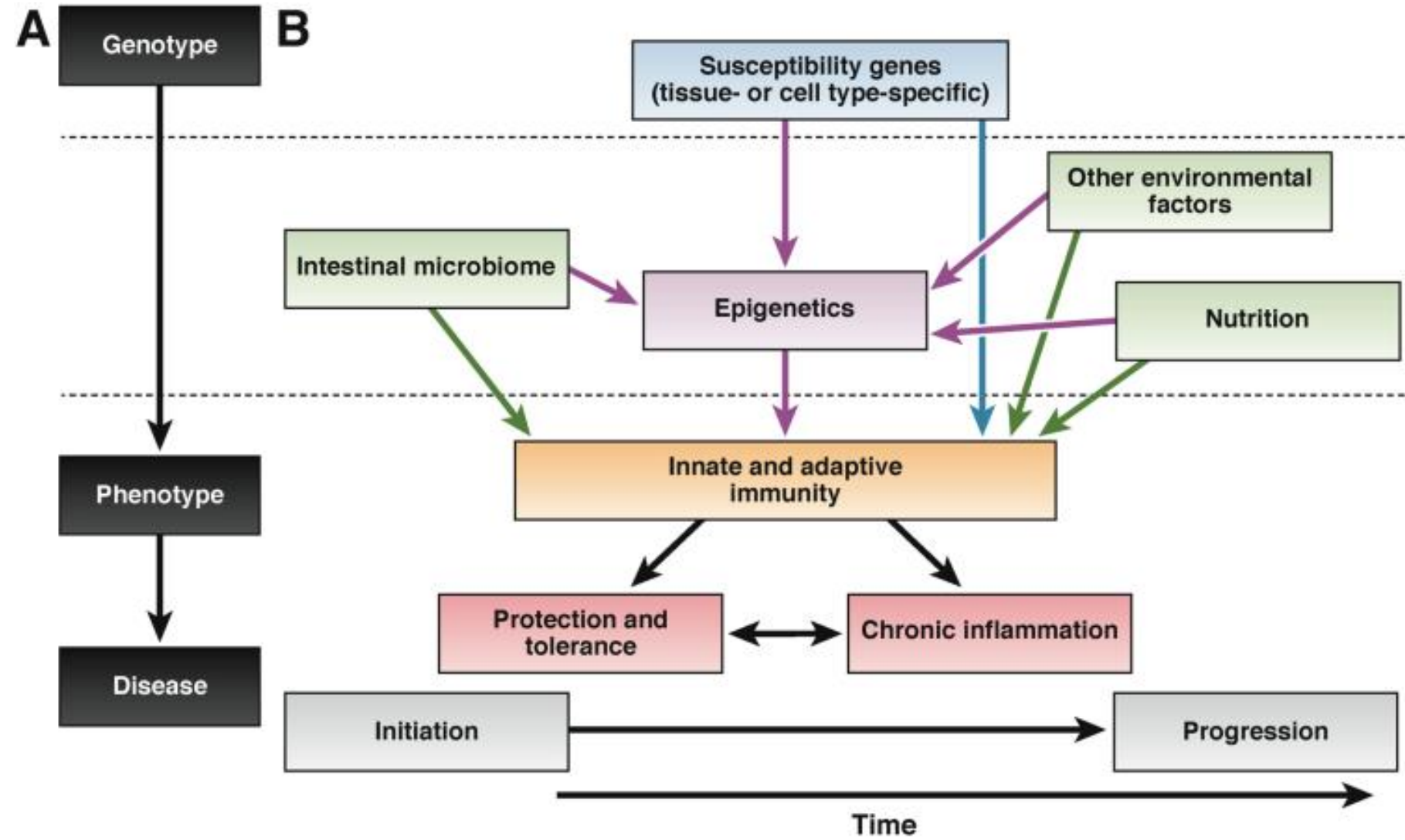


# Patofyziologie respiračního systému III

Všeobecné lékařství

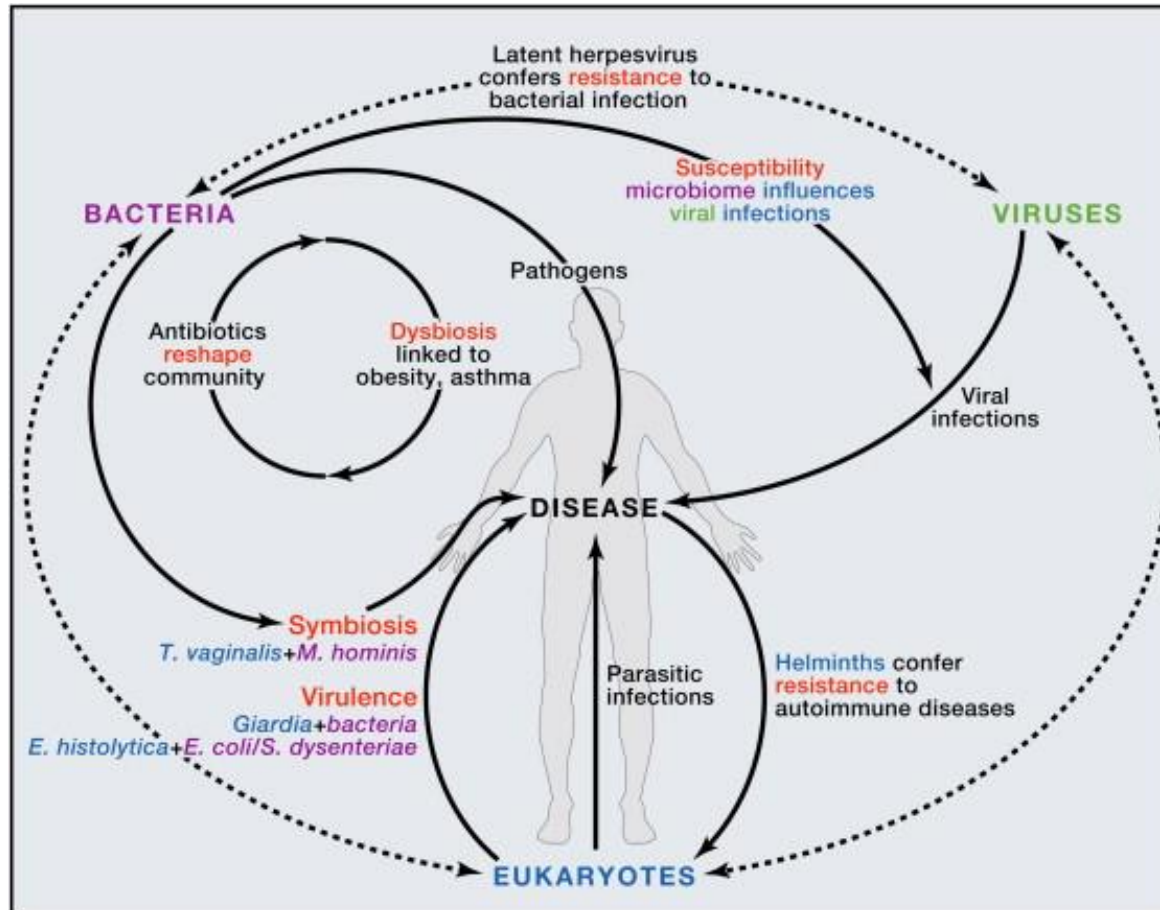
30 . 10 . 2019

# Současný pohled na patogenezi nemocí



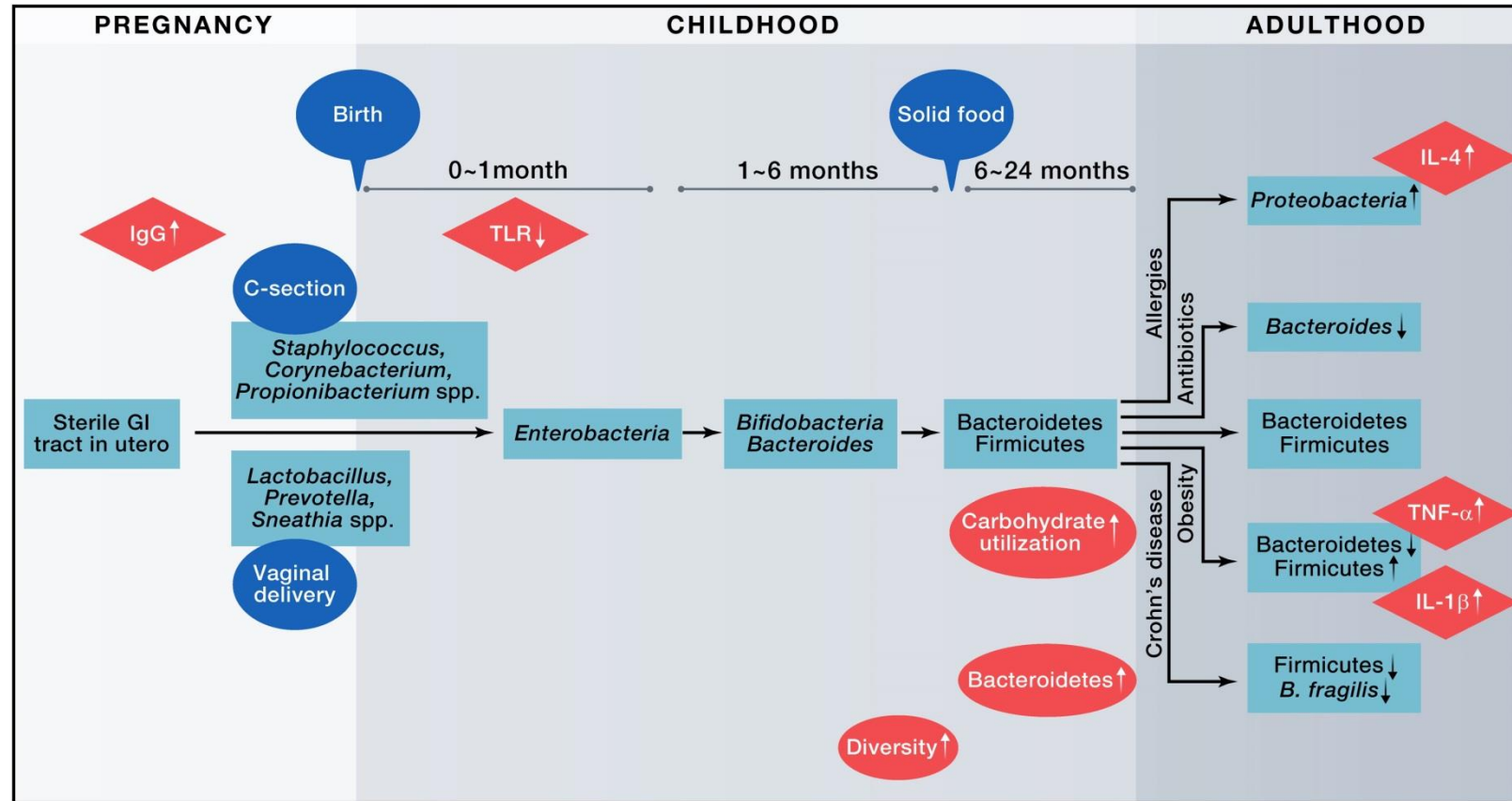
[Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics](#)  
Gastroenterology. 2013 August;145(2):293-308.

## Efekt interakce bakterií, virů a eukaryot ve zdraví a nemoci



- Virulence některých parazitů podmíněna přítomností některých bakterií (*E. histolytica* a *E. coli* nebo *S. dysenteriae*).
- Vnímavost hostitele k virové infekci je podmíněna zvláštní konfigurací mikroorganismů
- Infekce herpesvirem může podmiňovat resistenci vůči některým bakteriálním infekcím.
- Antibiotika mohou významně změnit složení mikroflóry.
- Jasná korelace zjištěna mezi mnohými nemocemi a dysbiózou.
- Široké užívání antibiotik může být významné ve vztahu k dramatickému nárůstu autoimunitních nemocí v posledních letech.
- Parazitární infekce naopak podporují resistenci vůči rozvoji autoimunitních nemocí.

# Rozvoj střevní mikroflóry



Až do porodu je GIT plodu sterilní, po narození začíná kolonizace GIT novorozence. Podle typu porodu se tato iniciace podobá **kolonizaci kůže** (cisařský řez) nebo **kolonizaci vaginální** (vaginální porod). Během prvních týdnů života je snížena aktivita TLR, což zřejmě umožní stabilizaci střevní kolonizace. Po zavedení pevné výživy se zvyšuje diverzita střevní mikroflóry a střevní kolonizace se začíná podobat dospělému jedinci. V té době se imunitní systém „učí“ rozlišovat mezi „hodnými“ a patogenními bakteriemi. V dospělém věku je dosaženo relativně stabilního (interindividuálně odlišného) složení střevní mikroflóry, s dominantním zastoupením Bacteroidetes a Firmicutes. Různé nemoci se významně liší změnami ve střevní mikroflóře a produkci cytokinů v GIT.

# Astma

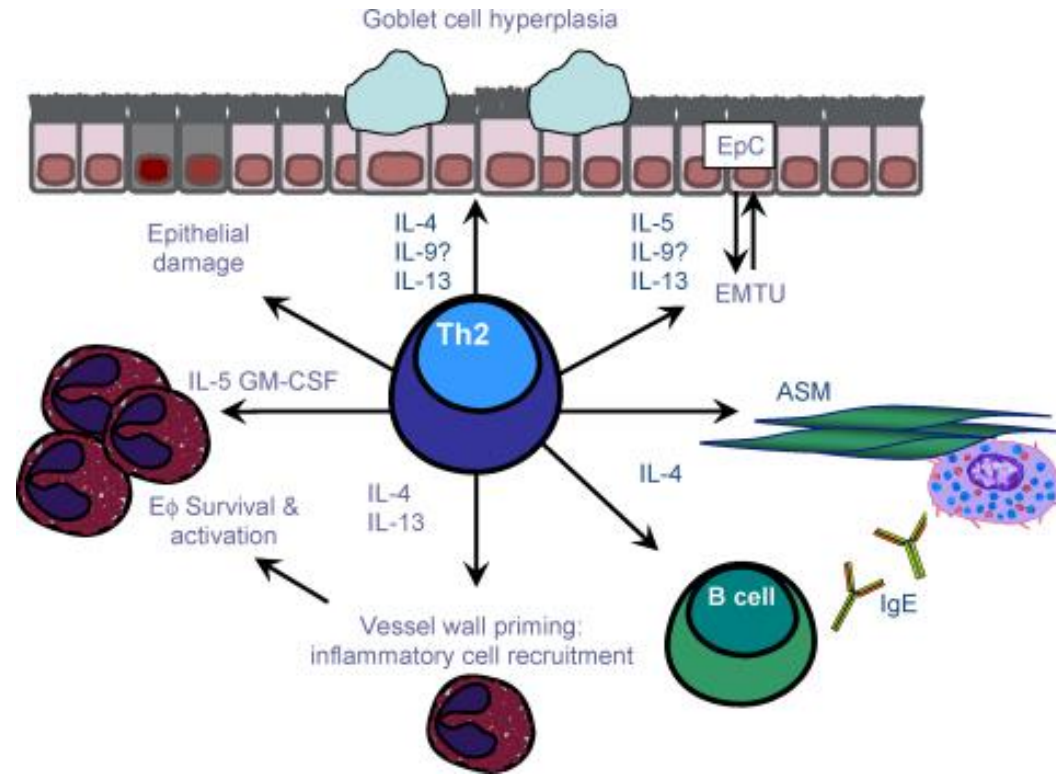
- Časté chronické onemocnění dýchacích cest.
- Symptomy: kašel, pískoty, pocit tíže na hrudníku a expirační dyspnoe, často zhoršení stavu v noci.
  
- Zánět v dýchacích cestách se ztluštěním stěny a zvýšenou permeabilitou kapilár
- Hypersekrece hlenu
- Kontrakce hladkých svalů dýchacích cest, zejména bronchiolů

# Patogeneze astmatu

- Bronchioly se zužují.
- Rozvíjí se atelektáza (mikroskopická, segmentální nebo lobární) v důsledku kompletní obstrukce hlenovou zátkou nebo v důsledku edému dýchacích cest.
- Pokles poměru ventilace/ perfúze vede ke snížené saturaci arteriální krve kyslíkem.
- Hyperinflace plic a hyperexpanze hrudníku snižuje funkčnost a účinnost dýchacího svalstva.

# Patogeneze astmatu

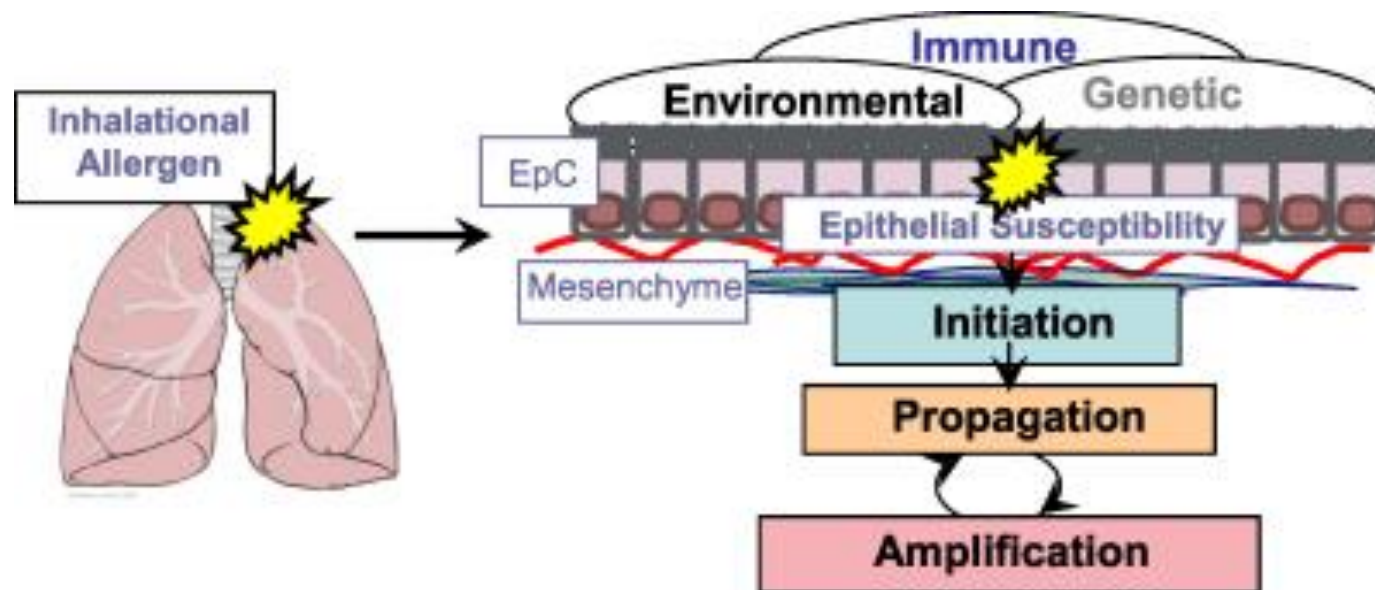
- Antigen-prezentující buňky (**dendritické**) aktivují Th2 T buňky a způsobují uvolnění cytokinů z těchto buněk, které atrahují mastocyty a eozinofily.
- IL-9 a IL-4 aktivují **mastocyty** k uvolnění LTC<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub> a histaminu, které působí na hladkou svalovinu a cévy.
- IL-3, IL-5 a GM-CSF přitahují **eozinofily**; ty jsou přitahovány také chemokiny, které působí přes receptory typu 3 C-C (CCR-3, tj. eotaxin, RANTES, MCP-1, -3 a -4).
- Aktivované eozinofily uvolňují LTC<sub>4</sub>, MBP (větší bazofilní protein), ECP (eozinofilní kationtový protein) a peroxidázu (EPX), které jsou pro epiteliální buňky toxické.
- IL-4 a IL-13 produkované aktivovanými **T buňkami** udržují alergickou reakci a způsobují sekreci hlenu a kontrakci hladké svaloviny.



Th2 efektorové buňky a patogeneze astmatu. Th2 buňky koordinují alergenem indukovanou zánětlivou odpověď. IL-4 a IL-13 produkované Th2 buňkami stimulují B buňky k syntéze IgE, zatímco IL-5 atrahuje eozinofily. Th2 cytokiny se účastní také při proliferaci mastocytů a alergické remodelaci dýchacích cest. *Key:* Eφ, eosinophil; EpC, epithelial cell; EMTU, epithelial to mesenchymal tropic unit; ASM, airway smooth muscle; AHR, airway hyperreactivity.

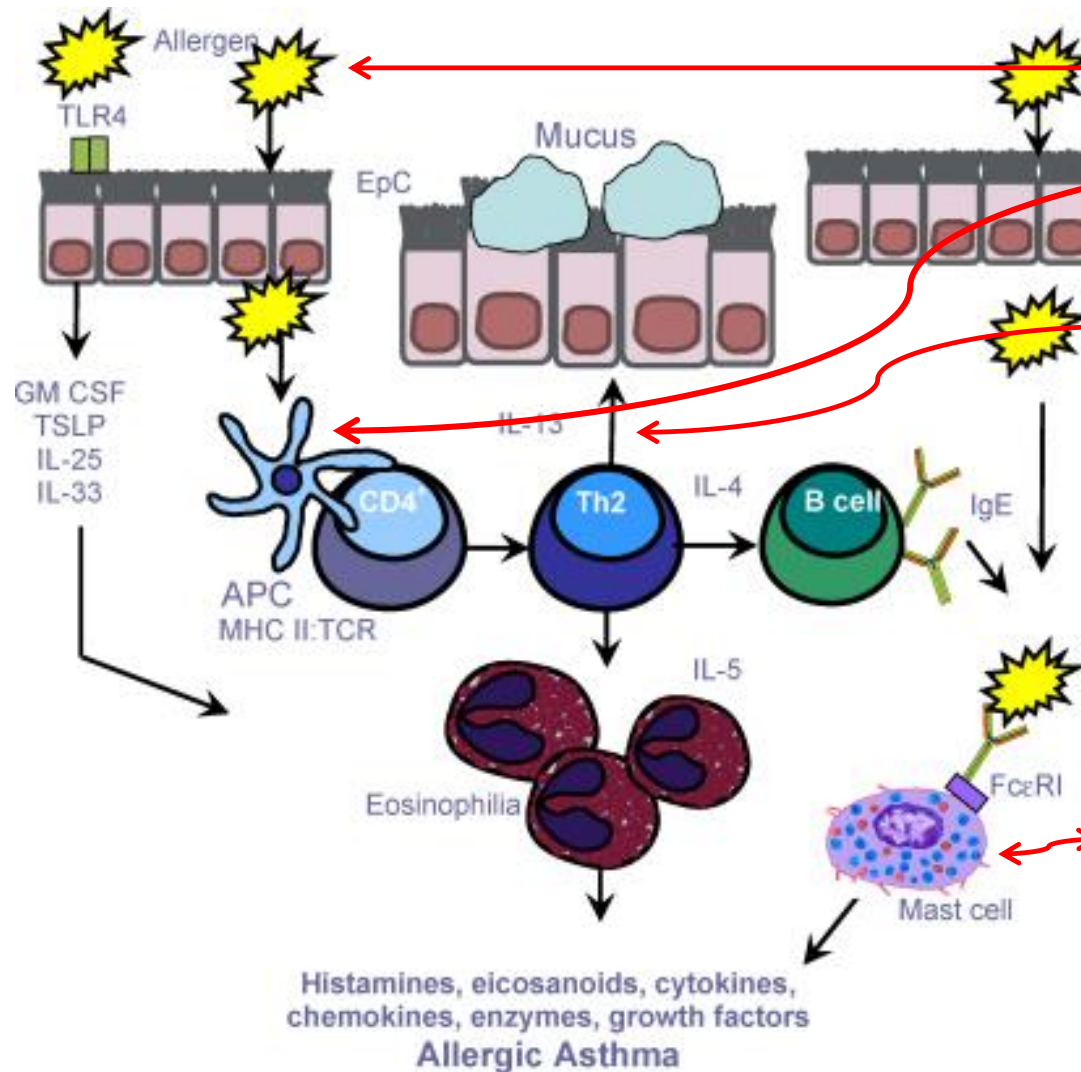
[Mutat Res. 2010 August 7; 690\(1-2\): 24–39.](#)  
doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005





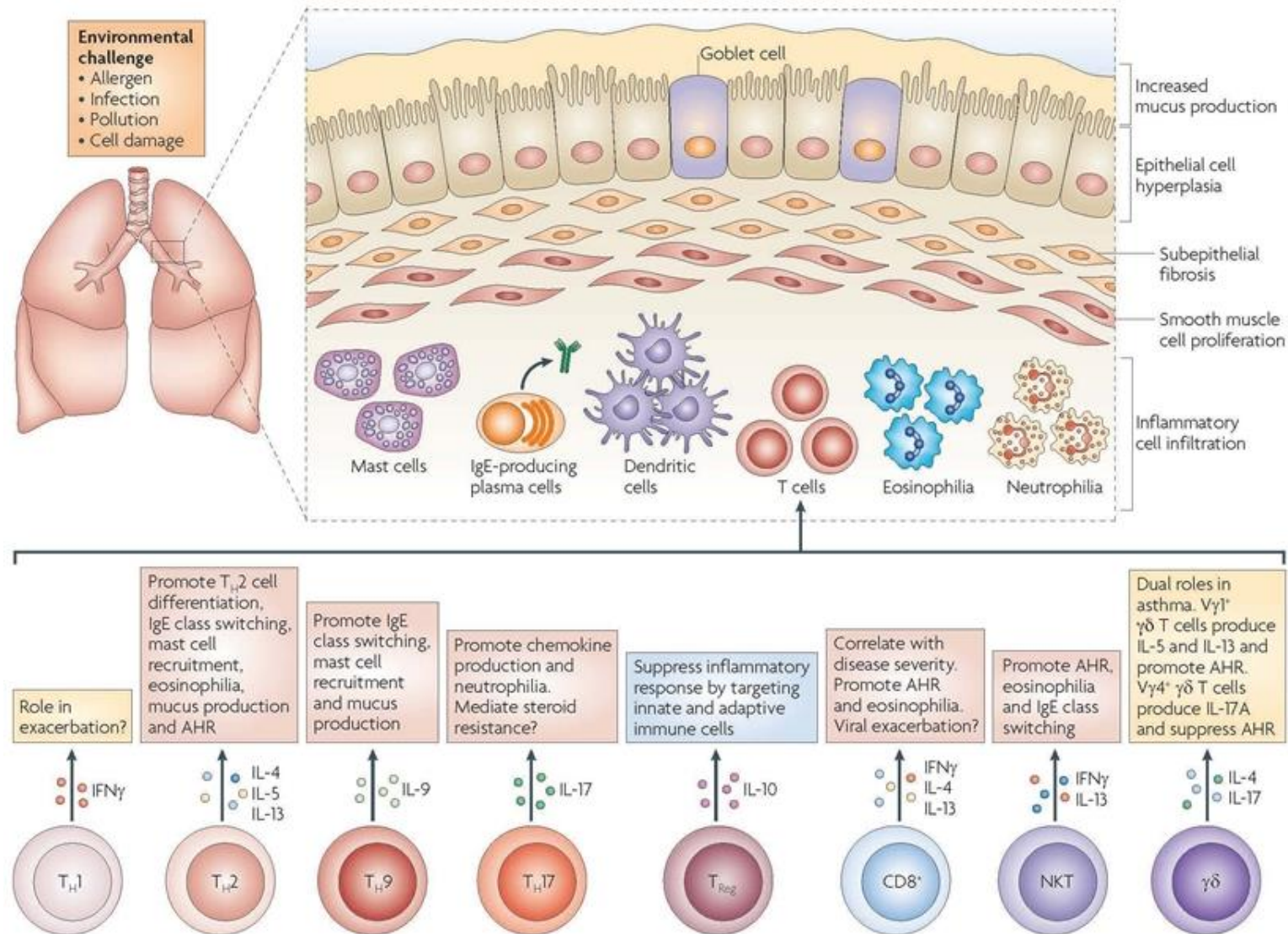
Interakce genů a prostředí v patogeneze astmatu  
 Key: EpC, epithelial cell.

[Mutat Res. 2010 August 7; 690\(1-2\): 24–39.](#)  
 doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005

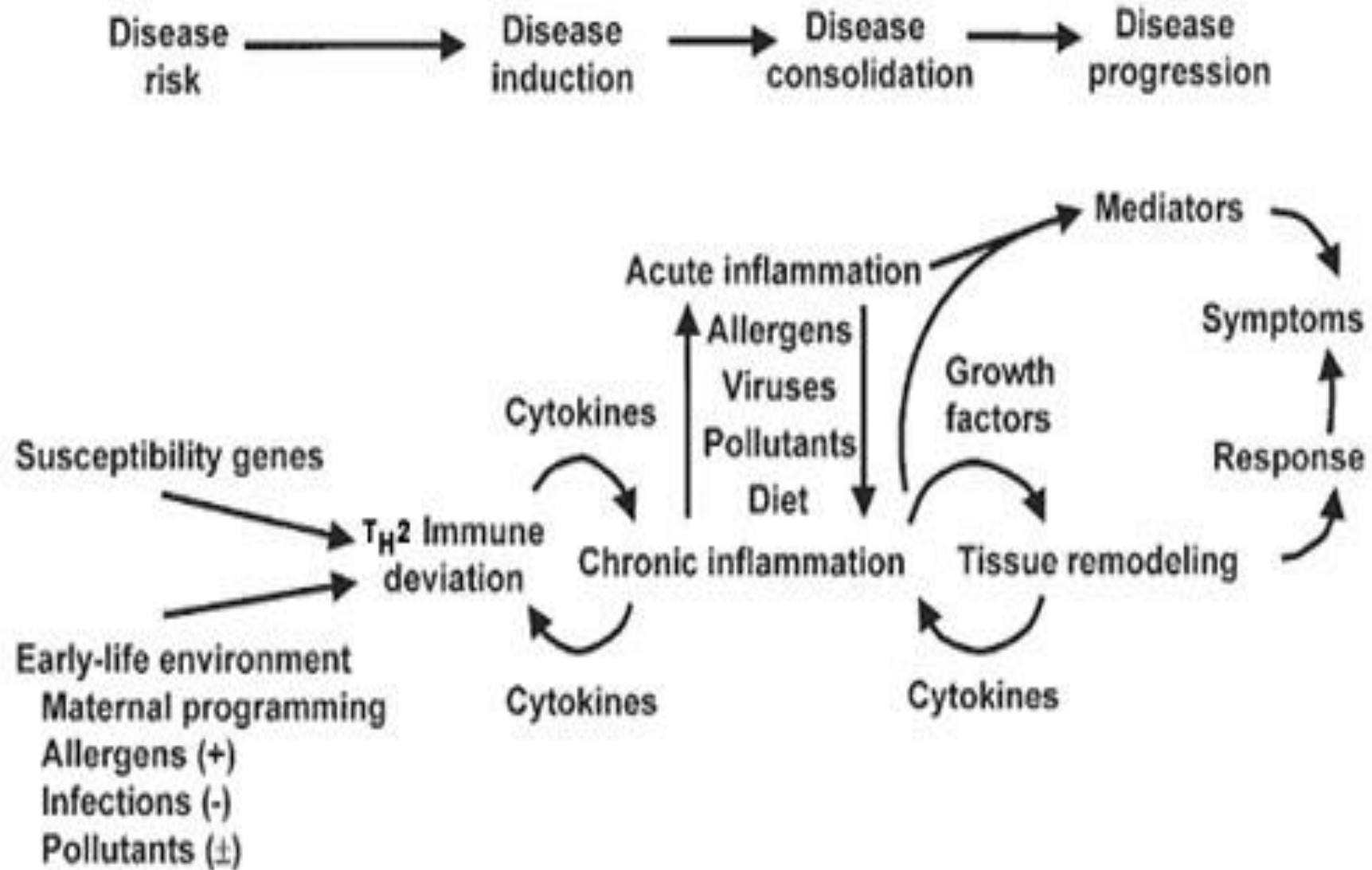


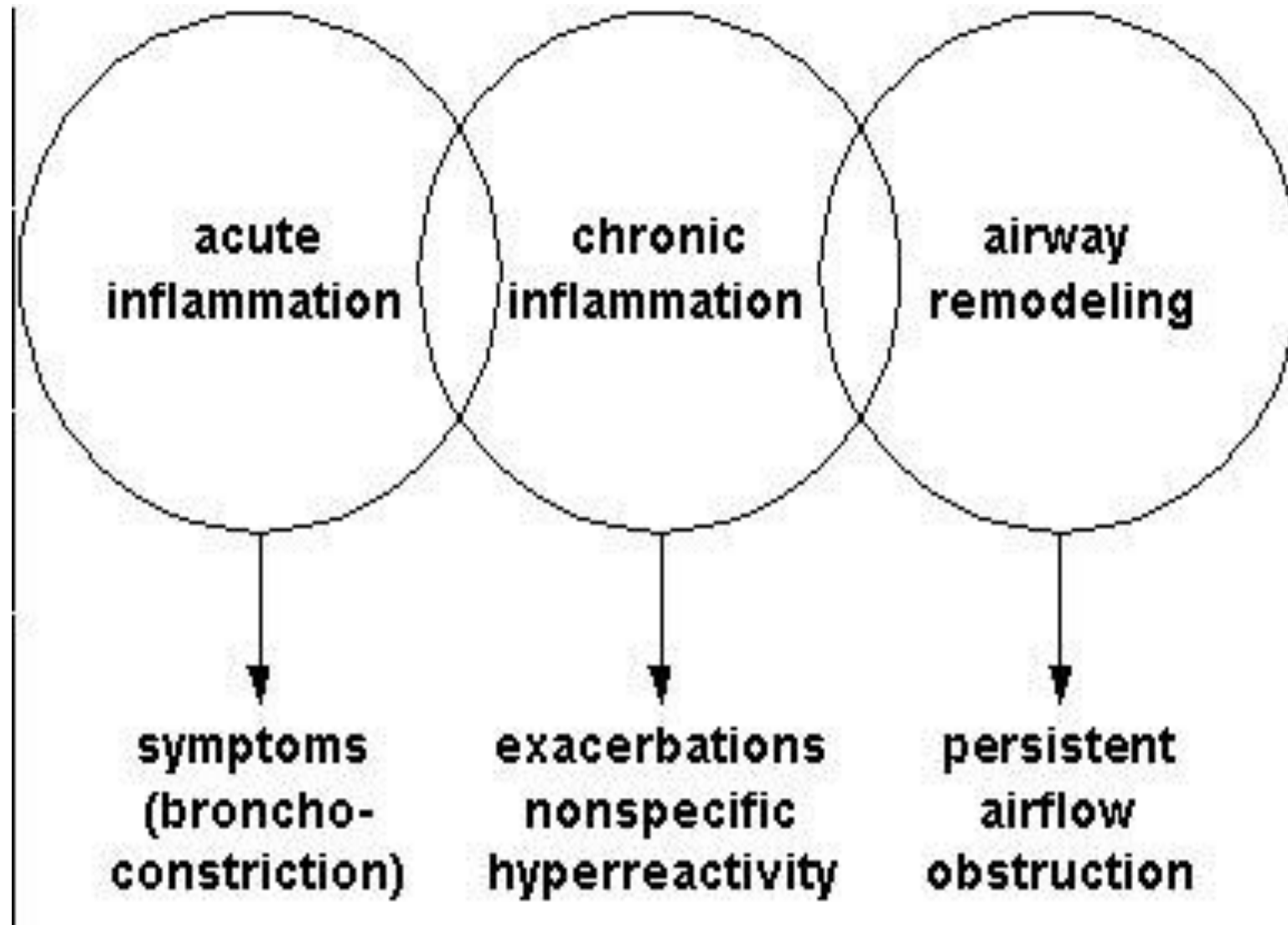
Alergen proniká přes epitel dýchacích cest. Interakcí s antigen prezentující buňkou (APC) se dostává do spádové lymfatické uzliny, kde je pomocí CD4+ buněk antigen prezentován Th2 lymfocytům. Ty se aktivují a produkují cytokiny (IL-13 – zvýšená sekrece hlenu; IL-4 – tvorba IgE B-buňkami; IL-5 eosinofilie). IgE se vážou na mastocyty a pokud se dostanou perivaskulárně (senzitivace, zánět v plicním řečišti-TLR4), čekají na opakovaný střet s alergenem. Pokud dojde k vazbě alergenu na IgE na bazofilu, dochází k jeho degranulaci a uvolňuje se histamin aj. (= vazodilatace, bronchiolokonstrikce)

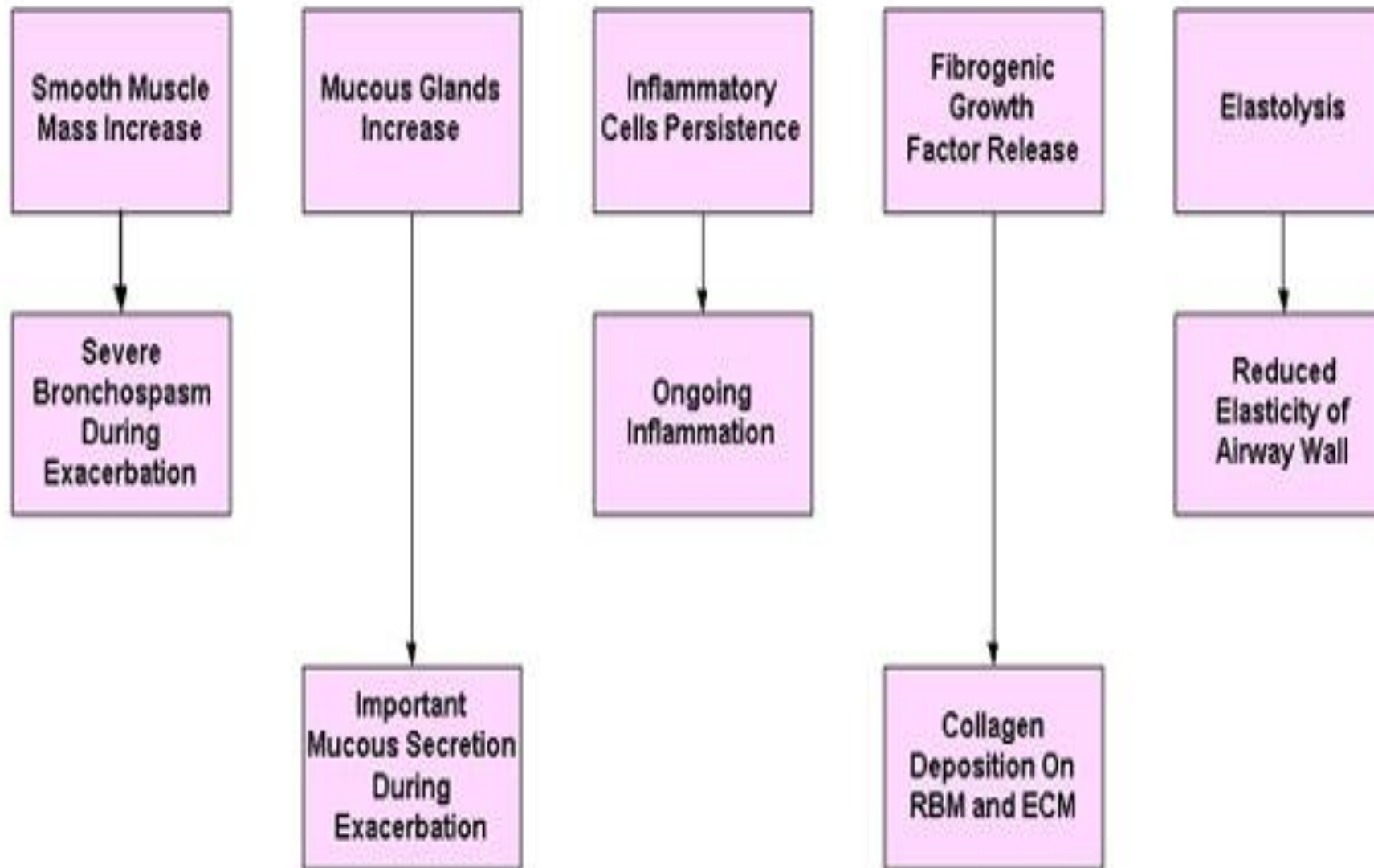
APC, antigen-presenting cell; EpC, epithelial cell; GM-CSF, granulocyte monocyte colony stimulating factor; MHC, major histocompatibility; TCR, T cell receptor; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

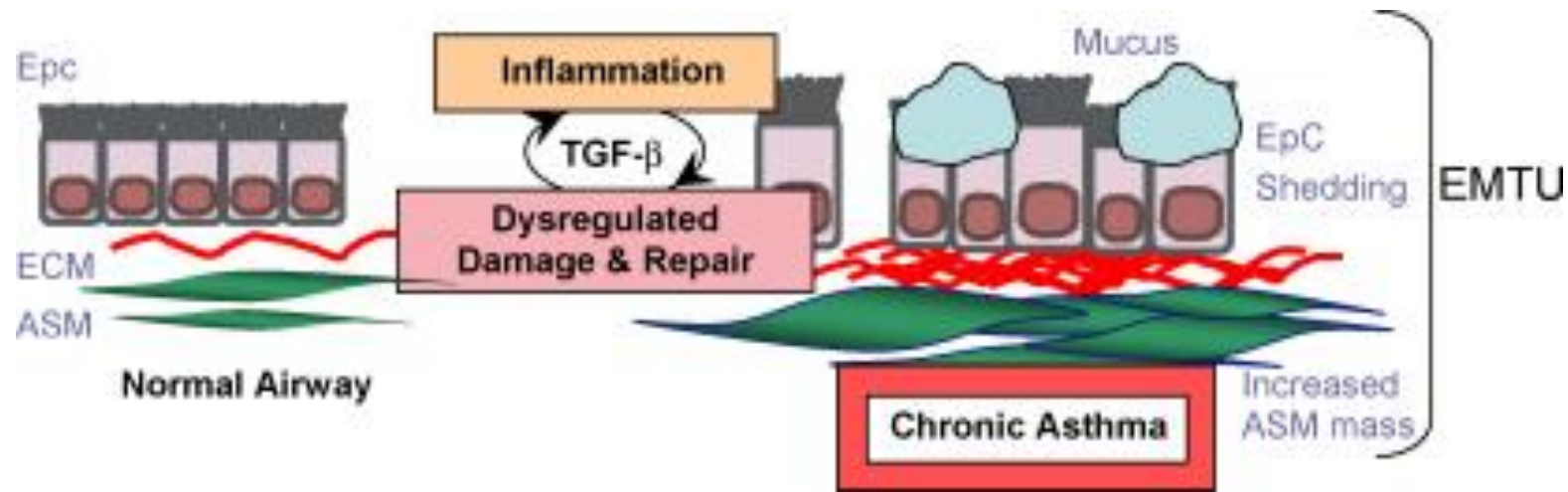


**Figure 1 | T cells involved in the induction of the allergic phenotype.** Asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness (AHR), recruitment of inflammatory leukocytes to the lung and tissue remodelling, including mucus production and airway smooth muscle changes. A number of different T cell subsets are thought to influence the nature and magnitude of the allergic immune response by the cytokines that they secrete. T helper 2 ( $T_H2$ ) cells are thought to promote eosinophil recruitment, in conjunction with nature killer T (NKT) cells and  $CD8^+$  T cells. By contrast,  $T_H1$  cells and  $T_H17$  cells are thought to be associated with severe, steroid-resistant asthma, which is often marked by neutrophilic infiltrates. Regulatory T ( $T_{Reg}$ ) cells and subtypes of  $\gamma\delta$  T cells are able to downregulate pulmonary immune responses and are thought to be important for maintenance of immune homeostasis in the lungs. The nature and magnitude of allergic inflammation in the lung is influenced by external environmental stimuli, such as exposure to allergens and pollution as well as infection with pathogens. IFN $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; IL, interleukin.



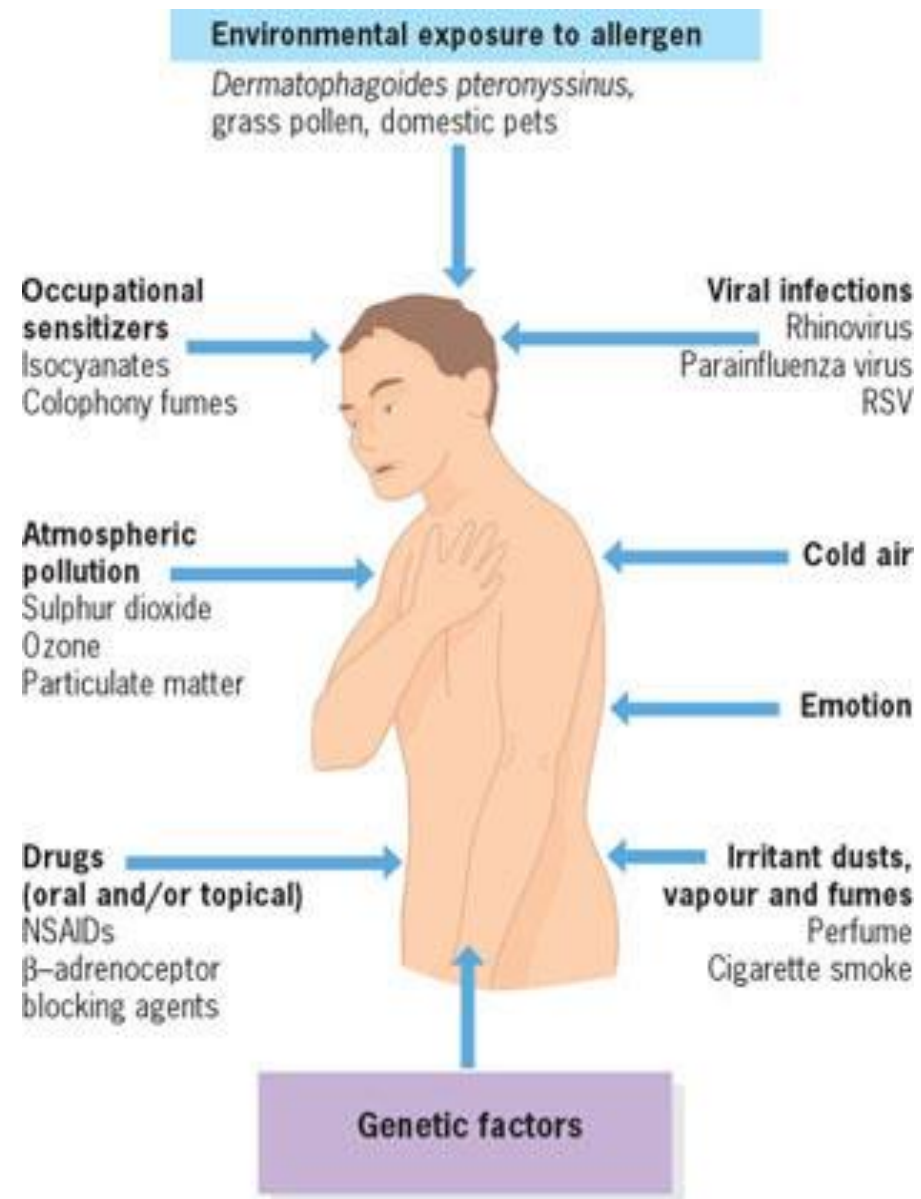






Remodelace dýchacích cest u astmatu

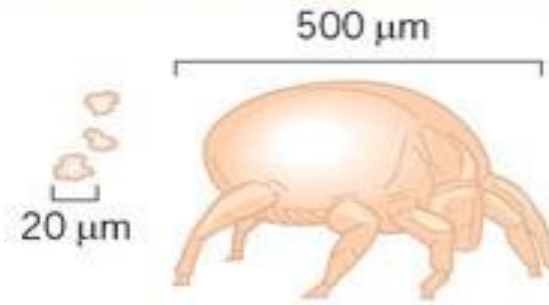
Key: ASM, airway smooth muscle; ECM, extracellular matrix; EMTU, epithelial to mesenchymal trophic unit; Epc, EpC, epithelial cell; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ .



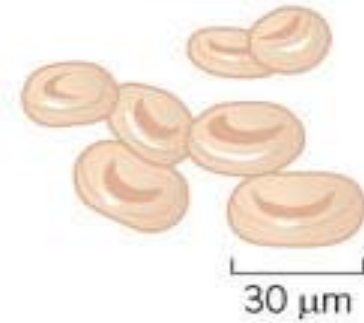
© Elsevier Science Ltd



**House-dust mite and faeces (80%)**



**Pollen grains (70%)**



**Domestic pets (40%)**



**Moulds (20%)**



© Elsevier Science Ltd

# Remodelace dýchacích cest

- **U chronického astmatu dochází k alteraci struktury a funkce formovaných elementů dýchacích cest.**
- Depozice matrix proteinů, otok a celulární infiltrace vedou k expanzi submukózy, což vede ke ztluštění hladké svaloviny a zúžení dýchacích cest.
- Otok adventicie vede k retrakčním silám z okolních alveolů na velké ploše, což vede k snazšímu uzávěru dýchacích cest.
- Společně se změněnou kontraktilitou hladké svaloviny se rozvíjí bronchiální hyperresponzivita.
- ***Epitel.*** Ztráta ciliárního epitelu. Metaplazie.
- ***Epiteliální bazální membrána.***
- Depozice kolagenů (typy I, III a V) v lamina reticularis.
- Depozice lamininu, tenascinu a fibronektinu + kolagenů vede ke ztluštění bazální membrány

# Remodelace dýchacích cest

- **Makrofágy a lymfocyty.** Zmnožené ve slizničních membránách dýchacích cest a v alveolech.
- Makrofágy mají roli ve vychytávání a prezentaci antigenů a alergenů lymfocytům.
- Uvolňují prostaglandiny, thromboxan, leukotrieny C4 a B4 a faktor aktivující destičky). CD4 lymfocyty (helpery) jsou aktivovány. Uvolňují cytokiny, které ovlivňují migraci a aktivaci mastocytů (IL-3, IL-4, IL-9) a eosinofilů (IL-3, IL-5, GM-CSF).
- Produkce IL-4 udržuje Th2 fenotyp, což podporuje produkci IgE B lymfocyty.
- **Selektivní upregulation Th2 T buněk.**
- To je zřejmě ovlivněno zejména dendritickými buňkami.

# Typy astmatu

- *Extrinsické* – jasná externí příčina
- *Intrinsické nebo kryptogenní* – není možno identifikovat vyvolávající příčinu.
- *Extrinsické astma* se objevuje u atopiků s pozitivními kožními prick testy na inhalační alergeny (90% dětí s perzistentním astmatem, pouze 50% dospělých). Dětské astma často s ekzémem. U dospělých často souvislost s pracovním zaměřením.
- *Intrinsické astma začíná ve středním věku* („pozdní začátek“).

# Alergie a atopie

## Atopie:

- Familiární výskyt
- Charakteristické reakce na alergeny z prostředí
- Přítomnost cirkulujících protilátek.
- IgE protilátky přítomny u 30-40% populace
- Korelace mezi IgE hladinami v séru a hyperreaktivitou dýchacích cest.
- Genetické faktory a faktory prostředí ovlivňují hladiny IgE.
- Kandidátní geny pro IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 a GM-CSF –cluster na 5q31-33.
- Hygienická teorie vzniku astmatu

# Klinické manifestace atopie

- Atopická rinitis
- Atopická dermatitis
- Atopické astma
- Kombinace (1)



# Atopická dermatitis (AD)

- Komplexní interakce mezi defekty v kožní bariéře, abnormalitami imunitního systému a faktory prostředí (infekční i neinfekční).
- Poruchy kožní bariéry spojeny s mutacemi v genu pro filagrin, který kóduje strukturální protein zásadní pro tvorbu kožní bariéry.
- Kůže osob s AD má deficit ceramidů a antimikrobiálních proteinů (katelicidinů), které představují první linii obrany proti infekci. Tyto abnormality vedou ke ztrátě vody (= transepidermální ztráta vody) z těla kůže do okolního prostředí a zvyšují penetraci alergenů a mikrobů do kůže, nejčastěji *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), který prokážeme v kůži až 90% pacientů s AD.

# Chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc (CHOPN)

*Skládá se ze dvou stavů*

- **1. Chronická bronchitis** je symptomatická definice, u níž je
- Produkce zvýšeného množství hlenu v průběhu celého roku. Symptomy jsou obvykle horší v zimě.
- Pro epidemiologické účely je definice: produkce sputa po většinu dní přinejmenším 3 měsíce v roce alespoň ve dvou po sobě jdoucích letech.
- Patologie: přítomnost hyperplazie hlenových žlázek v dýchacích cestách.
- Patofyziologie: porucha mukociliárního eskalátoru s následným chronickým zánětem

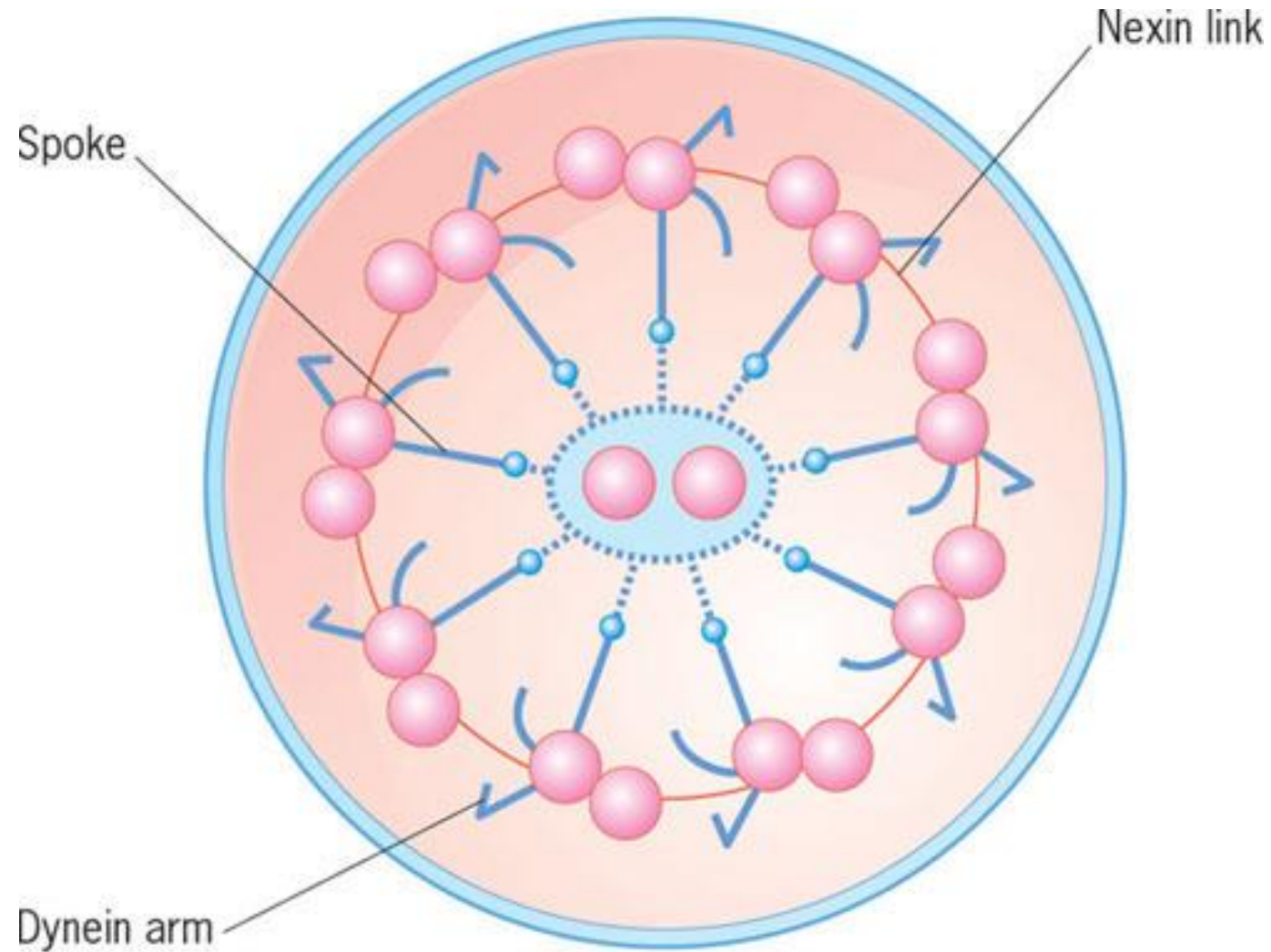


# Chronická obstrukční bronchoplumonální nemoc (CHOPN)

2. **Emfyzém** je definován jako dilatace a destrukce plicní tkáně distálně od terminálního bronchiolu

- Radiologický korelát při ztrátě více než 40% tkáně:
  - ✓ Zesvětlení plic
  - ✓ Rozšíření postižené tkáně (alveoly-buly- „air trapping“ )
  
- Funkčně:
  - ✓ Ztráta elastických vlastností plic a kolaps malých dýchacích cest během expirace. Zadržování vzduchu, nárůst reziduálního objemu.

# Opakování z fyziologie: řasinkový epitel



# Remodelace dýchacích cest

- **Fibroblasty** byly transformovány na kontraktilní myofibroblasty.
- **Aberantní signalizace mezi epitelem a myofibroblasty** [produkce epidermálního růstového faktoru (EGF), transformujícího růstového faktoru (TGF- $\beta$ ), z destiček derivovaného růstového faktoru (PDGF), endotelinu (ET), insulin-like růstových faktorů (IGF), nervových růstových faktorů a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru].
- **Reaktivace fetálních interakcí mezi epitelem a mezenchymální tkání** v průběhu astmatu?
- **Hladká svalovina.**
  - Hyperplazie.
  - Snazší a prolongovaná kontrakce v důsledku změny aktin-myozinového cyklu.
- **Nervy.** Centrální a periferní reflexy se podílí na zvýšení dráždivosti dýchacích cest.

# Emfyzém

## *Typy*

### ➤ ***Centroacinární.***

- ✓ Distenze a poškození plicní tkáně kolem respiračních bronchiolů, distální alveolární dukty a alveoly obvykle nepoškozeny.
- ✓ Nejčastější typ emfyzému.

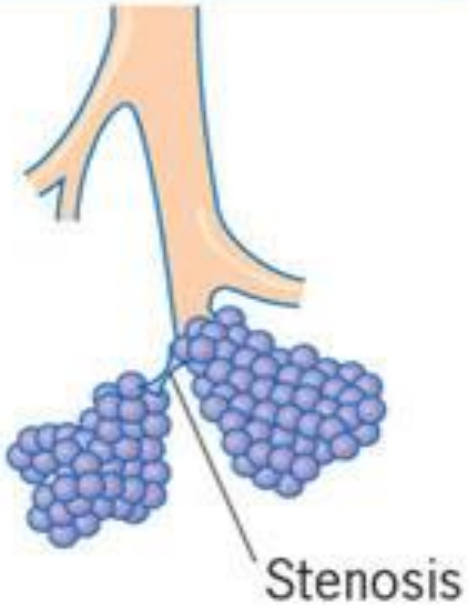
### ➤ ***Panacinární emfyzém***

- ✓ Méně častý.
- ✓ Distenze a destrukce postihuje celý acinus, plíce se v nejhorším případě stanou bulózní
- ✓ Závažná porucha ventilace-perfúze.
- ✓ Příčinou často vrozený deficit  $\alpha$ -1-antitrypsinu.

### ➤ ***Netypický emfyzém***

- ✓ Jizvící, postihující plíce bez vztahu ke struktuře.

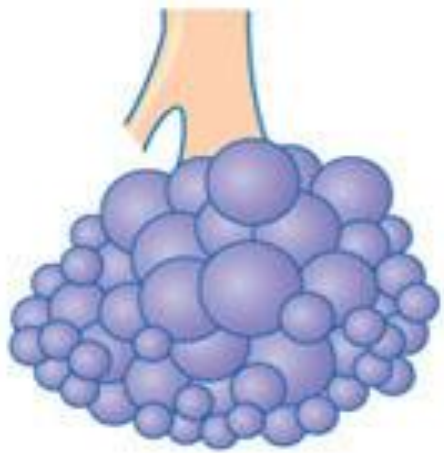
Narrowing of small airways in chronic bronchitis



Centri-acinar emphysema



Pan-acinar emphysema



© Elsevier Science Ltd

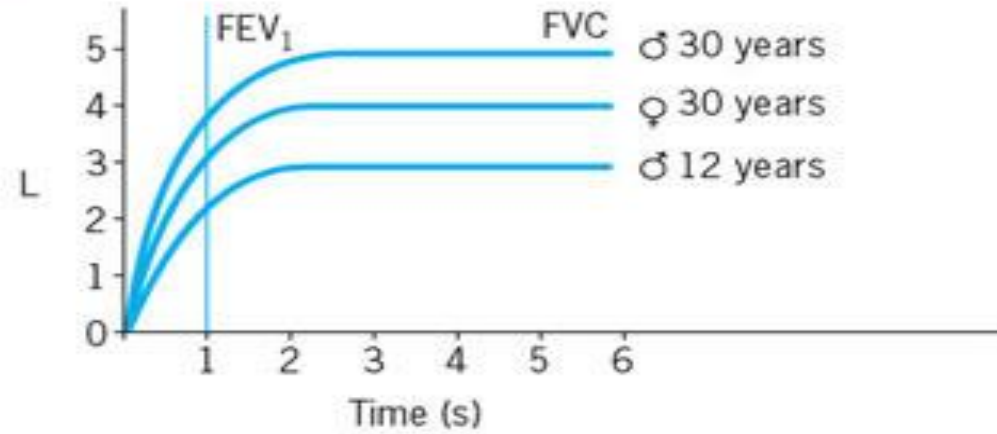
# Patologické rysy chronické bronchitidy a emfyzému

# Chronická obstrukční nemoc plic (COPD)

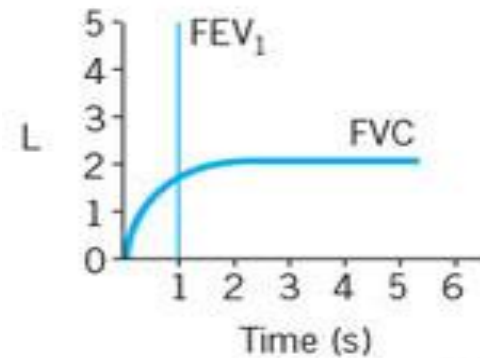
## *Symptomy*

- ✘ Dlouhodobě přítomný kašel
- ✘ S hyperprodukcí hlenu
- ✘ Zvýšený výskyt respiračních infekcí
- ✘ Expirační dyspnoe, zejména během námahy
- ✘ Pocit tíhy na hrudníku

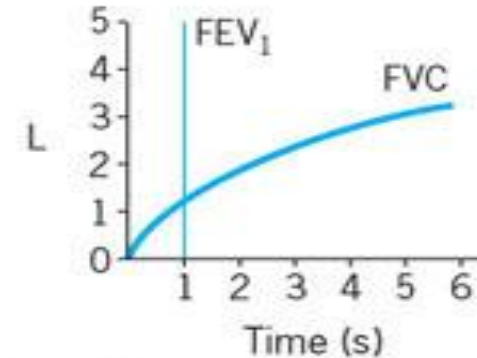
**(a) Normal**



**(b) Restrictive pattern**

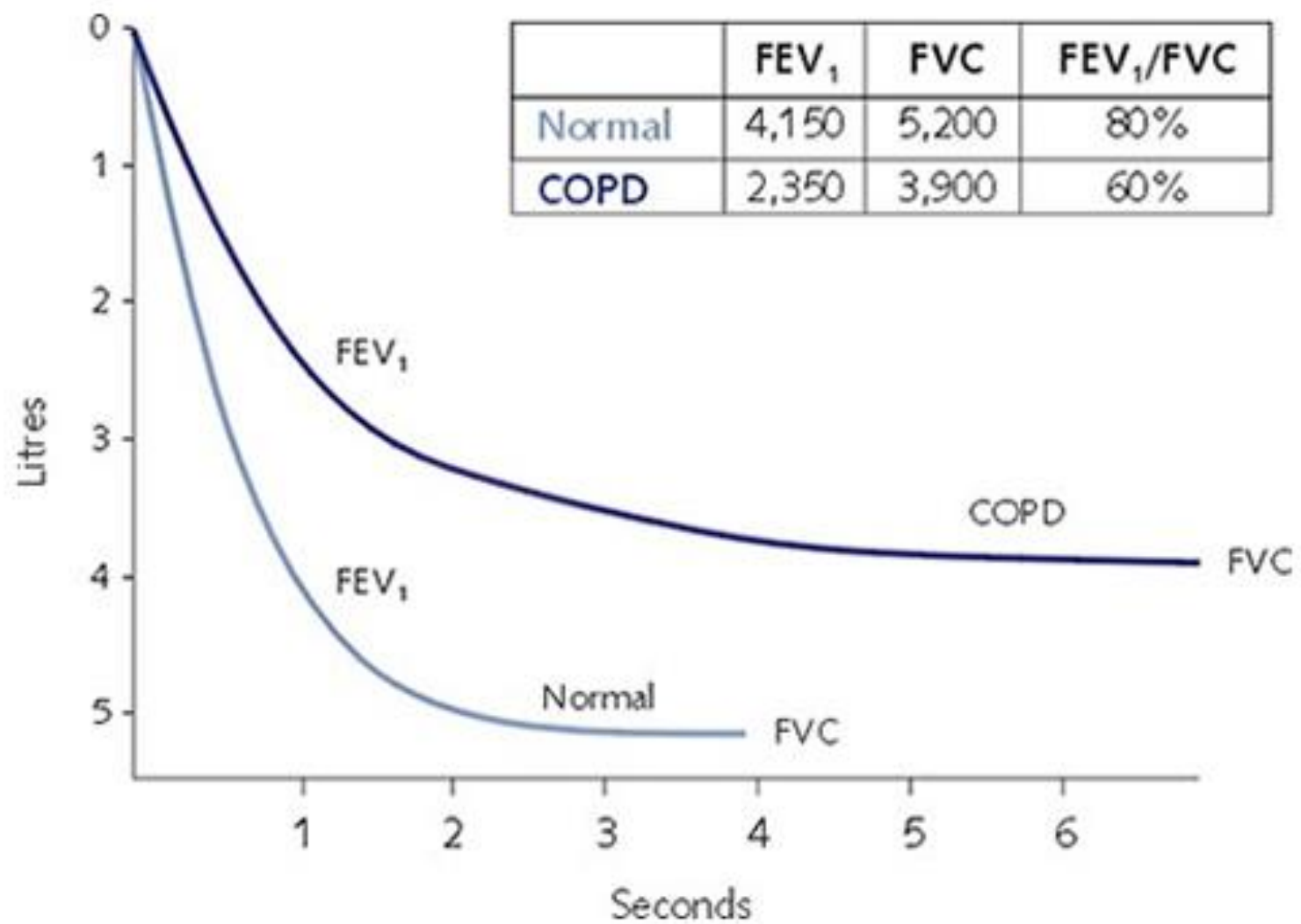


**(c) Airflow limitation**



© Elsevier Science Ltd

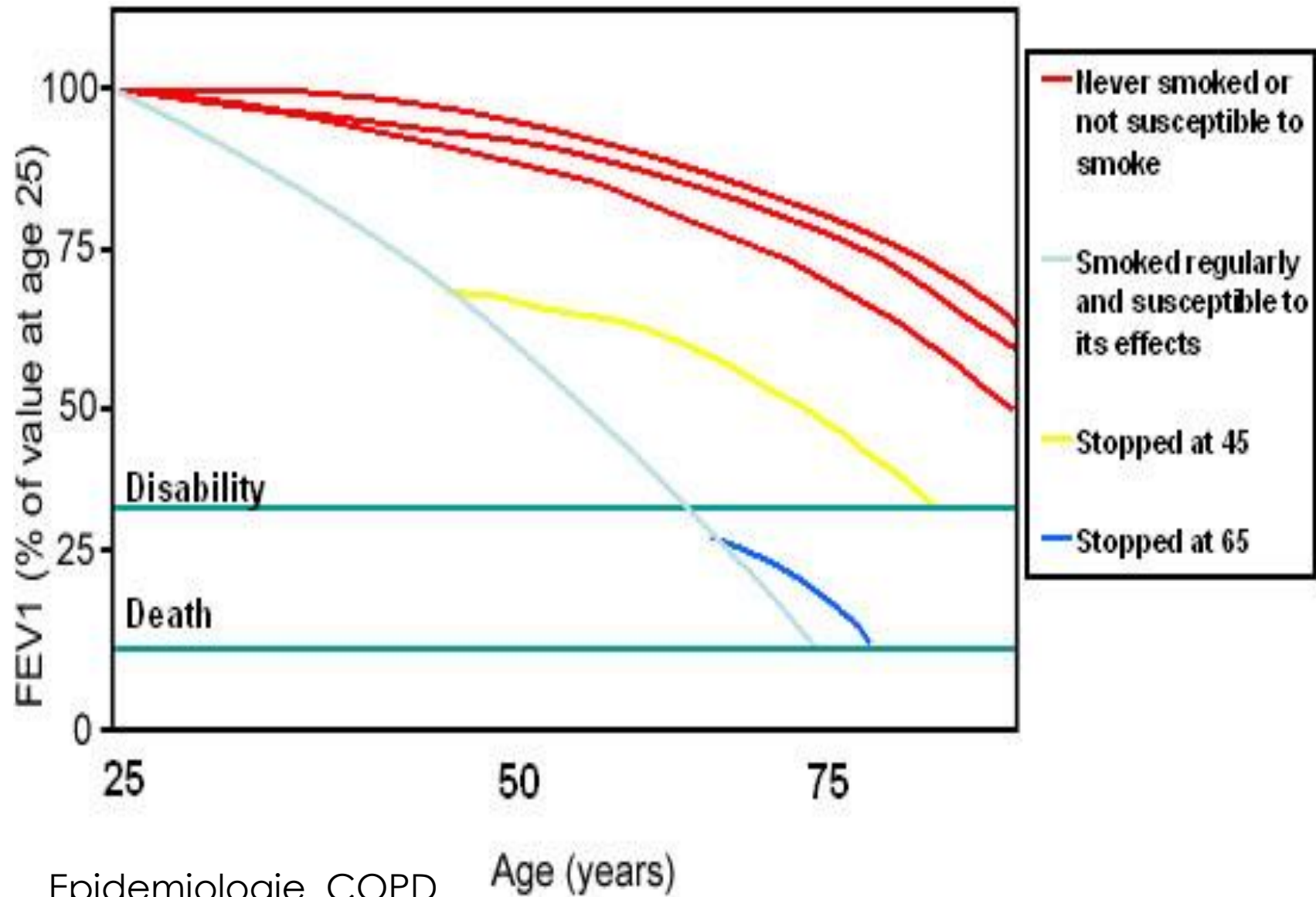
FEV<sub>1</sub>- expiratory volume exhaled in the first second of forced expiration.  
FVC - forced expiratory vital capacity





# Hodnoty FEV1

- FEV1 více než 80% předpokládané = norma
- FEV1 60% až 79% předpokládané = mírný stupeň obstrukce
- FEV1 40% až 59% předpokládané = střední stupeň obstrukce
- FEV1 méně než 40% předpokládané = závažná obstrukce



# Patogeneze CHOPN

## ➤ **Kouření:**

- ✓ Zvyšuje počet neutrofilních granulocytů v dýchacích cestách. Granulocyty jako zdroje elastázy a proteáz, které podporují rozvoj emfyzému
- ✓ Inaktivuje  $\alpha$ -1-antitrypsin
- ✓ Podporuje rozvoj hypertrofie slizničních žlázek
- ✓ Zhoršuje účinek surfaktantu.

## ➤ **Infekce**

- ✓ Častá přítomnost

## ➤ **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.

|                                    | Smokers<br>with COPD | Smokers<br>without<br>COPD |
|------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Luminal occlusion*                 | +++                  | +                          |
| Goblet-cell metaplasia             | ++                   | +                          |
| Squamous-cell metaplasia           | ++                   | +                          |
| Muscle hypertrophy and hyperplasia | ++                   |                            |
| Fibrosis                           | ++                   |                            |
| Total wall thickening              | +++                  | +                          |
| Loss of alveolar attachments       | +++                  | +                          |

From references [23, 24, 31, 35, 39, 44, 45].

\* Mainly in patients with bronchitis.

|                       | Smokers<br>with COPD | Smokers<br>without COPD |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|
| CD8+ T lymphocytes    | +++                  | +                       |
| CD4+ T lymphocytes    | ++                   | +                       |
| B lymphocytes         | +++                  | +                       |
| Macrophages           | ++                   | +                       |
| Neutrophils*          | ++                   | +                       |
| Mast cells**          | ++                   | +                       |
| Eosinophils           | +                    | +                       |
| Lymphoid follicles*** | ++                   |                         |

From references [24, 30–32, 34, 35, 38, 41].

\* Mainly in the airway lumen and during exacerbations.

\*\* Particularly in patients with centrilobular emphysema.

\*\*\* Mainly in patients with severe disease.

# Účinky kouření

- Každé vdechnutí cigaretového kouře obsahuje více než 2 000 xenobiotických složek a  $10^{15}$  volných radikálů, což zvyšuje kyslíkovou zátěž plic. Ta spolu s poklesem endogenní antioxidační aktivity související s věkem vede k **redukci protekce proti oxidačnímu stresu a narůstajícímu poškození epitelálních buněk a proteinů pojivové tkáně**. Produkty, které se v průběhu tohoto procesu uvolní, mohou **aktivovat imunitní systém**. **Poškození tkáně způsobené infekcí** bude spíše zodpovědné za aktivaci imunitního systému než samotné mikrobiální antigeny. Postižení tkáně s následným **buněčným stresem způsobí uvolnění molekul „endogenous damage-associated molecular pattern (DAMP)“**, jako jsou **alarminy**, které upozorňují organismus na nebezpečí akcelerací imunních odpovědí a reparačních mechanismů prostřednictvím jejich interakce s rekogničními receptory. High-mobility group box 1 (**HMGB1**) a receptor pro pozdní produkty glykace (**RAGE**) jsou **upregulovány** v plicích kuřáků a jsou schopny aktivovat imunitní odpověď interakcí s Toll-like receptory.

# Nárůst hmoty hladkého svalstva v dýchacích cestách

- Koreluje se stupněm limitace dýchacích cest: čím větší množství svalové hmoty, tím nižší FEV<sub>1</sub> a tím závažnější obstrukce dýchacích cest. Účast hyperplazie, hypertrofie hladkých svalových buněk, spoluúčast prozánětlivých mediátorů, cytokinů a růstových faktorů.
- Dýchací cesty kuřáků mohou reagovat konstrikcí na nespecifické stimuly, což může vést ke zvýšenému odporu a sníženému FEV<sub>1</sub>.
- **Důležitým funkčním následkem zvýšené masy svaloviny v dýchacích cestách je, že při stejném stupni zkrácení svalových vláken mohou způsobit podstatnějsí zúžení lumen oproti normálním dýchacím cestám.**

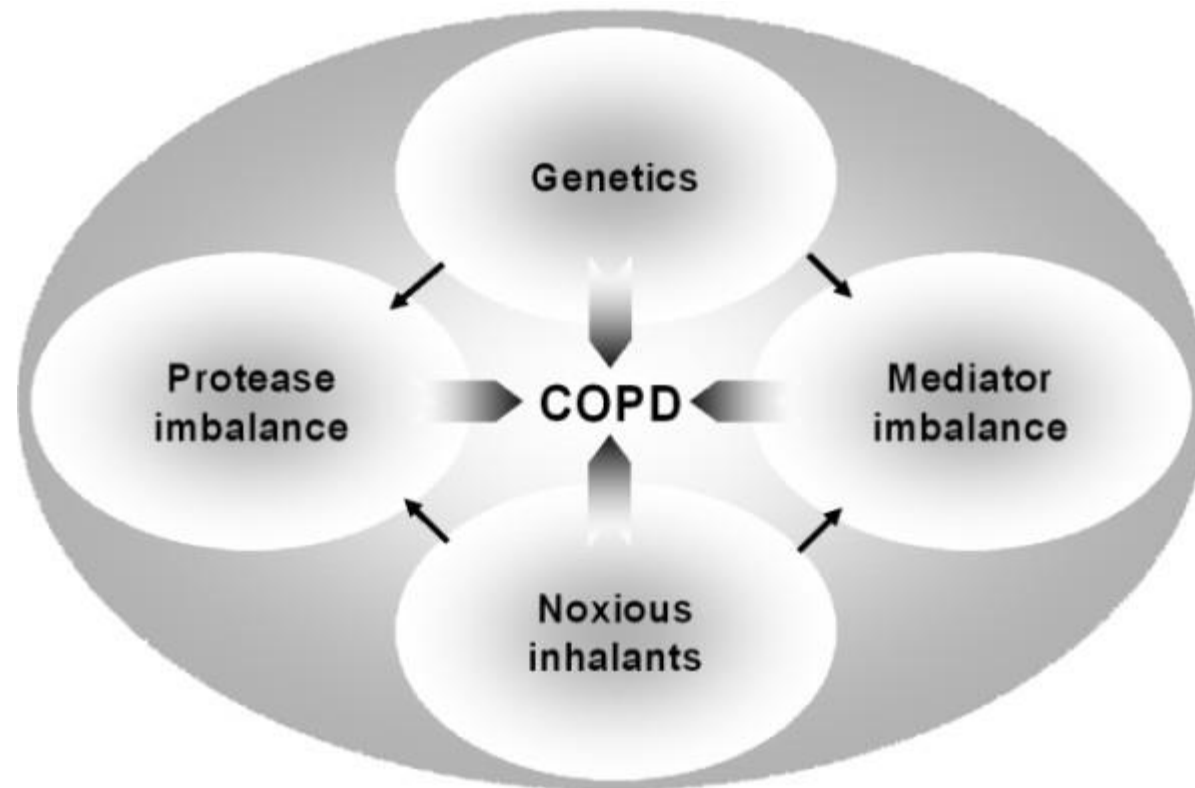
# Fibróza

- Kouření indukuje oxidativní stres v lidských plicních fibroblastech, což může iniciovat proces reparace (v programu“hojení ran“) a depozice kolagenu.
- Interakce mezi fibroblasty a prozánětlivými buňkami hraje roli ve **fibrotické remodelaci plic**. Mastocyty mají vysokou proreparační a profibrotickou schopnost a jejich počet je zvýšený v dýchacích cestách kuřáků s CHOPN, zejména s centrilobulárním emfyzémem.
- Fibróza společně se zvýšeným obsahem hladké svaloviny a s dalšími prozánětlivými komponentami vede k zúžení lumen postižených dýchacích cest.
- Celkové ztluštění stěny dýchacích cest koreluje s úrovní omezení dýchacích cest u kuřáků.



# Ztluštění dýchacích cest

- **Zánět, fibróza a hypertrofie hladké svaloviny** podporuje rozrušení vztahů mezi dýchacími cestami a intersticiem, což zvyšuje riziko obstrukce dýchacích cest.
- Zánět může přispívat k destrukci „zakotvení“ alveolů (fyziologicky jsou alveoly v kontaktu se stěnami dýchacích cest), což může vést k deformaci a dalšímu zúžení dýchacích cest. U kuřáků koreluje tato destrukce se stupněm zánětu v bronchiolích.



### **Potenciální patogenetické mechanismy pro COPD**

Exogenní inhalované poškozující stimuly jako kouření, jedovaté plyny, „špatný vzduch“ ve vnitřních prostorách a genetické faktory asociovány s patogenezi COPD. Tyto faktory mohou ovlivnit aktivitu proteáz a mohou vést k nerovnováze mezi pro a antizánětlivými mediátory.

Groneberg and Chung *Respiratory Research* 2004 **5**:18 doi:10.1186/1465-9921-5-18

# Respirační insuficience : typy A a B

➤ *Typ A je „pink puffer“.*

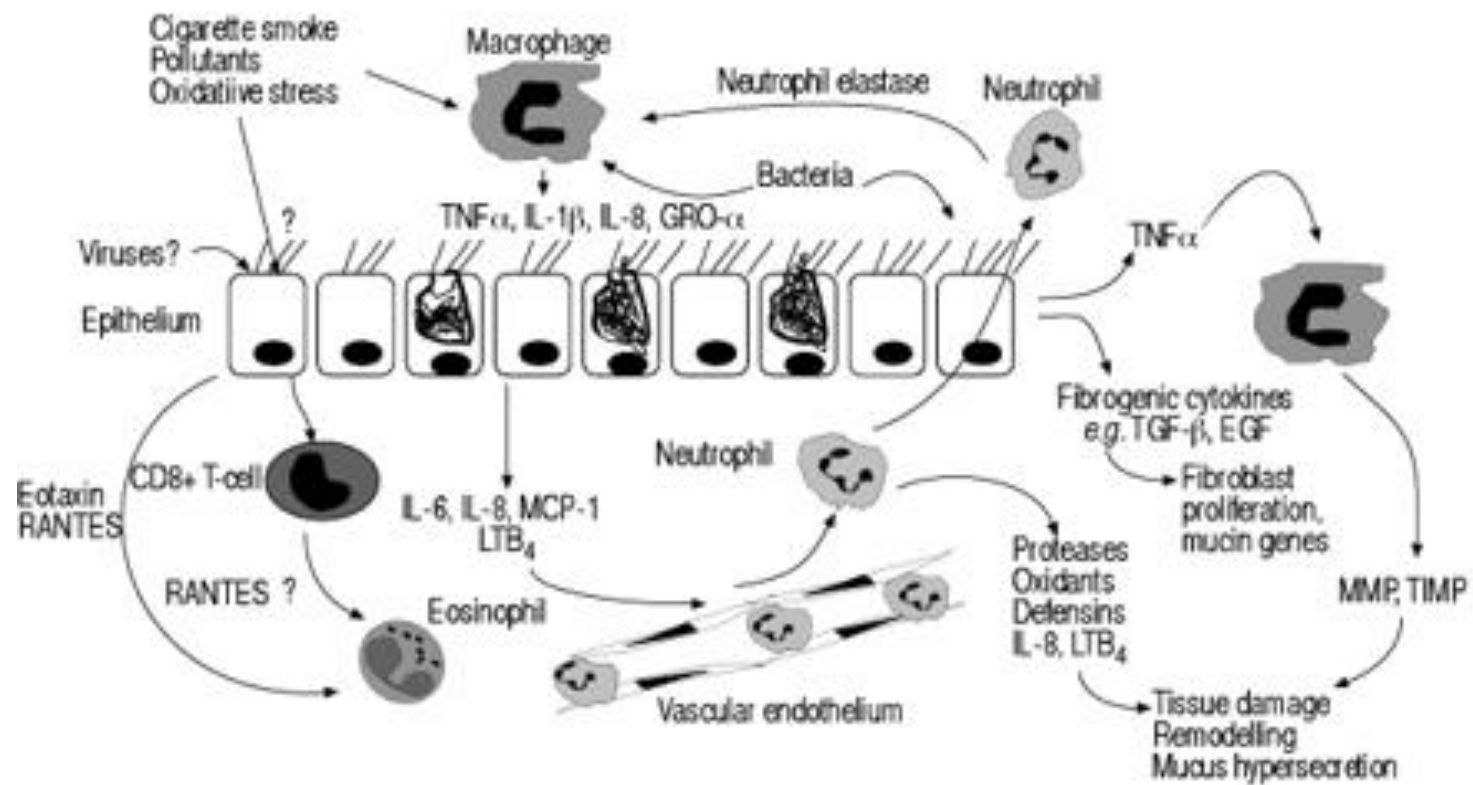
➤ **Příznaky:**

- ✓ Závažná expirační dušnost
- ✓ PaO<sub>2</sub> a PaCO<sub>2</sub> v krvi blízko normálním hodnotám
- ✓ Není přítomna centrální hypoventilace- **respirační insuficience parciální**
- ✓ Cor pulmonale nepřítomno.
- ✓ Předpokládá se větší podíl emfyzému než bronchitidy.

➤ *Typ B je „blue bloater“.*

➤ **Příznaky:**

- ✓ Malá nebo žádná expirační dušnost
- ✓ Arteriální hypoxémie a hyperkapnie **v důsledku centrální hypoventilace-  
respirační insuficience globální**
- ✓ Sekundární polycytémie
- ✓ Cor pulmonale.
- ✓ Předpokládá se převaha chronické bronchitidy.



Interakce buněk a cytokinů při zánětu dýchacích cest u COPD

# Postižení plicních cév

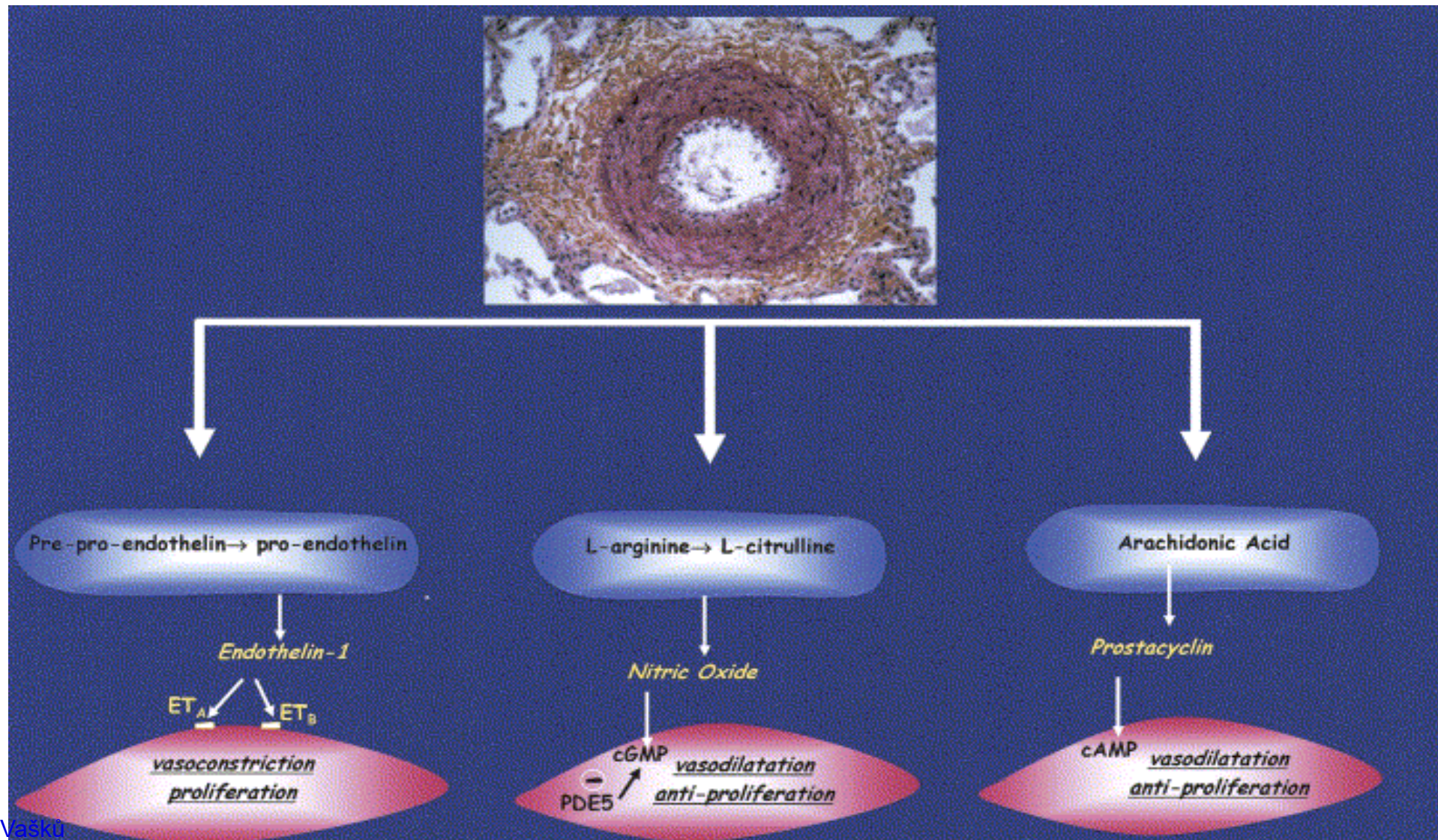
Je důležitý faktor pro progresi plicního onemocnění a riziko exacerbace. Rozšíření plicnice (CT) definované jako poměr průměru **plicnice k aortě (PA:A) ratio >1**, je markerem postižení plicních cév.

U zdravých pacientů je za abnormální považován poměr PA:A ratio >0,9

Poměr PA:A je silněji korelován se středním tlakem v plicnici u obstrukčních než u intersticiálních plicních nemocí.

U pacientů bez srdeční nebo plicní nemoci je poměr PA:A prediktorem mortality, u pacientů s COPD je elevovaný poměr PA:A korelován s vyšším rizikem exacerbace.

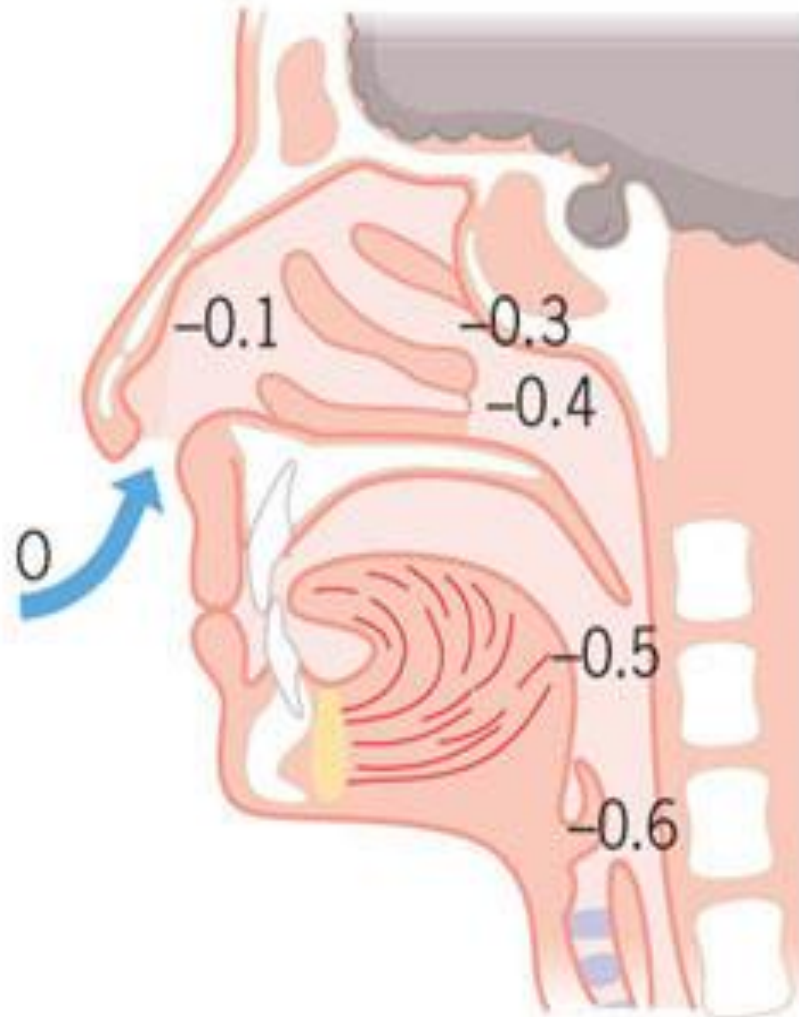
# Parakrinní faktory, které ovlivňují stav plicní cirkulace



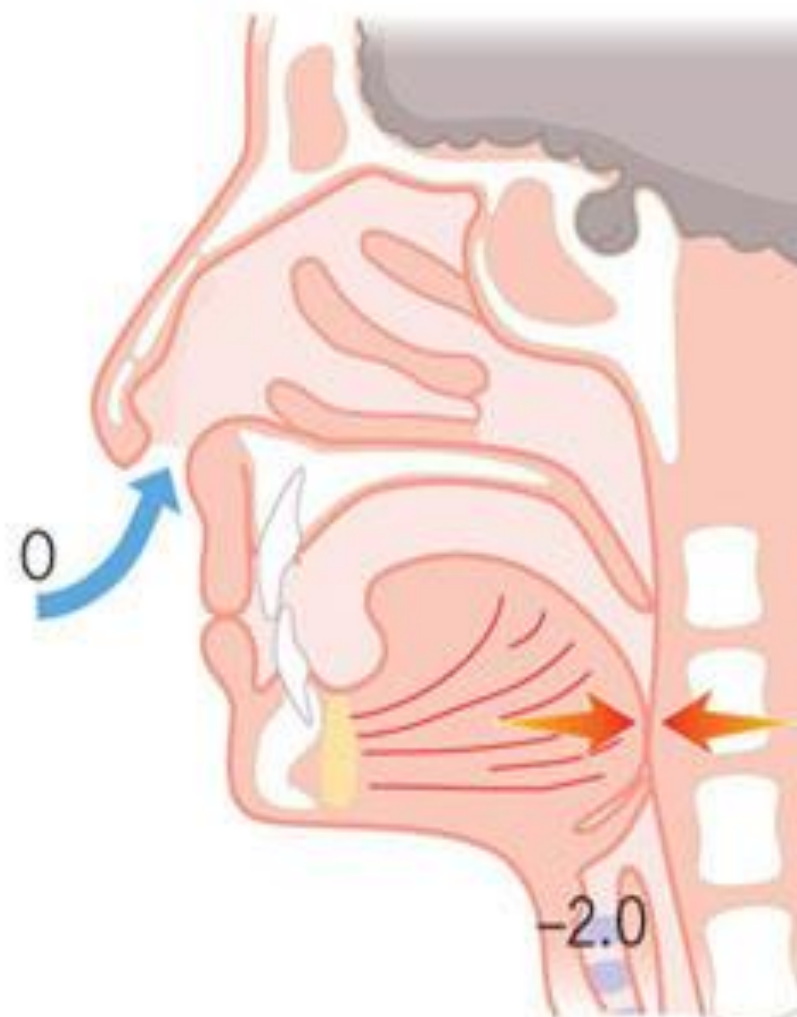
# Obstrukční spánkové apnoe

- Vyskytuje se u mužů středního věku s nadváhou, případně u dětí s velkými tonzilami.
- Objevuje se v důsledku relaxace měkkého patra během spánku, zejména během REM fáze.
- Pacient se probouzí v důsledku snahy zvýšit ventilaci v důsledku hypoxické stimulace dýchacího centra.
- To se může dít až 100 x za noc, což vede ke spánkové deprivaci, především REM spánku.
- Spolupůsobícími faktory je obezita, malý faryngeální otvor a CHOPN.

(a) Normal



(b) Obstructive sleep apnoea





**Děkuji vám za pozornost**

