

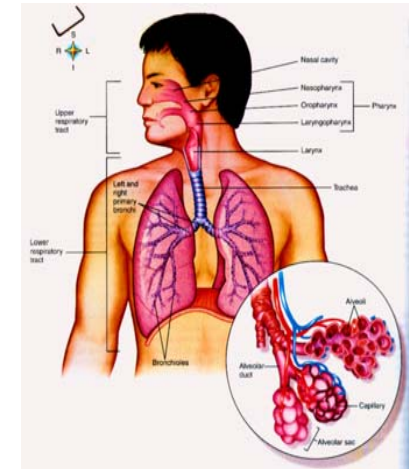
## Patofyziologie výměny plynů v plicích. Řízení dýchání Nemoci plic

22. 11. 2007

Přednáška pro zubní lékařství

## Funkce respiračního systému

- Úzká spolupráce se srdcem a krví ve snaze extrahovat kyslík z vnějšího prostředí a zbavovat se nežádoucích plynů, především CO<sub>2</sub>.
- Plice fungují jako výkonné měchy, které vypuzují použitý vzduch, přinášejí čerstvý vzduch a míchají jej se vzduchem, který v nich zůstal.
- Pro výměnu plynů musejí mít plice dostatečný povrch.
- Stěny alveolů musejí klást minimální odpor difúzi plynů.
- Funkce plic tedy vyžadují širokou expozici plicního povrchu zevnímu prostředí. Tento povrch může být poškozen prachy, plyny a infekčními agens.
- Ochrana plic proti těmto vlivům je prioritní a dosahuje se jí kombinací strukturálních a imunologických obranných sil.

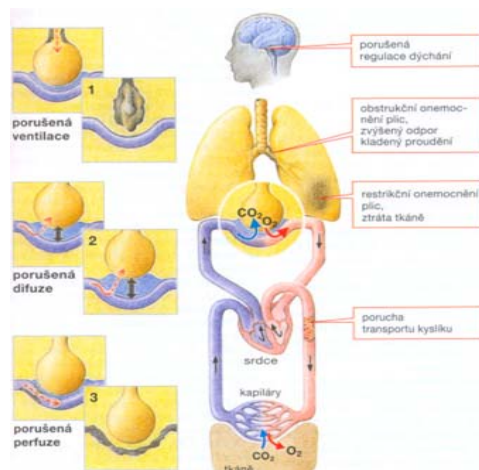


## Respirační systém - patofyziologie

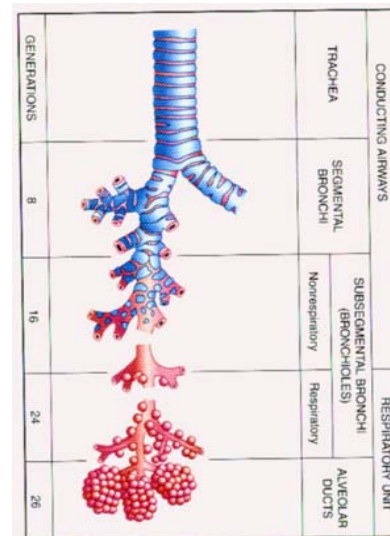
- zahrnuje (v užším slova smyslu, na úrovni plic) poruchy:

- Ventilace
- Difúze
- Perfúze

- Tato klasifikace je schematická, zpravidla podle primárního typu postižení. V reálné patofyziologické situaci jsou tyto poruchy přítomny většinou současně.



## Trachea, bronchy a bronchioly



- Trachea je dlouhá 10-12 cm. Lehce posunuta k pravé straně, v místě cariny se dělí na hlavní pravý a levý bronchus.
- Carina leží pod juncí manubrium sterni a chrupavkou druhého pravého žebra.
- Pravý bronchus probíhá vertikálněji než levý, takže inhalované částice se dostávají spíše do něho. Pravý hlavní bronchus se dělí na bronchy horního a intermediálního laloku. Bronchus intermediálního laloku se dále dělí na bronchy středního a dolního laloku.
- Nalevo se hlavní bronchus dělí na bronchy horního a dolního laloku.
- Každý lobární bronchus se dále dělí na segmentální a subsegmentální bronchy.
- Celkem dochází mezi tracheou a alveoly k celkem 25 větvením.

- Nos (ústa), hrtan, trachea, bronchy & bronchioly (mrtvý prostor)
- Filtr, ohřev & zvlhčení vzduchu

	Name	Division	Diameter (mm)	How many?	Cross-sectional area (cm)
Conducting system	Trachea	0	15-22	1	2.5
	Primary bronchi	1	10-15	2	
	Smaller bronchi	2	1-10	4	
		3			
		4			
		5			
6-11	$1 \times 10^4$				
Bronchioles	12-23	0.5-1	$2 \times 10^4$	100	
Exchange surface	Alveoli	24	0.3	$8 \times 10^7$	$5 \times 10^3$
				$3-6 \times 10^8$	$>1 \times 10^6$

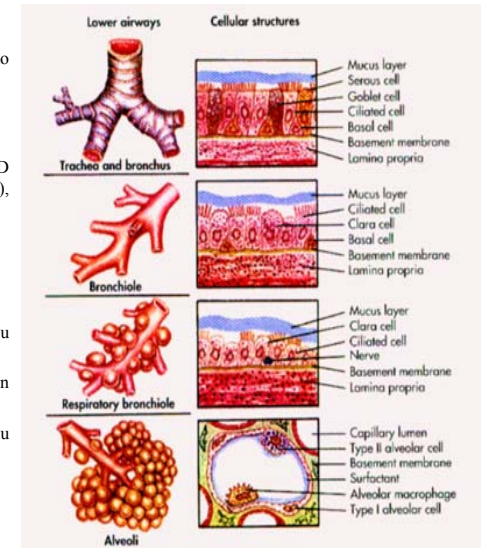
## Změny struktury bronchiální stěny

Během prvních 7 větvení mají bronchy

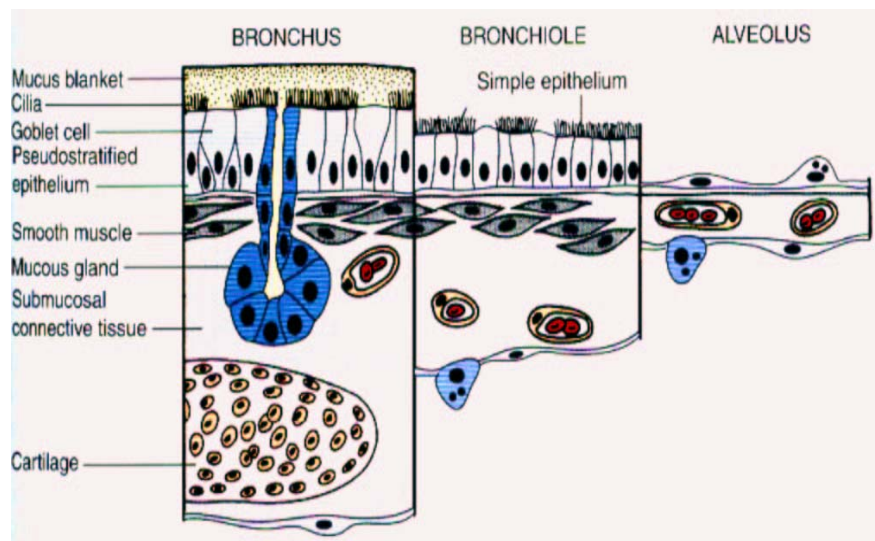
- Stěnu skládající se z chupavky a hladkého svalstva
- Epiteliální řasinkový epitel
- Žlázy sekretující hlen
- Endokrinní buňky – Kulchitského nebo APUD (amine precursor and uptake decarboxylation), které obsahují serotonin

V dalších 16-18 větveních bronchy

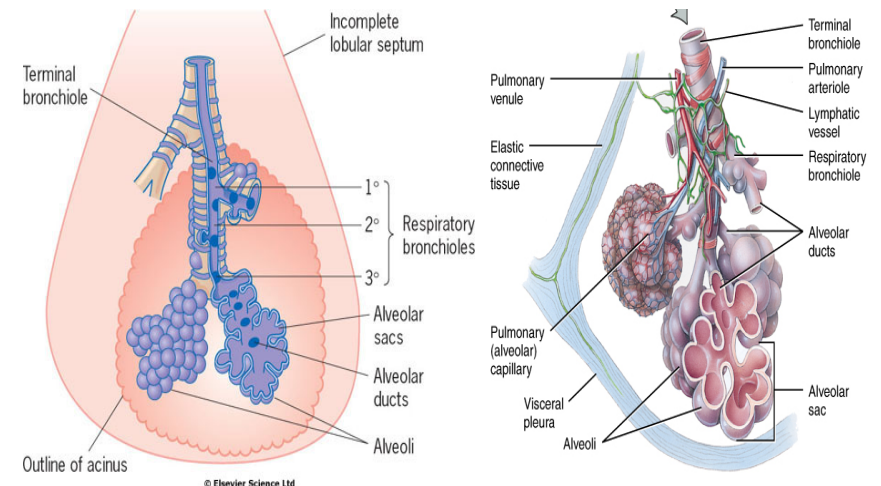
- Neobsahují chrupavky ani svalovou vrstvu a jsou stále tenší
- Jednu vrstvu buněk řasinkového epitelu s jen velmi malým počtem pohárkových buněk
- Granulované Clara buňky, které produkují látku podobnou surfaktantu



## Struktura stěny: bronchus, bronchiolus a alveolus



- Respirační bronchioly, alveolární dukty, alveoly - **acinus**.



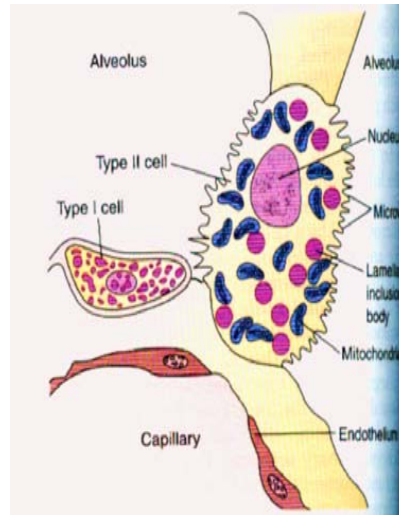
## Alveoly

• 300 miliónů v každé plic. Jejich celkový povrch 40-80 m<sup>2</sup>.

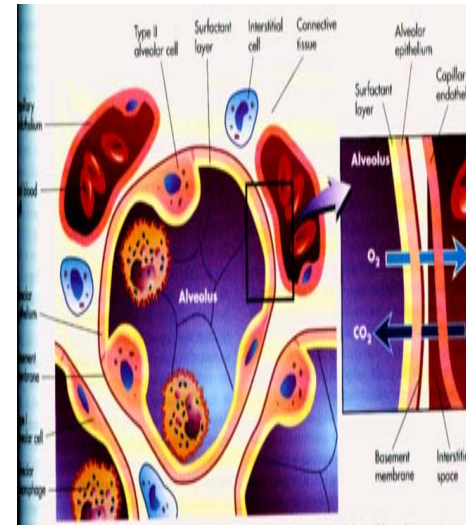
• Epiteliální výstelka se skládá zejména z *pneumocytů I. typu*. Ty mají extrémně ztenčenou cytoplasmu, takže představují jen velmi tenkou bariéru pro výměnu plynů. Jsou odvezeny z pneumocytů II. typu.

• *Pneumocyty II. typu* jsou o něco početnější, ale pokrývají menší část epiteliální výstelky. Obecně se vyskytují na okrajích alveoly a obsahují jemné lamelární vakuoly, které jsou zdrojem surfaktantu. Pneumocyty II. typu jsou spojeny tight junctions, které limitují pohyb tekutin v a z alveolu.

• *Makrofágy*.



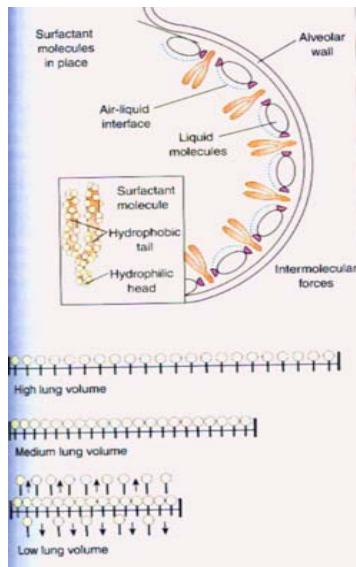
## Alveolokapilární membrána



• Povrchové napětí alveolů vede k jejich tendenci kolabovat.

• Pneumocyty typu II sekretují dipalmitoyllecitin - surfaktant, který redukuje povrchové napětí.

## Surfaktant



- Surfaktant je komplexní směs lipoproteinů (zejména fosfolipidů) a malého množství karbohydrátů
- Molekula surfaktantu má 2 části:
  - hydrofobní
  - hydrofilní

4 důležité funkce surfaktantu:

- Redukuje povrchové napětí
- Zvyšuje compliance plic
- Zvyšuje stabilitu alveolů
- Přispívá k prevenci plicního edému udržováním „suchých“ alveolů

Pneumocyty II typu nedozrávají před 26 až 28 týdnem gestace

⇒ **Infant respiratory distress syndrome**

Poškození plic může vést k rozvoji podobného stavu i v dospělosti

⇒ **Syndrom respirační tísně dospělých (ARDS)**

## Obranné mechanismy respiračního traktu

### I. Fyzikální a fyziologické

➤ Zvlhčování

➤ Odstraňování částic

- 90% nad 10 μm v průměru odstraněno již v nosní dutině, včetně pylových zrn >20 μm.
- 5-10 μm zachyceny v carině.
- menší než 1 μm není možno odstranit
- 1-5 μm - dýchací cesty
- **Vypuzování částic kašlem, kýcháním.**
- **Sekretem respiračního traktu**



## II. Humorální mechanismy

### Nespecifické solubilní faktory

- **$\alpha$ -Antitrypsin** ( $\alpha$ -antiproteáza) inhibuje chymotrypsin a trypsin a neutralizuje proteázy a elastázy.
- **Lysozym** –granulocytární enzym s baktericidními vlastnostmi.
- **Laktoferrin** je syntetizován v epitelu a v neutrofilních granulocytech a má baktericidní vlastnosti.
- **Interferon** je produkován mnohými buňkami při virových infekcích. Moduluje imunitní reakci ve prospěch celulární imunity (Aktivace Th1 cesty).
- **Komplement**
- **Surfaktantový protein A (SPA)** je jeden ze čtyřech surfaktantových proteinů, který opsonizuje bakterie a podporuje tak jejich fagocytózu.
- **Defensiny** jsou baktericidní peptidy v azurofilních granulech neutrofilů.

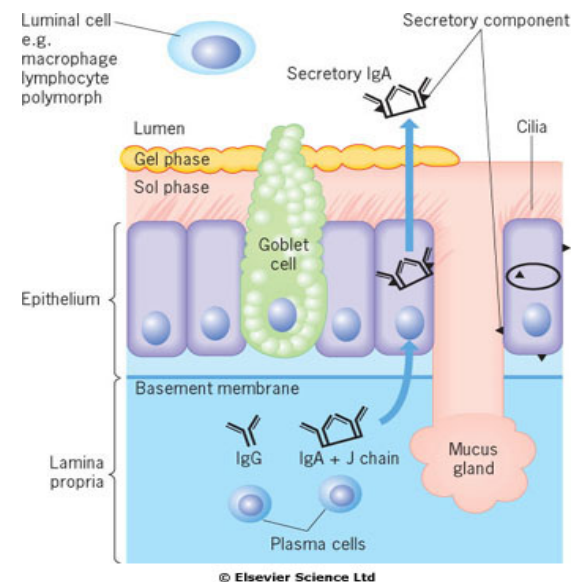
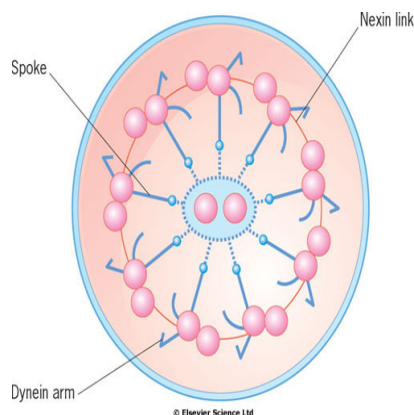
## III. Celulární obranné mechanismy

### Lymfocyty

- Rozptýleny v dýchacích cestách.
- Senzitivované lymfocyty se účastní v místních obranných reakcích prostřednictvím diferenciací do plasmatických buněk sekretujících IgA.
- IgG a IgE v nízkých koncentracích v dýchacích sekretech.

## Řasinkový epitel

- Představuje důležitý obranný mechanismus.
- Každá buňka obsahuje cca 200 řasinek, které se pohybují při frekvenci 1000/ min v organizovaných vlnách kontrakce.
- Každá řasinka se skládá z 9 periferních částí a 2 vnitřních longitudinálních fibril, rozmístěných v cytoplasmatické matrix.
- Linky nexinu se připojují k periferním párům.
- Dyneinová raménka skládající se z ATPázového proteinu se projíkájí směrem k sousedním párům.
- Ohýbání se řasinky je umožněno klouzavým pohybem mezi sousedními fibrilami, poháněným ATP-dependenční smykovou silou vyvinutou v dyneinových raménkách. Nepřítomnost těchto ramének vede k nepohyblivosti řasinek.
- Hlen, který obsahuje makrofágy, buněčný detrit, inhalované částice a bakterie, je řasinkami posouván směrem k laryngu rychlostí 1,5 cm/min („mukociliární eskalátor“).



Obranné mechanismy na epiteliálním povrchu

## Pleura

- Vrstva pojivové tkáně pokrytá jednoduchým dlaždicovým epitelem.
- Viscerální pleura pokrývá povrch plic, linie interlobárních fisur a v hilech se spojuje s parietální pleurou, která vystýlá vnitřek hrudníku.
- V hilech pokračuje viscerální pleura podél větvičího se bronchiálního stromu, pak se obrací a připojuje se k parietální pleuře.
- Malé množství tekutiny mezi oběma umožňuje skluzný pohyb.

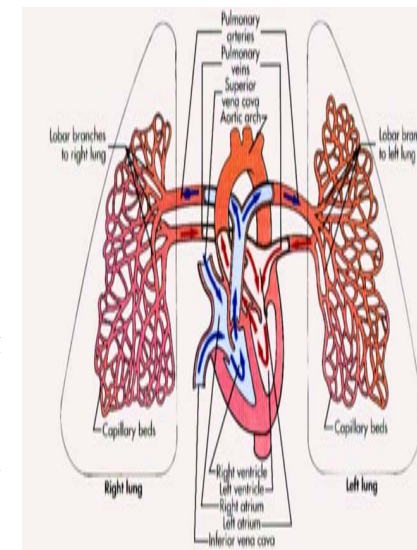
## Bránice

- Bránice je kryta parietální pleurou a peritoneem.
- Její svalová vlákna se upínají na spodní žebra a spojují se do centrální šlachy.
- Inervace je separátní pro obě strany bránice (n. frenicus).
- 50% svalových vláken je typu s pomalým záškubem s nízkou glykolytickou kapacitou; jsou relativně odolné vůči únavě.

## Cévní zásobení plic

Funkční a nutriční oběh.

- Arterie se dělí a postupují podél bronchů.
- Arterioly doprovázející respirační bronchioly mají tenkou stěnu a obsahují slabou vrstvu svaloviny.
- Venuly odvádějí krev z laterálních částí lobulů, zahýbají centrálně do interlobulárních a intersegmentálních sept, případně se spojují, a tvoří 4 hlavní plicní vény.
- Bronchiální cirkulace je z descendentní aorty. Bronchiální arterie zásobují tkáň až k respiračním bronchiolům. Bronchiální vény ústí do pulmonálních vén, čímž vytvářejí část fyziologického shuntu u zdravých jedinců.
- Lymfatické cesty leží v potenciálním intersticiálním proroku mezi alveolárními buňkami a kapilárním endotelem plicních arteriol.



## Nervové zásobení plic

- Není zcela pochopeno.
- Parasympatická (z n. vagus) a sympatická inervace tvoří plexus a jeho větve doprovázejí pulmonální arterie a větvičí se bronchiální strom.
- Hladká svalovina stěn bronchů je inervována n. vagus, zejména typem NANC (non-adrenergic non-cholinergic). Neurotransmitery jsou peptidy a puriny.
- Tři typy muskarinových receptorů:
  - M1 receptory na parasympatických gangliích
  - M2 receptory na terminálních cholinergních nervů
  - M3 receptory na hladkých svalových buňkách
- Parietální pleura inervována z nn. intercostales a n. frenicus, viscerální pleura je bez inervace.

## Dýchání

Plicní ventilaci je možno popsat ze dvou hledisek:

- Jako **mechanický proces** inspirace a exspirace
- Jako **řízení respirace** na úroveň adekvátní metabolickým potřebám.

## Plicní ventilace jako mechanický proces

**Inspirium** je aktivní proces, daný sestupem bránice a pohybem žeber nahoru a do stran vlivem práce interkostálních svalů.

- U odpočívajících zdravých osob je bránice odpovědná za větší část inspira.
- Respirační svaly jsou odolnější vůči zátěži než jiné svaly.
- Svalová slabost se může projevit u neurologických a svalových onemocněních a také během pokročilých fází respiračního selhání. Inspirace proti zvýšenému odporu může vyžadovat zapojení přídatných dechových svalů (m. sternocleidomastoideus, mm. scalení).

**Expirium** je pasivní proces v důsledku postupného snižování kontrakce interkostálních svalů, což umožní plicím kolabovat na základě jejich přirozené elasticity.

- Usilovná expirace se také děje za pomoci přídatných svalů, především břišních, které pomáhají zvednout bránici.

## Plicní ventilace jako mechanický proces

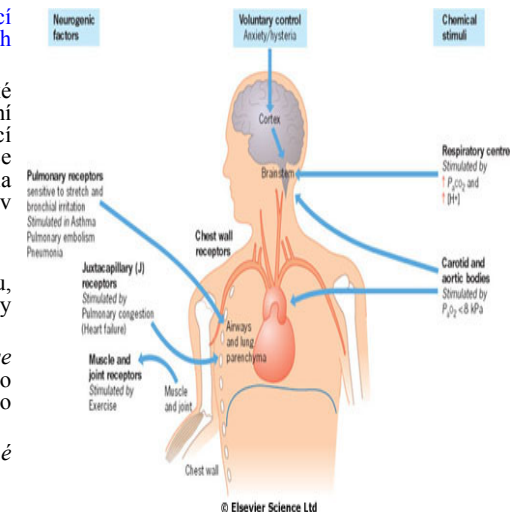
- Plice mají přirozenou elasticitu, což je vede k tendenci kolabovat od stěny hrudníku, což vytváří podtlak v pleurálním prostoru. Tato retrakční síla závisí na objemu plic: při vyšším objemu plic se plíce stahuje více a vytváří se vyšší negativní intrapleurální tlak.
- **Compliance plic** vyjadřuje vztah mezi retrakční silou a objemem plic. Je definována jako změna objemu plic způsobená jednotkovou změnou intrapleurálního (transpulmonárního) tlaku (l/kPa).
- Na konci klidného expiria je retrakční síla plic vyrovnávána tendencí hrudní stěny rozeprout se ven. V tuto chvíli jsou respirační svaly relaxovány a plíce mají objem **funkční reziduální kapacity (FRC)**. **Nemoci, které ovlivňují hybnost hrudní stěny a bránice, mohou mít proto velký vliv na ventilaci** (spondylitis, kyfoskoliosis, neuropatie, poškození n. frenicus a myastenia gravis).

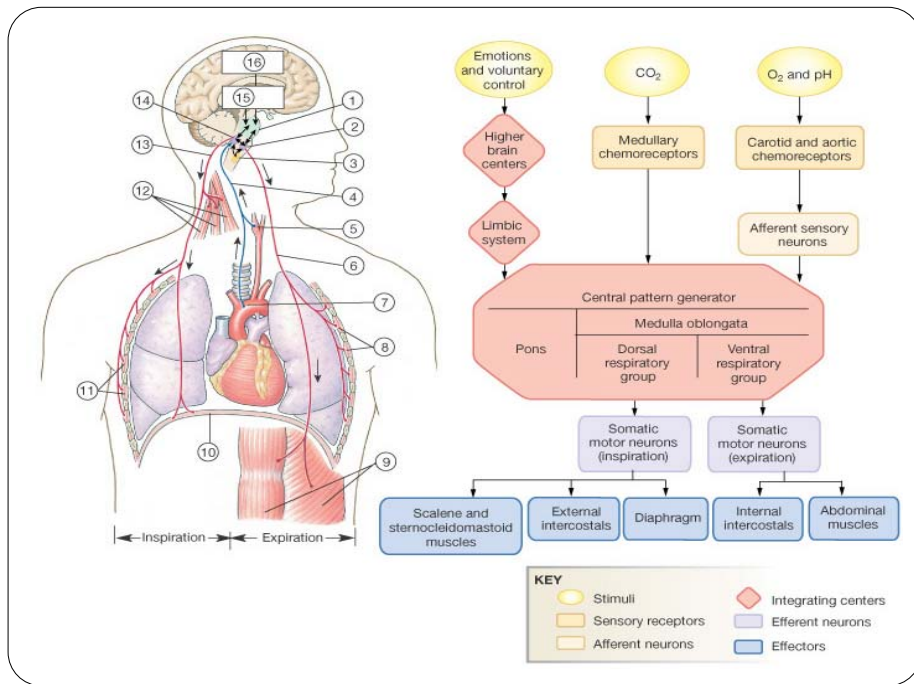
## Řízení ventilace

- Koordinované respirační pohyby řízeny prostřednictvím neuronů v retikulární hmotě mozkového kmene, tzv. **respiračního centra**.
- Tyto výboje z respiračního centra cestují via n. frenicus a nn. intercostales k muskulatuře v respiračním traktu.
- Parciální tlaky  $O_2$  a  $CO_2$  v arteriální krvi jsou přesně regulovány:
- Při průtoku krve plicemi 5 L/min se přináší do tkání 11 mmol/min (250 mL/min) kyslíku.
- Při ventilaci 6 L/min se odvádí z těla 9 mmol/min (200 mL/min)  $CO_2$ .
- Normální parciální tlak kyslíku v arteriální krvi ( $P_{aO_2}$ ) je **11-13 kPa** (83 a 98 mmHg).
- Normální parciální tlak  $CO_2$  v arteriální krvi ( $P_{aCO_2}$ ) je **4,8-6,0 kPa** (36-45 mmHg).

## Řízení ventilace

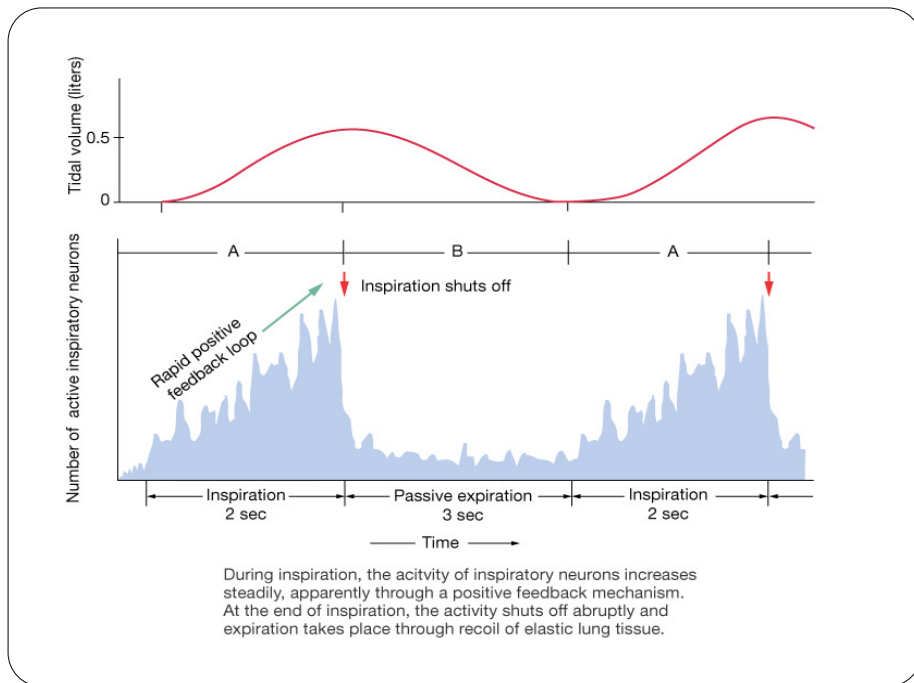
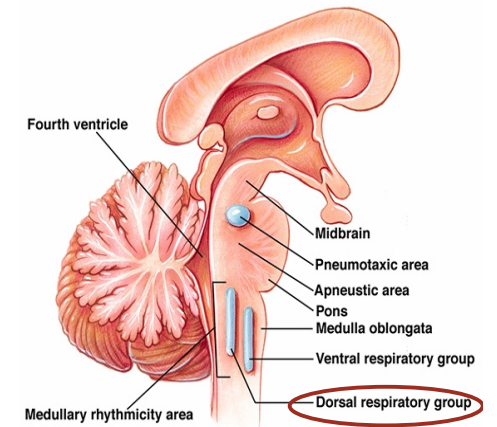
- Ventilace je řízena kombinací **neurogenických a chemických faktorů**.
- Dušnost v závislosti na fyzické aktivitě je normální, pokud není stupeň této aktivity vyvolávající dušnost velmi nízký. Regulace vedoucí k dušnosti nejsou zcela známy. Dušnost je vnímána v důsledku:
- **Změn v objemu plic**
- Senzory ve svalech hrudníku, zaznamenávající změny délky svalových fibril.
- **Tenze vyvíjené ve stahujících se svalech**. Tuto kvalitu je možno vnímat prostřednictvím Golgiho tělísek ve šlachách.
- **Centrální percepce zvýšené námahy**





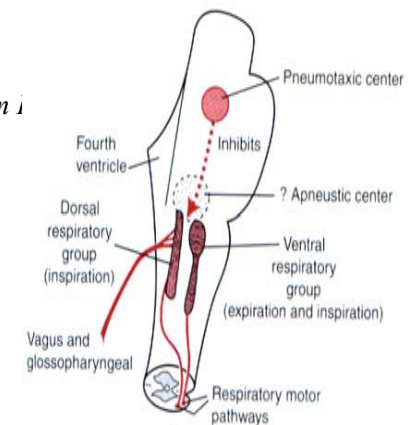
Dorsal Respiratory Group (DRG) —  
inspirace v klidu

Ventral Respiratory Group (VRG) —  
inspirace při námaze a aktivní  
expirium

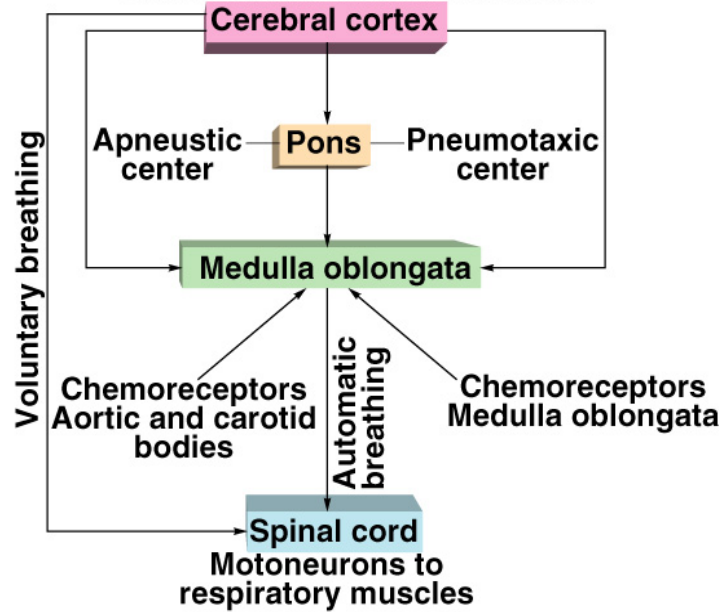


Aktivita center v prodloužené míše je  
ovlivňována 2 centry:

- **Apneustické centrum:**
  - Podporuje inspirium ovlivněním i neuronů
- **Pneumotaxic center:**
  - Antagonizuje apneustické centrum.
  - Inhibuje inspiraci.



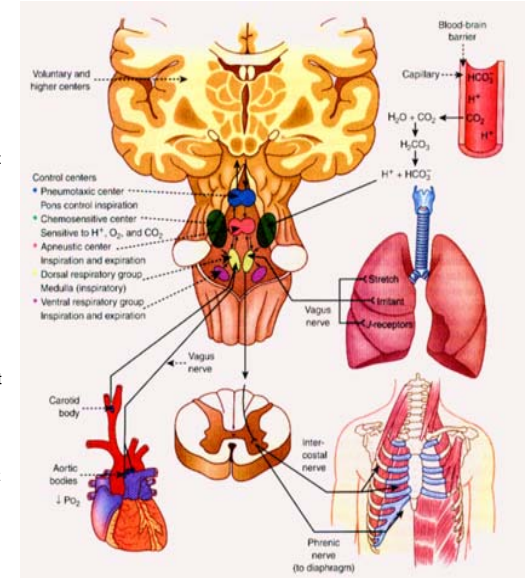




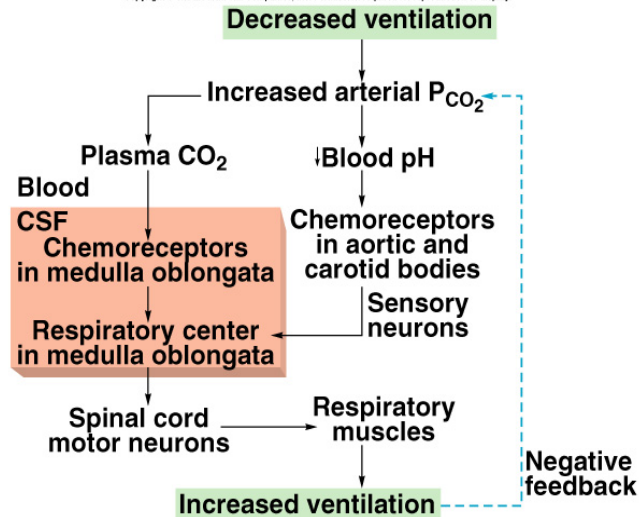
## Řízení ventilace

Respirační centrum je tvořeno několika skupinami neuronů

- Základní automatický rytmus respirace je dán aktivitou DRG (inspirační nerv. buňky) vysílají eferentní impulsy k bránici a inspiračním interkostálním svalům.
- DRG také dostávají aferentní impulsy z několika různých typů receptorů v plicích.
- VRG obsahují jak inspirační, tak i expirační neurony. Jsou inaktivní během normálního dýchání, aktivují se při zvýšeném ventilačním úsilí.
- Pneumotaxické a apneustické centra se nepodílejí na normální aktivitě, ale mohou modulovat hloubku dýchání a jeho rychlost (pneumotaxické centrum antagonizuje apneustické centrum, které podporuje inspirační neurony – DRG)
- Dýchání může být modifikováno podněty z kůry, limbického systému a hypotalamu (ovlivnění emocemi i chorobami).

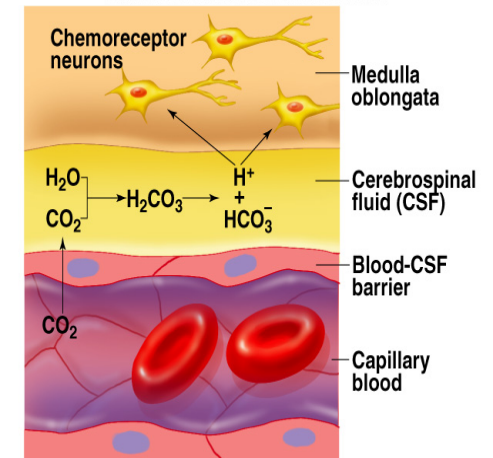


## Řízení ventilace



## Chemoreceptory

- 2 skupiny chemoreceptorů reagujících na změny  $P_{CO_2}$ ,  $P_{O_2}$ , and pH krve.
- Centrální:**
  - Prodloužená mícha
- Periferní:**
  - Glomus caroticum a aorta.

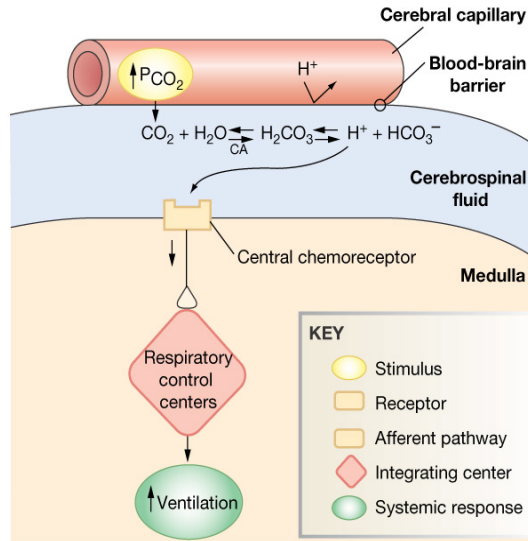




## Centrální chemoreceptory

Sensitivní na změny arteriálního  $P_{CO_2}$ .

- $H^+$  nemůže procházet krevně-mozkovou bariérou
- $CO_2$  může procházet a tvoří  $H_2CO_3$ .
- Snížení pH CSF. **Přímo stimuluje centrální chemoreceptory.**

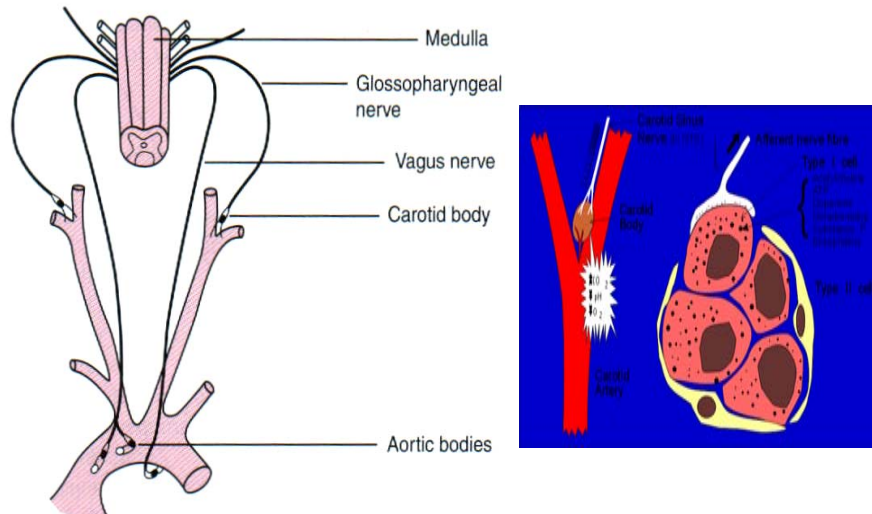


Nejsilnějším stimulujícím faktorem pro ventilaci je

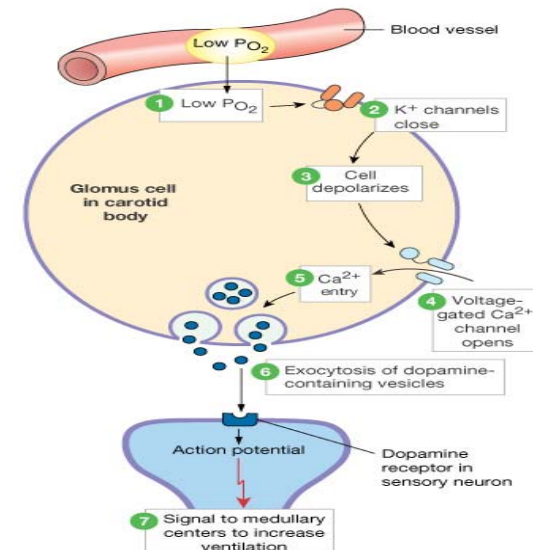
- nárůst  $PaCO_2$ , který zvyšuje  $[H^+]$  v cerebrospinálním moku. **Senzitivita na tuto stimulaci může být oslabena u COPD.** U těchto pacientů je hlavním **stimulačním momentem hypoxémie**; léčení kyslíkem může u těchto pacientů snížit respirační aktivitu a povede k dalšímu nárůstu  $PaCO_2$ .
- Nárůst  $[H^+]$  (např. diabetická ketoacidóza) zvýší ventilaci s poklesem  $PaCO_2$  jako kompenzačním mechanismem metabolické acidózy (hluboké Kussmaulovo dýchání).

## Kyslíkové senzory (kde jsou?)

Glomus caroticus a aortální tělíska



## Kyslíkové senzory (jak pracují?)



## Shrnutí regulace ventilace chemickými stimuly

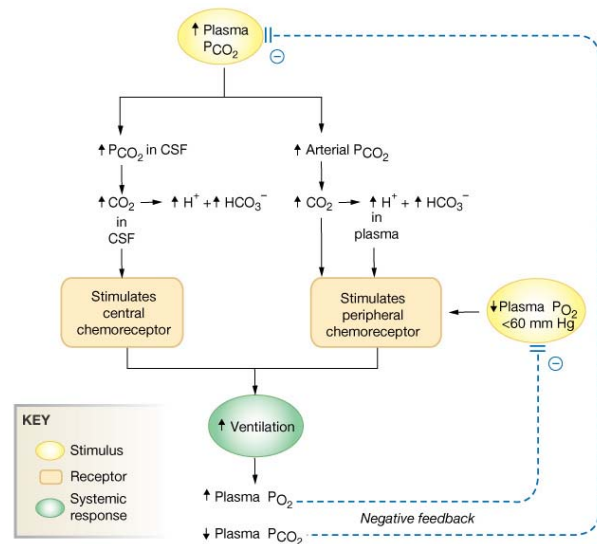


Figure 18-19: Chemoreceptor response to increased PCO<sub>2</sub>

## Řízení tonusu dýchacích cest

- Pod kontrolou autonomního NS. Bronchomotorický tonus je udržován vagovými eferentními nervy.
- Adrenoceptory na povrchu bronchiálních svalů reagují na cirkulující katecholaminy; přímá sympatická inervace neprokázána
- *Cirkadiánní rytmus tonusu dýchacích cest*, amplituda ve 04:00 a minimum odpoledne.
- Tonus se může rychle zvýšit při inhalaci stimulů ovlivňujících nervová zakončení v epitelu, což iniciuje reflexní bronchokonstrikci via n. vagus (kouření, dusíci plyny a studený vzduch; odpovídavost na tyto stimuly se zvyšuje při infekcích dýchacího traktu).

## Poruchy ventilace

- **Obstrukční ventilační poruchy**  
(zúžení dýchacích cest)
- **Restrikční ventilační poruchy**  
(redukce funkčního parenchymu plic nebo omezení dýchacích pohybů)
- **Smišené ventilační poruchy**
- **Prostá hypoventilace**

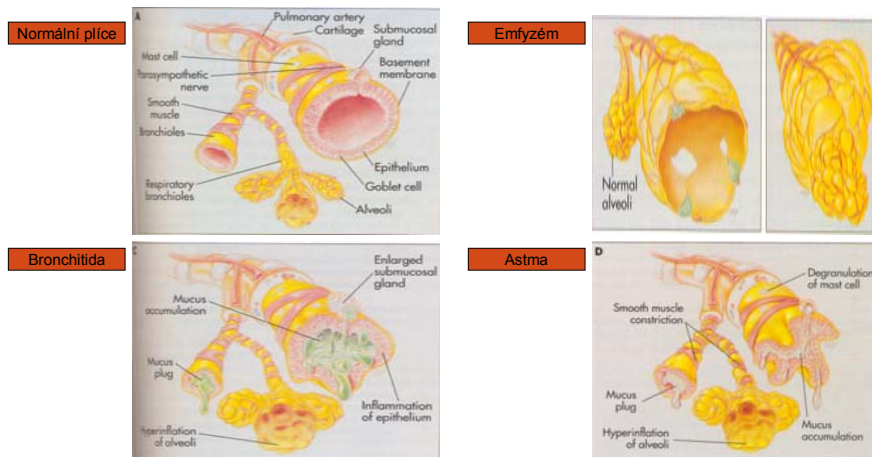
## Prostá hypoventilace

- **Zpravidla mimoplicní příčina**
  - CNS (otravy, léky, úrazy)
  - nervosvalová onemocnění (myastenia gravis)
  - obstrukce horních dýchacích cest
- Snížení  $V'_A = (V_T - V_D) \times f$
- **Hypoxemie** = pokles PaO<sub>2</sub> pod 80 mmHg (10,7 kPa)
- **hyperkapnie** = vzestup PaCO<sub>2</sub> nad 40 mmHg (5,3 kPa)

## Obstrukční poruchy plic

- **Lokalizovaná obstrukce**
  - bronchiální obstrukce (cizí těleso, nádor, zánět, uzliny..)
  - absorpční atelektáza, zkrat
- **Generalizovaná obstrukce**
  - **reverzibilní - asthma bronchiale**
  - **ireverzibilní - CHOPN (emfyzém, chronická bronchitida), mukoviscidóza**
  - jiné - infekční bronchitida, bronchiolitida

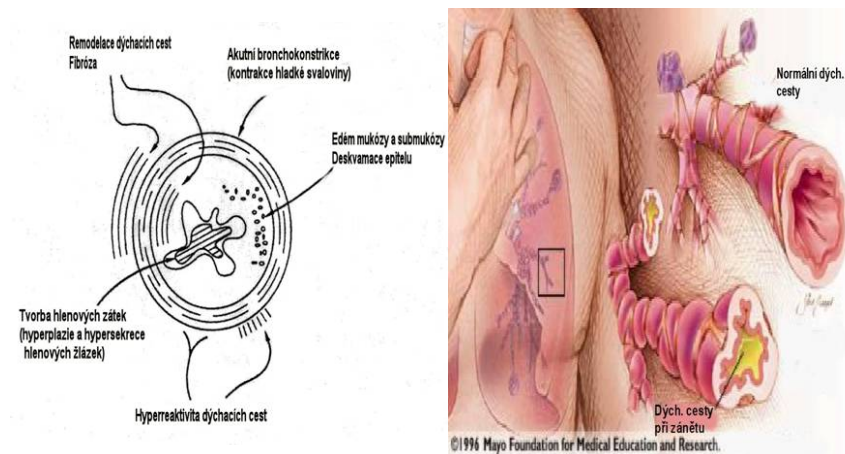
## Astma, bronchitida a emfyzém



## Definice astmatu (GINA 2002)

- je **chronický zánět** dýchacích cest, v jehož etiopatogenezi hraje významnou roli řada buněk (žírné buňky, eozinofily a T-lymfocyty) a jejich působků
- zánět způsobuje průvodní 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 rozsáhlou, ale **proměnlivou bronchiální obstrukcí**, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po terapii

## Anatomickým podkladem





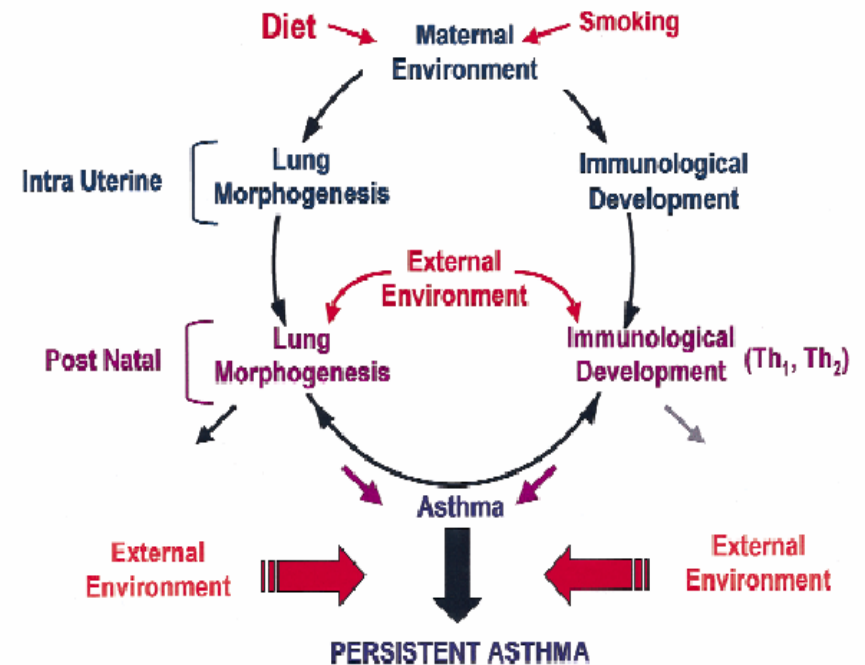
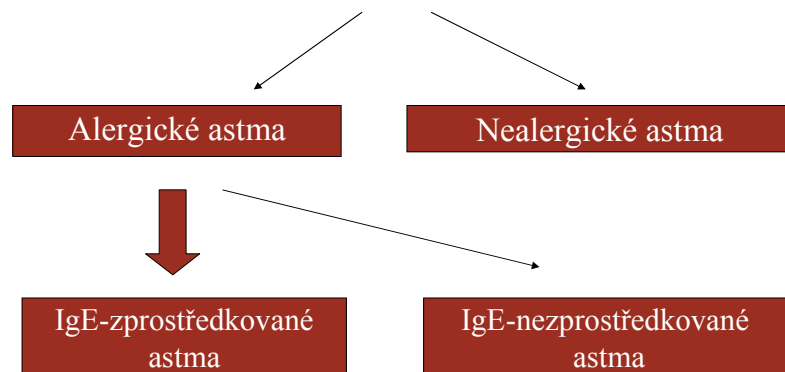
## Astma- klinické příznaky

- **Kašel**, pískoty
- pocit tíže na hrudníku
- **Expirační dyspnoe**, často v noci (časně ráno)
- Podklad: 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. Rozvíjí se emfyzém.

## STATUS ASTMATICUS

- Je to astmatický záchvat, který trvá déle než 24 hodin i přes veškerou léčbu
- **Projevy :**
  - Těžká dušnost a tachypnoe
  - Vtahování mezižeberních prostor a chvění nosních křídel
  - Úzkostný, vyděšený výraz v obličeji
  - Nemožnost promluvit více než pár slov mezi dechy
  - Pocení
  - Cyanóza (periferní progredující do centrální)
  - Dušnost, pískoty a vzrty a pocit těsného hrudníku
  - Dehydratace

## Typy astmatu



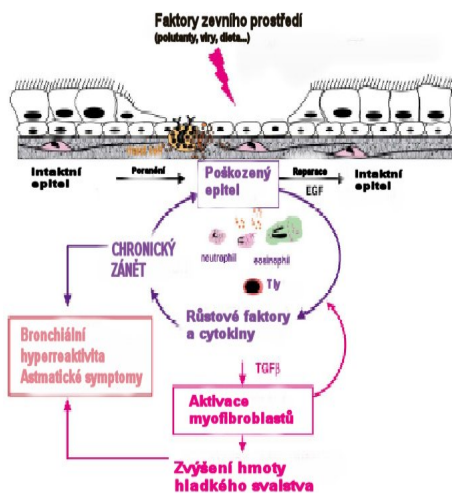
## Patologické rysy astmatu

Charakteristickým rysem **zánětu dýchacích cest** je zvýšení počtu:

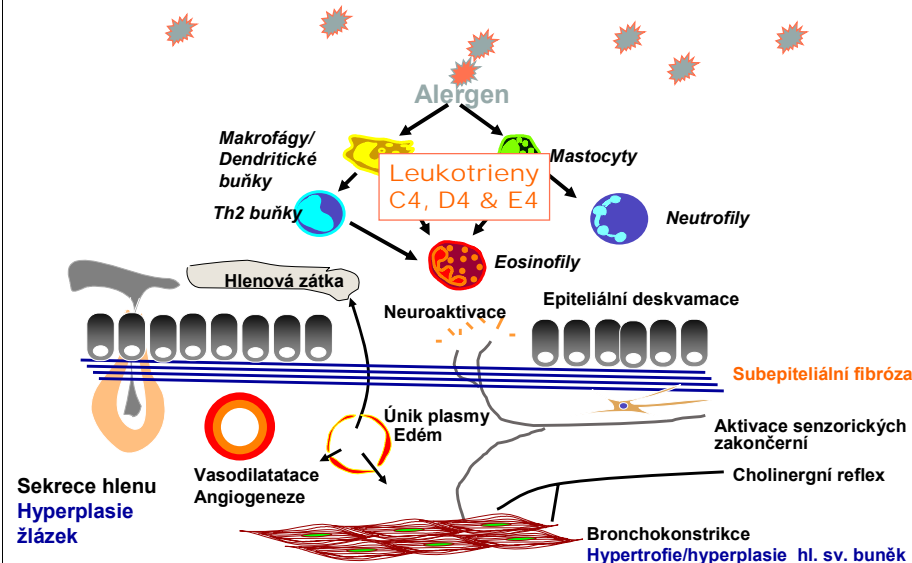
- aktivovaných eozinofilů
- žírných buněk
- makrofágů
- T lymfocytů

Paralelně s chronickým zánětlivým procesem probíhají procesy reparační

↓  
strukturální i funkční změny -  
**REMODELACE**



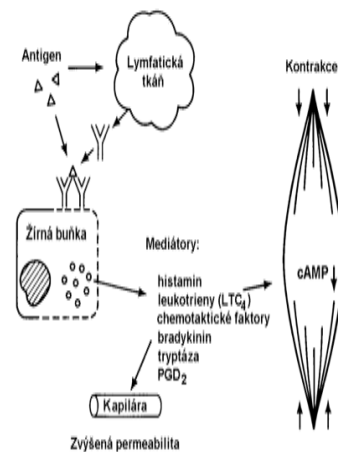
## Moderní pohled na patologický obraz astmatu



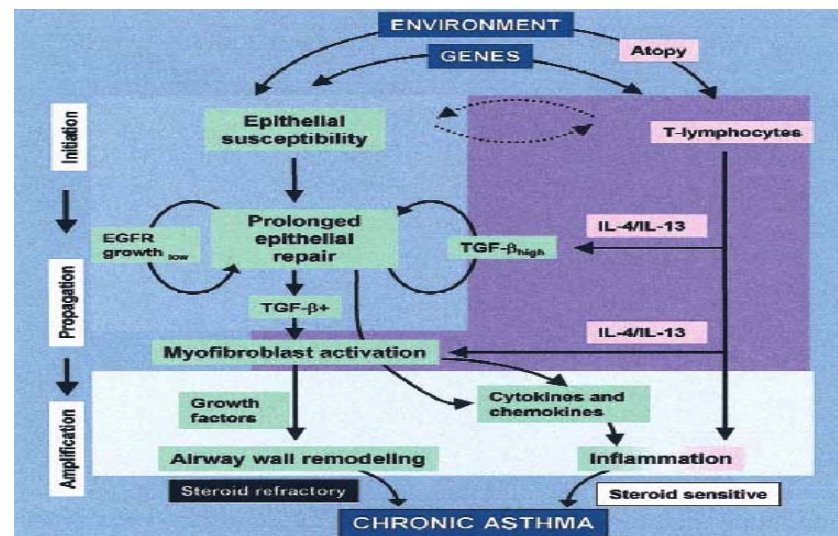
Barnes PJ

## Astma - fáze záchvatu

- **Časná (bezprostřední odpověď)**
  - do 30 min, mediátory žírných buněk
  - zvýšená *sekrece hleny, otok sliznice*
  - *kontrakce hladkých svalů (bronchospasmus)*
- **Pozdní odpověď**
  - po 4-6 hod, mediátory neutrofilů, eozinofilů
  - zánět, příp. destrukce epitelu



## Paradigma patogeneze astmatu



## Genetika astmatu 2006



CHIA (0)	COX2 (1)	KCNK33	NAT2	GSTM1	IL4
VCAM1 (0)	AGT (1)	ACP1	DEFB1	IL10	IL13
CLCA1 (0)	HMNT (3)	IL1RN	TLR4	CTLA4	CD14
DAP (3)	STAT4 (3)	IL1A	C5	SPIK5	ADRB2
SELP (0)	CCR3 (2)	IL1B	GATA3	LTC4S	HLA-DRB1
CHRM3 (0)	TLR9 (3)	DDP10	ALOX5	LTA	HLA-DQB1
ST2 (0)	IL3 (1)	CCR5	CRTH2	GRPA	TNF
ICOS (0)	EDNRA (1)	ILSRA	IL18	NOD1	FCER1B
IL8RA (0)	UGRP1 (3)	TLR6	AICDA	CC16	IL4RA
MUC7 (0)	EDN1 (1)	TLR10	VDR	GSTP1	ADAM33
PGDS (0)	IKAP (2)	TLR2	IFNG	STAT6	
IL15 (0)	FLAP (2)	CSF2	PHF11	NOS1	
IRF2 (0)	MCP1 (3)	IL5	CYSLTR2	CCL5	
IRF1 (0)	IFNGR2 (1)	IL12B	TCRA/D	TBXA2R	
IL3 (0)	IL13RA1 (1)	TM1	CM1A	TGFB1	
CXFEI2 (0)		TM3	PTGDR		
SDF1 (0)		HLA-G	CARD15		
C3AR1 (0)		HLA-DQA1	NOS2A		
PTGER2 (0)		HLA-DPB1	CRHR1		
AACT (0)		TAP1	CCL11		
IL12RB1 (0)		PAFAH	TBX21		
SSCE (0)		EDN1	STAT3		
TIMP1 (0)		IFNGR1	ITGB3		
CXCR3 (0)		CCL24	ACE		
		CCL26	C3		
		CFTR	GSTT1		
		NOS3	MIF		

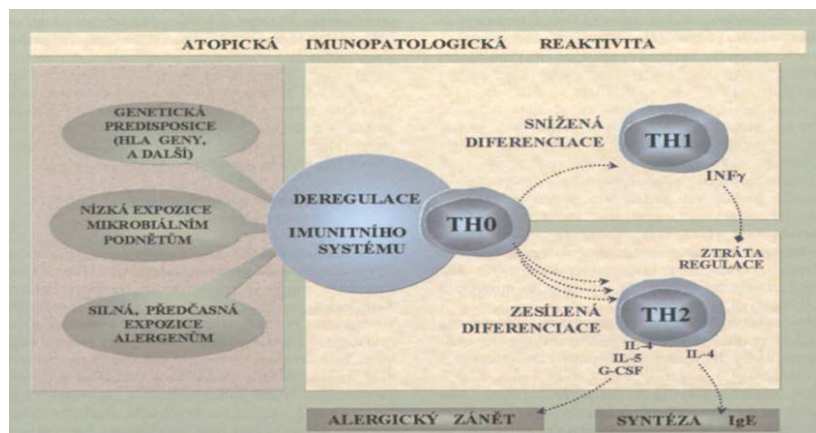
Modifikováno dle Ober C a Hoffjan S Genes Immun 2006,

## Zevní faktory – příčina zvýšené prevalence v posledních desetiletích?

2 hlavní hypotézy:

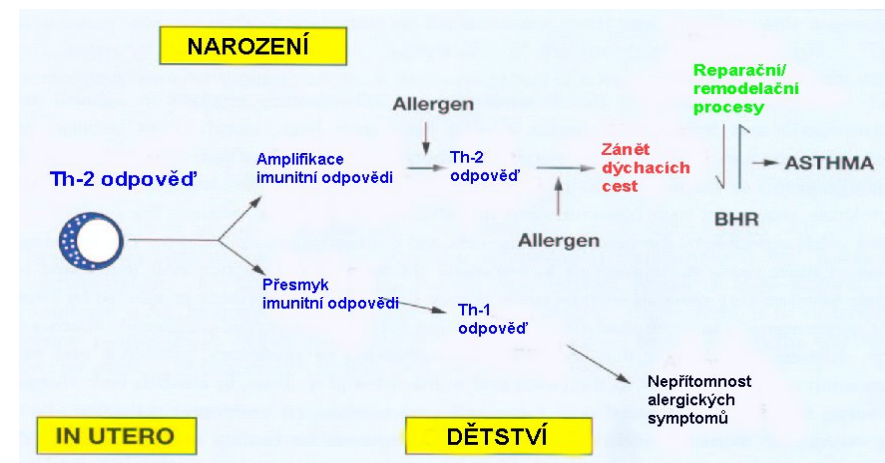
1. Nové rizikové faktory – spojené se „západním“ stylem života
2. Chybění protektivních faktorů – tzv. hygienická hypotéza

## ATOPICKÁ REAKTIVITA – důsledek genetické dispozice a působení zevních vlivů



Krejsek et al. 2004

## Th1/Th2 balance in utero a po narození



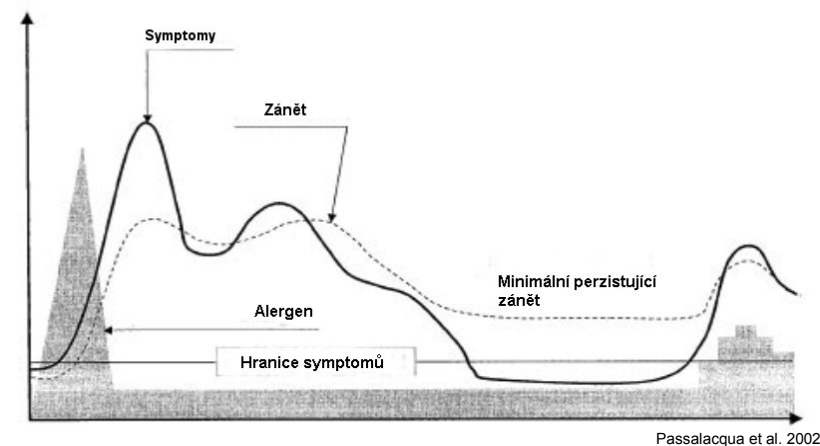
Juust et al. 2002



## Astma - plicní funkce

- **V klidu**
  - někdy i bez známek obstrukce
  - bronchoprovokační testy
- **V záchvatu známky obstrukce**
  - snížené dynamické ventilační parametry
  - zvýšené statické parametry
  - zlepšení po podání bronchodilatátorů nebo spontánně

## Koncepce minimálního perzistujícího zánětu



## Klasifikace tíže astmatu – před léčbou

<p><b>Stupeň 1: Intermitentní astma</b>                      Příznaky méně než 1x týdně                      Krátké exacerbace                      Noční příznaky ne více než 2x měsíčně                      FEV<sub>1</sub> &gt; 80 % náležité hodnoty                      nebo PEF &gt; 80 % nejlepší osobní hodnoty                      Variabilita FEV<sub>1</sub> nebo PEF &lt; 20 %</p>	<p><b>Stupeň 3: Středně těžké perzistující astma</b>                      Každodenní příznaky                      Exacerbace narušují aktivitu a spánek                      Noční příznaky více než 1x týdně                      Každodenní užití krátce působících β<sub>2</sub>-mimetik                      FEV<sub>1</sub>, 60–80 % náležité hodnoty                      nebo PEF 60–80 % nejlepší osobní hodnoty                      Variabilita FEV<sub>1</sub> nebo PEF &gt; 30 %</p>
<p><b>Stupeň 2: Lehké perzistující astma</b>                      Příznaky více než 1x týdně, ale méně než 1x denně                      Exacerbace narušují aktivitu a spánek                      Noční příznaky více než 2x měsíčně                      FEV<sub>1</sub> &gt; 80 % náležité hodnoty                      nebo PEF &gt; 80 % nejlepší osobní hodnoty                      Variabilita FEV<sub>1</sub> nebo PEF 20–30 %</p>	<p><b>Stupeň 4: Těžké perzistující astma</b>                      Každodenní příznaky                      Časté exacerbace                      Časté noční astmatické příznaky                      Omezení fyzické aktivity                      FEV<sub>1</sub> &lt; 60 % náležité hodnoty nebo PEF &lt; 60 % nejlepší osobní hodnoty                      Variabilita FEV<sub>1</sub> nebo PEF &gt; 30 %</p>

OLA – obtížně léčitelné astma

## Klasifikace tíže astmatu – při léčbě

	Současný stupeň astmatu a léčby		
	Stupeň 1: Intermitentní	Stupeň 2: Lehké perzistující	Stupeň 3: Středně těžké perzistující
<b>Příznaky a funkce plic při současné léčbě</b>	<b>Stupeň závažnosti astmatu</b>		
<b>Stupeň 1: Intermitentní astma</b> příznaky méně než 1x týdně krátké exacerbace noční příznaky ne více než 2x měsíčně normální funkce plic mezi epizodami příznaků	intermitentní	lehké perzistující	středně těžké perzistující
<b>Stupeň 2: Lehké perzistující astma</b> příznaky více než 1x týdně, ale méně než 1x denně noční příznaky více než 2x měsíčně, ale méně než 1x týdně normální funkce plic mezi epizodami příznaků	lehké perzistující	středně těžké perzistující	těžké perzistující
<b>Stupeň 3: Středně těžké perzistující astma</b> každodenní příznaky exacerbace narušují aktivitu a spánek noční příznaky nejméně 1x týdně 60 % < FEV <sub>1</sub> < 80 % náležité hodnoty 60 % < PEF < 80 % nejlepší osobní hodnoty	středně těžké perzistující	těžké perzistující	těžké perzistující
<b>Stupeň 4: Těžké perzistující astma</b> každodenní příznaky časté exacerbace časté noční astmatické příznaky FEV <sub>1</sub> < 60 % náležité hodnoty PEF < 60 % nejlepší osobní hodnoty	těžké perzistující	těžké perzistující	těžké perzistující

## Léčba

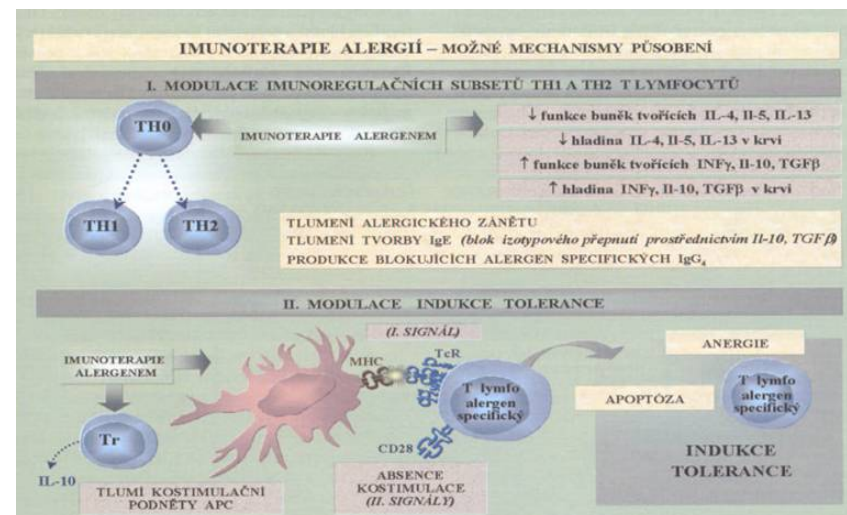
### Cíle:

- potlačení akutního stavu
- prevence dalších atak
- redukce (bronchiálního) zánětu a asociované BHR
- + eliminace alergenů (pokud lze)

### Léky:

- Alergenová imunoterapie
- Bronchodilatancia (β2 mimetika, anticholinergika, methylxantiny)
- Imunosupresiva (kortikoidy – inhalační, systémové)
- Další (antileukotrieny, antihistaminika, apod.)

## Alergenová imunoterapie



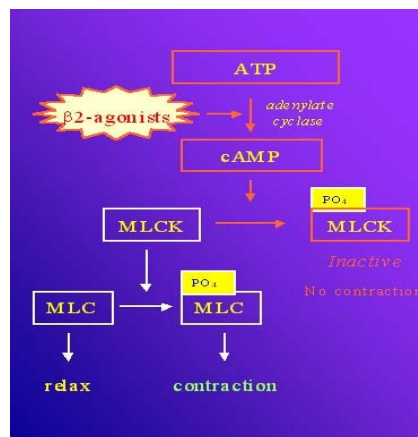
Krejsek et al., 2004

## Bronchodilatační látky

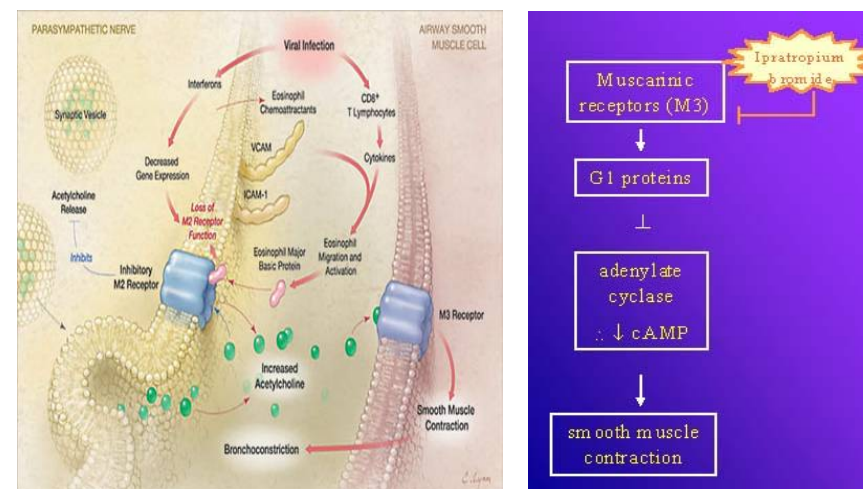
### β2 mimetika

- selektivní β2 agonisté

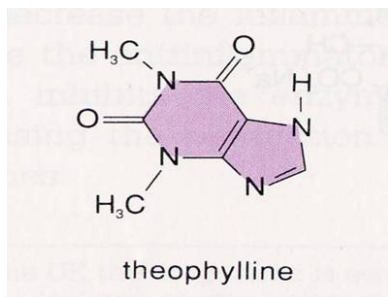
- albuterol (krátce působící)
- salmeterol, formoterol (dlouhodobě působící)



## Anticholinergní látky



## Methylxantiny



Eg. Theophylline

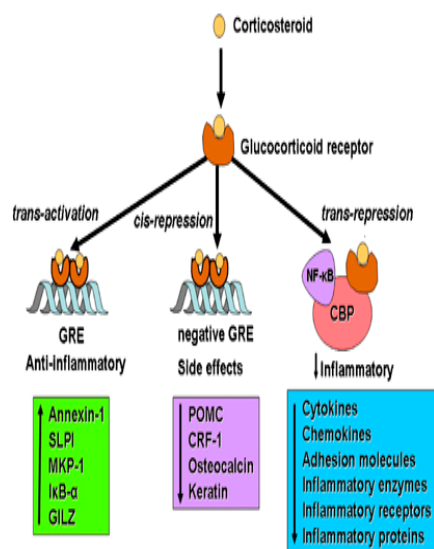
(podobně jako kofein)

- Inhibuje enzym fosfodiesterázu a tak zvyšuje cAMP
- Redukuje intracelulární  $Ca^{2+}$
- Působí hyperpolarizaci membrány, což snižuje aktivaci hladké svaloviny
- Snižuje infiltraci eozinofilů do epitelu

## Kortikosteroidy

- inhibují vcestování zánětlivých buněk do místa alergické reakce
- blokují syntézu leukotrienů
- inhibují produkci cytokinů a aktivaci adhezních proteinů
- Zmenšují down-regulaci  $\beta_2$  receptorů

- Homodimery GR se vážou na responzivní elementy pro glukokortikoidy (GRE) v promotorech genů senzitivních na steroidy, což jsou často protizánětlivé geny.
- Méně často se vážou na negativní GRE a suprimují geny, zejména ty, které mají vztah k vedlejším efektům steroidů.
- Jaderné GR vstupují také do interakce s koaktivátorovými molekulami (např. CBP), které jsou aktivovány prozánětlivými transkripčními faktory NF- $\kappa$ B, což vede k vyřazení genů, aktivovaných těmito transkripčními faktory
- SLPI: secretory leukoprotease inhibitor; MKP-1: mitogen-activated kinase phosphatase-1; I  $\kappa$ B- $\alpha$ : inhibitor of NF- $\kappa$ B; GILZ: glucocorticoid-induced leucine zipper protein; POMC: proopiomelanocortin; CRF: corticotrophin-releasing factor.

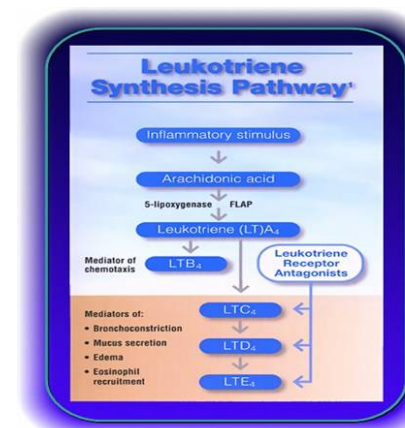


## Antileukotrieny

- inhibitory 5-lipoxygenázy
- antagonisté cysteinylových LT receptorů

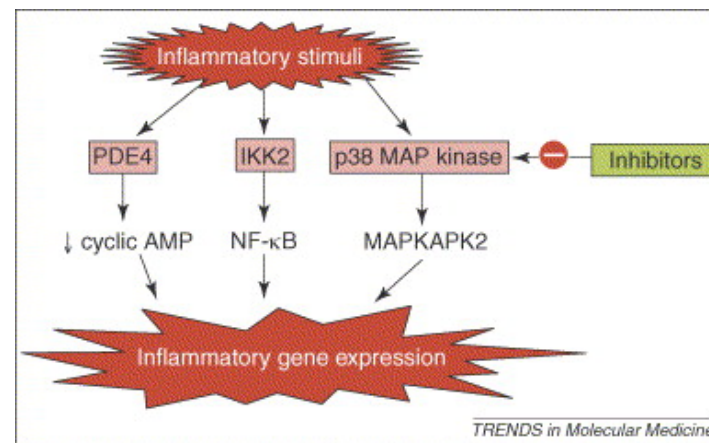
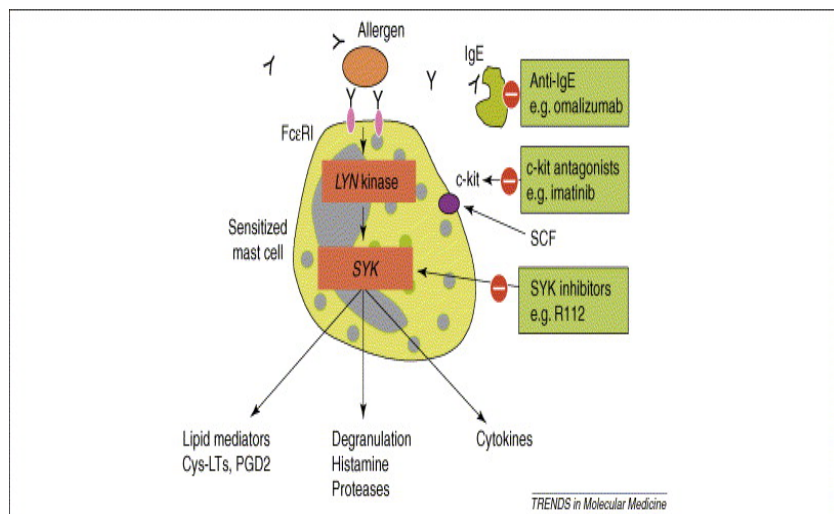


eg. SINGULAIR® (montelukast sodium): leukotriene D4 receptor antagonist





## Anti- IgE a další



**Mechanismy terapie astmatu:** Inhibice signální transdukce. Selektivní inhibitory pro: fosfodiesterázu 4 (PDE4), která degraduje cAMP; inhibitor pro NF-κB kinázu (IKK2), která aktivuje NF-κB; inhibitor pro p39 mitogenem aktivovanou protein (MAP) kinázu, která aktivuje MAP kinázou aktivovanou protein kinázu 2 (MAPKAPK2).

## Chronická obstrukční bronchoplumonální nemoc (CHOPN)

**Chronická bronchitida** 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.**
- **Přítomnost hyperplazie hlenových žlázek v dýchacích cestách.**

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

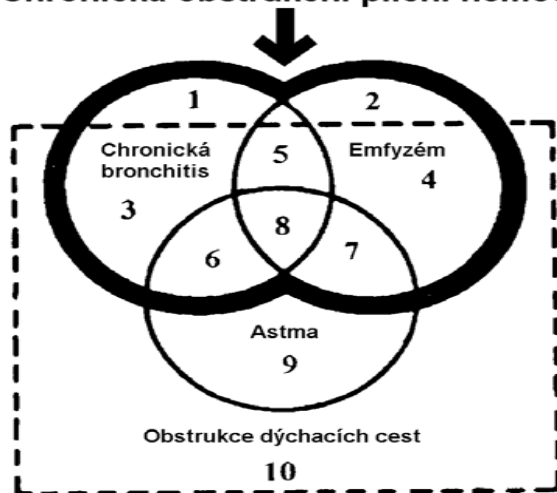
Radiologický korelát při ztrátě více než 40% tkáně:

- Zesvětlení plic
- Rozšíření postižené tkáně (vzduch)

Funkčně:

- Ztráta elastických vlastností plic a kolaps malých dýchacích cest během expirace. Zadržování vzduchu, nárůst reziduálního objemu.

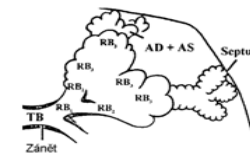
## Chronická obstrukční plicní nemoc



## Emfyzém - typy

- **Centrilobulární**
  - 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, plice se v nejhorším případě stanou bulózní
  - Závažná porucha ventilace-perfúze.
  - Příčinou často deficit  $\alpha$ -1-antitrypsinu.
- **Netypický emfyzém**
  - Jizvící, postihující plice bez vztahu ke struktuře.

A. Centrilobulární emfyzém



B. Panacinární emfyzém

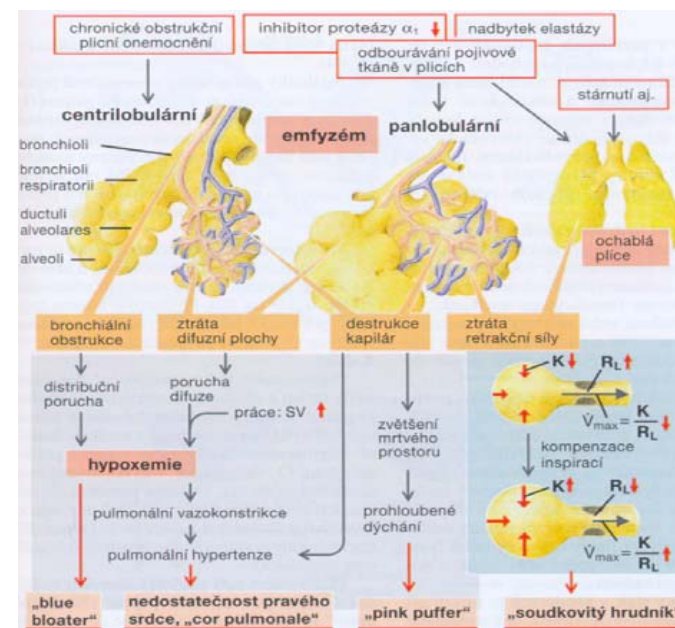
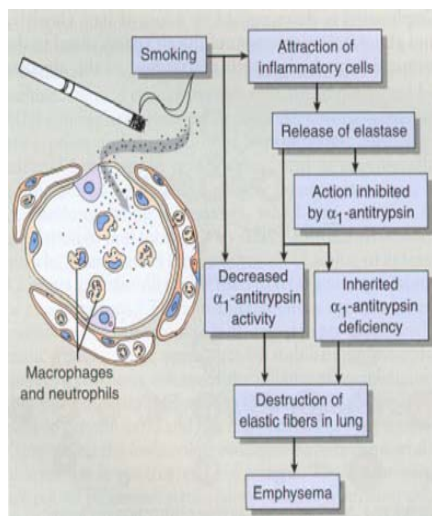


C. Distální acinární emfyzém



## Patogeneze CHOPN

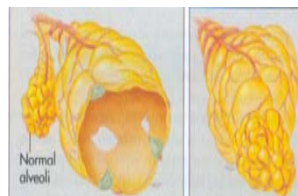
- **Kouření:**
  - Zvyšuje počet neutrofilních granulocytů v dýchacích cestách. Granulocyty jako zdroje elastázy a proteáz, které podporují rozvoj emfyzému
  - Inaktivuje  $\alpha$ -1-antitrypsin
  - Podporuje rozvoj hypertrofie slizničních žlázek
  - Zhoršuje účinek surfaktantu.
- **Infekce**
  - Častá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



## Typy A a B

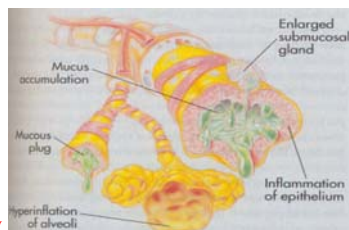
Typ A je „pink puffer“. Příznaky:

- Závažná dušnost
- PaO<sub>2</sub> a PaCO<sub>2</sub> v krvi blízko normálním hodnotám
- Cor pulmonale nepřítomno.
- Předpokládá se **větší podíl emfyzému** než bronchitidy.



Typ B je „blue bloater“. Příznaky:

- Malá nebo žádná dušnost
- Arteriální hypoxémie a hyperkapnie
- Sekundární polycytémie
- Cor pulmonale.
- Předpokládá se **převaha chronické bronchitidy**.



Tab. 10.6. Rozdělení CHOPN

	A. Převážně emfyzém (pink-puffer)	B. Převážně bronchitida (blue-bloater)
<b>Klinický obraz</b>	vyšší věk (nad 60 roků) astenický habitus úbytek hmotnosti růžový – supějící klidová dušnost hrudník dlouhý, úzký	nižší věk (pod 40 roků) pyknický habitus obezita cyanotický – kašlající kašel s hnisavou expektorací hrudník široký
<b>Rentgenologické vyšetření</b>	zvýšená transparence bránice nízko uložená srdce úzké, svisle uložené	zmnožená kresba bránice v normě srdce normální velikosti
<b>Funkce</b>	objemy plic zvětšené celková kapacita a reziduální objem zvětšený	objemy malé celková kapacita a reziduální objem zmenšený

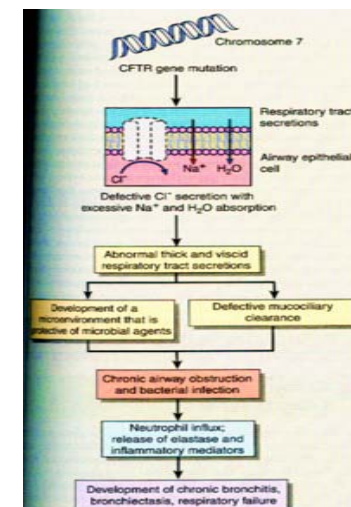
## CHOPN - léčba

- ovlivnění **obstrukce** (bronchodilatancia)
- ovlivnění **infekce** (atibiotika)
- odstranění **hlenu** (expektorancia)
- **oxygenoterapie** (krátkodobá x dlouhodobá)
- rehabilitace, lázně
- chirurgická terapie
- substituce  $\alpha$ 1-antitrypsinu

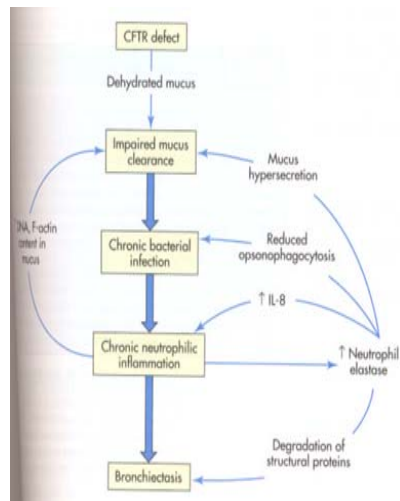
## Cystická fibróza (mukoviscidóza)

- AR dědičné onemocnění
- CF je asociována s abnormální sekrecí Cl<sup>-</sup> (vazký sekret)
- **Gen je lokalizován na chromozomu 7**

↓  
abnormální exprese chloridového kanálu (CFTR) na povrchu řady buněk (dýchacího traktu, žlučových cest, pankreatu, potních žláz, vas deferens)







- **Nejběžnější potíže jsou respirační a gastrointestinální**
- **Respirační:**  
perzistentní kašel, pískání, opakující se závažné pneumonie (*Pseudomonas aerug.*)  
Soudkovitý hrudník, paličkovité prsty
- **Gastrointestinální:**  
mekoniový ileus při narození,  
malabsorpční syndrom, steatorhea
- **Muži jsou často infertilní (98%)**
- **Často jaterní onemocnění (biliární cirhóza) nebo DM**

## Cystická fibróza – dg. a léčba

- **Potní test**
- **Genotypizace mutací v CFTR genu (více než 800 variant)**
- **Léčba:**
  - fyzikální terapie
  - bronchodilatační léčba
  - antibiotika
  - pankreatické enzymy, vitaminy

## Obecné důsledky bronchiální obstrukce

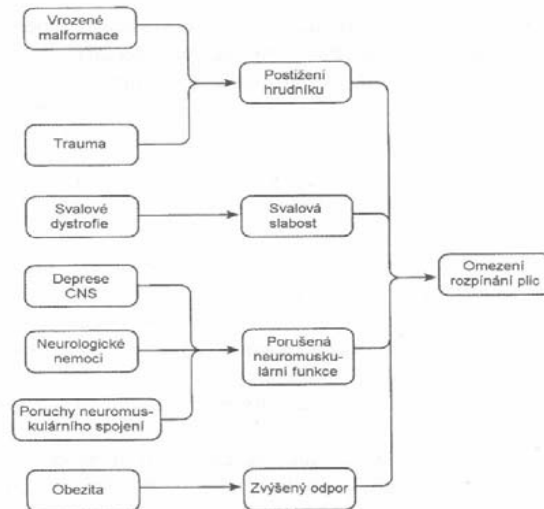
- **ztížený výdech**
- **↓ dynamických ventilačních parametrů**
  - potřeba více času k vydechnutí VC,  $\downarrow V'_A$
- **hyperinflace plic**
  - $\uparrow$  residuální objemy (FRC, RV, TLC)
- **ventilačně perfuzní nerovnováha,  $\uparrow V_D$ ,  $\downarrow V'_A$**
- **zánik interalveolárních sept**
  - porucha difúze pro kyslík
- **hypoxemie, hyperkapnie, respirační acidóza**

## Restrikční nemoci

**omezeno rozpínání plic:**

- **z vnějších příčin** (resekce, onemocnění pleury, hrudní stěny, neuromuskulárního aparátu, extrémní obezita.....)
- **změnou plicního parenchymu** (zánět, nádor, intersticiální nemoci plic - zpravidla kombinováno s poruchou difuze)

## Restrikční nemoci z vnějších příčin



## Nemoci pleury

### Pneumotorax

= vzduch v pleurálním prostoru (z plic nebo skrz hrudní stěnu) => kolaps plic

- **spontánní** - prasknutí malé bubliny na povrchu plic v blízkosti apexu
- **tenzní (ventilový)** - komunikace mezi plicí a pleurálním prostorem - jednostranná záklopka – vzduch vniká do pleurálního prostoru, ale nemůže zpět => vyžaduje urgentní lékařskou pomoc
- pneumotorax komplikující plicní nemoci (cysty)

### Pleurální výpotek

= tekutina uvnitř pleurálního prostoru – důsledek lokálního nebo systémového onemocnění

- na základě koncentrace bílkovin a LD se dělí:
  - **transsudát** – např. u chron. srdeční selhání (↑ hydrostatický tlak v kapilárách)  
– hypoalbuminémie (jaterní cirhóza) (↓ onkotický tlak)
  - **exsudát** – ↑ bílkoviny např. zánět, nádor

### Ostatní vnější příčiny restrikčních nemocí

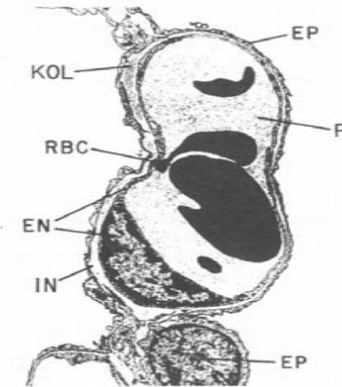
- skolióza – vychýlení páteře do boku
- kyfóza – vychýlení páteře dozadu
- neuromuskulární nemoci (myastenia gravis, poliomyelitida)
- extrémní obezita
- resekce plic (nádor)

## Změna plicního parenchymu

### Intersticiální nemoci plic

- tkáň mezi výstelkou alveolu a endotelem plicních kapilár => zmnožení vaziva => zesílení interalveolárních sept => porucha difuze pro kyslík
- klesá propustnost pro kyslík a zvyšuje se rozdíl parc. tlaku v alveolech  $PAO_2$  a v plicních kapilárách  $\downarrow PaO_2$
- snižuje se poddajnost (compliance) plic

## Elektronově mikroskopický obraz části alveolární stěny



- EP - epitel
- KOL - kolagen
- PL - plazma
- RBC - erytrocyt
- EN - endoteliální buňka
- IN - intersticiem

## Patogeneze intersticiálních nemocí plic

- ukládání fibrinu podél alveolárních stěn => v alveolech se vytvoří tzv. hyalinní membrána
- zánětlivá fáze s infiltrací neutrofilů a později makrofágy a lymfocyty => reparační procesy a fibróza
- proliferace alveolárních buněk, organizace fibrinózního exsudátu, ukládání kolagenu => reparace nebo fibróza

## Důsledky intersticiálních nemocí plic (fibróza)

- hypoxémie ( $\downarrow PaO_2$ ) zejména námahová již v počátečních stádiích s hyperventilací s tendencí k respirační alkalóze ( $\downarrow PaCO_2$ )
- později klidová hypoxémie ( $\downarrow PaO_2$ ) a hypoventilace (snížená poddajnost plic => malé dechové objemy)
- plicní hypertenze (vysoký tlak v malém oběh) => cor pulmonale

## Nozologické jednotky

### Idiopatická plicní fibróza

- neznáme příčinu (imunitní reakce?)

### Sarkoidóza

- typická granulomatózní tkáň v různých orgánech, etiologie imunitní?

### Profesionální intersticiální nemoci

- expozice dráždivým látkám po dlouhá časová období (prach, plyn, léky, infekce)

## Profesionální intersticiální nemoci

### NEMOC

Asbestóza  
Aspergilóza  
Berylióza  
Plíce chovatelů ptáků  
Pneumokonióza uhlokopů  
Farmářská plíce  
Silikóza  
Svářečská plíce

### ČINTEL

Asbest  
Spóry plísní rodu *Aspergillus*  
Sloučeniny berylia  
Ptačí antigeny  
Uhelný prach (sloučeniny Si)  
Plísně ze sena a obilí  
Sloučeniny křemíku  
Oxidy železa a jiné látky

## Klinické projevy

### Subjektivní

- Dyspnoe
- Kašel

### Objektivní

- Tachypnoe
- Chřípky
- Cyanóza
- Cor pulmonale

### Laboratorní data

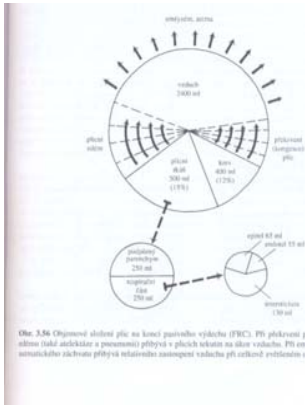
- Zvýšený  $P(A-a)O_2$
- Normální nebo nízký  $PaCO_2$
- EKG- cor pulmonale
- Spirometrie - restriční typ ( $\downarrow VC$ , normál FEV1/FVC)
- Snížená difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý

## Terapie

- závisí na etiologii, pokud je známa
- zastavit expozici škodlivým vdechovaným činitelům
- proti infekci antibiotika
- u nejasné etiologie (sarkoidóza, idiop. plicní fibróza) kortikosteroidy
- podávání kyslíku



## Plicní edém



### Nahromadění tekutiny v plicích

- 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) - při infarkt myokardu, stenóza dvojčipé chlopně

## Dvě stádia plicního edému

### Intersticiální edém

- tekutina pouze v intersticiu
- zvýšený tok lymfy a rozšířená lymfat. cest
- plicní funkce postiženy jen málo => rtg?

### Alveolární edém

- tekutina prosakuje i do alveolů => postižení ventilace, dyspnoe (hypoxémie)
- vykašlávání zpěněného sputa

## Funkční důsledky plicního edému

- Zvětšení vzdálenosti mezi alveol. vzduchem a krví a zmenšení difúzní plochy snižší množství kyslíku, které difunduje za čas. jednotku
- Vyplnění alveolů tekutinou se zachovalým průtokem krve v bezprostředním okolí zaplavených alveolů způsobí vznik pravo-levého plicního zkratu
- Zvýšení obsahu tekutiny v plicích a event. poškození alveolů provázené snížením surfaktantu snižují poddajnost plicní tkáně – zvýší se dechová práce