

# Patofyziologie respiračního systému III – poruchy plicní cirkulace

Plicní cirkulace & perfuze, limitující faktory

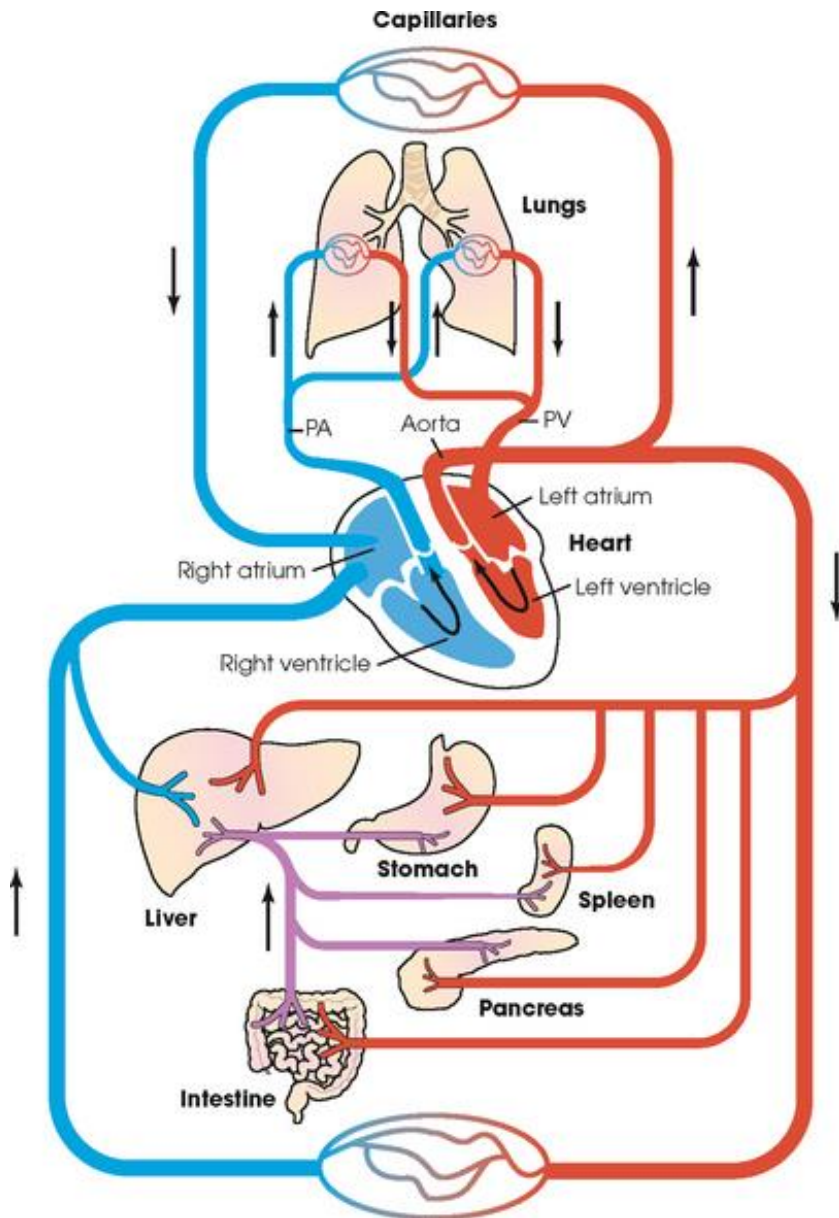
Plicní hypertenze – definice & klasifikace

Plicní embolie

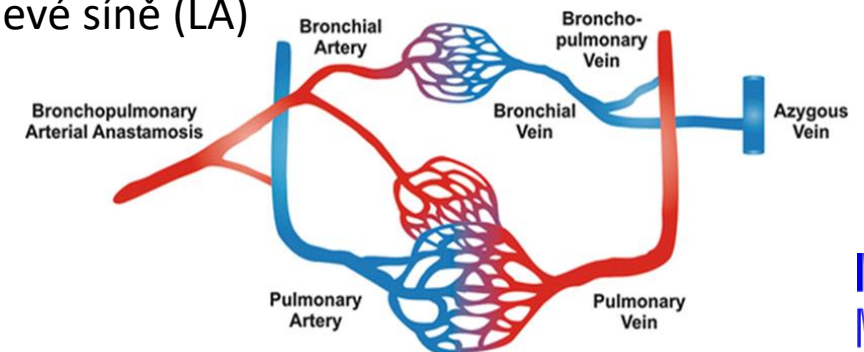
Plicní edém



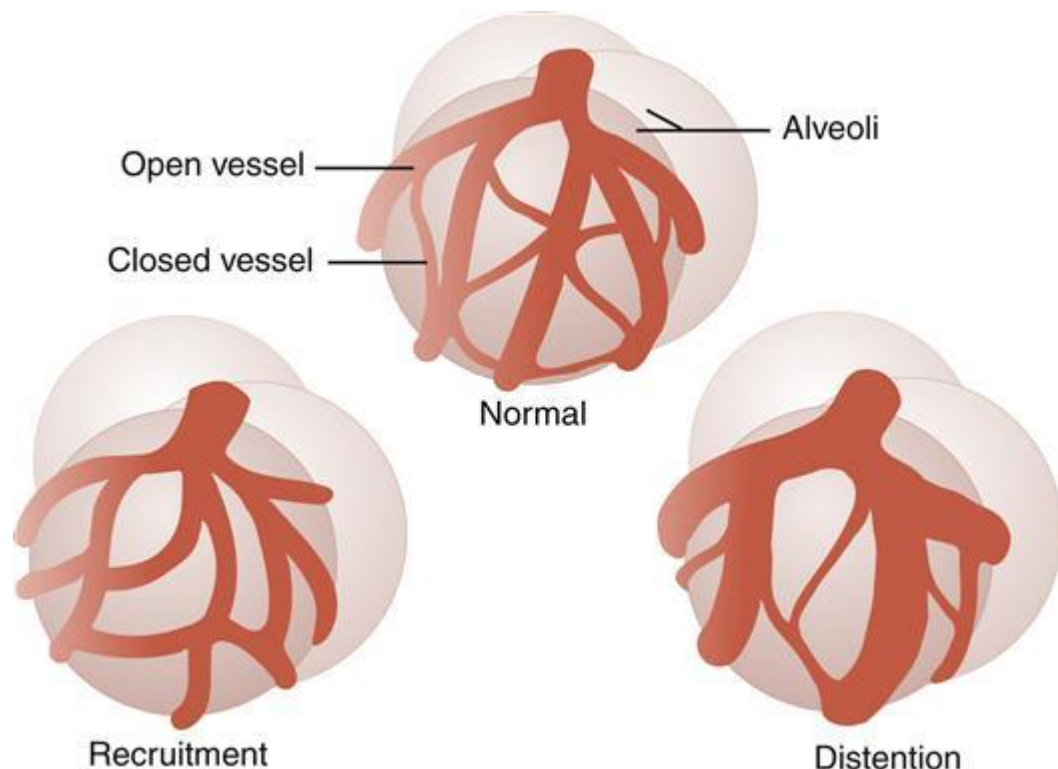
# Plicní vs. systémový oběh



- Plíce jsou jediným orgánem, kterým prochází **veškerá krev!!!**
  - v objemu, který se rovná srdečnímu výdeji (cardiac output, CO)
- Tlak je generován pravou komorou (right ventricle, RV)
  - při zvýšení CO (např. fyzická aktivita) musí být plicní cirkulace schopna pojmout objem bez významného zvýšení práce RV
    - distenze a „recruitment“ v klidu uzavřených kapilár
  - tj. vzhledem k jiným tlak a objemovým poměrům a délce je i **morfologie plicní cév jiná**
    - méně hladké svaloviny, větší roztažnost tlakem a zvýšeným průtokem
    - ale svalovina malých plicních arterií je důležitá – viz hypoxická vazokonstrikce
- Plicní vaskulární rezistence (PVR) kolísá mezi nádechem a nádechem, tedy s objemem plic (viz dále)
- Plíce mají **dvojitý krevní zásobení**
  - deoxygenovaná krev z RV cestou plicní arterie (PA)
  - systémové (nutriční) zásobení dýchacích cest (po úroveň resp. bronchiolů) bronchiální cirkulací
    - odstup z descendentní aorty
    - bronchiální větvy z malé části drénují do pulmonální vény a podílí se tak na fyziologickém zkratu
- 4 hlavní plicní větvy ústí do levé síně (LA)

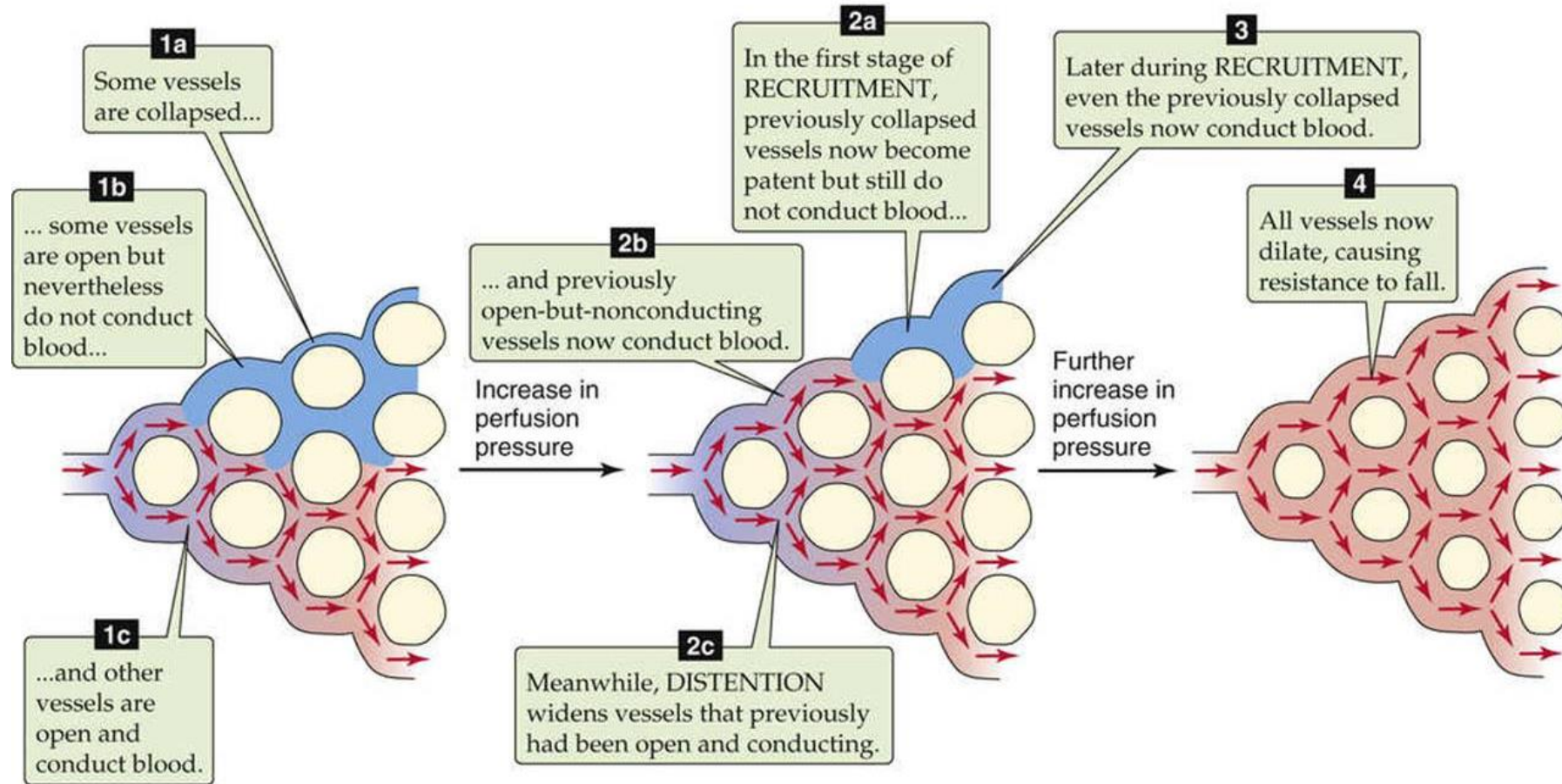


# Efekt zvýšení CO na kapilární síť v plicích

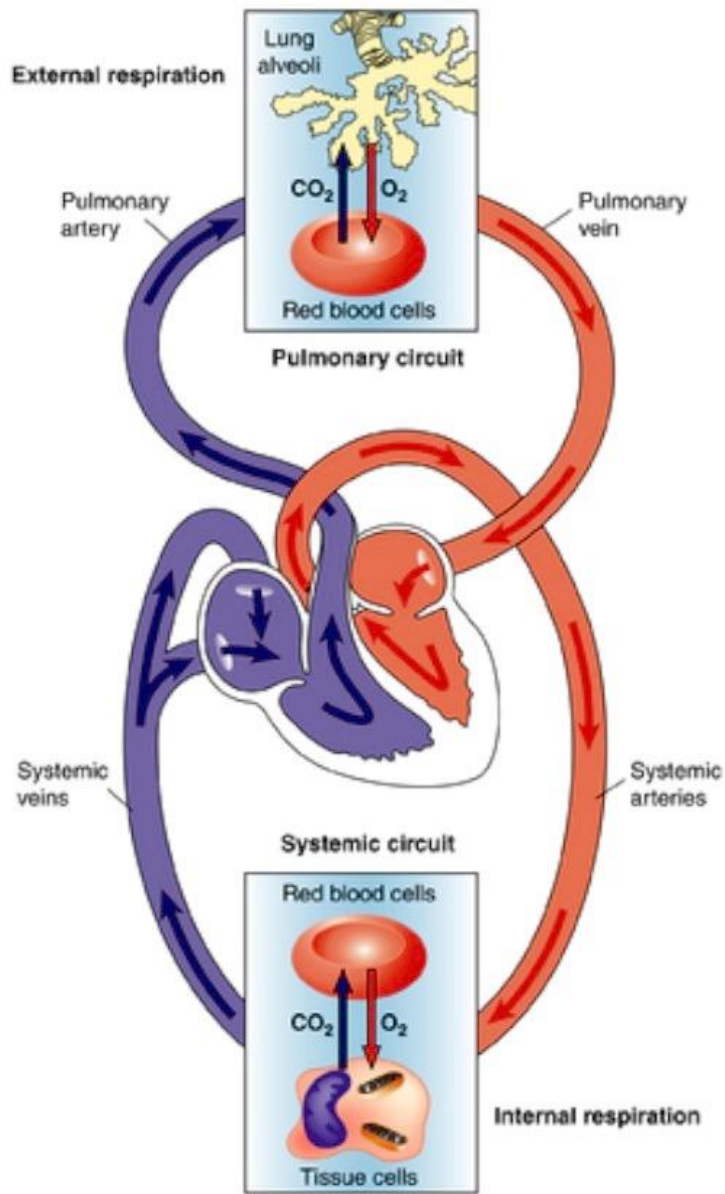


- PA se rozděluje na levou a pravou větev, další menší větve a arterioly a konečně do kapilární sítě
  - toto je nízko tlakový systém který **může expandovat 2-3-násobně během zvýšeného průtoku a plicního kapilárního tlaku**
    - normální PAP u zdravého dospělého ~22-25/8-10 mmHg (mPAP ~15 mmHg)
    - normální SAP u zdravého dospělého ~120/80 mmHg (mSAP ~96 mmHg)
  - za klidových podmínek jsou některé plicní kapiláry uzavřeny resp. neperfundovány
- Plicní cirkulace má dva mechanismy ke snížení PVR za situace zvýšeného tlaku při zvýšeném průtoku
  - (1) „recruitment“ = otevření doposud uzavřených kapilár
  - (2) „distenze“ = rozšíření kapilár

# Při fyzické zátěži se zvyšuje CO, což vyžaduje „recruitment“ a „distenzi“ plicních kapilár



# Plicní vs. systémový oběh

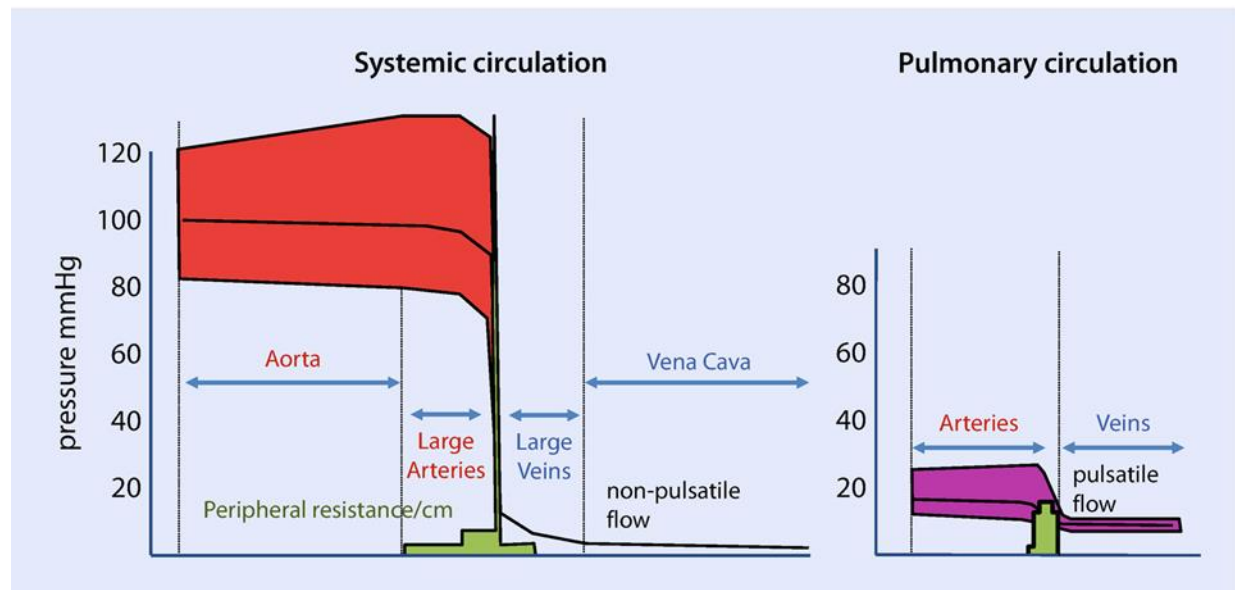


## Plicní cirkulace

- $\downarrow$  tlak /  $\downarrow$  odpor /  $\uparrow$  poddajnost
  - menší tlakový gradient je dostačující k překonání vzdálenosti mezi RV a LA
- **paradoxní odpověď na  $\downarrow P_A\text{O}_2$  (tj. alveolární hypoxie) – vazokonstrikce**
  - s cílem optimalizace  $V_A/Q$  nepoměru, redistribuce krve do lépe ventilovaných oblastí plic
- největší pokles tlaku v plicním kapilárním řečišti

## Systémová cirkulace

- $\uparrow$  tlak /  $\uparrow$  odpor /  $\downarrow$  poddajnost
  - obrovský tlakový gradient je nutný k překonání velké vzdálenosti mezi LV a RA
- odpověď na  $\downarrow P_a\text{O}_2$  (tj. hypoxemie) – vazodilatace
  - s cílem zvýšení průtoku a dodávky kyslíku
- Pokles tlaku mezi začátkem a koncem „malého“ a „velkého“ oběhu
  - největší pokles tlaku před kapilárním řečištěm



# Co determinuje průtok (plicní) cévou – efekt PVR

- $Q = \Delta P / R$ 
  - $Q$  = průtok (srdeční výdej)
  - $\Delta P$  = tlakový rozdíl
  - $R$  = resistance

$$SVR = \frac{\text{mean arterial pressure} - \text{mean right atrial pressure}}{Q_s \text{ (systemic blood flow)}}$$

$$PVR = \frac{\text{mean pulmonary artery pressure} - \text{mean left atrial pressure}}{Q_p \text{ (pulmonary blood flow)}}$$

## Pulmonary vascular resistance

$$PVR = \frac{P_{\text{pulm artery}} - P_{L \text{ atrium}}}{\text{cardiac output}}$$

Remember:  $\Delta P = Q \times R$ , so  $R = \Delta P / Q$

$$R = 8\eta l / \pi r^4$$

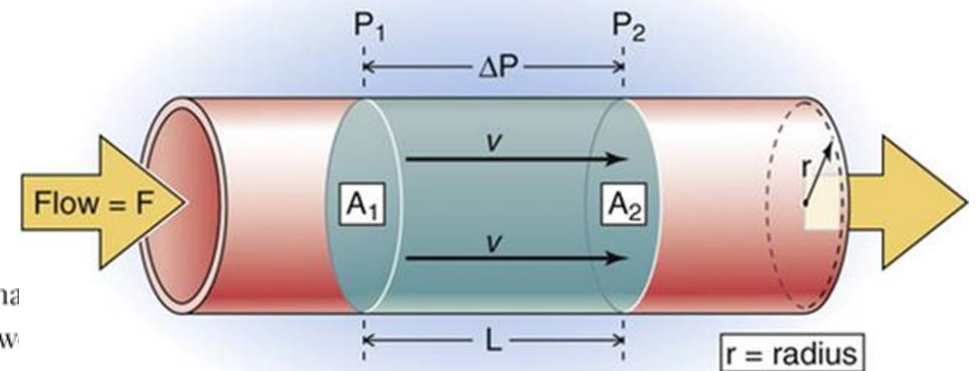
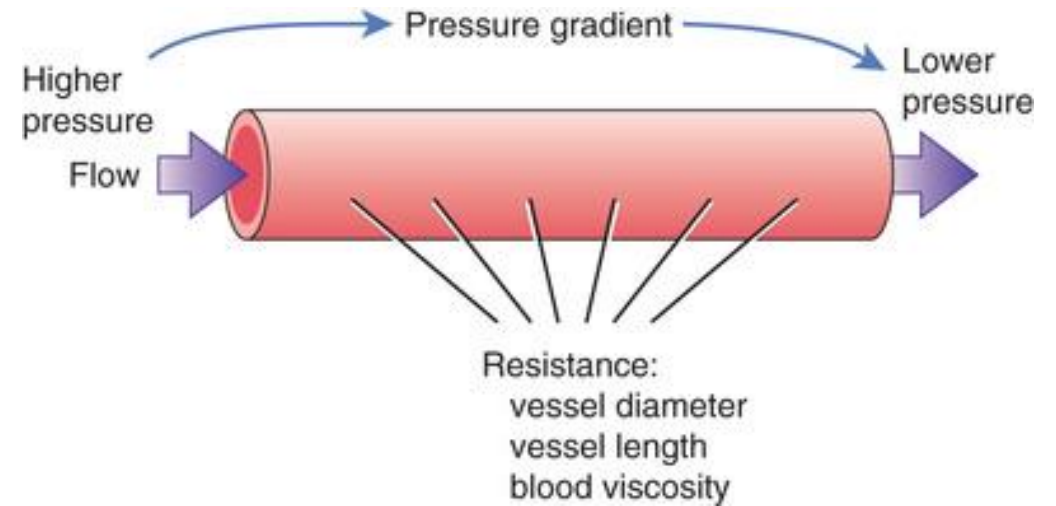
$R$  = resistance

$P_{\text{pulm artery}}$  = pressure in pulmona

$P_{L \text{ atrium}} \approx$  pulmonary capillary w

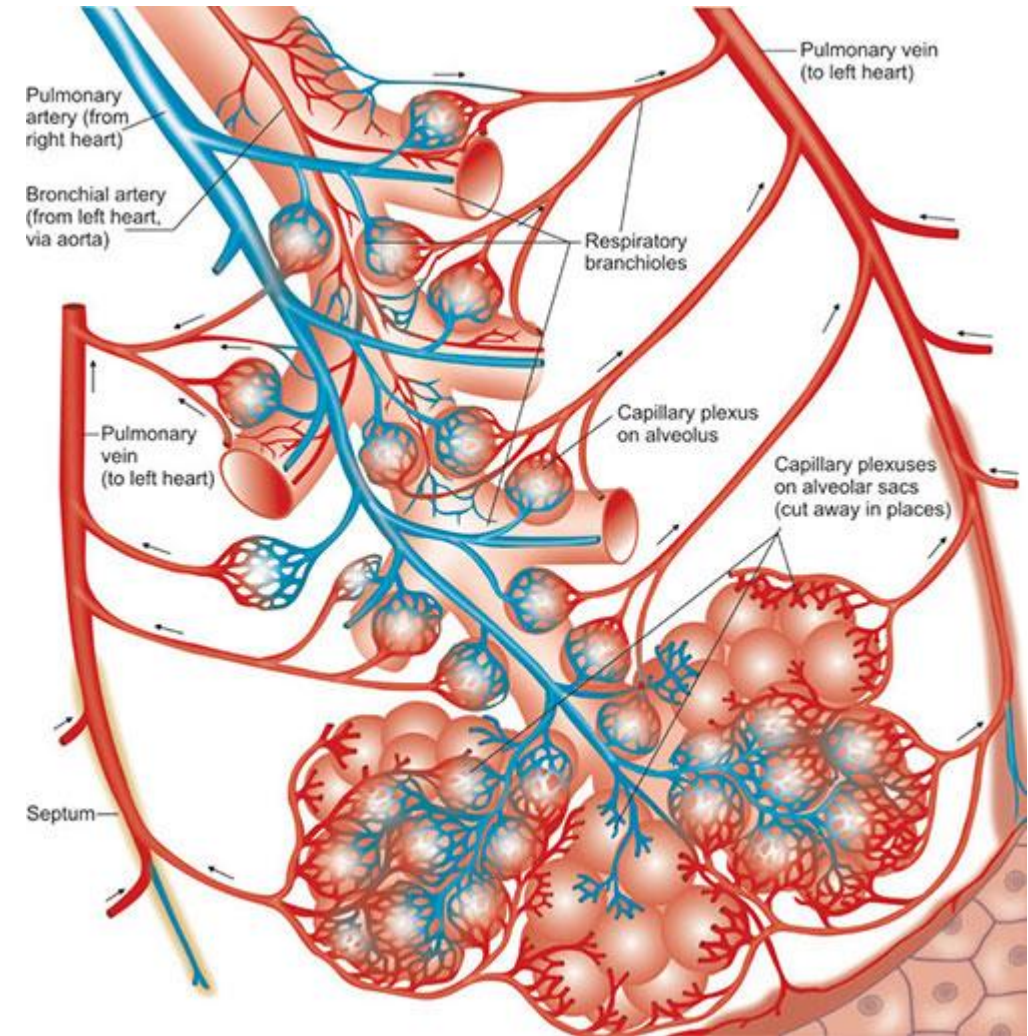
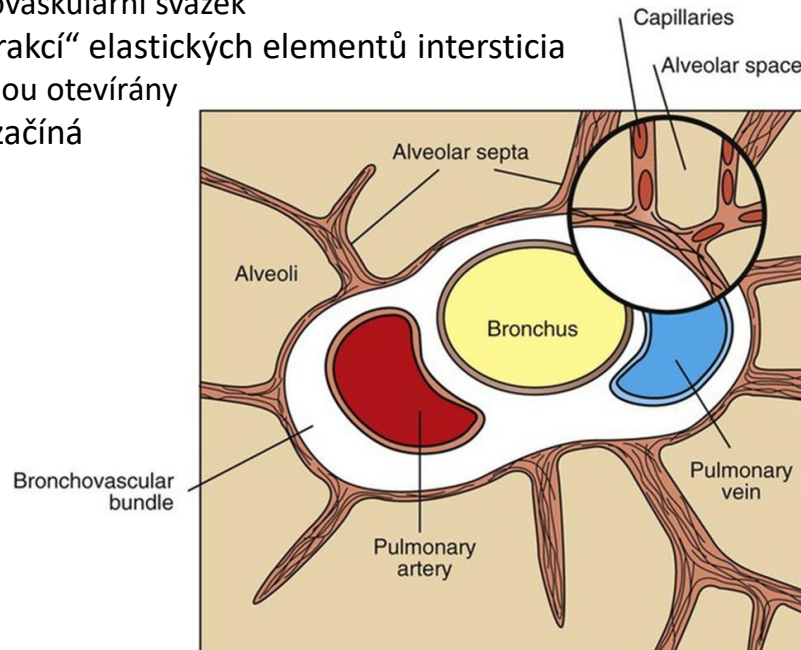
$\eta$  = viscosity of blood;  $l$  = vessel length;

$r$  = vessel radius

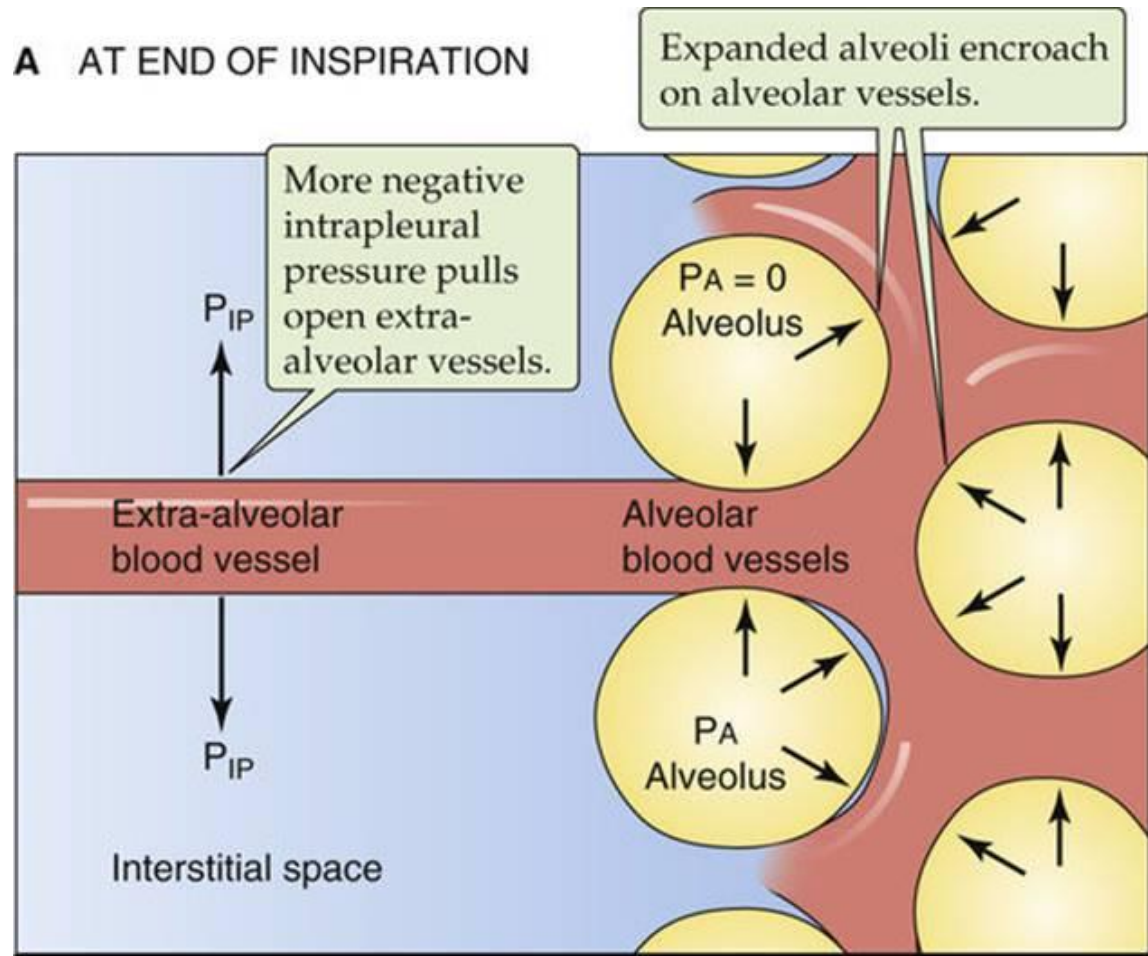


# Plicní cirkulace – alveolární a extra-alveolární cévy

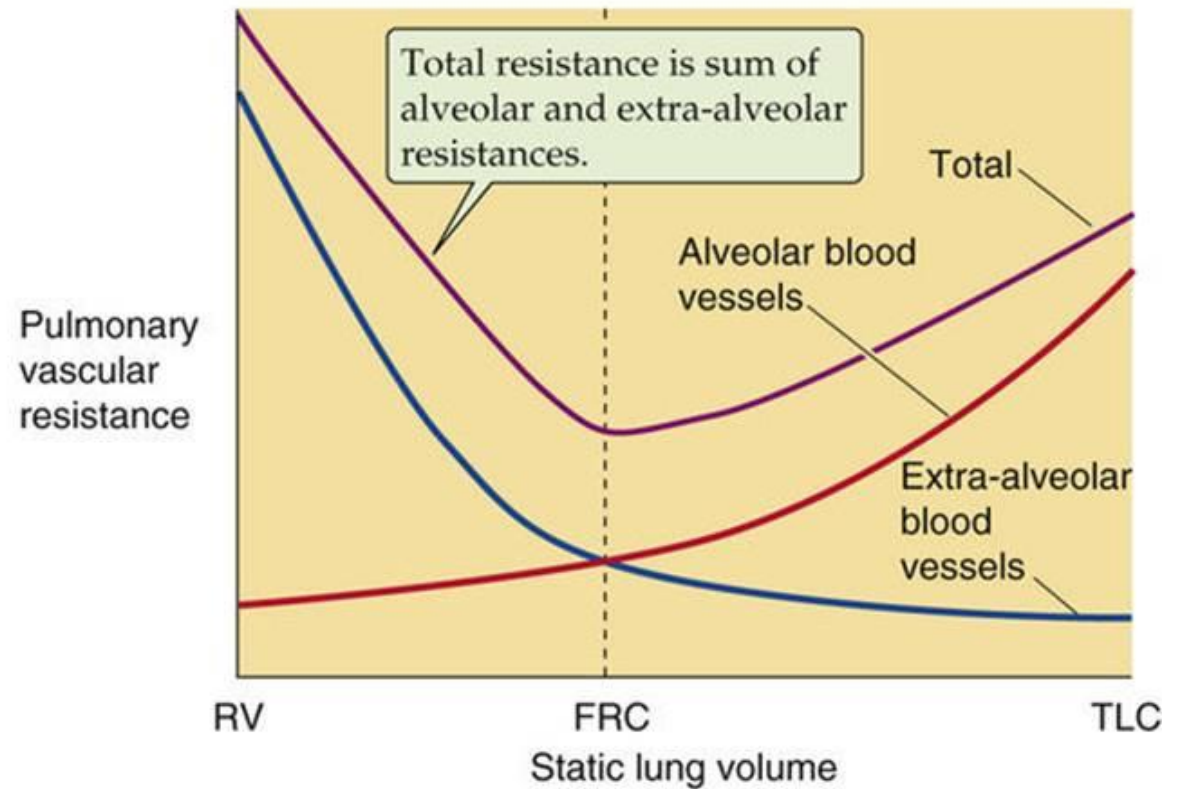
- efekt ventilace na plicní cirkulaci
  - pasivní = komprese a změny distenze vlivem změn plicních objemů
  - aktivní = efekt alveolární hypoxie (HPV viz dále)
- pasivní efekty
  - **alveolární cévy**
    - kapiláry alveolárních sept
    - působí na ně alveolární tlak (mění se během nádechu a výdechu)
      - nádechem jsou tedy komprimovány
  - **extra-alveolární cévy**
    - arterie a vény v intersticiu lemující větvení dýchacích cest
      - tvoří tzv. „bronchovaskulární svazek“
    - roztahovány „radiální trakcí“ elastických elementů intersticia
      - tudíž nádechem jsou otevírány
    - místo, kde se iniciálně začíná kumulovat tekutina při plicním edému



# Plicní vaskulární rezistence je minimální při FRC

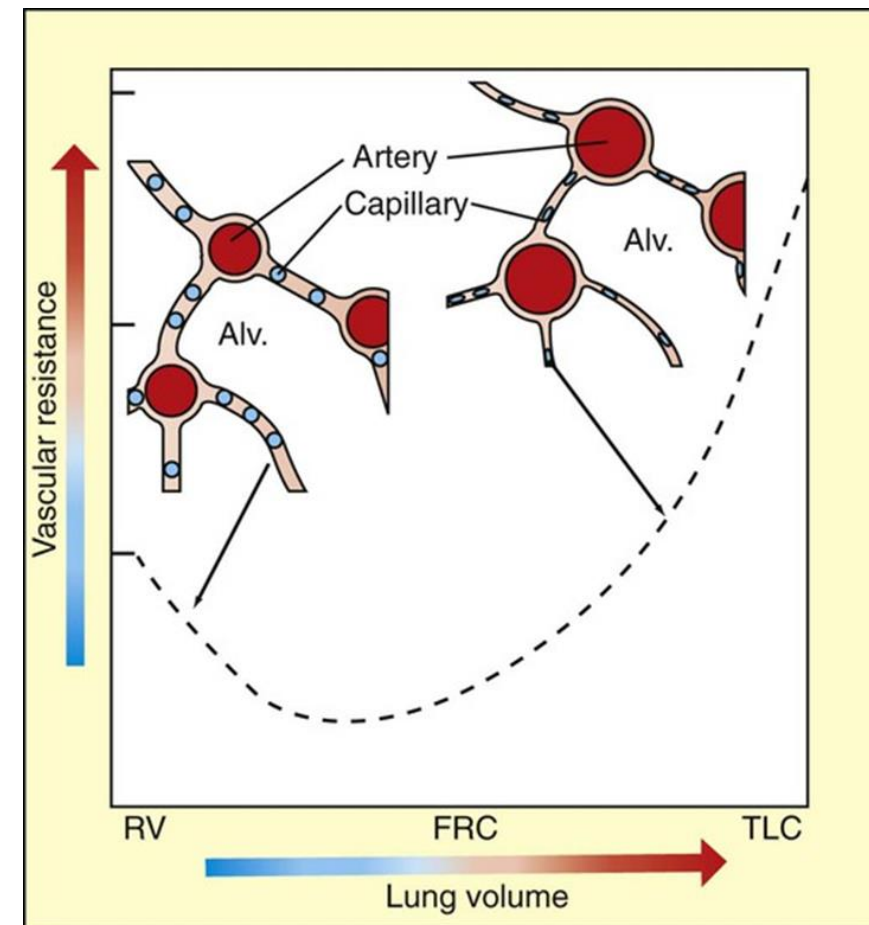
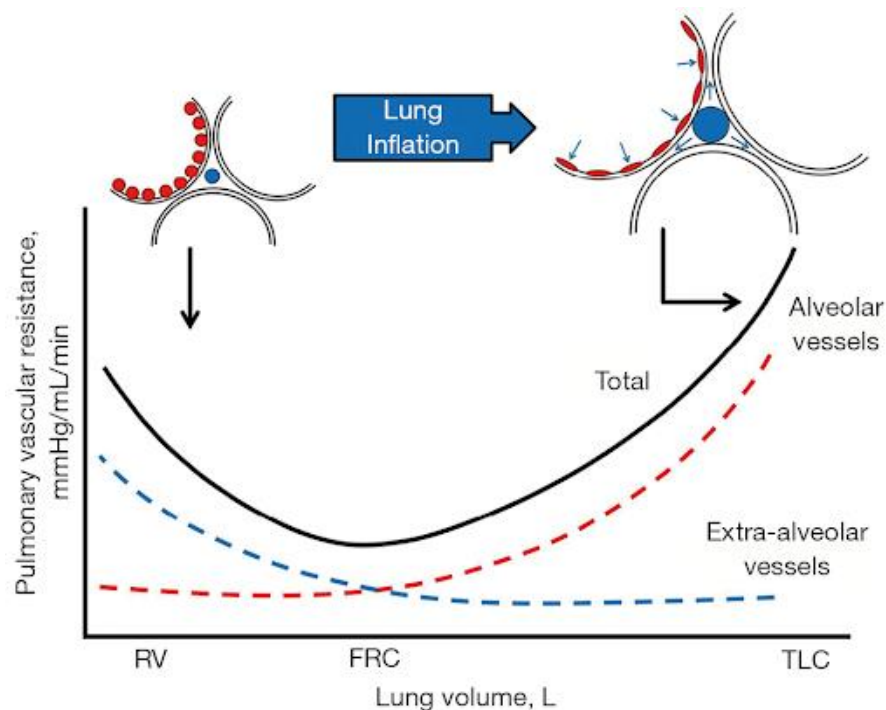


**B DEPENDENCE OF VASCULAR RESISTANCE ON LUNG VOLUME**



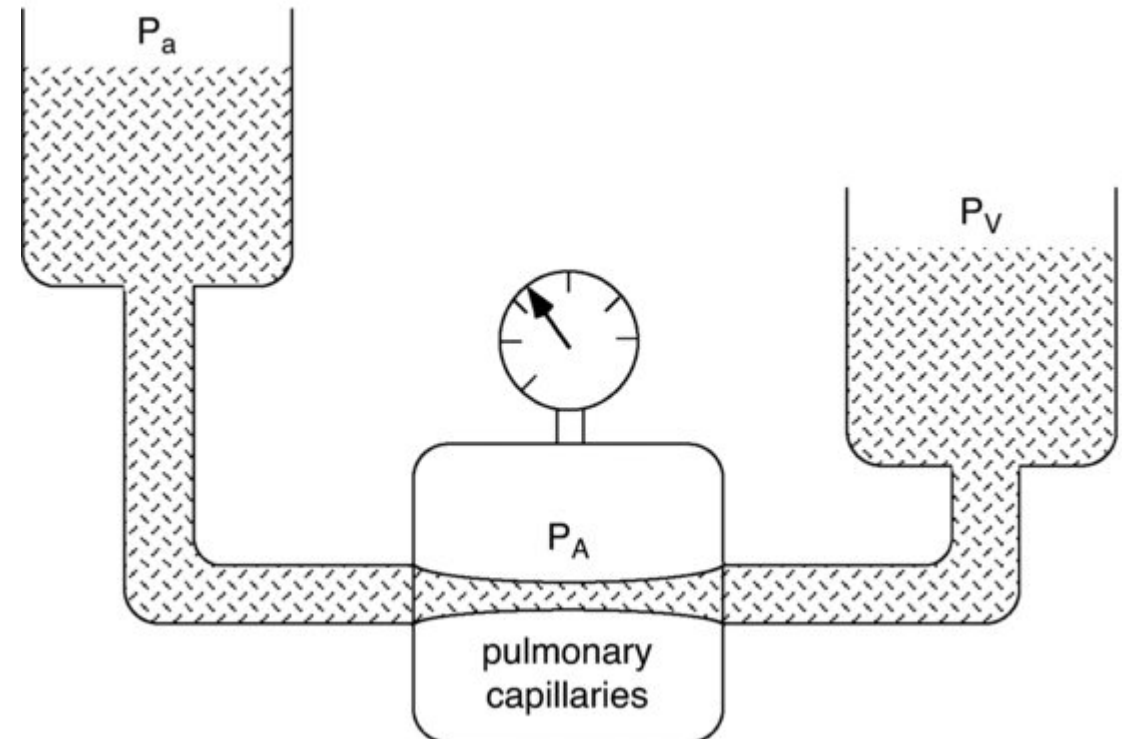
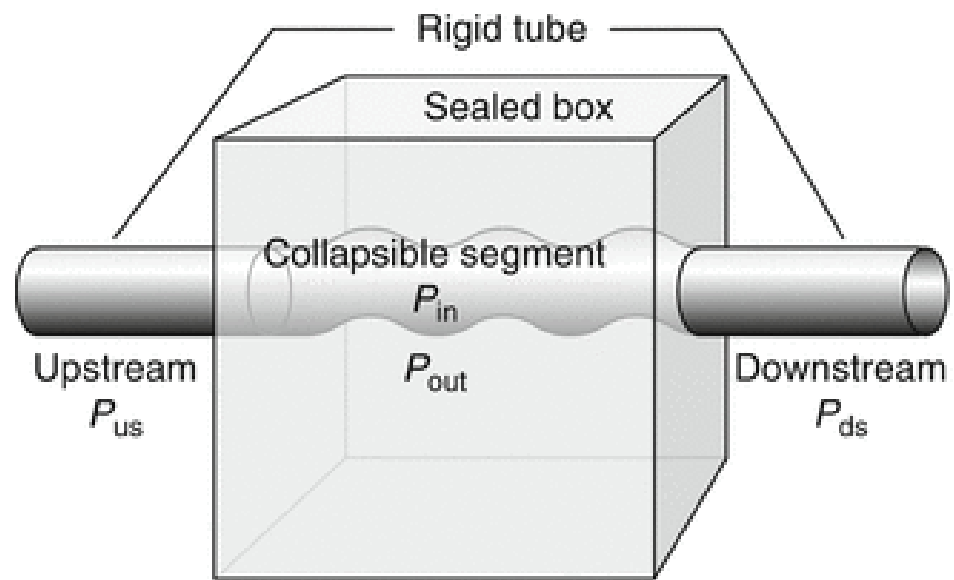


# Vztah mezi objemem plic a PVR

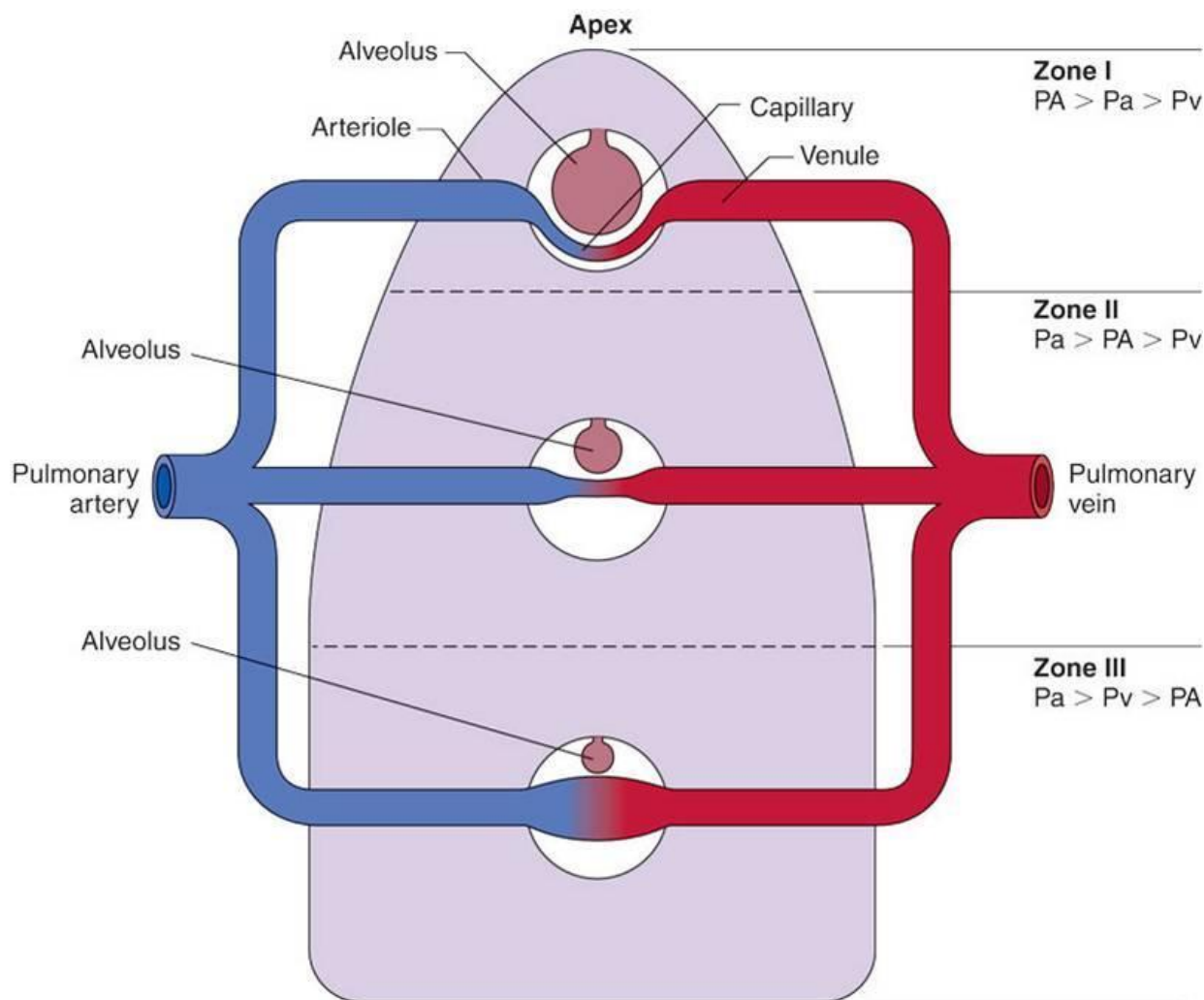


- PVR je hlavní determinantou afterloadu RV
- významně roste při obou extrémech objemu plic
  - během nárůstu z reziduálního objemu (RV) k celkové plicní kapacitě (TLC) “alveolární” cévy (červeně) jsou zvýšeně komprimovány zvýšeným alveolárním tlakem, takže jejich rezistence roste
  - zatímco “extra-alveolární” cévy (modře) se dilatují (a napřimují) s inflací plic
- u zdravého člověka tyto protichůdné efekty inflace určí minimální PVR při funkční reziduální kapacitě (FRC)

# „Starling resistor“ – efekt alveolárního tlaku na průsvit cév



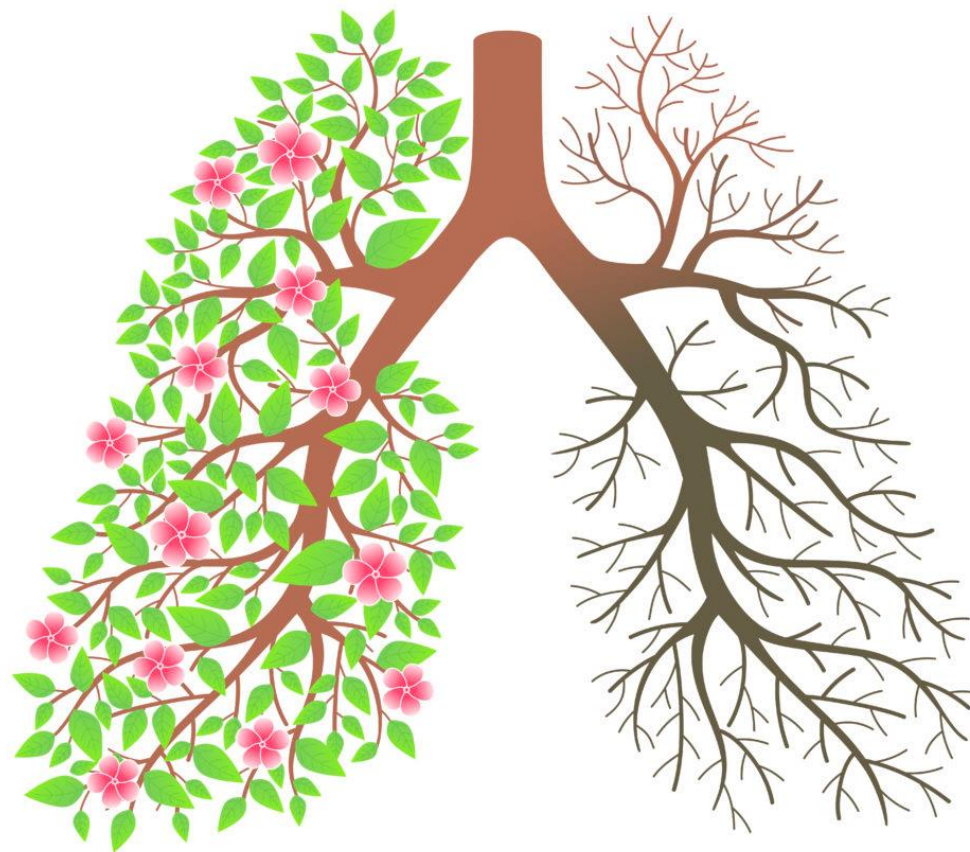
# Efekt ventilace (tlaků) na perfuzi: koncept plicních zón



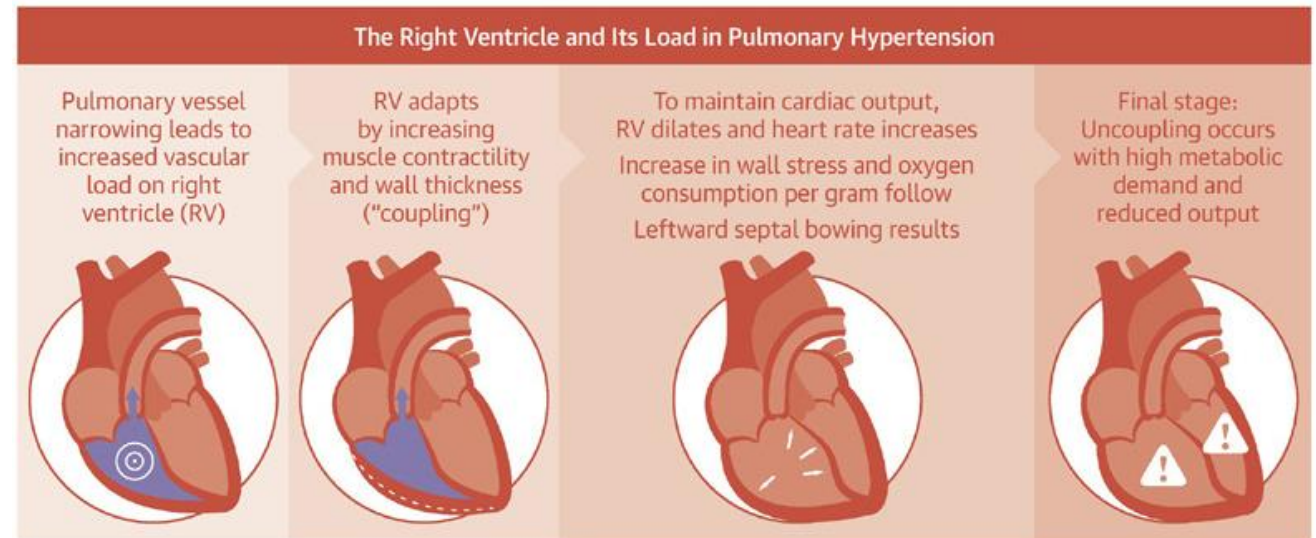
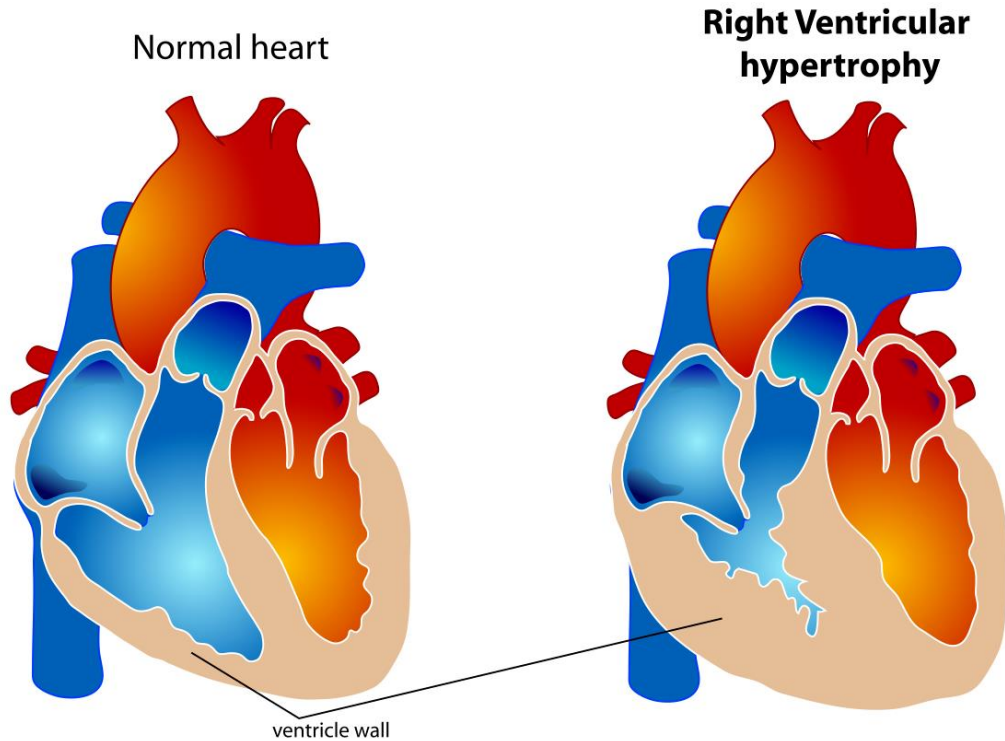
(From McCance KL, Huether SE, editors: *Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children*, ed 4, St Louis, 2002, Mosby.)

- zóna 1
  - u normální plíce (ve vzpřímeném postoji) prakticky neexistuje
  - patologicky se zvětšuje u
    - hypotenze/hypovolemie (např. krvácení)
    - mechanická ventilace plic s pozitivním přetlakem
- zóna 2
  - průtok je určen rozdílem Pa a PA a ne tlakovým gradientem Pa – Pv
  - patologicky se zvětšuje u
    - hypoventilace a dýchání s malým DO
- zóna 3
  - průtok je určen rozdílem Pa – Pv, protože oba jsou větší než alveolární tlak (PA)
  - patologicky se zvětšuje u
    - PH a atelektázy

# PLICNÍ HYPERTENZE



# Funkce pravého srdce (REVF) determinuje závažnost a prognózu PH (tedy ne PVR)



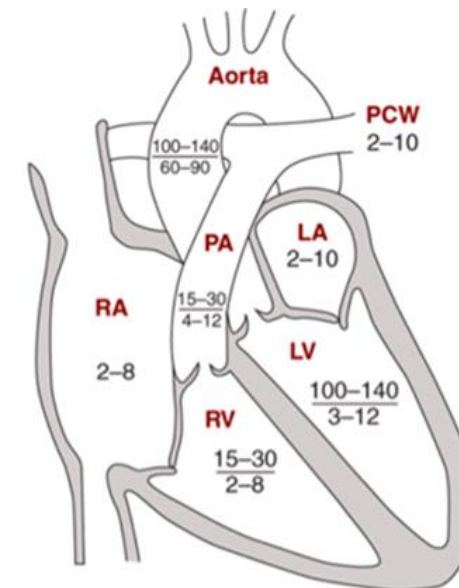
Vonk Noordegraaf, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(2):236-43.

# Plicní hypertenze (mPAP >25 mmHg) – diagnóza

- definována jako abnormální vzestup krevního tlaku v plicnici
  - nejedná se o onemocnění (s výjimkou primární PAH), ale hemodynamickou abnormalitu, která provází řadu onemocnění
- kritéria PH – tlak v a. pulmonalis
  - systolický tlak > 35 mmHg,
  - **střední tlak > 25 mmHg,**
  - diastolický tlak > 12 mmHg
- iniciační diagnóza (nebo screening) echokardiograficky, ale Doppler odhaduje PAP nepřesně u mnoha pacientů a nemůže být spolehlivě využit ke kvantifikaci RA, plicního venózního, LA nebo LV tlaku
- PAP lze změřit pravostrannou srdeční katetrizací
- další důležité parametry pro PH klasifikaci a stanovení prognózy
  - right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP)
  - left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP)
    - levostranná katetrizace se provádí jen výběrově u indikovaných pacientů (stanovení LV a LA tlaků)
      - vrozené srdeční vady a strukturální srdeční onemocnění
    - běžně se za surogát LVEDP považuje end-expiratory pulmonary artery wedge pressure (PAWP)

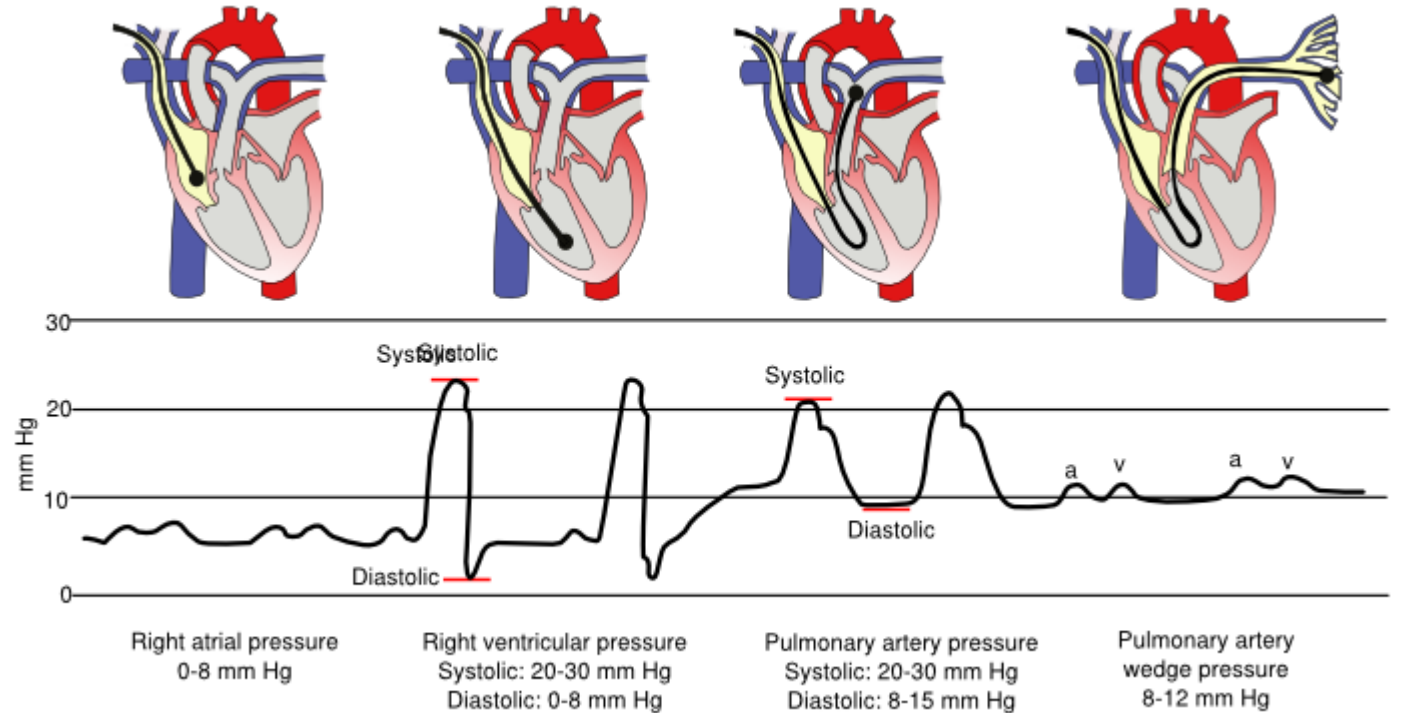
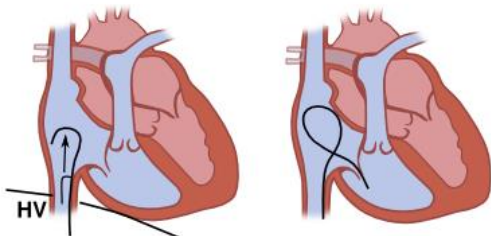
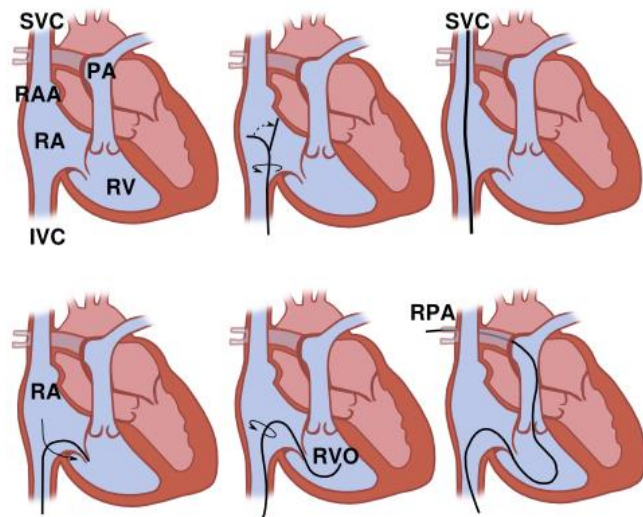
**Table 1: Classification Pulmonary Hypertension**

Group 1	Pulmonary Arterial Hypertension
Group 2	PH from left-sided heart disease
Group 3	PH from chronic hypoxic lung disease
Group 4	PH from chronic blood clots
Group 5	Unclear multifactorial mechanisms (sarcoidosis, hematological disorders, etc)



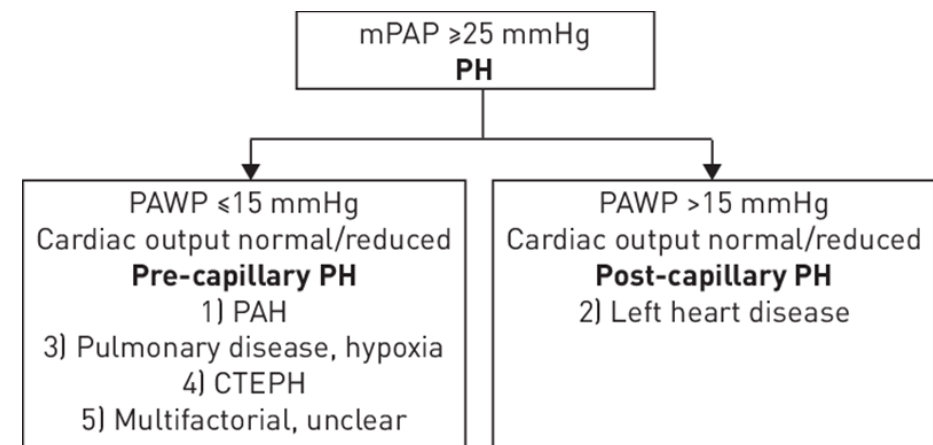
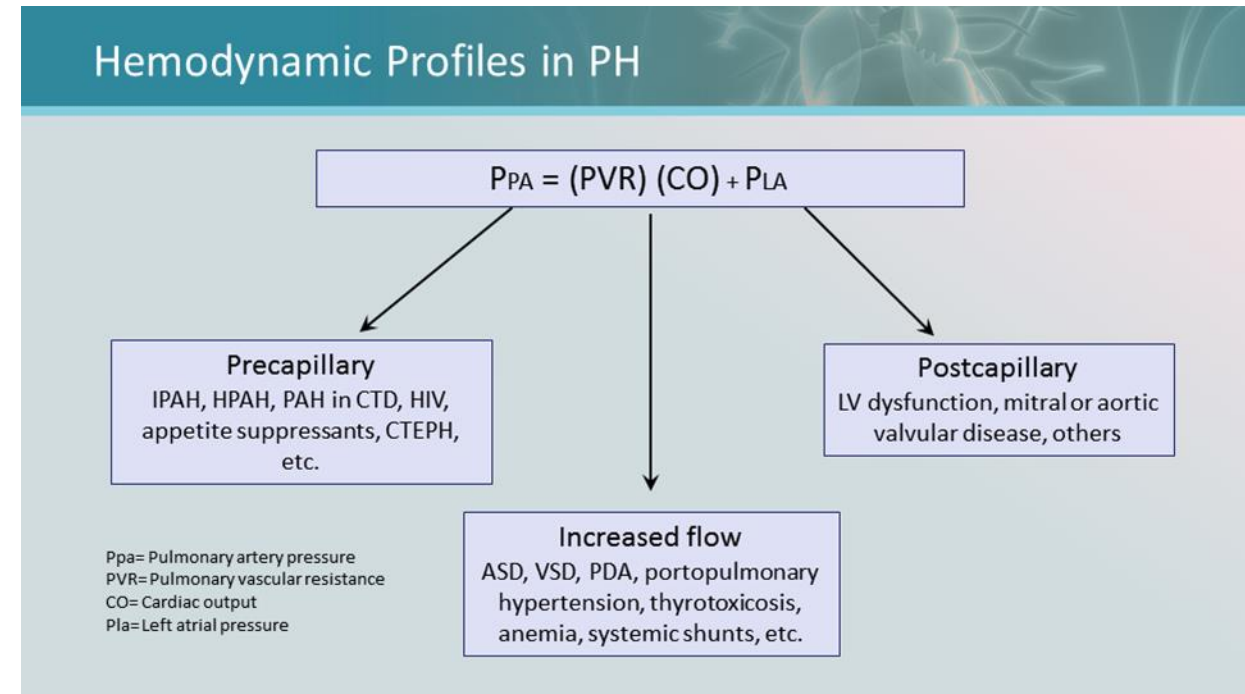
# Pravostranná srdeční katetrizace

- přesné stanovení tlaků generovaných jednotlivými srdečními dutinami (a cévami)
- provádí se katetrem (běžně označovaný jako Swan-Ganz katetr) po lokální anestezii z femorálního, jugulárního, brachiálního nebo subklaviálního žilního přístupu



# Plicní hypertenze (mPAP >25 mmHg) – patogeneze

- Z hlediska **hemodynamiky** rozlišujeme patofyziologické typy PH:
  - pre-kapilární PH
    - normální tlak v zaklínění
      - sk. 1, 3, 4 a některé 5
  - post-kapilární PH
    - sk. 2
  - hyperkinetickou PH
    - některé 5 – např. hypertyreóza, srdeční vady (komunikace) aj.
- patogeneticky je PH výsledkem triády procesů
  - **vazokonstrikce**
  - **remodelace malých plicních arterií**
  - **mikrotrombotizace**





# PH (mPAP >25 mmHg) – etiologická klasifikace

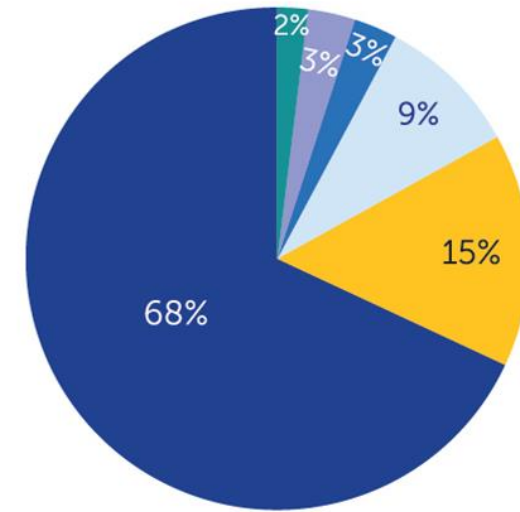
**Table 1. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension**

Classification	Targeted treatment available?
<b>Group 1*: Pulmonary arterial hypertension</b> Including idiopathic, heritable, and HIV-associated; systemic sclerosis and other connective tissue disease; congenital heart disease; schistosomiasis; drug- and toxin-induced	Yes
<b>Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease</b> Including systolic and diastolic dysfunction and valvular heart disease	No
<b>Group 3: Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</b> Including chronic obstructive pulmonary disease, sleep-disordered breathing, and interstitial lung disease	No
<b>Group 4: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</b>	Yes
<b>Group 5: Multifactorial pulmonary hypertension</b> Including metabolic, systemic, and hematologic disorders (sickle cell disease), and others	No

HIV = human immunodeficiency virus.

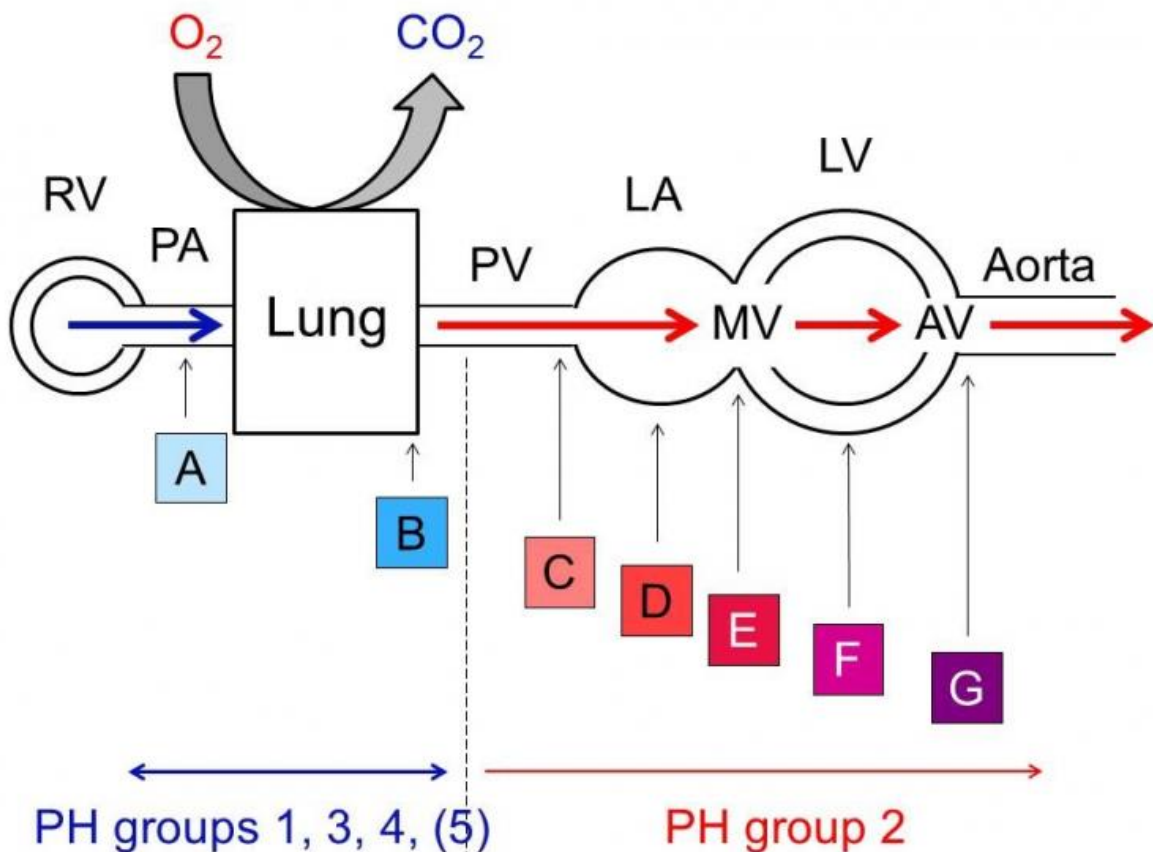
\*—Also includes 1' (pulmonary venoocclusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis) and 1" (persistent pulmonary hypertension of the newborn).

Information from references 3, 4, and 6.



- PAH (WHO Group 1)
- PH due to Left Heart Disease (WHO Group 2)
- PH due to Chronic Lung Disease (WHO Group 3)
- CTEPH (WHO Group 4)
- PH due to unknown causes (WHO Group 5)
- Misc.

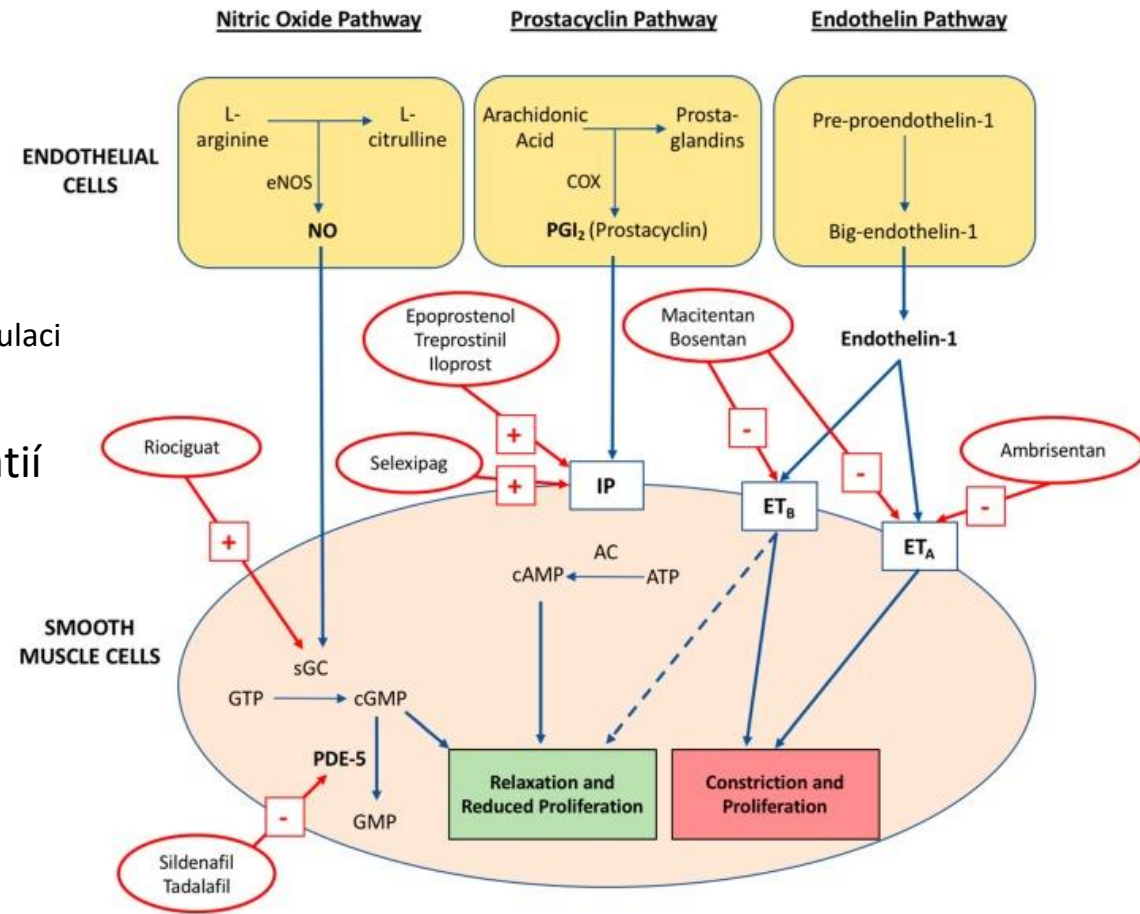
# (A–G): důvod nárůstu tlaku v plicnici



- A - pulmonary arteries and arterioles:
  - pulmonary arterial hypertension
  - pulmonary hypertension associated with lung diseases (PH-lung)
- B - pulmonary venules:
  - pulmonary veno-occlusive disease
- C - pulmonary veins:
  - PV stenosis
- D - left atrium:
  - stiff LA
- E - mitral valve:
  - mitral stenosis
  - mitral regurgitation
- F - left ventricle:
  - heart failure with reduced ejection fraction
  - heart failure with preserved ejection fraction
- G left ventricular outflow tract:
  - aortic stenosis

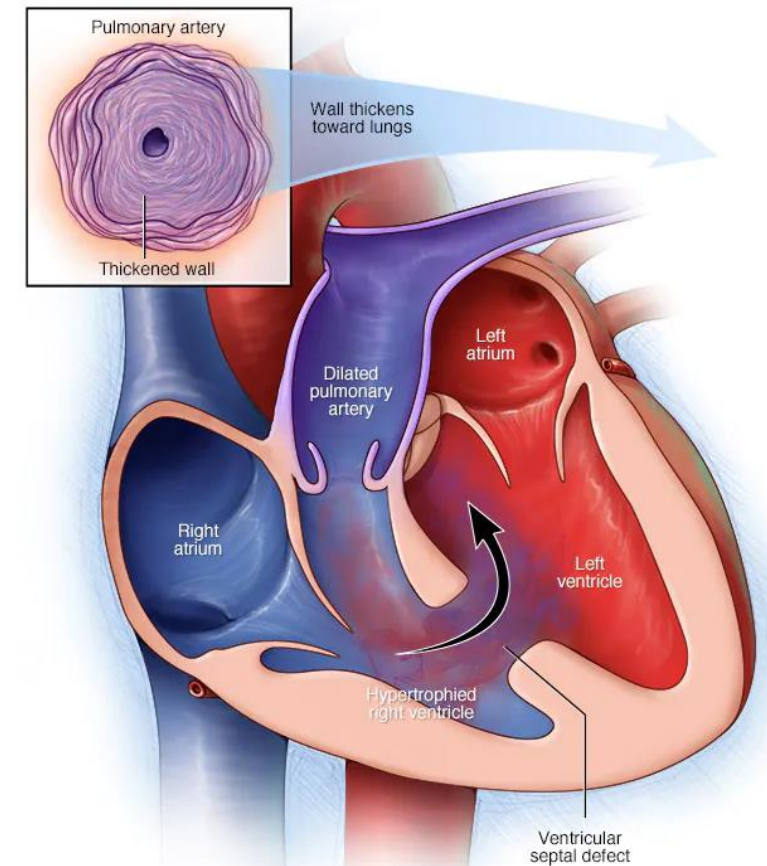
# Sk. 1: plicní arteriální hypertenze (PAH)

- mPAP  $\geq$  25 mmHg, PAWP  $\leq$  15 mmHg (tj. pre-kapilární) a PVR  $>$  3 Wood Units
- typy PAH
  - idiopatická (iPAH) představuje většinu případů v této skupině
    - iPAH je častější u žen středního věku, má rodinnou anamnézu a v některých případech (hereditární iPAH) i prokazatelné genetické varianty = např. bone morphogenetic protein receptor type 2 (*BMPRII*) mutace
  - sekundárně u
    - nemoci pojiva (connective tissue diseases, CTD)
    - vrozené srdeční vady vedoucí s inciálně L-R zkratem a hyperkinetické plicní cirkulaci
      - viz Eisenmengerův syndrom
    - léky, toxiny, HIV, schistosomiasis, portální hypertenze, ...
- pre-kapilární arterioly jsou postiženy angioproliferativní vaskulopatií která zvyšuje PVR a tedy zvyšuje RV afterload – výsledkem je pravostranné srd. selhání (dominantní příčina mortality)
- management PAH pokročil recentně velmi výrazně díky hlubšímu pochopení patofyziologie a cílí zejm. na 3 klíčové signální dráhy
  - oxid dusnatý (nitric oxide, NO)
    - phosphodiesterase 5 inhibitory (PDE-5i)
    - guanylate cyclase (GC) stimulatory
  - prostacyclin ( $PGI_2$ ) - thromboxane  $A_2$  ( $TXA_2$ )
    - prostacyclin analoga a receptor agonisté
  - endothelin-1 (ET-1)
    - endothelin receptor antagonisté (ERAs) dostupné jako  $ET_A$  selektivní nebo duální směřující na  $ET_A$  a  $ET_B$  receptory



# Eisenmengerův syndrom

- PAH se u pacientů s vrozenou srd. vadou vyvíjí jako důsledek zvýšeného plicního průtoku při existenci levo-pravého zkratu
  - jednoduché vady
    - atriální septální defekt (ASD)
    - ventrikulární septální defekt (VSD)
    - patent ductus arteriosus
  - komplexní vady
    - kompletní atrioventrikulární septální defekt (AVSD)
    - truncus arteriosus
    - jednokomorové srdce
    - transpozice velkých arterií
- Eisenmengerův syndrom je pozdním důsledkem kvůli obrácení tlakového gradientu a z iniciálního L-R zkratu v R-L (pulmonálně-systémový) vlivem remodelace plicní vaskulatury
- paličkovité prsty
  - v důsledku hypoxie/hypoxemie
    - domácí úkol ☺



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

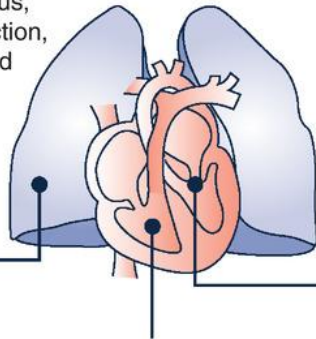
# Sk. 2: PH při onemocnění levého srdce

## Symptoms and Clinical presentations

- Exertional dysnoea and exercise intolerance
- Elderly female (>60 years)
- Present with multiple comorbidities (eg. obesity, diabetes mellitus, hypertension, renal dysfunction, coronary artery disease, and atrial fibrillation)

## Chest X-ray

- Pleural effusions
- Pulmonary oedema
- Pulmonary congestion



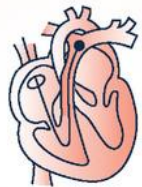
## Blood test

- BMP  $\geq 35\text{pg/ml}$  and/or
- NT-proBNP  $\geq 125\text{pg/ml}$

## Echocardiography

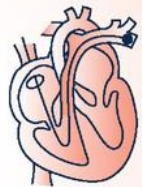
- LA/RA enlargement
- LV/RV hypertrophy
- LV diastolic dysfunction
- Preserved LV systolic function (eg. LVEF  $\geq 50\%$ , LVEDV  $< 97\text{ml/m}^2$ )

## Right heart catheterization



### mPAP

At rest  $\geq 25\text{mmHg}$   
During exercise\*  $> 30\text{mmHg}$

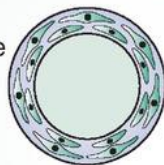


### PAWP

$> 15\text{mmHg}$   
 $\geq 25\text{mmHg}$

## Pre-capillary component

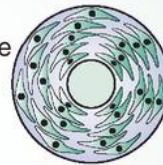
Absence



### lcPH

DPG  $< 7\text{mmHg}$   
PVR  $\leq 3$  Wood units

Presence



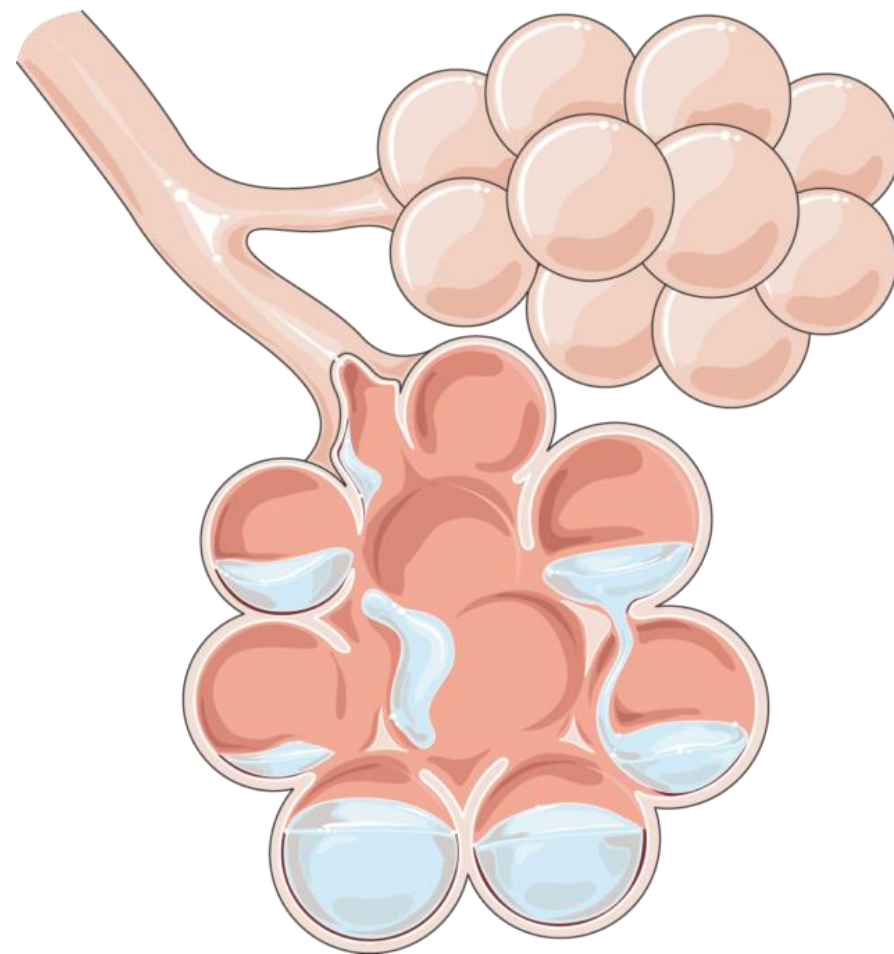
### CpcPH

$\geq 7\text{mmHg}$   
 $> 3$  Wood units

The Journal of  
**Physiology**

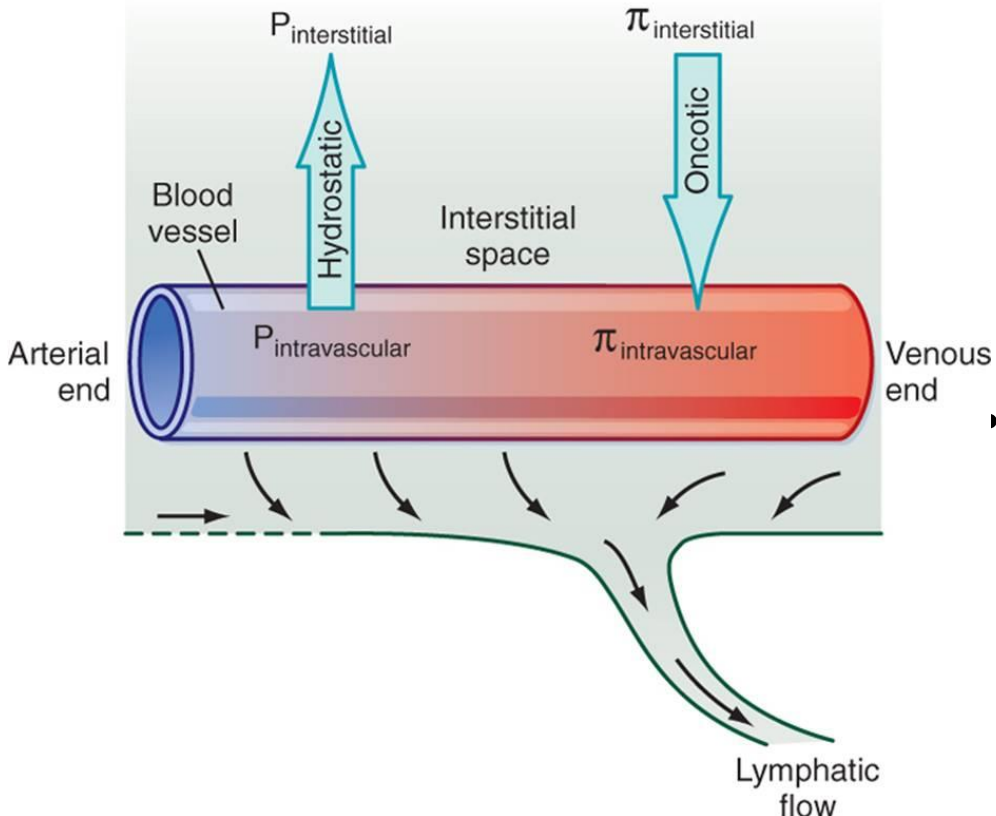
- mPAP  $\geq 25$  mmHg, PAWP  $> 15$  mmHg (tj. post-kapilární) a PVR normální ( $< 3$  Wood Units)
- příčiny
  - dospělá populace
    - systolické nebo diastolické SS (HFpEF nebo HFrEF)
      - ICHS, dekomp. SAH, kardiomyopatie, myokarditidy, obezita, diabetes, ...
        - » obr. plicní cévní komplikace u HFpEF
    - chlopenní vady
      - mitrální či aortální stenózy nebo (méně) regurgitace
  - pediatrická populace
    - anatomicky definované levostranné obstrukce v oběhu
      - např. chlopenní (aortální) stenóza, koarktace aorty
    - obstrukční hypertrofická kardiomyopatie
    - jiné

# PLICNÍ EDÉM



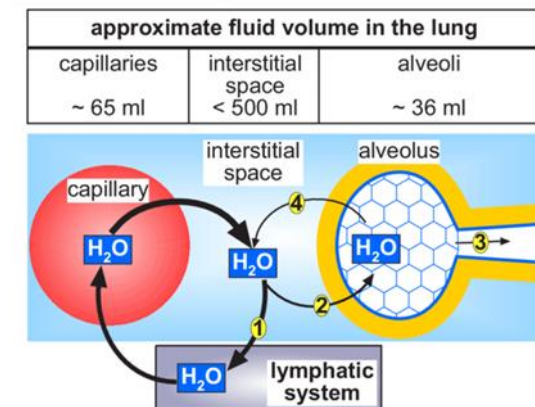
# Rovnováha tekutin v plicích

PULMONARY CAPILLARY FLUID BALANCE

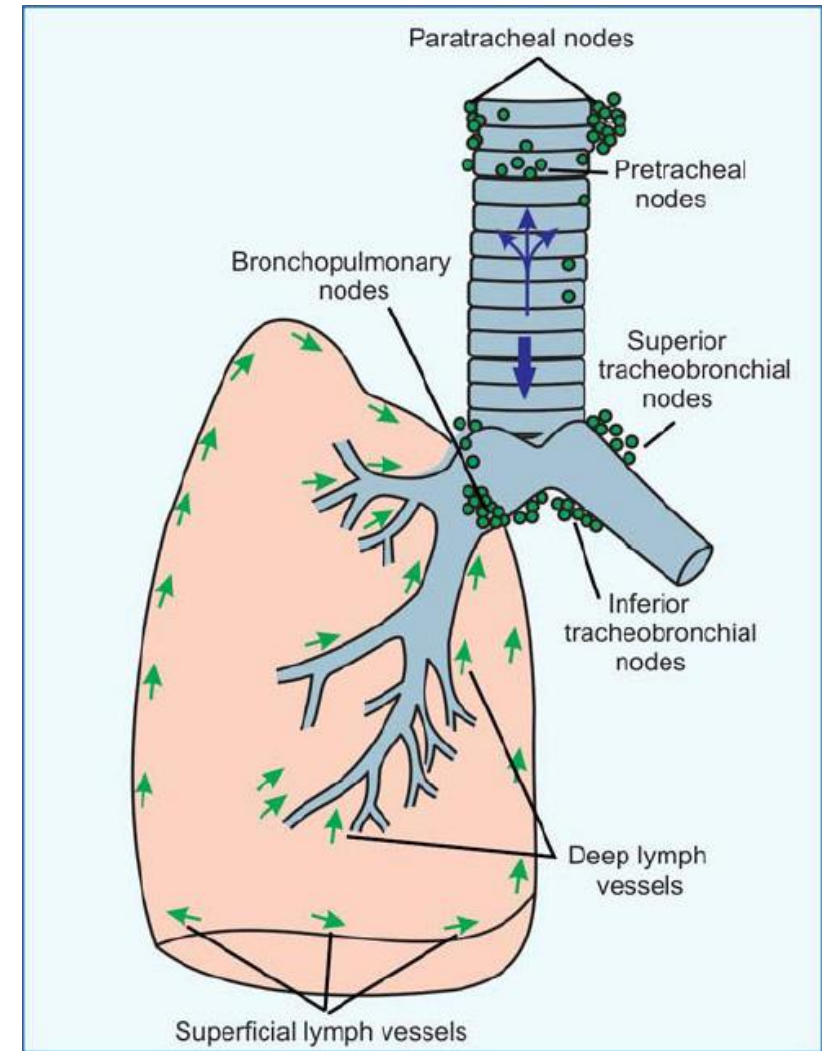
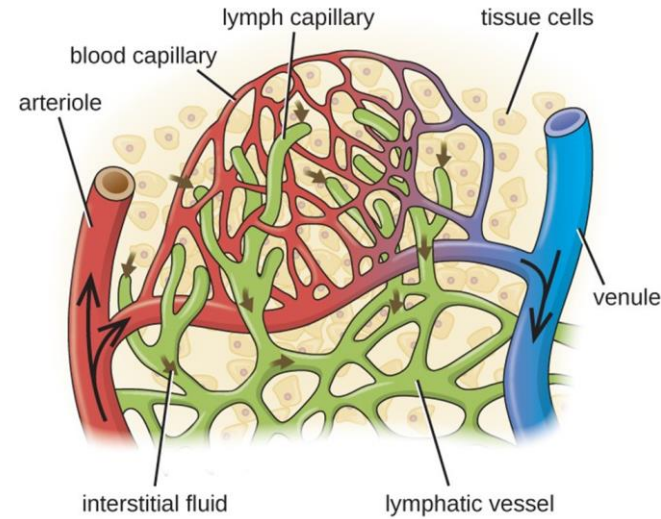
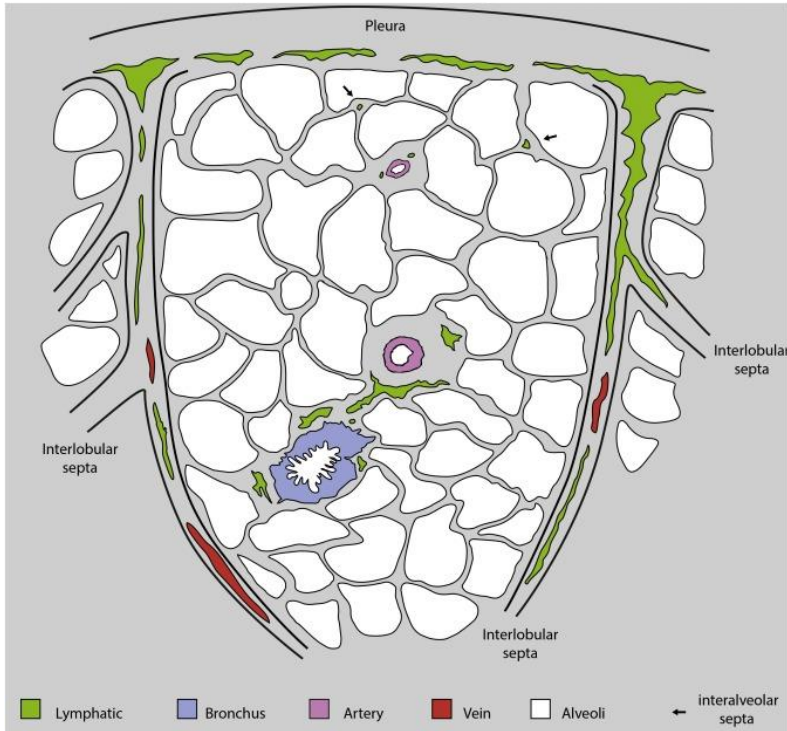


Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.  
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

- co určuje distribuci tekutin v plicním parenchymu?
  - (1) hydrostatický tlak
    - favorizuje filtraci v plicích, protože je pozitivní oproti tlaku v intersticiu
  - (2) onkotický tlak (zejm. albumin)
    - inhibuje filtraci, protože je velmi nízký v intersticiu
  - (3) permeabilita
    - permeabilita kapilární vrstvy >>> alveolární vrstvy
      - rozdílná mezibuněčná spojení
      - částečně propustné pro albumin
- výsledkem je malý tlakový gradient do intersticia, ale ne do alveolu!!!
  - odtud je drenována lymfatickými cévami (cca 20ml/hod)
    - u plic velmi důležitý mechanismus



# Plicní lymfatický systém

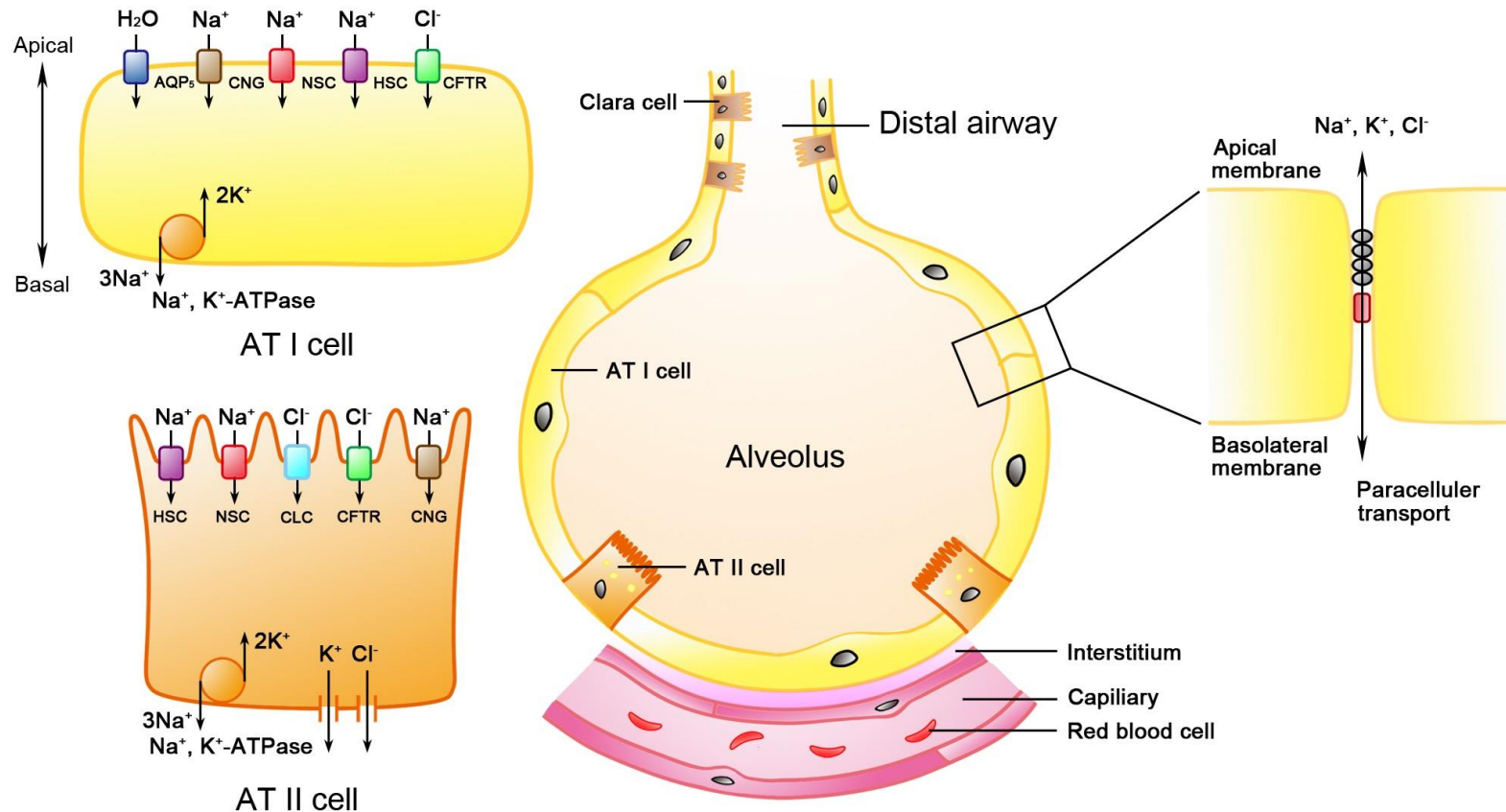


- lymfatika začínají v intersticiálním prostoru mezi alveoly a kapilárami a postupně drénují do hrudních mízovodů
  - po cestě mnoho skupin lymfatických uzlin (5 anatomicky definovaných skupin):
    - paratracheální, superior tacheobronchiální, subcarinální, bronchopulmonární a pulmonární





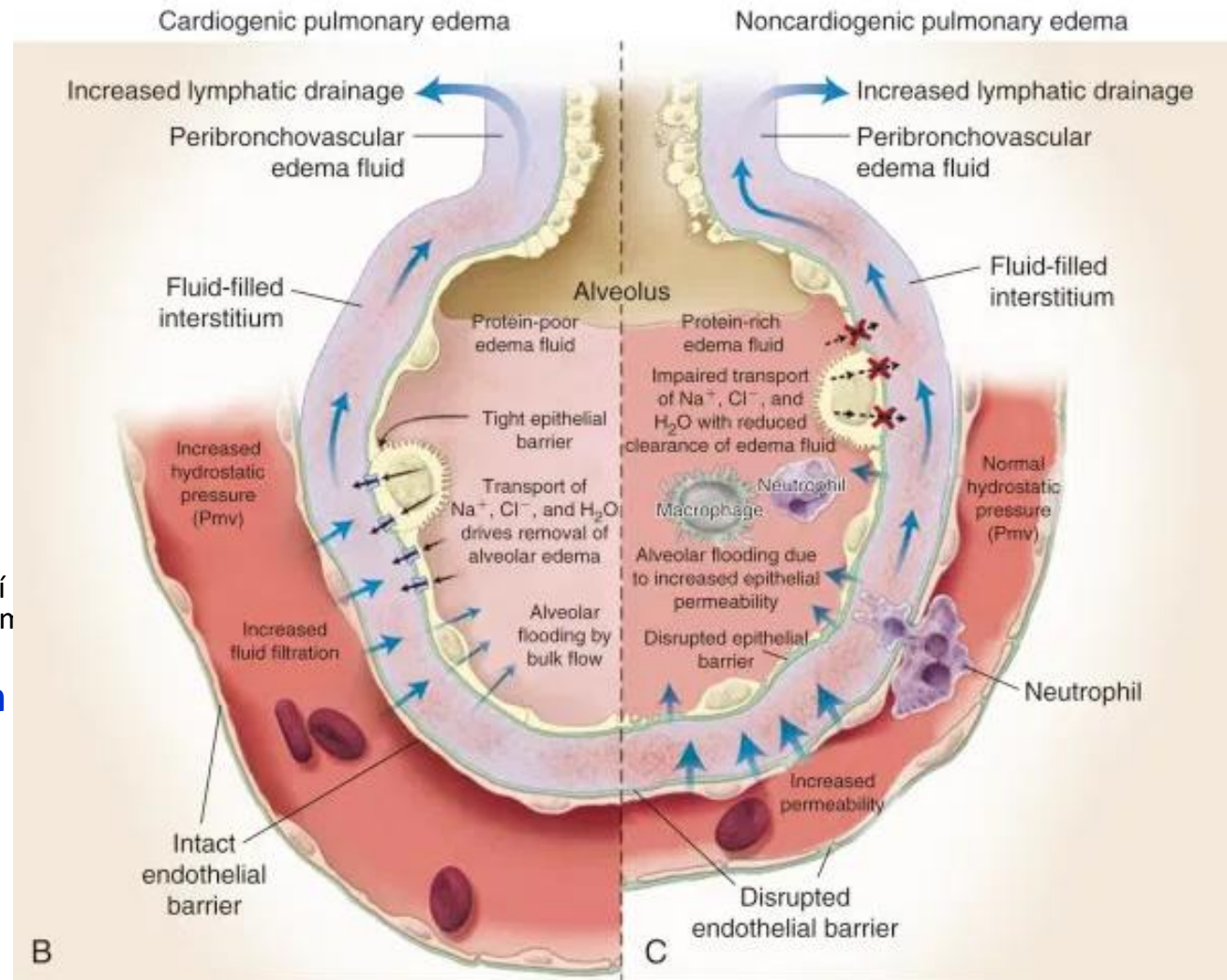
# Alveolární ochrana proti edému – rovnováha tekutin



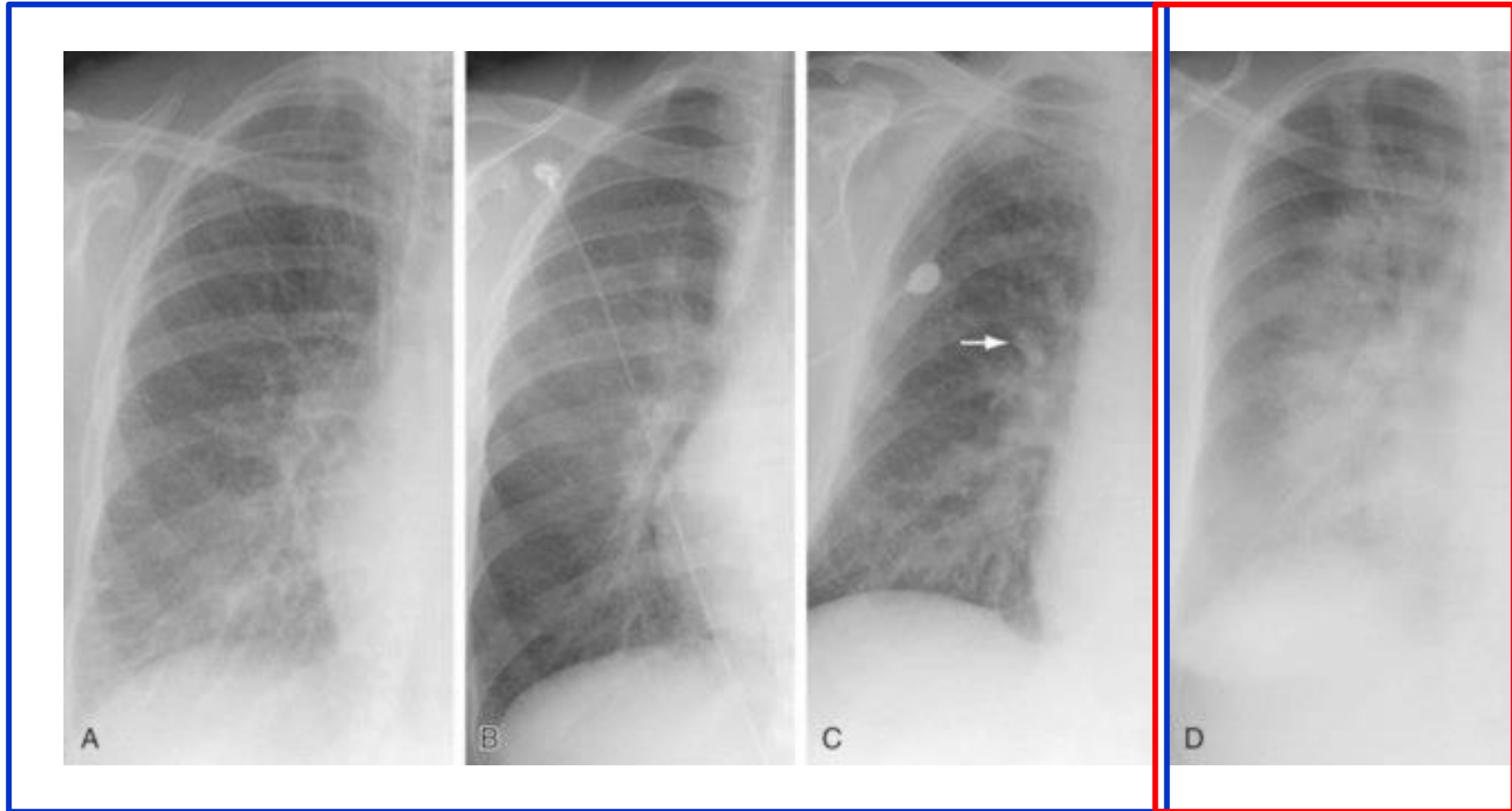
- v alveolu samozřejmě malá vrstva tekutiny je (viz efekt na povrchové napětí a potřeba surfaktantu), nicméně její množství je přísně kontrolováno aktivitou
  - alveolární epitelie aktivně „pumpují tekutinu“ ven
    - Na/K ATPasa
    - aquaporiny
    - CFTR
- detaily viz obrázek
  - The alveolar epithelium is composed of squamous Alveolar Type I (AT I) and cuboidal Alveolar Type II (AT II) cells
  - Both AT I and AT II cells contain amiloride-sensitive epithelial Na channels as well as Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase which are involved in alveolar transepithelial sodium transport
  - In addition, AT I cells have aquaporin 5, which contributes to either water or gas exchange
  - AT II cells have the Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) and Chlorine (Cl<sup>-</sup>) channels, which mediate apical Cl<sup>-</sup> transport
  - The tight junctions (a chain in grey between Alveolar Epithelial Cells (AECs)) and adherens junctions (in red between AECs) between adjacent alveolar epithelial cells provide a physical barrier from paracellular solute transport

# Patofyziologie plicního edému

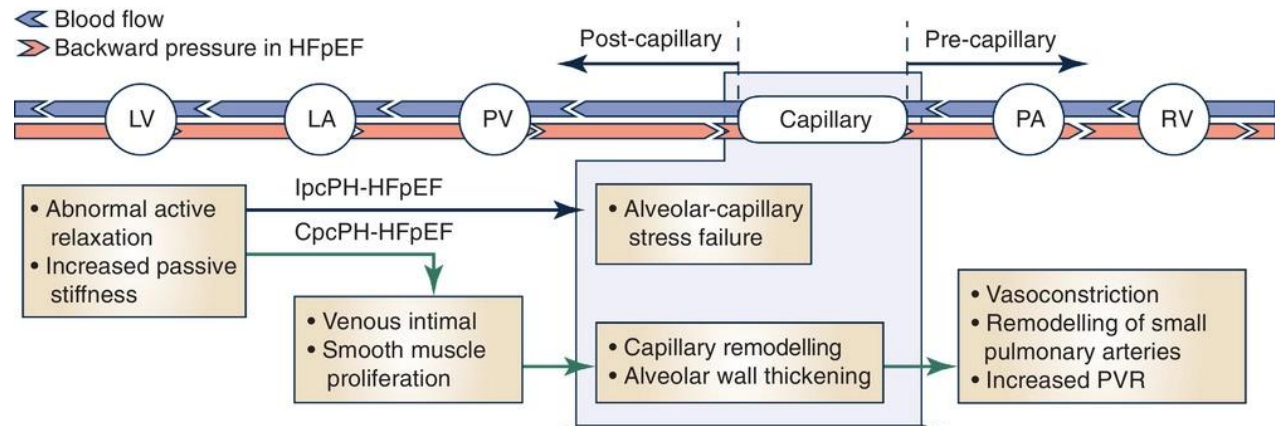
- definice: abnormální akumulace tekutiny v extravaskulárním prostoru plic
- plicní edém vede k poruše výměny plynů
  - ↓ difuze (ztluštění difuzní dráhy)
  - v kombinaci se změnou plicní poddajnosti
    - intrinsická restriktivní ventilační porucha
  - stimulace plicních receptorů – kašel (suchý nebo vlhký)
  - dušnost při změně poddajnosti a větší dech. práci
- **(1) kardiogenní – zvýšen hydrostatický tlak (↓ protein)**
  - následek dekompenzace onemocnění L srdce a násl. plicní hypertenze
    - LVHF, nekomp. SAH, mitrální (aortální) stenóza, ...
    - typicky precipitováno hypervolémií (infuze, transfuze, ak. selhání ledvin), vzestupem tlaku (hypertenzní emergence), myokardiálním infarktem, akutní chlopenní vadou, tachyarytmií aj.
- **(2) ne-kardiogenní – zvýšena permeabilita nebo snížen onkotický tlak (↓ protein)**
  - následek poškození alveolů nebo kapilár (zevnější faktory)
    - inhalace toxických substancí nebo aspirace
    - infekce
    - trauma hrudníku
  - systémové faktory (interní)
    - sepsa
    - nízký onkotický tlak (játra, ledviny)



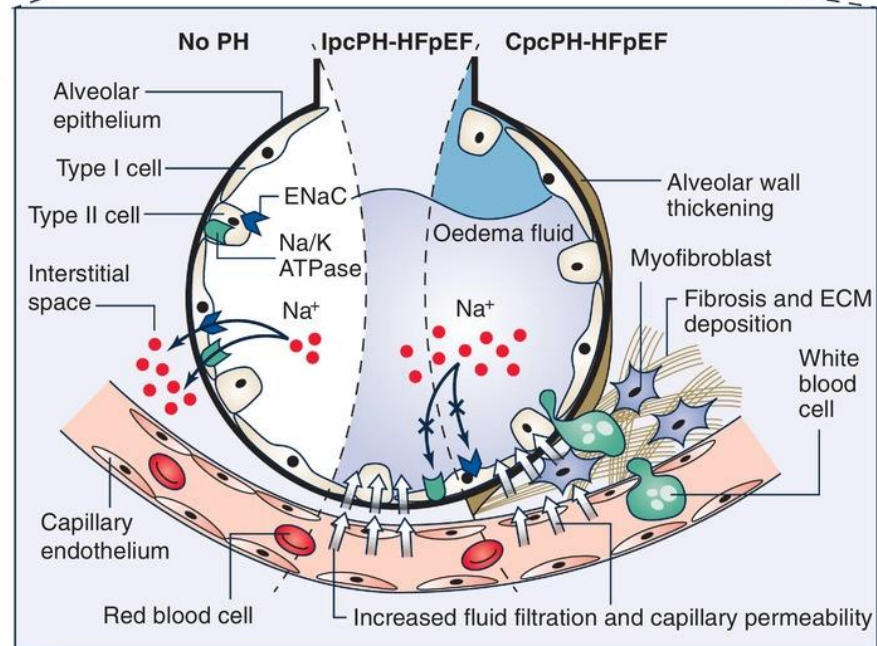
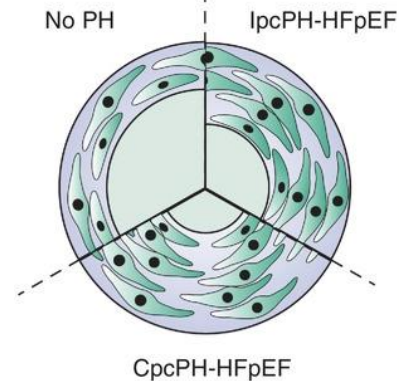
# Plicní edém – RTG – intersticiální vs. alveolární



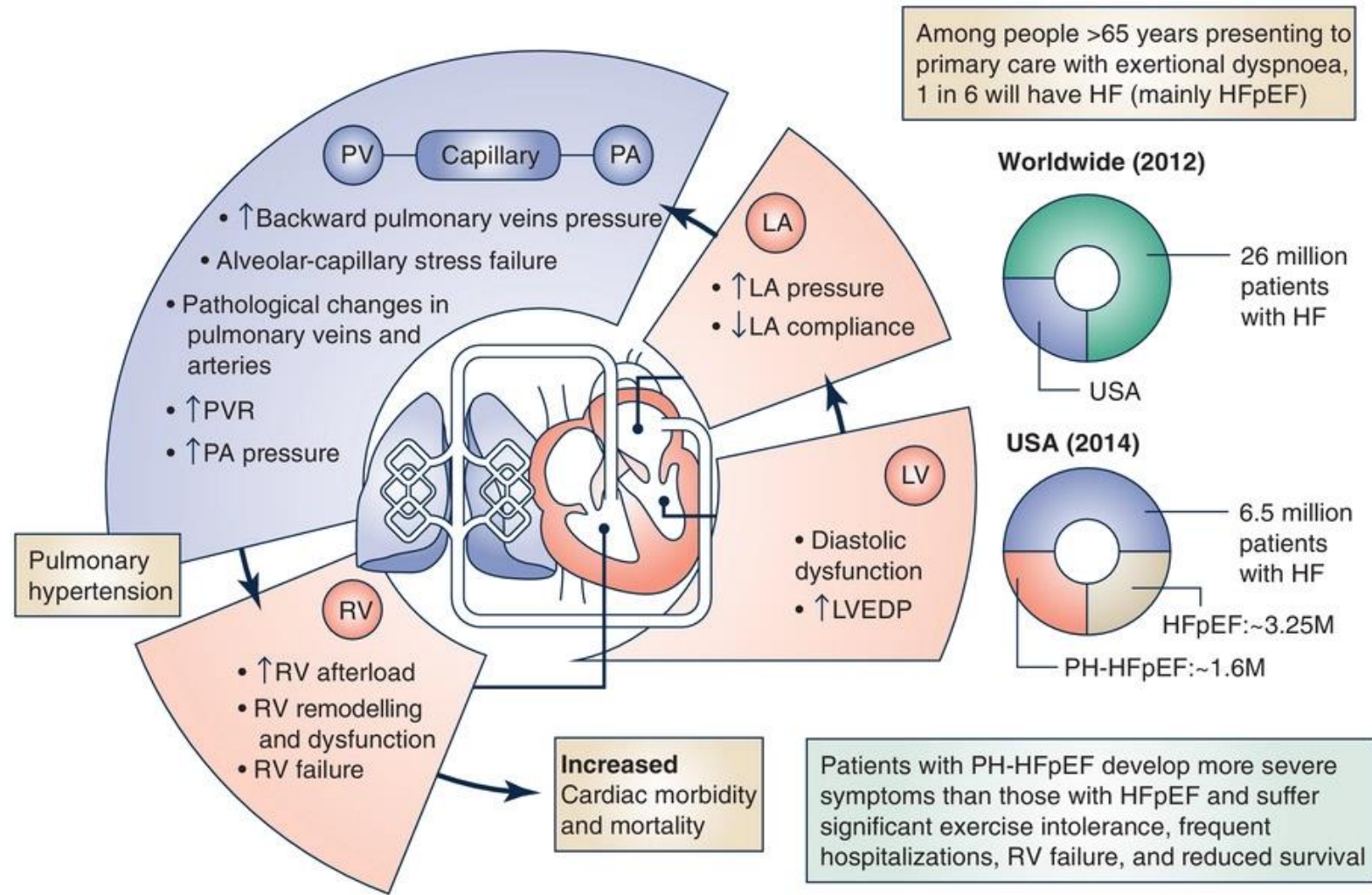
# Plicní kongesce při SS může vést plicnímu edému



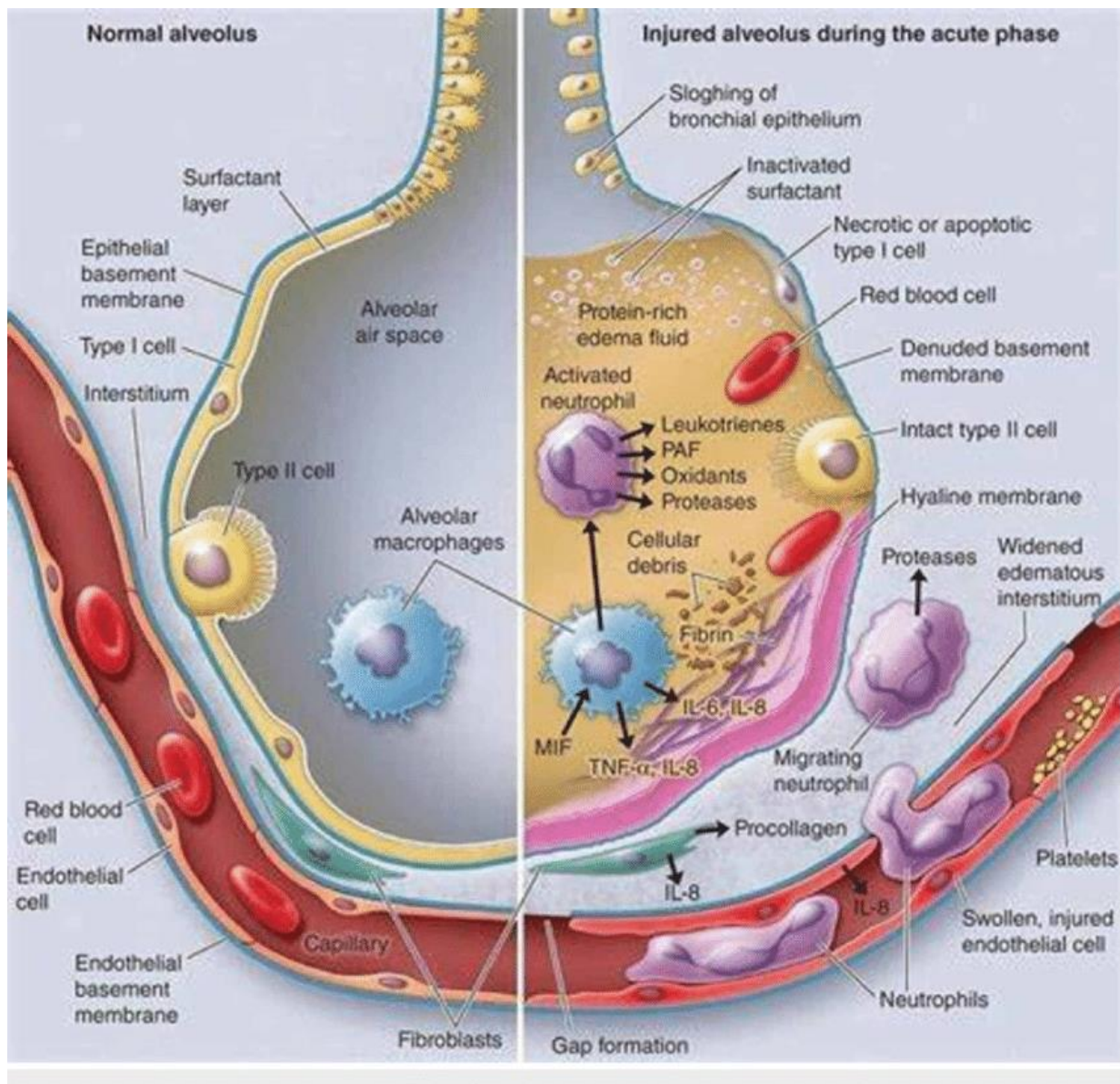
## Remodelling of PV and PA



# Progrese onemocnění levého srdce do kongestivního SS



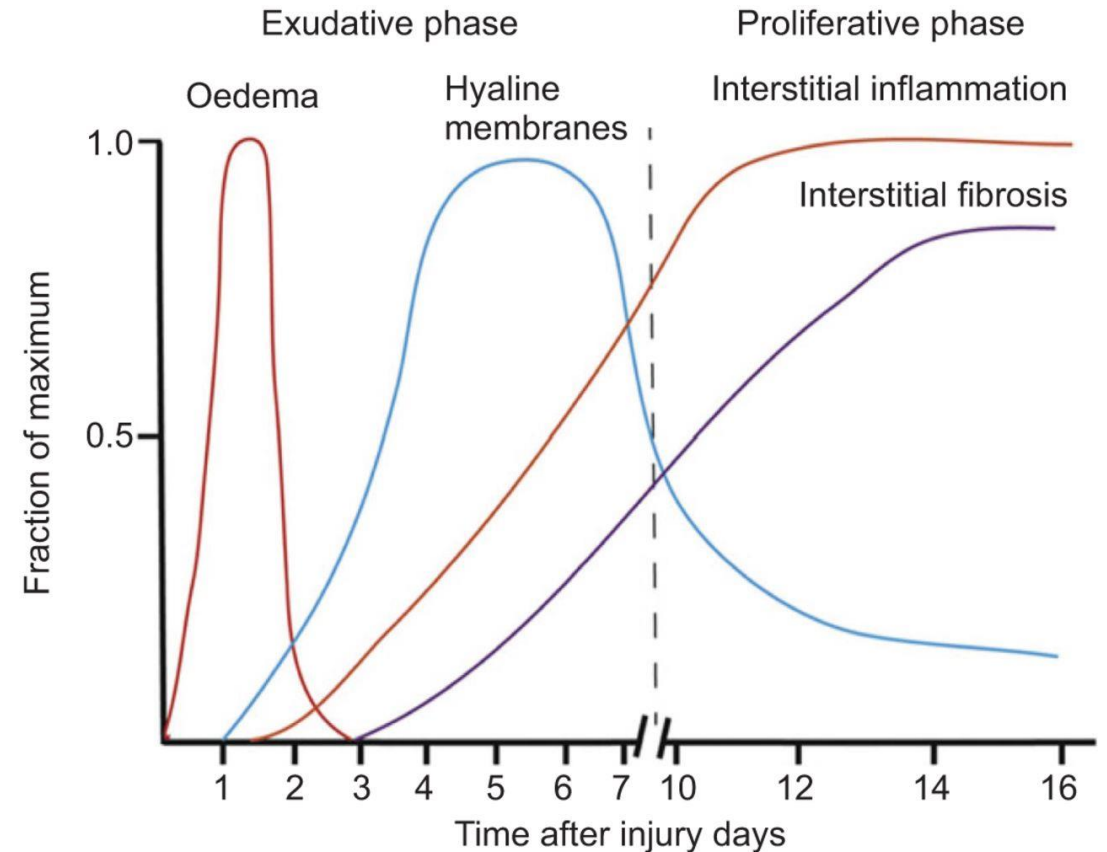
# ARDS (syndrom dechové tísně dospělých)



- synonyma šoková plíce, syndrom hyalinních membrán, post-traumatická plíce, ...
- mortalita klesá, ale stále vysoká
  - 35 – 45%
- etiologie
  - pulmonální (primární ARDS)
    - aspirace žaludečního obsahu (2nd)
    - pneumonie
    - inhalační trauma
    - plicní kontuze
    - tonutí
    - tuková embolie
    - reperfuční poranění po transplantaci plic
  - etrapulmonální (sekundární ARDS)
    - sepse/septický šok (1st)
    - trauma – hypovolemický šok
    - pankreatitida (SIRS)
    - intoxikace léky
    - opakované transfuze

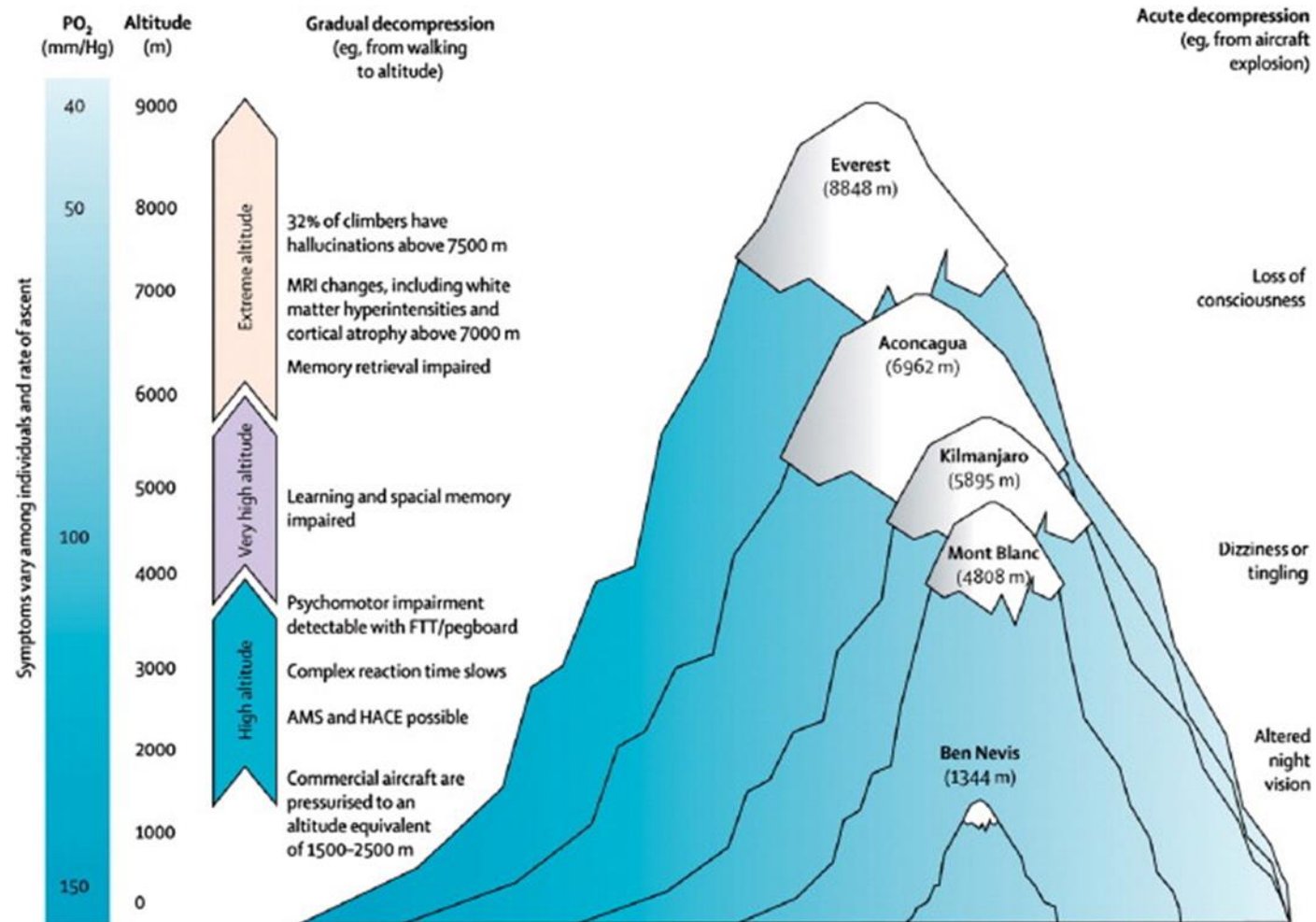
# ARDS (syndrom dechové tísně dospělých)

- průběh
  - latentní – působení vyvolávající příčiny
  - akutní fáze – začne jako intersticiální a pokračuje do alveolárního edému
    - průnik neutrofilů a aktivace, uvolnění proteáz a oxidační stres
    - destrukce surfaktantu ( $\uparrow$  povrchové napětí a atelektázy), alveolárních epitelí (I i II) a plicního parenchymu
    - alveolární edém s vysokým obsahem proteinů
    - hyalinní membrány (nekrotické epitelie a fibrin)
    - aktivace trombocytů a mikrotrombotizace kapilár
  - proliferativní/hojení
    - ústup edému
    - chronický zánět, aktivace myofibroblastů, neovaskularizace
    - re-epitelizace alveolů (typ II)
  - pozdní
    - difuzní intersticiální fibróza
    - event. tvorba cyst
    - klinicky změna poddajnosti plic, porucha difuze
    - může vyžadovat dlouhou mechanickou ventilaci
- závažnost lze odhadnout dle poměru  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 
  - např.  $\text{PaO}_2$  60 mmHg při dýchání 80%  $\text{O}_2 = 60/0.8 = 75$
  - normálně  $> 300$ , těžký průběh  $< 100$

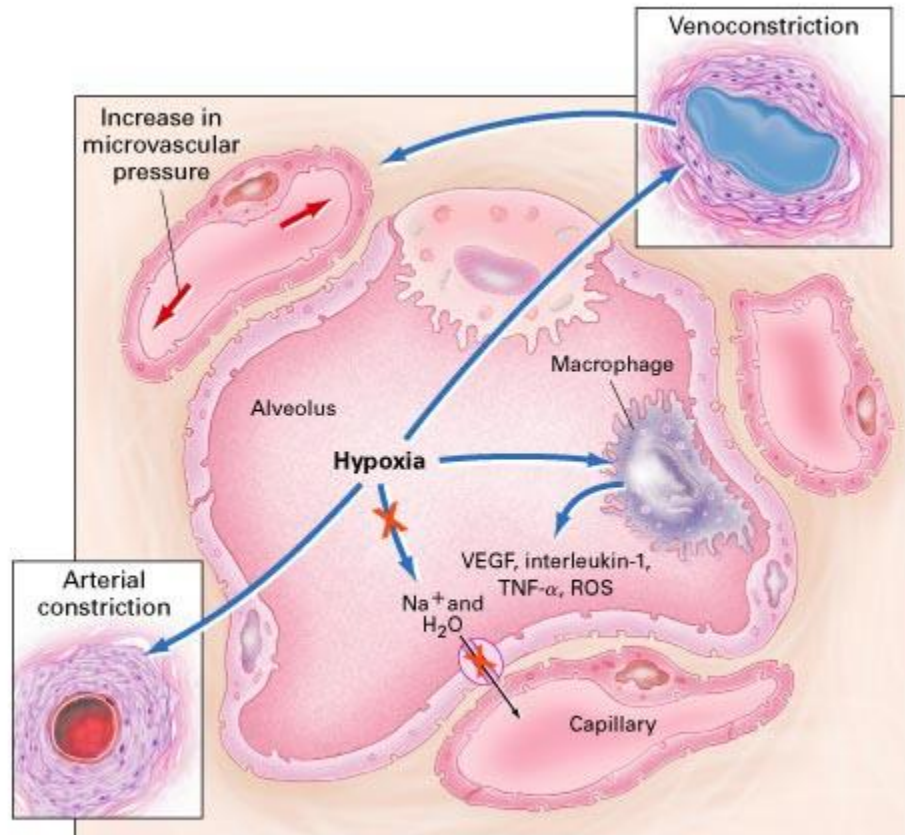




# High altitude pulmonary edema



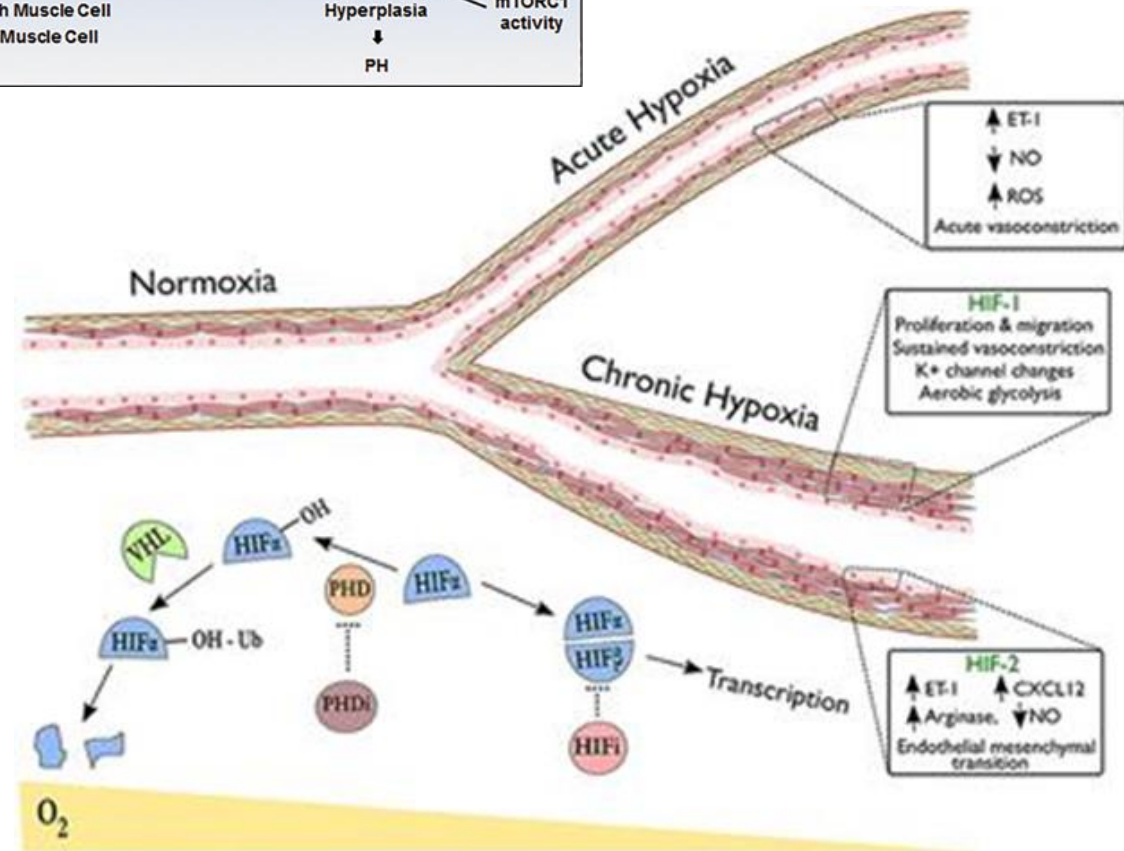
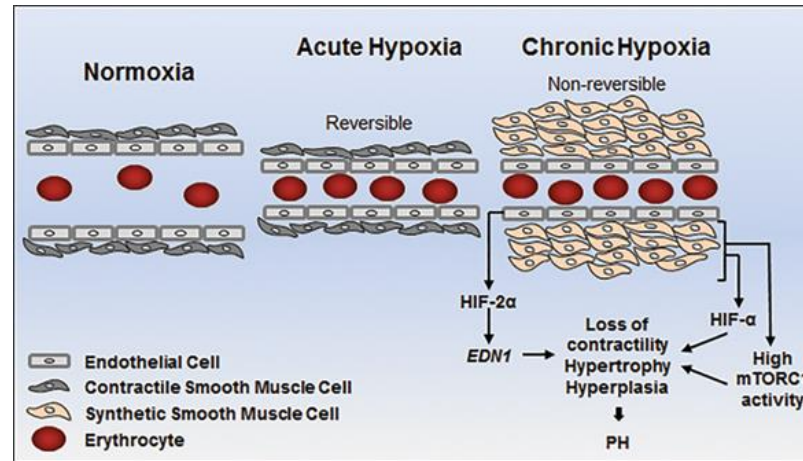
# High altitude pulmonary edema



- vysoká nadmořská výška může způsobit spektrum problémů zvaných výšková nemoc (angl. acute mountain sickness, AMS)
  - závažnost od mírných nespecifických symptomů po
  - high-altitude pulmonary edema (HAPE)
  - high-altitude cerebral edema (HACE)
- většina úmrtí na AMS připadá na HAPE (cca 50% mortalita)
  - riziko je dáno
    - rychlostí výstupu/adaptací
    - individuální dispozicí (genetika)
    - úrovní námahy (spotřeba O<sub>2</sub> aj.)
    - nízká teplota je dodatečný rizikový faktor
- patofyziologie HAPE
  - alveolární hypoxie při nízkém atmosférickém tlaku
  - hypoxická plicní vazokonstrikce (**HPV**), která je ale **nerovnoměrná**
  - regionálně tak zvýšený kapilární tlak a filtrace do intersticia/alveolu (↑ protein)

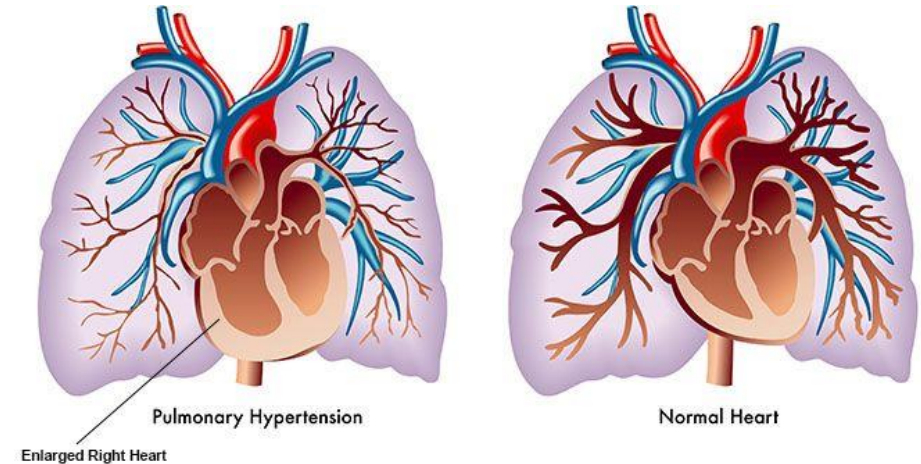
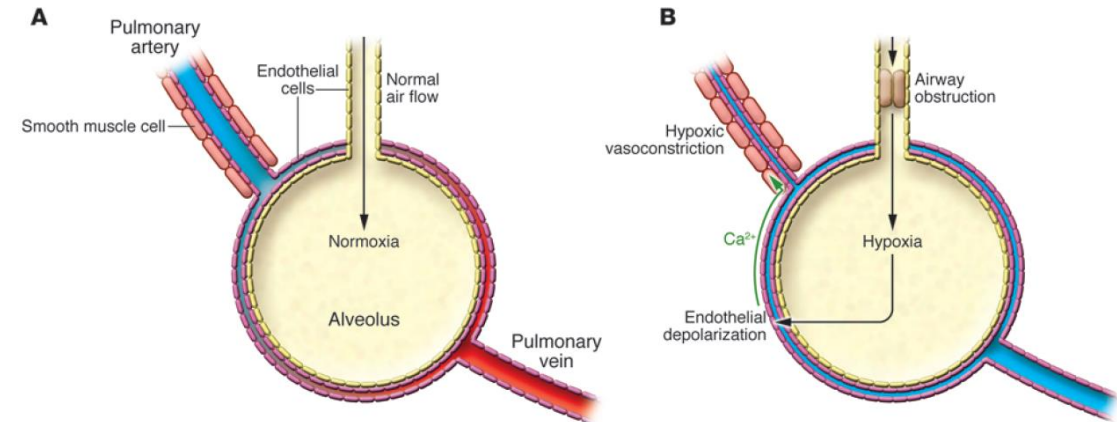
# Sk. 3: PH u respiračních chorob a nebo při hypoxémii

- primární onemocnění je v plicích
- typicky jde o pre-kapilární hypertenzi
  - tlak v zaklínění je normální
- etiologie
  - CHOPN
  - intersticiální fibróza
  - smíšené syndromy
  - chronická hypoxemie
    - syndrom obstrukční spánkové apnoe
    - jiné alveolární hypoventilace (centrální apnoické syndromy apod.)
  - chronická expozice vysoké nad. výšce
- mechanismus („thin air = thick vessels“)
  - akutní hypoxie vede k vazokonstrikci v důsledku poruchy redoxního stavu, NO signalizace a uvolnění vasoaktivních mediátorů
  - postupně dochází k remodelaci cév (za podmínek trvalé hypoxie) vlivem HIF-2 dependentních procesů



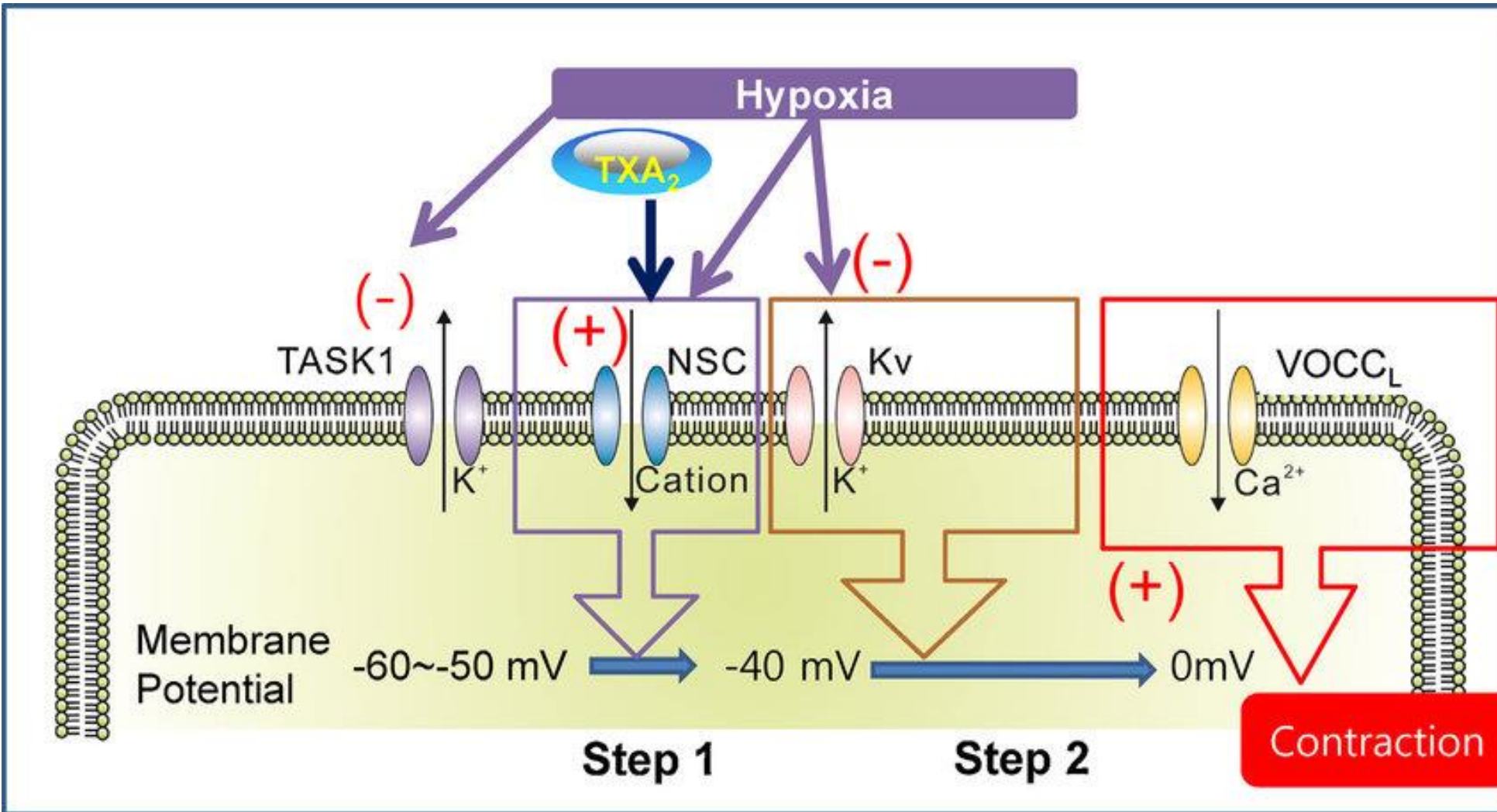
# Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV)

- fyziologický fenomén – konstrikce malých arterií plic při **alveolární hypoxii**
  - u hypoventilace a **nízkého  $V_A/Q$  poměru**
- je to homeostatický mechanismus vlastní plicní vaskulatury
  - odklonění krve k lépe ventilovaným oblastem plic tedy **optimalizace ventilačně – perfuzního poměru a systémové dodávky kyslíku**
- mechanismy
  - v odpovědi na nízký kyslík v alveolu se v mitochondrii mění produkce ROS a „redoxní coupling“ toto přenáší na hladké svalové buňky medie pulmonálních arterií
  - toto blokuje draslíkové kanály, depolarizuje a aktivuje napěťově řízené kalciové kanály
  - zvýšení intracel. Ca vede k vazokonstrikci
  - přetrvávající hypoxie aktivuje rho kinase a hypoxia-inducible factor (HIF)-2 $\alpha$ , což vede k cévní remodelaci a **plicní hypertenzi (PH)**
- následkem výšení předtížení RV je její remodelace (hypertrofie), tedy **cor pulmonale**
- primární role HPV je udržení vysoké PVR ve fetální cirkulaci u neventilovaných fetálních plic - HPV divertuje krev do systémové vaskulatury

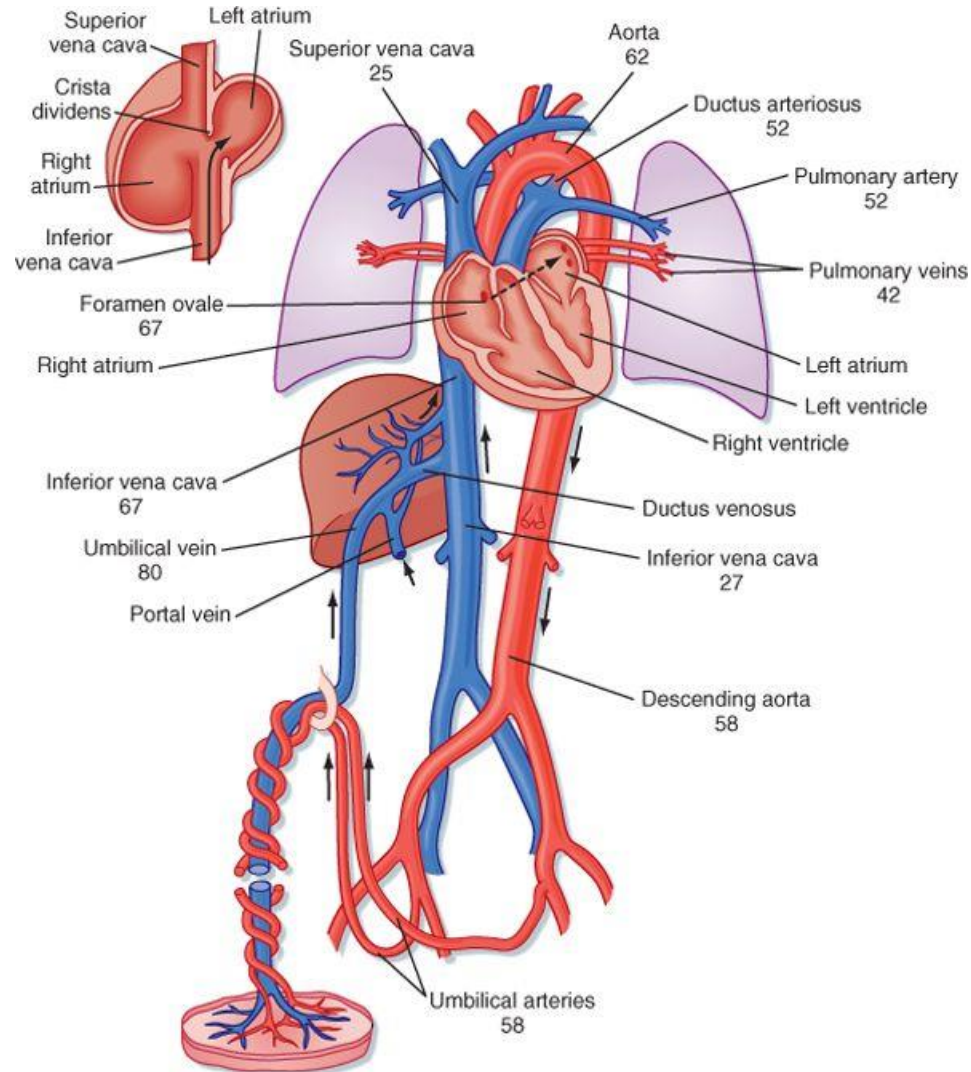


# Mechanismus HPV

The current model of the cellular mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction in a rat pulmonary artery (PA). Relevant ion channels are displayed. Under normoxia, the membrane potential of the smooth muscle of the PA is held at approximately  $-50$  mV because of the TASK-like background current of a  $K^+$  channel. Hypoxic conditions initially decrease TASK activity. When combined with  $TXA_2$ , activation of NSC induces membrane depolarization up to the threshold voltage for activation of  $K_v$  channels (Step 1). In addition to the NSC activation, hypoxic inhibition of the  $K_v$  current further depolarizes the membrane potential (Step 2). As the membrane potential depolarizes above  $-40$  mV, the activation of  $VOCC_L$  eventually allows for  $Ca^{2+}$  influx for contraction of smooth muscles.  $K_v$ , voltage-gated  $K^+$  channel; NSC, nonselective cation channel; TASK-1, background-type  $K^+$  channel with a two-pore domain (K2P);  $TXA_2$ , thromboxane A<sub>2</sub>;  $VOCC_L$ , voltage-gated L-type  $Ca^{2+}$  channels.



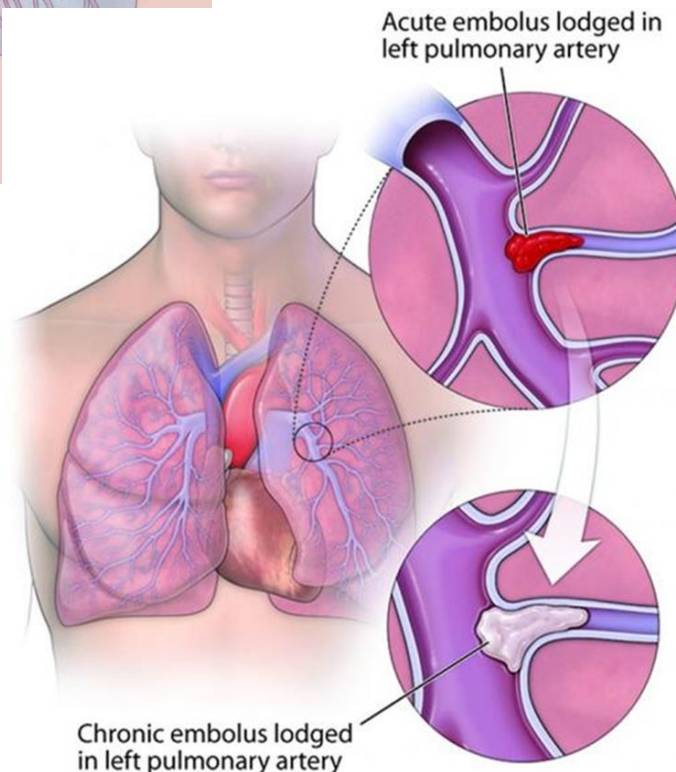
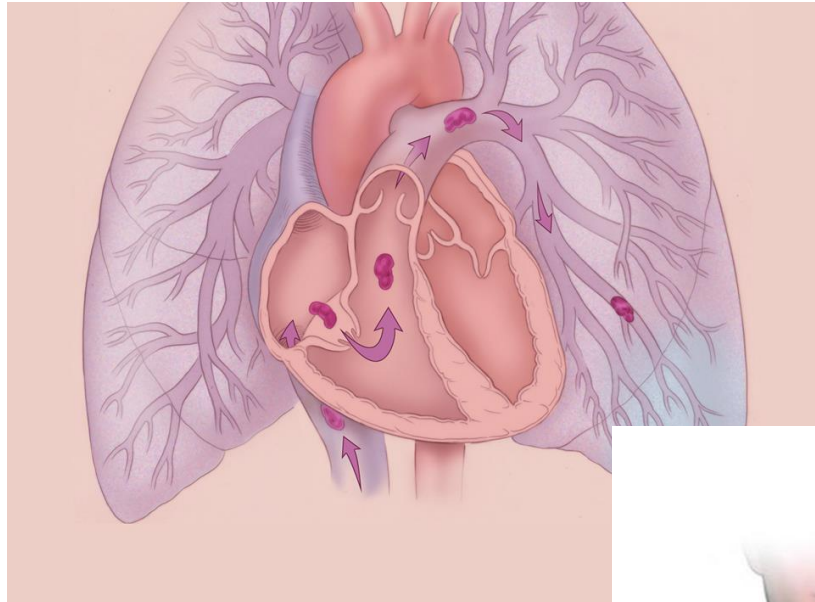
# Primární role HPV v neventilovaných fetálních plicích je divertovat krev do systémové cirkulace



Koepfen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.  
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

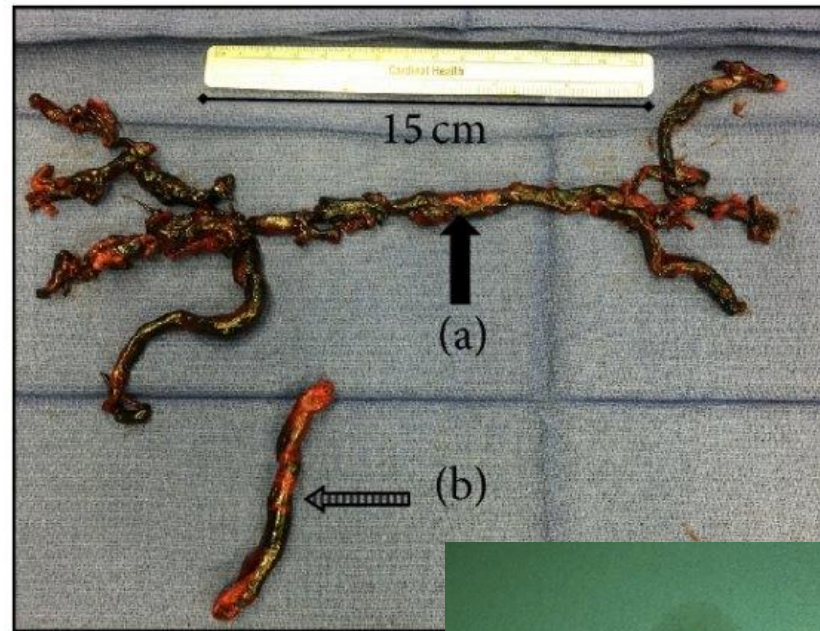
- prenatalně in utero
  - průtok krve plicemi tvoří pouze cca 15% srdečního výdeje
    - většina CO obchází plíce komunikacemi (foramen ovale a ductus arteriosus) protože plíce má díky HPV velmi vysokou PVR
- při porodu
  - během krátké doby (2. doba porodní) přestává placenta zásobovat dítě kyslíkem
  - plíce se inflatují a dosahují stabilního objemu
    - u donošeného novorozence s dostatkem surfaktantu)
  - plicní cirkulace se zprůchodňuje (klesá PVR) zvýšením alveolárního  $P_AO_2$  inhibující HPV a dochází k vazodilataci
    - následuje uzavření komunikací (f.o. a d.a.)
  - resorpce tekutiny z alveolů
    - role pneumocytů viz dříve

# Sk. 4: Chronická tromboembolická PH (CTEPH)



- stav, kdy po plicní embolii nedojde k dostatečné rekanalizaci trombů
  - tlak v zaklínění je normální, ale může být při přítomnosti trombů obtížné jej katetizačně měřit
  - naopak dochází k organizaci trombu (ve stěně), fibrotizaci, trvalému přichycení ke stěně arterií a možnému následnému narůstání
- důvod
  - ?? ani při adekvátní terapii
    - cca 2 – 4 % pacientů po proběhlé plicní embolii
      - buď je PE jednorázová nebo k ní dochází opakovaně (tzv. sukcesivní)
  - ~50% CTEPH pacientů si vůbec nevybavuje specifickou epizodu trombózy
    - typicky hlubokou žilní trombózu
- je tudíž nezbytné vyloučit CTEPH u každého pacienta s plicní hypertenzí, protože je to potenciálně kurabilní příčina
  - echo, CT plic, perfuzní (V/Q) scan, plicní angiogram
- léčba CTEPH je dominantně invazivní
  - plicní tromboendarterektomie (PTE)
  - perkutánní balónková angioplastika
- doživotní antikoagulace

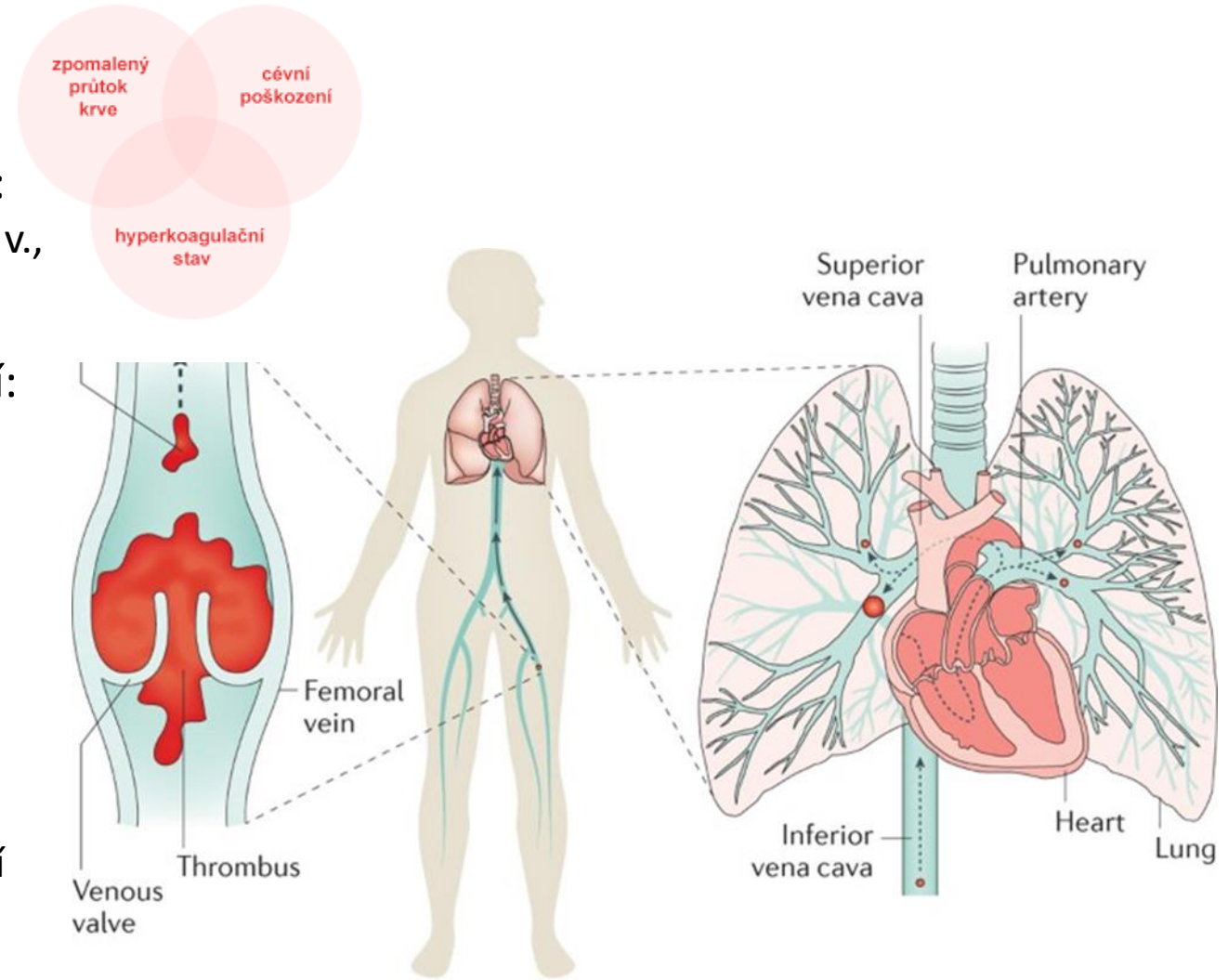
# Plicní embolie jako následek hluboké žil. trombózy





# Plicní embolie jako následek hluboké žil. trombózy

- **Virchowova triáda trombofilie** →
- typická místa trombotizace (v pořadí frekvence):
  - lýtko, poplitea, femorální v., pelvické vv., portální v., hepatická v. (Budd-Chiari sy), renální véna u nefrotického sy, žilní katetry
- typická místa embolizace – tj. PE příp. paradoxní:
  - femorální v. (a pak další nad kolenem)
- dg. žilní duplex US + D-dimery (= aktivní fibrinolýza)
- pozor: superficiální tromboflebitida může koexistovat s DVT!
- závažnost PE
  - masivní – akutní cor pulmonale a příp. úmrtí
    - sedlovitá PE
  - střední – porucha VA/Q (mrtvý prostor), přetížení RV
  - drobná – často bez příznaků



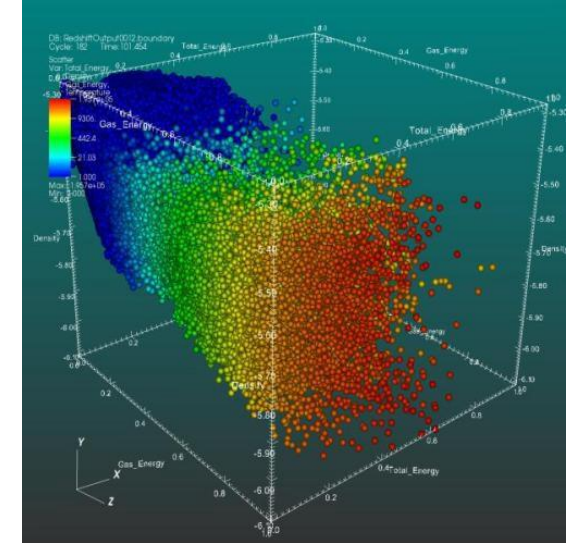


# SHRNUTÍ



# Multidimensional classification of lung diseases

- basically each pulmonary disease can be classified on multiple aspects
  - whether it causes a **ventilator impairment** and of what kind – **spirometry** and other kinds of tests
    - **obstructive (FEV1) vs. restrictive (FVC, TLC)**
  - whether it causes a **gas exchange impairment** and of what kind – **blood gas analysis**
    - **4 causes hypoxemia (hypoventilation, diffusion, R-L shunt, V/Q mismatch)**
  - whether it combines with **CO<sub>2</sub> retention**
    - **hypoxemic** (type 1, partial) vs. **hypercapnic** (type 2, global) **RI**
  - whether it **affects ABB** and which way - ABG
    - **respiratory acidosis vs. alkalosis**
  - what kind of **symptoms** they produce
    - **cough / dyspnea / cyanosis / change of breathing pattern**



# Respiratory insufficiency (RI)

- the aim of the respiration is to maintain optimal values of blood gases by way of their exchange with environment, therefore the main criteria of resp. insufficiency are blood gases values

- RI is defined as  $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$  and event.  $\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$**

- $\downarrow \text{PaO}_2$  (hypoxemia) is a constant component of RI
    - a dop below 60 mmHg already decrease Hb saturation
      - pulsion oxymetry!
  - $\uparrow \text{PaCO}_2$  (hypercapnia) sometimes, often normo- or even hypocapnia
    - see all 4 causes of hypoxemia and their variable effect on  $\text{PaCO}_2$

- classification of resp. insufficiency

- type I or partial or hypoxemic**

- $\downarrow \text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$  and normo or  $\downarrow \text{PaCO}_2$ )
    - failure of oxygenation

- type 2 or global or ventilatory**

- $\downarrow \text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$  and  $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ )
    - failure of mechanical ventilation
      - compensated – normal blood pH
        - » compensatory increase of hydrogen carbonates
      - decompensated – decrease of blood pH  $< 7,36$  (respiratory acidosis)

- patterns of blood gas abnormality is different in various types of disease – for example:

- A - pure hypoventilation
  - B - severe V/Q inequality (e.g. bronchial obstruction)
  - C - interstitial lung disease with diffusion impairment
  - D - R-L shunt
  - E - effect of oxygen breathing

