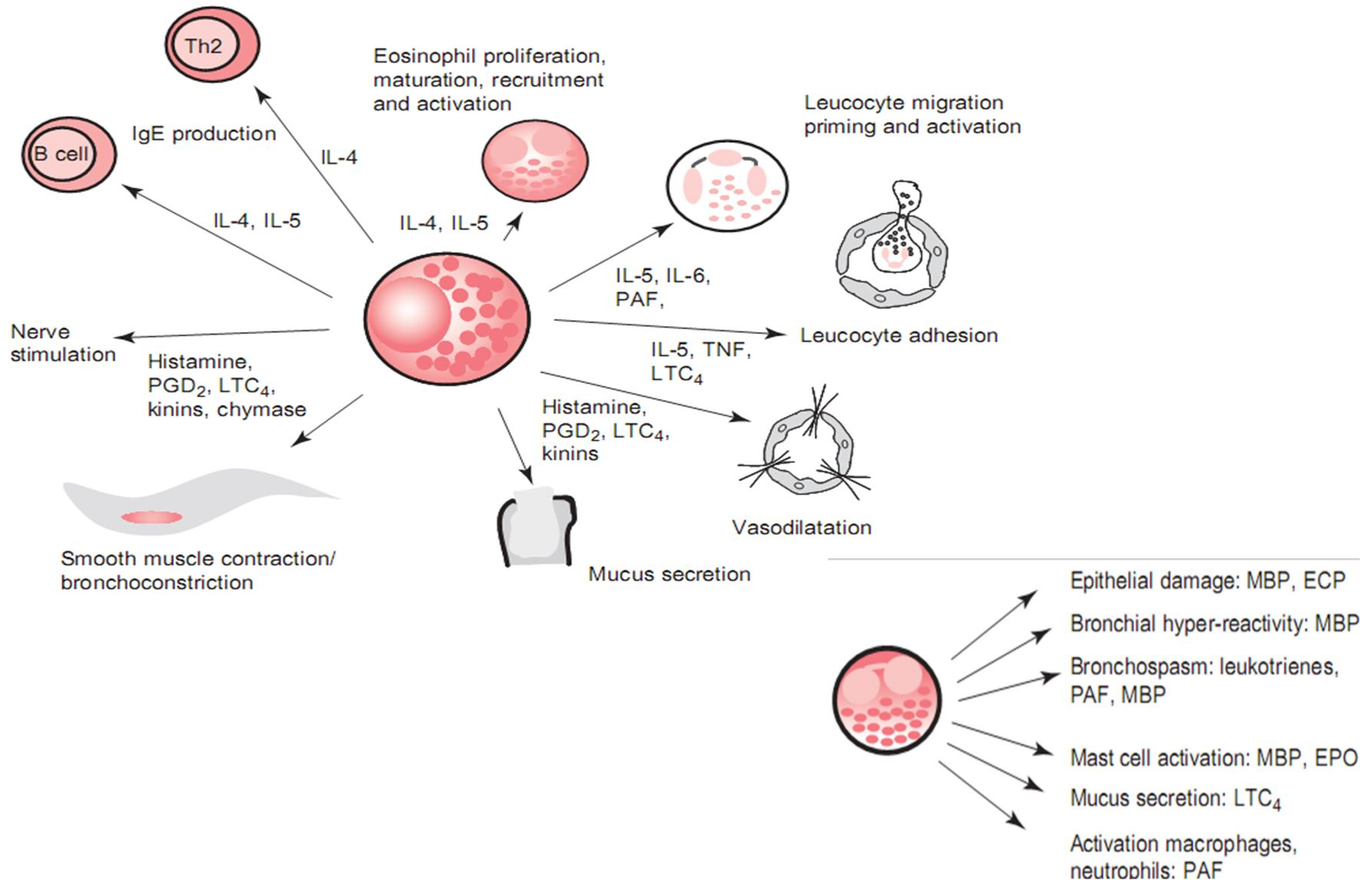


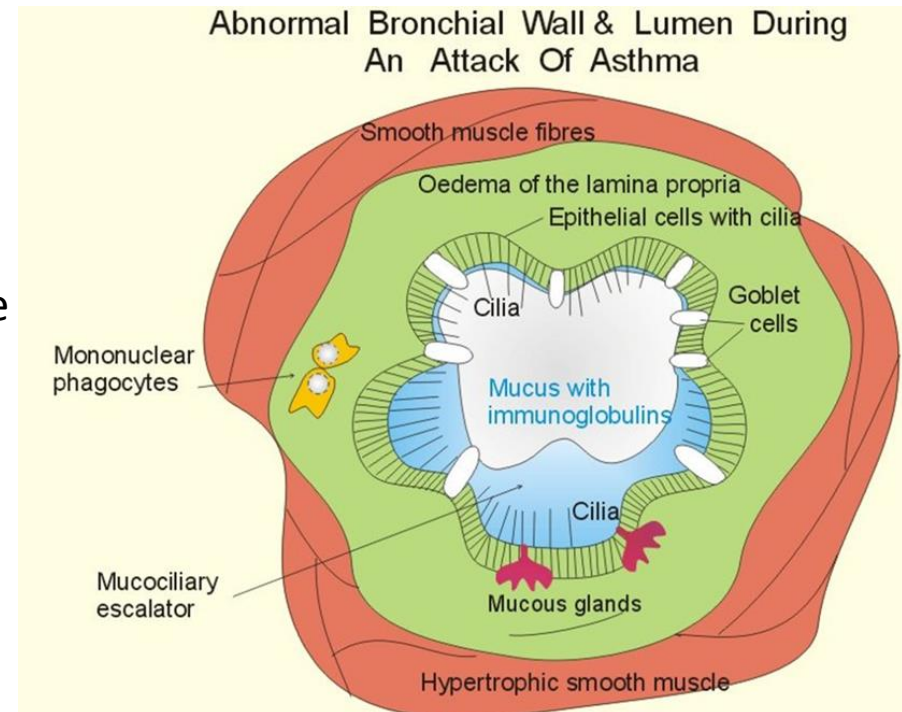
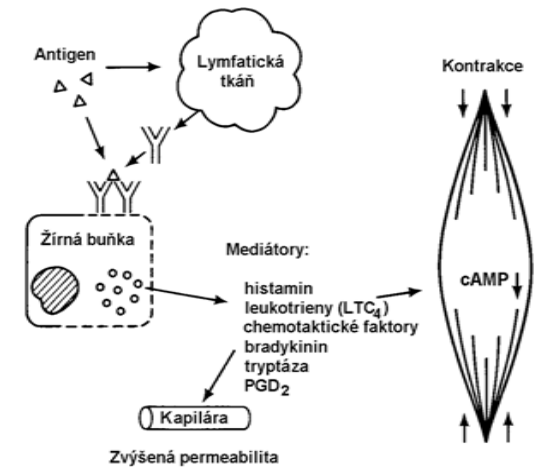
Figure 23-1 Case Studies in Immunology, 4/e (© Garland Science 2004)

# Mediátory žírných buněk a eozinofilů

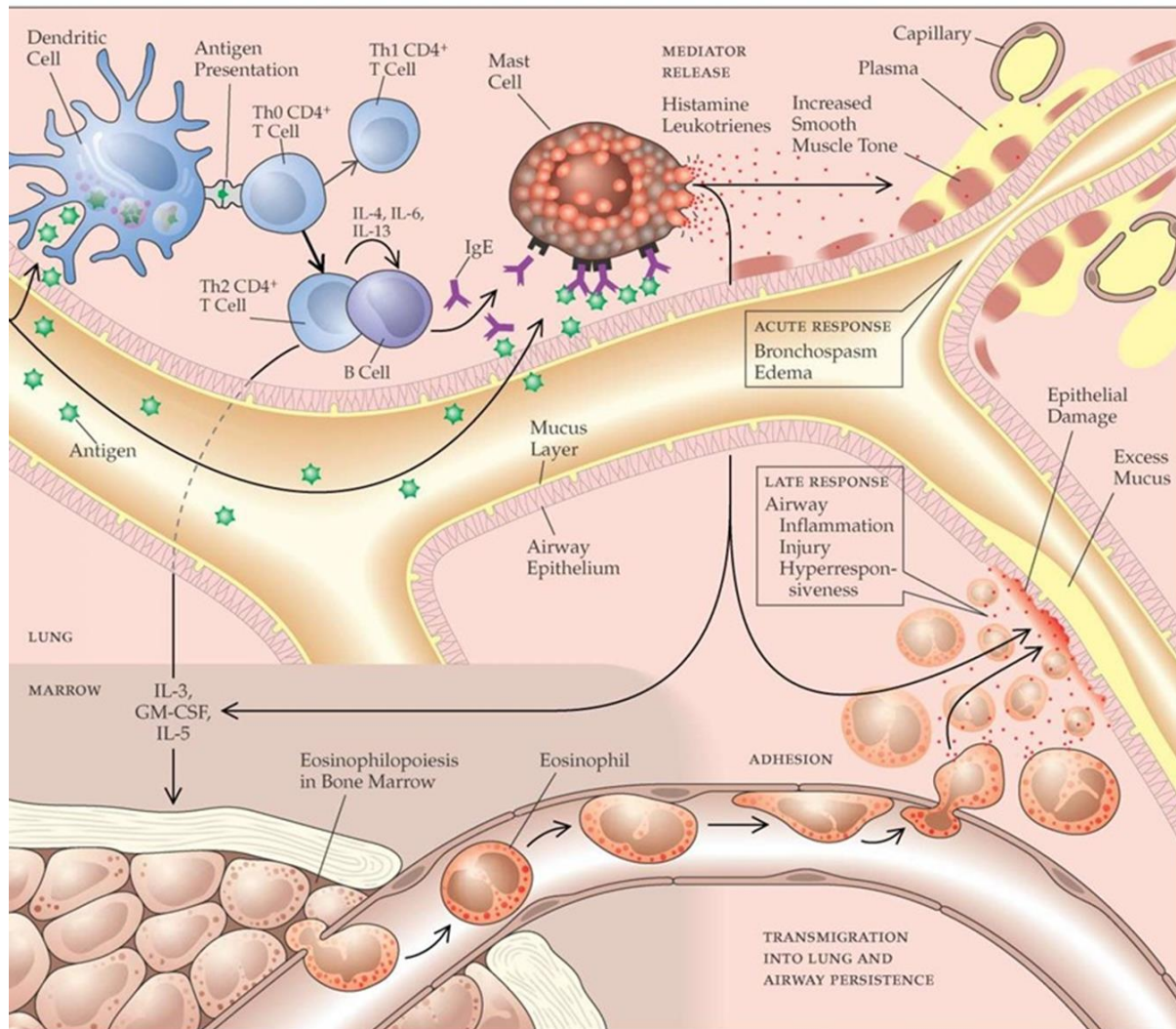


# Patogeneze astmatu - akutní záchvat a chron. fáze

- 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 hyperreaktivity (bludný kruh)

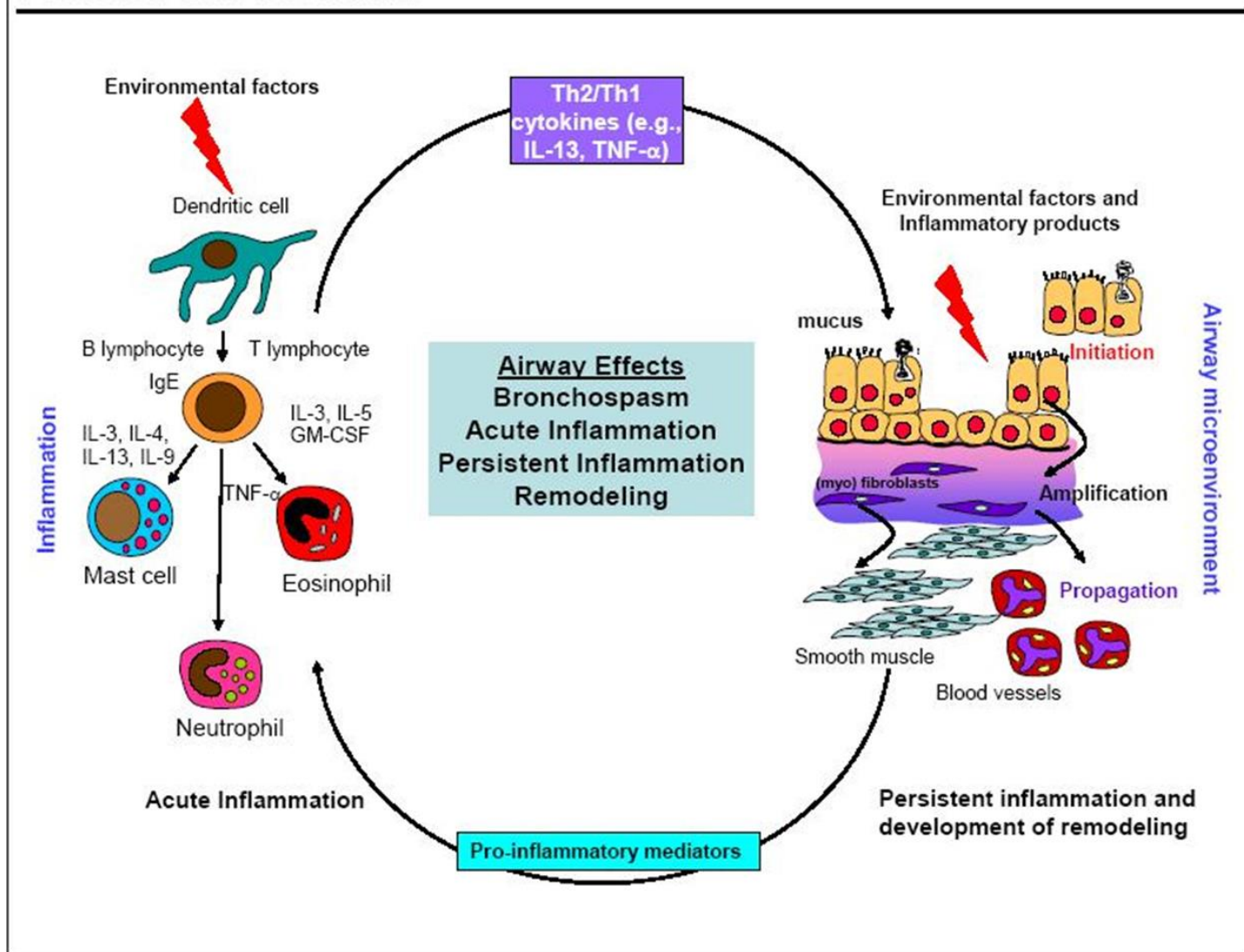


# Patogeneze alergického astmatu



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- $\gamma$ —interferon gamma; IL—interleukin)

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



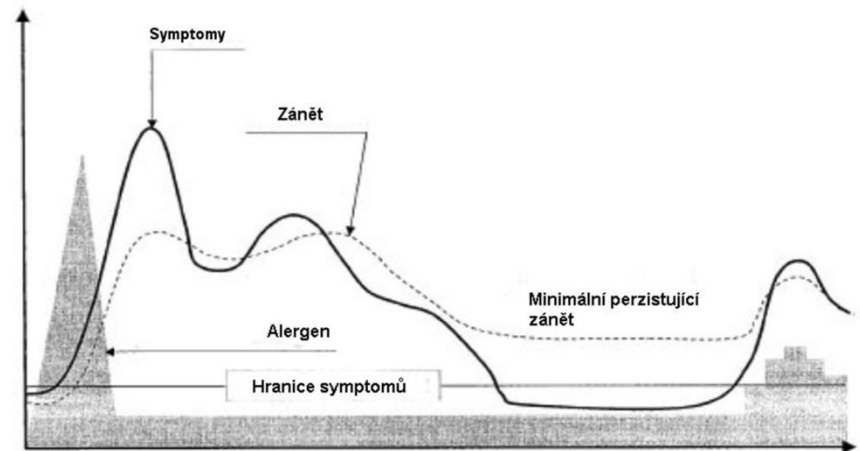
Key: GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IgE, immunoglobulin E; IL-3, interleukin 3 (and similar); TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha

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.

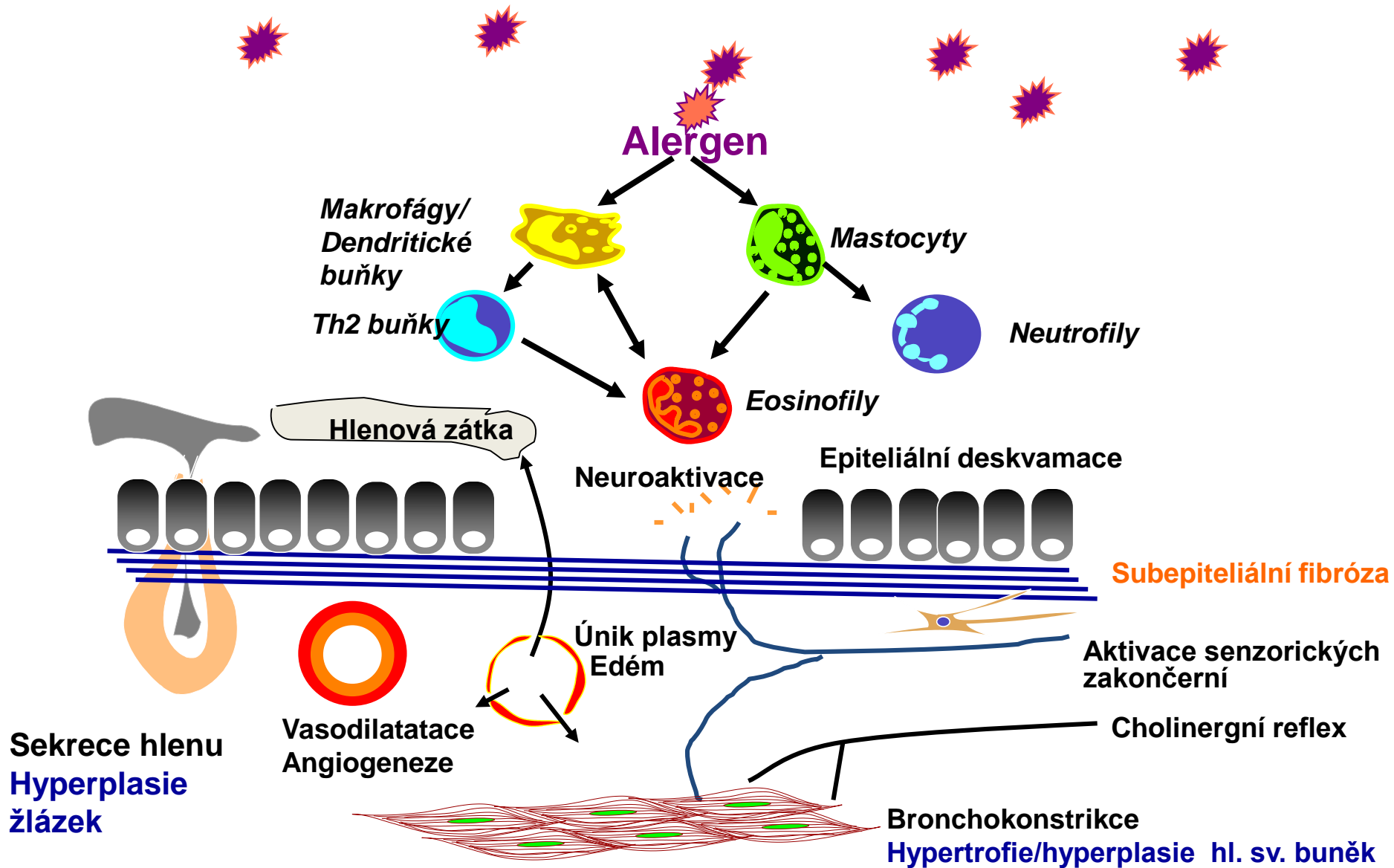
# Remodelace dýchacích cest u astmatu

- 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.

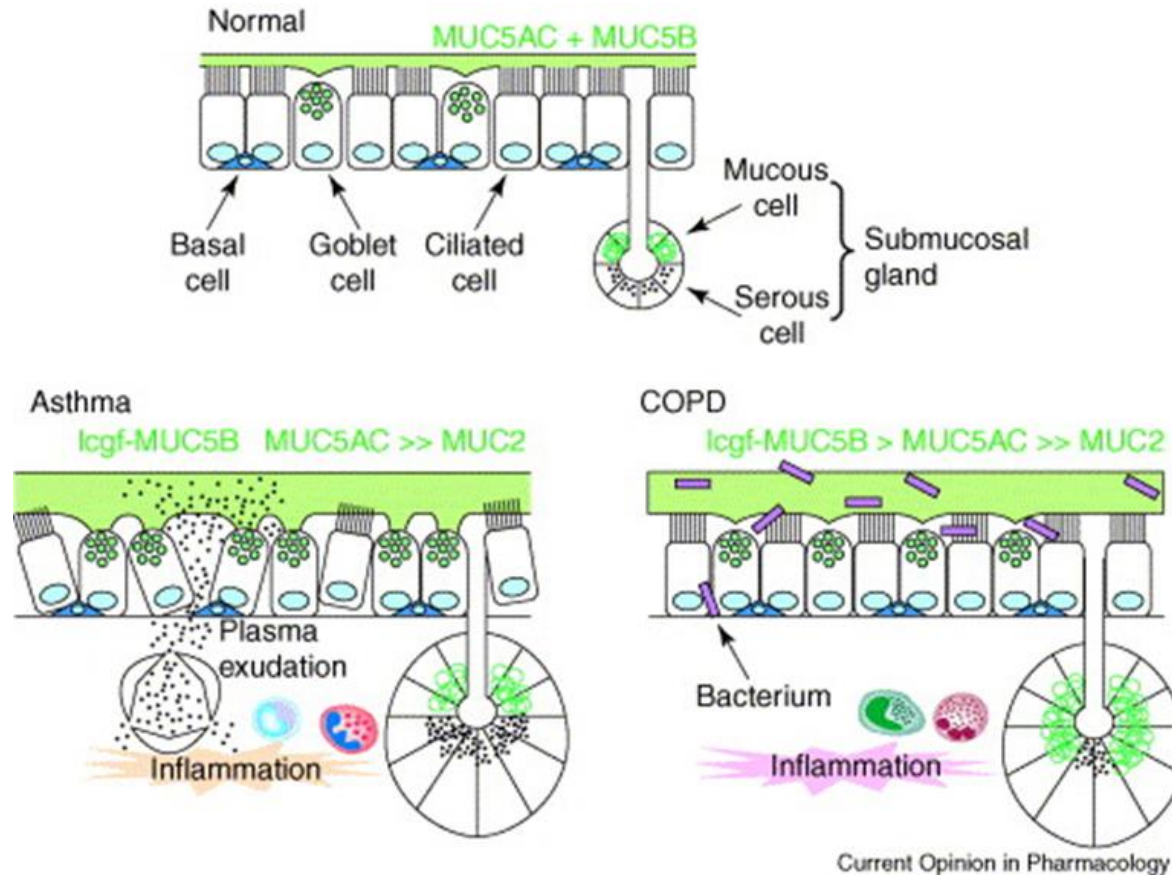
## Koncepce minimálního perzistujícího zánětu



# Patologicko-anatomický obraz alergického astmatu



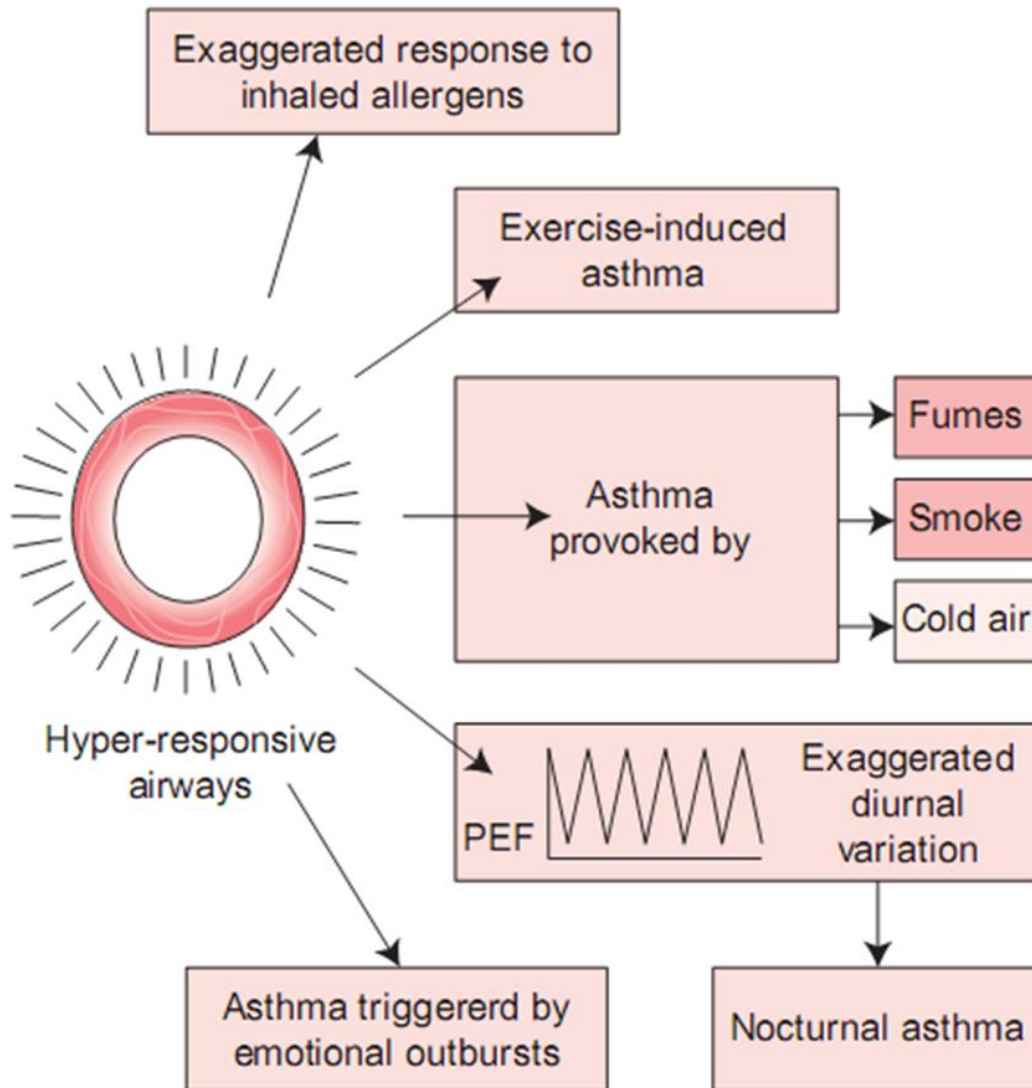
# Mucus pathophysiology in asthma and COPD: similarities and differences



- In asthmatics, there is increased luminal mucus, a similar or increased ratio of mucin (MUC) 5B (low charge glycoform [lcgf]) 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 lcgf 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.



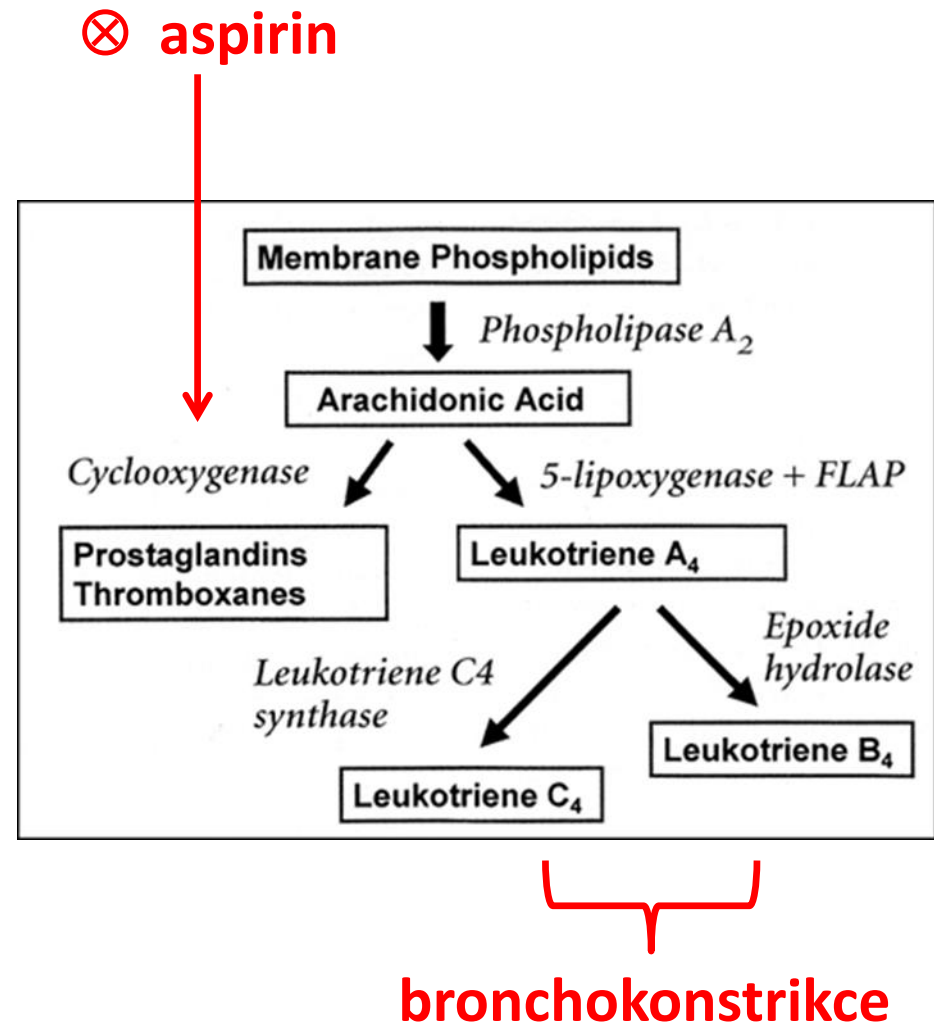
# Hyperreaktivita dýchacích cest jako faktor propojující všechny typy astmatu



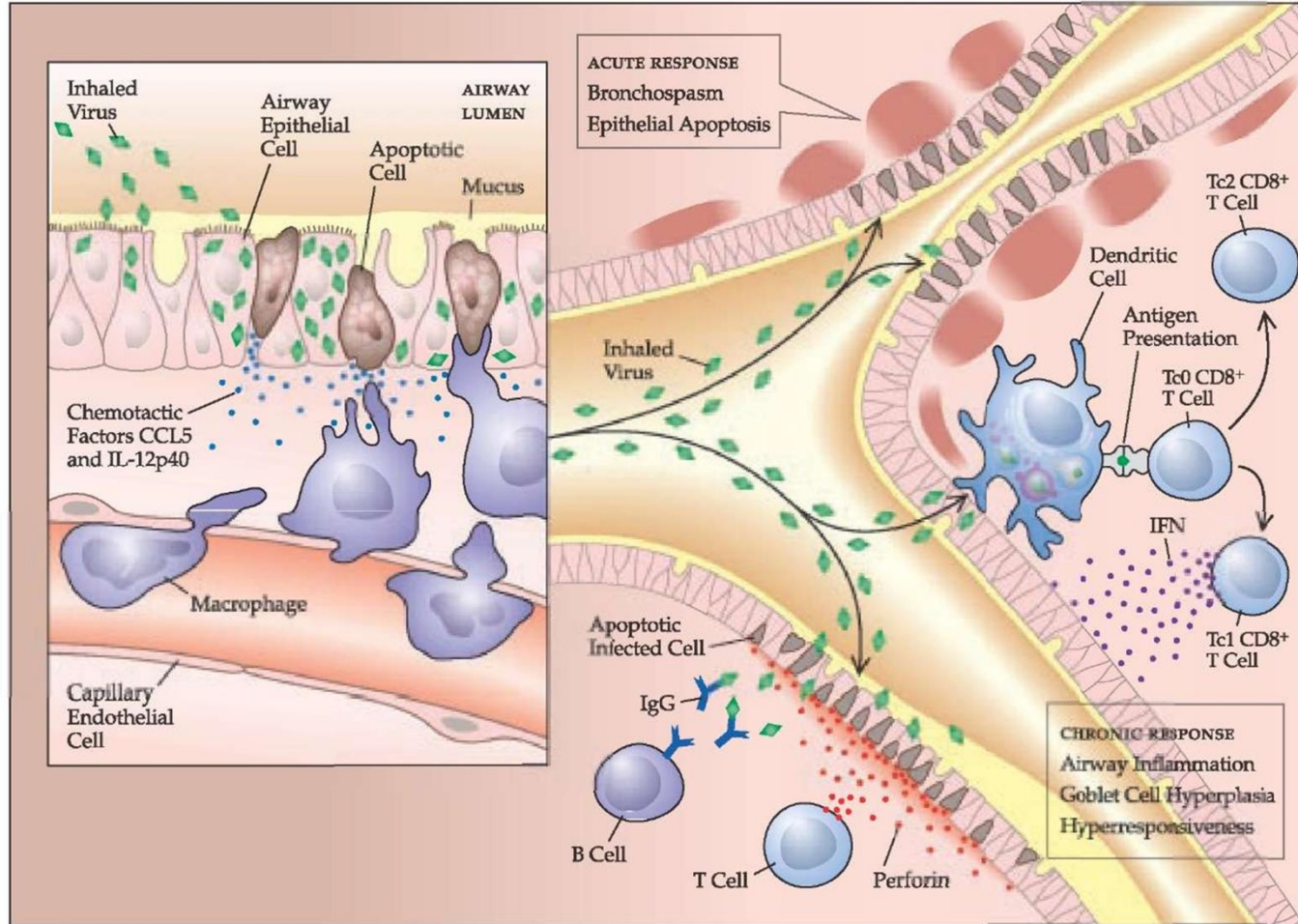
- parasympatická nervová zakončení jsou ve sliznici blízko povrchu
  - její poškození vede k jejich obnažení a tím zvýšení bronchokonstričního potenciálu
- bronchomotorické testy
  - bronchodilatační testy - testy reverzibility bronchiální obstrukce
    - salbutamol 200-400 ug
    - ipratropium 80 ug
  - 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 s nosní polypózou a eozinofilií



# Pathogenesis of virus-induced asthma



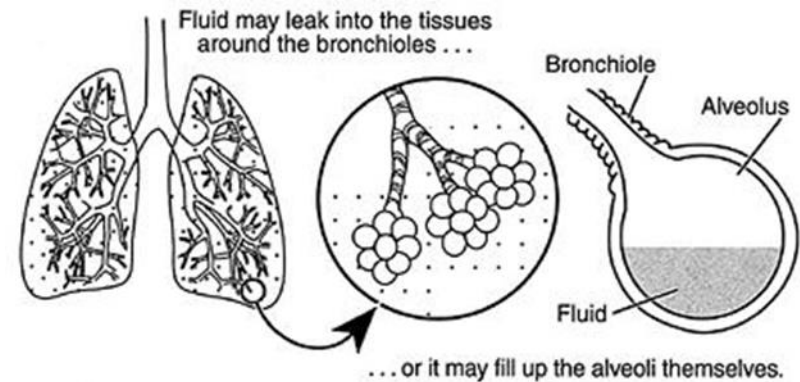
Inhaled virus infects epithelial cells and leads to apoptosis of some of them. The release of chemotactic factors promotes the recruitment of macrophages into the lung parenchyma, where they ingest the dead epithelium. An acute response consisting of bronchospasm occurs at this time. Similar to allergic asthma, the inhaled virus is processed by dendritic cells and presented to Th2 CD8+ T cells. These cells produce copious amounts of IFN- $\gamma$ . 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- $\gamma$ —interferon gamma; IL—interleukin; CCL—chemokine ligand)

# Klinické příznaky astmatu

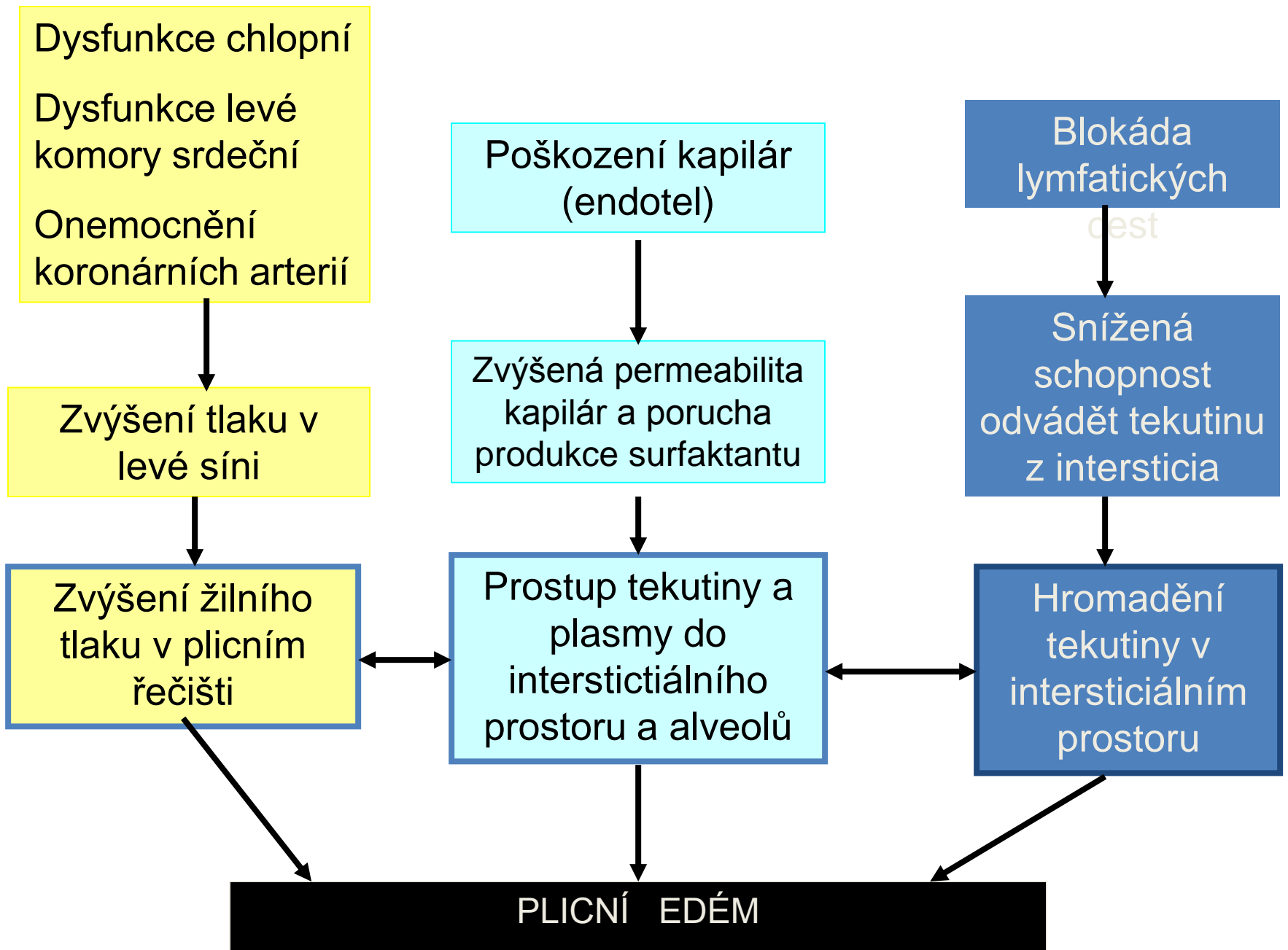
- exacerbace s příznaky bronchiální obstrukce a kašlem
  - dušnost (expirační dyspnoe), pocit tíže na hrudníku
    - zapojení pomocných dých. svalů, zatahování mezižebří, jugul. jamek
  - slyšitelné fenomény (pískání)
  - kašel (dráždění sensorických nervů mediátory zánětu)
  - hyperinflace (hypersonorní 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 stékají z průdušek z HCD, GERD, vymizení účinku léků nad ránem

# 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 dvojcípé 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 zpeněného sputa



[www.cardiacforum.org](http://www.cardiacforum.org)



# Plicní edém, důsledky

- důsledky pro mechaniku dýchání
  - sníží poddajnost plic
    - porucha surfaktantu  $\Rightarrow$  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  $\Rightarrow$  V/Q zkrat
    - porucha difuze pro snížení plochy, ztlustění membrány, snížení PAO<sub>2</sub>

