

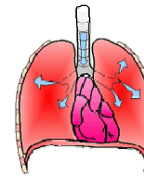
Patofyziologie respiračního systému

Poruchy ventilace a perfúze plic
Obstrukční a restriční plicní
nemoci



1

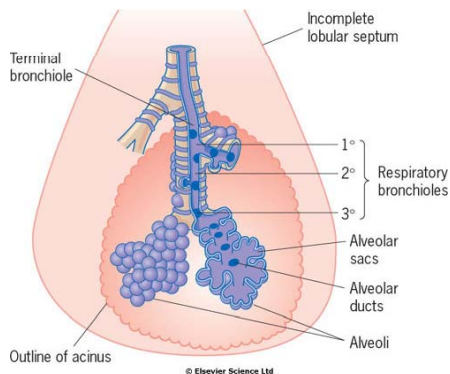
Respirační aparát



- zajišťuje neustálou výměnu O_2 a CO_2 mezi okolním vzduchem a krví na požadovaných hodnotách **parciálních tlaků** obou plynů v krvi
- **mechanika** dýchání
 - ventilace je kombinace aktivního nádechu (kontrakce bránice + podtlak v pohrudniční dutině) a pasivního výdechu (relaxace bránice + elastická smršťivost plic)
- **odpory** dých. cest
 - statické = dán poddajností plic a hrudní stěny
 - dynamické = pouze při proudění vzduchu, dán průsvitem dých cest.
- pro výměnu plynů musejí mít plíce **dostatečný 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 mechanismů
- stěny alveolů musejí klást minimální odpor difúzi plynů

2

Resp. systém – funkční části

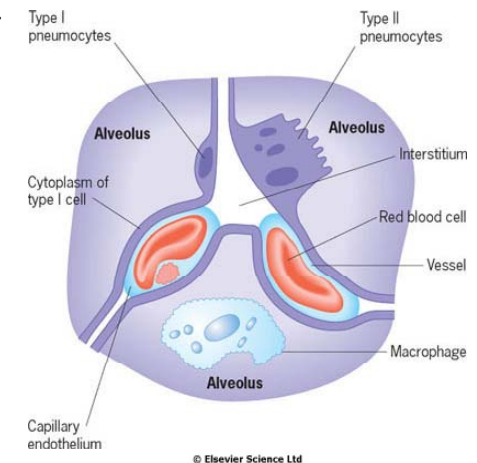


- anatomický mrtvý prostor
 - trachea, bronchy a bronchioly
 - neprobíhá výměna plynů, pouze proudění vzduchu
- respirační pásmo
 - respirační bronchioly, alveolární váčky a alveoly
 - **výměna plynů**

3

Alveoly

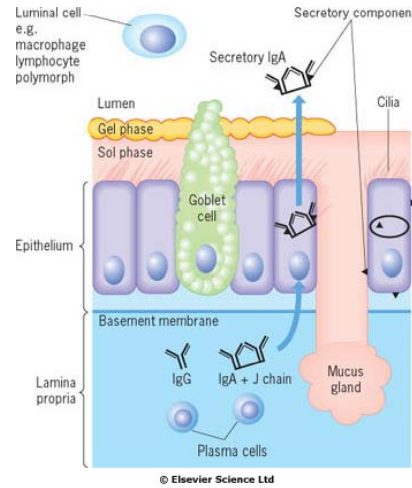
- 300 miliónů v každé plíci (celkový povrch 40-80m²)
 - pneumocyty I. typu
 - extrémně ztenčená cytoplazma, takže představují jen velmi tenkou bariéru pro výměnu plynů, jsou odvezeny z pneumocytů II. typu
 - pneumocyty II. typu
 - jsou o něco početnější, ale pokrývají menší část epitelální výstelky (zdrojem surfaktantu)
 - redukuje povrchové napětí a brání kolapsu alveolu
 - alveolární makrofágy



4

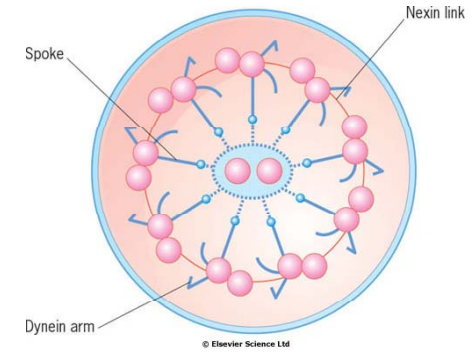
Obranné mechanismy resp. traktu

- (A) fyzikální
 - zvlhčování,
 - řasinkový epitel a sekret
 - odstraňování částic
 - 90% větších částic odstraněno již v nosní dutině, včetně pylových zrn >20 μm, 5-10 μm zachyceny v bronších, menší než 1 μm není možno odstranit
 - kašel a kýchní
- (B) humorální mechanismy - nespecifické solubilní faktory
 - α1-antitrypsin (α-antiproteáza) inhibuje chymotrypsin a trypsin a neutralizuje proteázy a elastázy
 - surfaktantový protein A (SPA) je jeden ze čtyřech surfaktantových proteinů, který opsonizuje bakterie a podporuje tak jejich fagocytózu
- (C) celulární obranné mechanismy
 - plicní alveolární makrofágy
 - fagocytují a jsou následně odstraněny mukociliárním eskalátorem, lymfatickými a krevními cestami
 - především vycitávají a fagocytují, nejsou ideální pro prezentaci antigenů
 - dendritické buňky
 - vytvářejí v dýchacích cestách síť a jsou zřejmě klíčovými buňkami pro prezentaci antigenů
 - 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



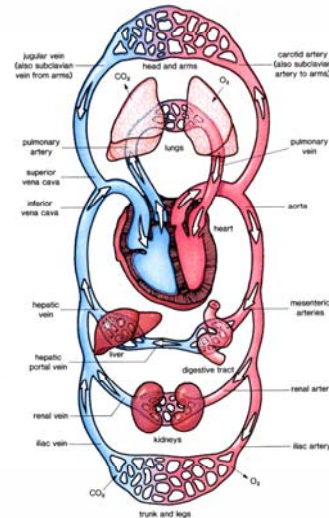
Řasinkový epitel

- velmi důležitý obranný mechanismus
- každá buňka obsahuje cca 200 řasinek, které se pohybují cca 1000x/min v organizovaných vlnách kontrakce
- každá řasinka se skládá z 9 periferních částí a 2 vnitřních longitudinálních fibril, rozmístěných v cytoplasmatické matrix (propojení nexinem)
- dyneinová raménka skládající se z ATPázového proteinu jsou směrem k sousedním pářům
 - ohýbání řasinky je umožněno klouzavým pohybem mezi sousedními fibrilami, poháněným ATP-dependentní 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 hrtanu rychlostí 1.5cm/min („mukociliární eskalátor“)

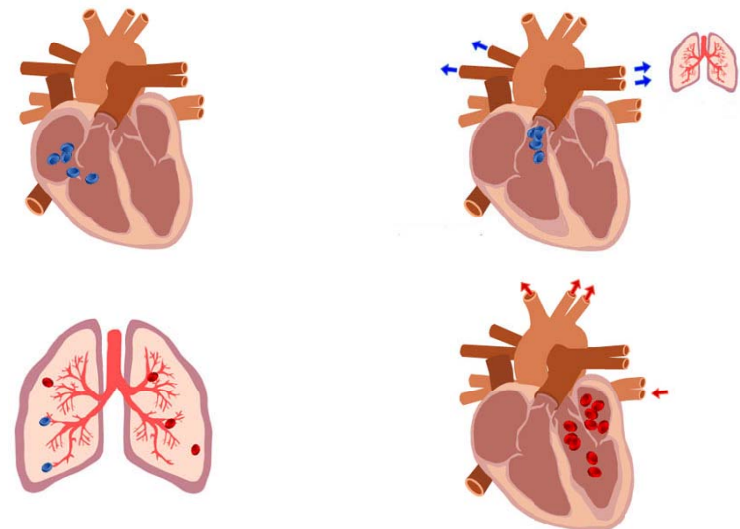


Cévní zásobení plic

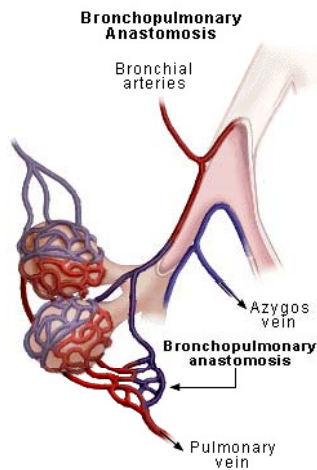
- plice jsou jediným orgánem, kterým projde veškerá krev vypuzovaná srdcem!!!
- funkční a nutriční oběh
 - funkční - větve a. pulmonalis
 - arterie se dělí a postupují podél bronchů, arterioly doprovázející respirační bronchioly mají tenkou stěnu a obsahují slabou vrstvu svaloviny
 - venuly odvádějí krev z laterálních částí lobulů, zahybají centrálně do interlobulárních a intersegmentálních sept, případně se spojují, a tvoří 4 hlavní plicní větve
 - nutriční - bronchiální arterie
 - větve z descendentní aorty, zásobují tkáň až k respiračním bronchiolům
 - bronchiální větve ústí do pulmonálních vén, čímž vytvářejí tzv. fyziologický zkrat u zdravých jedinců
- lymfatické cesty leží v intersticiálním prostoru mezi alveolárními buňkami a kapilárním endotelem plicních arteriál
 - tracheobronchiální lymfatické uzliny jsou umístěny v 5 hlavních skupinách:
 - paratracheální
 - horní tracheobronchiální
 - subcarinální
 - bronchopulmonální
 - pulmonální



Funkční oběh - oxygenace krve



Nutriční oběh – fyziol. plicní “zkrat”



9

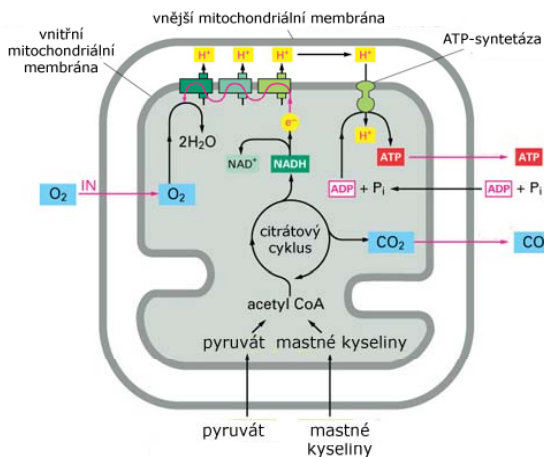
Kyslík v organismu

- organismus potřebuje kyslík:
 - cca 250ml/min → 350l/den v klidu
 - při zátěži mnohem více
 - zároveň kontinuální produkce CO₂
- v těle neexistují větší zásoby kyslíku
 - ↳ stačí cca na 5min
 - dýchání a dodávka kyslíku tkáním je proto nepřetržitý děj
 - jeho úplné přerušení znamená
 - ohrožení života (<5min)
 - ↳ reverzibilní ztráta zraku za cca 7s, bezvědomí za cca 10s
 - klinickou smrt (~5-7min), event. smrt mozku
 - smrt organismu (>10min)
- patologické situace spojené s chyběním kyslíku
 - hypoxie = nedostatek kyslíku v organismu nebo jeho části
 - anoxie = úplný nedostatek kyslíku
 - hypoxemie = snížený obsah kyslíku v arteriální krvi
 - asfyxie = nedostatek kyslíku společně s hromaděním oxidu uhličitého (při dušení)



10

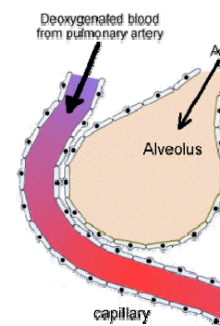
Význam kyslíku v organismu



- 85-90% využito v aerobním metabolismu při výrobě **ATP** na
 - udržení iontových gradientů
 - svalová kontrakce
 - syntézy
- pro zbytek procesů je pokles pO₂ méně kritický
 - hydroxylace steroidů
 - detoxikace (hydroxylace) cizorodých látek v játrech
 - syntéza oxidu dusnatého (→ vazodilatace)
 - degradace hemu hemoxygenázou

11

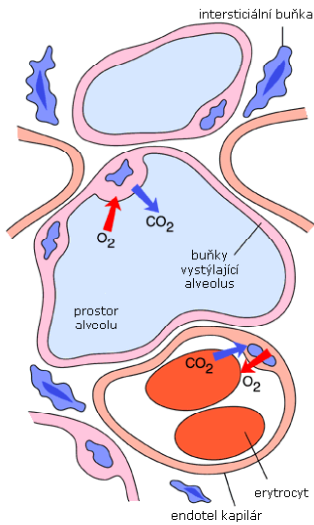
Výměna plynů v plicích



- je možná díky tomu, že parciální tlaky O₂ a CO₂ v krvi a vdechovaném vzduchu nejsou stejné a existují tedy **koncentrační gradienty**
 - parciální tlak = tlak, který by plyn měl pokud by byl ve směsi sám
- (1) vdechovaný (atmosferický) vzduch
 - 21% O₂, 0,04% CO₂, 78% N₂, vodní páry 0,6% a zbytek tvoří další plyny (argón, helium, ..)
 - atmosferický tlak je 760 mmHg (101 kPa), parc. tlak O₂ (PO₂) je tedy 0,21 x 760 = **160 mmHg**
 - analogicky PCO₂ = **0,3mmHg**
- (2) alveolární vzduch (směs vdechovaného a vydechovaného vzduchu)
 - PAO₂ = **100mmHg (13,3kPa)**, PACO₂ = **40 mmHg (5,3kPa)**
 - parc. tlak O₂ v alveolu je o něco nižší než v atmosféře kvůli většímu zastoupení CO₂ v alveolu (vydechovaný vzduch)
- (3) arteriální krev
 - PaO₂ = **90mmHg (12kPa)**, PaCO₂ = **45 mmHg**
 - difuze kyslíku není 100% a navíc existuje fyziologický skrat
- (4) venózní krev
 - PvO₂ = **30 - 50mmHg**

12

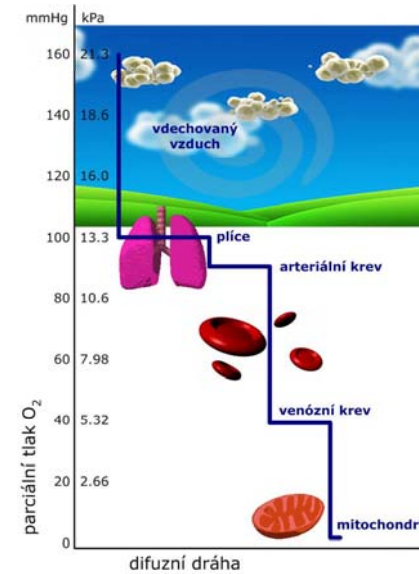
Výměna plynů v plicích



- alveolo-kapilární výměna plynů probíhá z alv. prostoru do krve **prostou difuzí** přes stěnu alveolu, plicní intersticiem a stěnu kapilár
- krví (ve vazbě na Hb a fyzikálně rozpuštěný) je kyslík dodáván do všech částí těla, kde difunduje do tkání
- rozhodující je množství v mitochondriích
 - pro dostatečnou produkci ATP je nutné pO_2 v tkáních $>0.13kPa$ (1mmHg) = kritická tenze kyslíku
- parciální tlaky kr. plynů (O_2 a CO_2) jsou udržovány ve stabilním rozmezí zejm. regulací intenzity ventilace

13

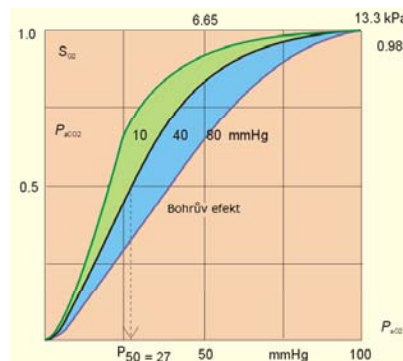
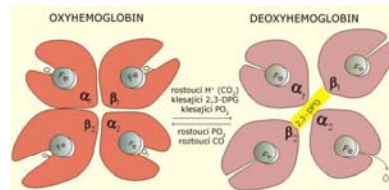
„Kyslíková kaskáda“



- pO_2 postupně klesá mezi vdechovaným vzduchem a tkáněmi
 - kompetice s CO_2 v alveolu
 - ne 100% difuze
 - fyzilogický pravolevý zkrat
 - míchání okysličené a neokysličené krve
 - fyzilogicky malá část Hb jako Met-Hb a COHb
 - postupně spotřebovávání

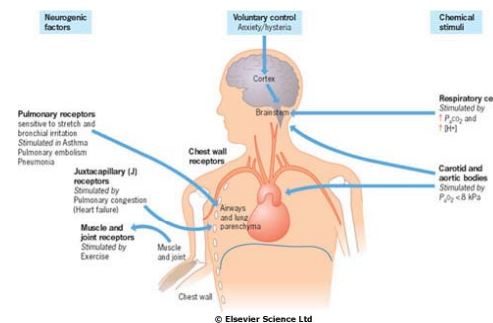
Transport kyslíku

- hemoglobin (Hb)
 - 1 molekula HbA
 - 4 globinové řetězce (2 α a 2 β)
 - 4 hemy (+Fe) – 6 vazebných míst (4 na hem, 1 na globin, 1 pro O_2 nebo CO)
 - normální koncentrace Hb 140 – 160g/l
 - vazebná kapacita pro kyslík: 1g Hb váže 1.34ml O_2
 - satrace Hb
 - procento Hb ve formě oxyhemoglobinu (normálně 97 – 99% pro arteriální krev, cca 75% pro venózní)
 - disociační křivka kyslíku (vztah mezi pO_2 a saturací Hb)
 - sigmoideální kvůli efektu samotného O_2 na afinitu Hb pro O_2
 - afinita dále ovlivněna pH (pCO_2 a H^+), teplotou, koncentrací 2,3-DPG (meziprodukt anaerobní glykolýzy)



15

Řízení dýchání



- ventilace je řízena kombinací neurogenických a chemických faktorů
 - nejsilnějším stimulujícím faktorem pro ventilaci je nárůst $PaCO_2$, který zvyšuje $[H^+]$ v cerebrospinálním moku (**centrální chemoreceptory**)
 - senzitivita na tuto stimulaci může být oslabena u některých plicních nemocí
 - při nárůstu $[H^+]$ u metabolických acidóz se zvýší ventilace a poklesne $PaCO_2$ jako kompenzační mechanismus (tzv. hluboké Kussmaulovo dýchání)
 - hypoxemie (**periferní chemoreceptory**) je řídicím stimulem až při výrazném poklesu PaO_2

16

Parametry rozhodující o dostatečném zásobení kyslíkem

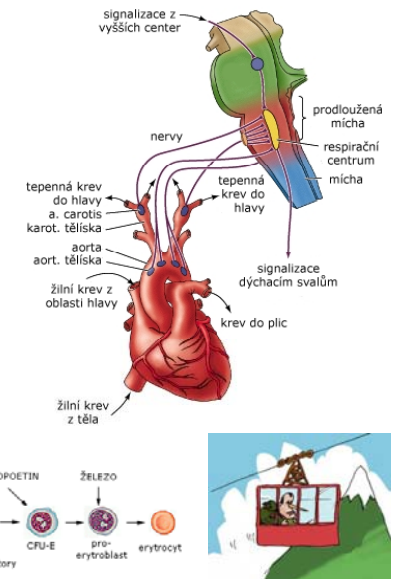
- funkce plic
 - ventilace
 - difuze
 - perfuze
- funkce srdce a oběhového systému
 - srdeční výdej
 - průchodnost cév
 - mikrovaskulatura (konstrikce/dilatace)
- složení krve
 - množství erytrocytů
 - koncentrace a typ hemoglobinu



17

Regulace dodávky kyslíku

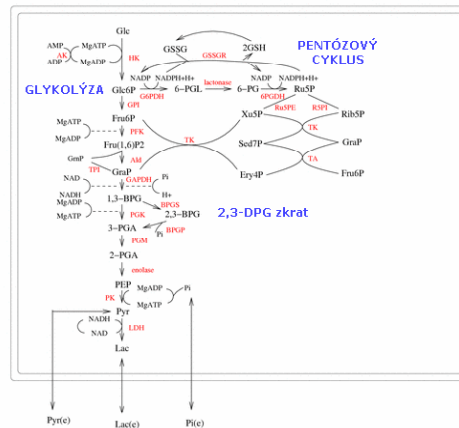
- (1) **respirační centrum** (prodloužená mícha) - intenzita dýchání je regulována:
 - centrálními chemoreceptory v prodloužené míše citlivými na $\uparrow pCO_2$ (t.j. **hyperkapnií**) resp. $\uparrow H^+$
 - periferními chemoreceptory - glomus caroticum a aortální tělíska - citlivými na $\downarrow PO_2$ (t.j. **hypoxií**)
 - pokles O_2 uzavírá K^+ kanály \rightarrow depolarizace $\rightarrow \uparrow$ intracelulární Ca^{++} \rightarrow excitace \rightarrow resp. centrum
 - ale v případě, že hypoxie není provázena hyperkapnií, je aktivace resp. centra až při $PaO_2 < 7.3$ kPa (55 mmHg)
- (2) **dřeň ledviny**
 - produkce erythropoetinu (EPO) peritubulárními bb. dřeně ledviny při poklesu pO_2 \rightarrow aktivace hematopoézy
 - při chron. závažných onemocněních ledvin je produkce EPO snížena a pac. trpí anemií (něco málo EPO je tvořeno rovněž v játrech)



18

Regulace dodávky kyslíku

- (3) erytrocyty
 - regulace intenzity metabolismu
 - tvorba 2,3-DPG v anaerobní glykolýze \rightarrow posun disociační křivky Hb
 - ovšem za cenu nevytvoření 2 ATP, pokud trvá hypoxie dlouho, posun zpět
 - lokální regulace - např. sval
 - myoglobin je jistou zásobárnou O_2 , uvolňuje jej pohotověji



19

Hypoxie

- = nedostatek O_2 v organizmu ($\downarrow PaO_2 (< 10 kPa / 75 mmHg)$)
- typy:
 - (1) hypoxická hypoxie - \downarrow arteriální PO_2 - vede k **centrální cyanóze**
 - nizký parc. tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu (vyšší nadmořská výška)
 - hypoventilace při poruše dechového centra
 - např. intoxikace opiáty, kontuze mozku, obrna resp. svalů, ...
 - plicní nemoci
 - zejm. poruchy krevního zásobení plic, poruchy difuze, ventilačně-perfuzní nepoměr, zkraty
 - srdeční vady s pravo-levým zkratem
 - nitrosrdeční komunikace mezi pravostrannými a levostrannými oddíly (např. defekty septa, Falotova tetralogie, ...)
 - (2) anemická hypoxie - normální arteriální PO_2
 - nedostatek hemoglobinu
 - anemie, hematologické nádory (leukemie)
 - hemoglobin s nižší schopností vázat kyslík
 - carboxyhemoglobin (COHb) ("třešňové" zabarvení sliznic)
 - otrava CO - má vyšší afinitu k Hb, možno odstranit jen vysokým pO_2 (hyperbarická oxygenoterapie)
 - methemoglobinemie (vede k **cyanóze**) - $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ (MetHb) - neváže kyslík!
 - normálně přítomno je malé množství (důsledek oxidace volnými kyslíkovými radikály) - redukce pomocí NADH-dependentní methemoglobinreduktázy
 - (1) získaná (např. některé léky nebo chemikálie)
 - (2) vrozená (dědičná) - deficit Met-Hb reduktázy
 - (3) abnormální hemoglobin HbM
 - (3) cirkulační hypoxie = normální arteriální PO_2 - vede k **periferní cyanóze**
 - pokles srdečního výdeje (např. srdeční selhání, kardiogenní šok)
 - pokles systémového tlaku (hypovolemický nebo distribuční šok)
 - lokální ischemie tkáně (např. myokard, mozek)
 - porucha mikrocirkulace, edém (např. zánět, trombóza)
 - (4) histiotoxická hypoxie - normální arteriální PO_2 , \uparrow venózní PO_2
 - mitochondrie nemohou využít kyslík
 - otrava kyanidy, kobaltem

20

Cyanosis = tmavěmodrý (ř.)

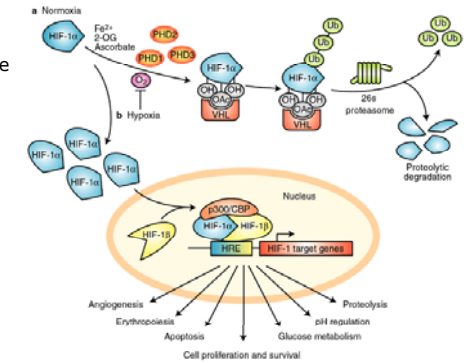
- při vzestupu konc. deoxyhemoglobinu >50g/l
 - promodráání kůže, sliznic, nehtových lůžek, rtů
- příčiny
 - pokles saturace Hb (hypoxická hypoxie)
 - zvýšená extrakce kyslíku při zpomalení toku (cirkulační hypoxie)
 - zvýšené množství erytrocytů (polycytémie) při stejném pO_2 je více deoxyhemoglobinu
- anemie i při poklesu nevede k cyanóze
 - konc. celk. Hb je nízká a těžko se tedy dosáhne konc. deoxy-Hb >50g/l



21

Reakce buněk na hypoxii

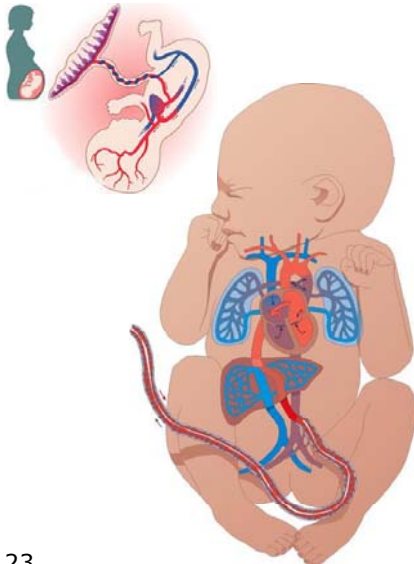
- "kyslíkový senzor" buněk
 - při $pO_2 < 40$ mmHg (5%)
 - ↑ **transkripční faktor HIF-1 (hypoxia-inducible factor)**
 - konstitutivní exprese HIF-1 β podjednotky, ale indukovaná exprese HIF-1 α podjednotky
 - po heterodimerizaci se HIF-1 váže na HREs (hypoxia-response elements) cílových genů
 - exprese genů pro
 - enzymy zvyšující intenzitu glykolyzy a produkce ATP anaeróbní cestou
 - angiogenní faktory (např. VEGF, angiopoetin-2) – zvýšení vaskularizace tkání
 - erythropoetin – zvýšení počtu erytrocytů
 - pro-apoptotické geny
- pokud hypoxie trvá a je kritická vede k zániku buněk
 - nekrózou
 - apoptózou



HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

22

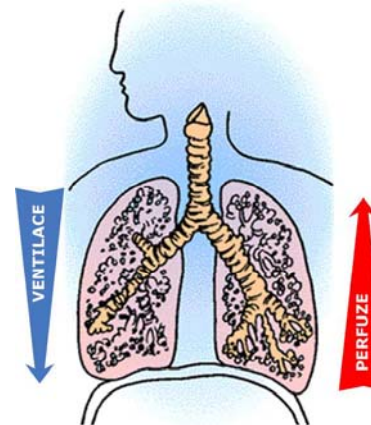
Zásobení plodu kyslíkem



- fetální hemoglobin
 - HbF (2 α a 2 γ řetězce) - váže O_2 silněji
- fetální oběh
 - krev z placenty pupečnickovými (umbilikálními) cévami do dolní duté žíly
 - cca 50% obchází játra (cestou ductus venosus, který se napojuje až za játry), takže se okysličená krev šetří zejm. pro mozek
 - 2/3 okysličené krve z pravé předsině jdou otvorem (foramen ovale) rovnou do levé předsině
 - pak přes levou komoru do vzestupné aorty a do mozkové cirkulace
 - 1/3 do pr. komory
 - jen málo krve přes plicní řečiště (vysoký odpor)
 - většina přes spojku (ductus arteriosus) do aorty
- změny při porodu
 - přerušeni toku v pupečniku, uzavření d. venosus
 - rozpětí plicních cév vede k uzávěru d. arteriosus
 - uzávěr foramen ovale

23

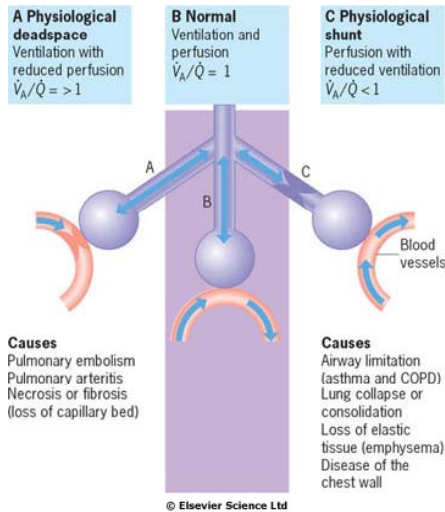
Ventilace a perfúze plic



- vztah mezi ventilací a perfúzí plic je variabilní
 - omezeně i u zdravých lidí
 - ventilace alveolů s redukovanou perfúzí (tzv. **fyzilogický mrtvý prostor**)
 - perfúze alveolů s redukovanou ventilací (**fyzilogický zkrat**)
 - existuje **vazokonstrikční reflex**
 - cévy okolo méně ventilované části plíce se kontrahují
 - ventilačně-perfuzní (V_A/Q) nepoměr se významně zvyšuje u některých plicních nemocí

24

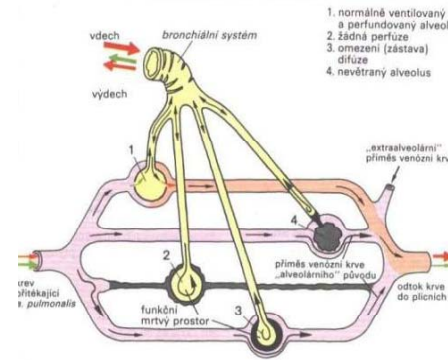
Vztah ventilace - perfúze



25

- nemoci vedoucí k $\uparrow V_A/Q$ nepoměru (tj. \uparrow mrtvého prostoru)
 - plicní embolie
- nemoci vedoucí k $\downarrow V_A/Q$ poměru (tj. \uparrow plicního zkratu)
 - obstrukční choroby
 - např. astma, CHOPN
 - kolaps plíce
 - emfyzém

Nemoci plic (respirace)

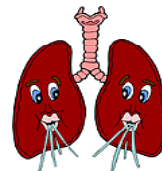


26

- (1) poruchy ventilace
 - lokální nebo celk. hypoventilace ($\downarrow V_A/Q$)
 - zástava nebo omezení dýchání (intoxikace, obrna resp. svalů, úraz hlavy)
 - obstrukce dých. cest (astma, bronchitida, CHOPN)
- (2) poruchy difúze
 - ztlustění alveolokapilární membrány
 - plic. fibróza
 - pneumokoniózy (silikóza, azbestóza)
 - bronchopneumonie
- (3) poruchy perfúze
 - \uparrow plicní zkrat
 - plicní embolie
 - hypotenze
- tíže nemocí se hodnotí podle jejich efektu na výměnu plynů
- mohou vést k **respirační insuficienci** = hypoxemii
 - 1. parciální - hypoxemie
 - 2. globální - hypoxemie + hyperkapnie

Hyperkapnie

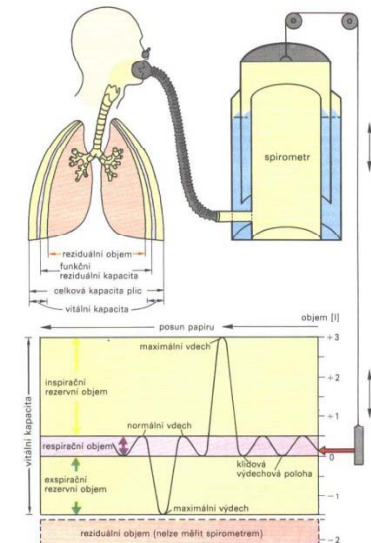
- hyperkapnie se vyvine jedině tehdy, pokud respirační centrum na základě zvýšeného PaCO_2 již nemůže účinně zvýšit ventilaci !!!
 - vyčerpání
 - zvýš. dechová práce
 - produkce CO_2 dýchacími svaly
 - omezení přílišné ventilace ochrannými reflexy
 - brání přílišnému roztažení plíce
 - adaptace na hyperkapnii



27

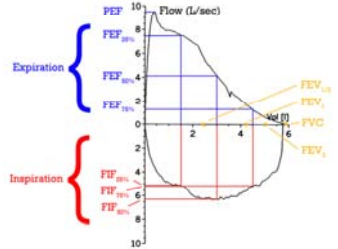
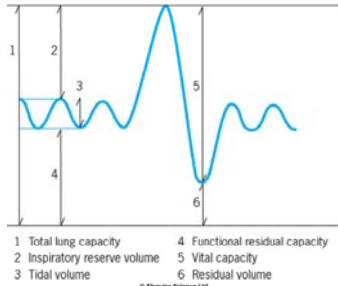
Poruchy mechaniky dýchání

- v důsledku patologických změn statických a dynamických odporů a tím dechové práce
- projeví se na změně plicních objemů a rychlosti jejich změn (tj. průtok za čas)
- vyšetřuje se spirometrií ("měření dechu")



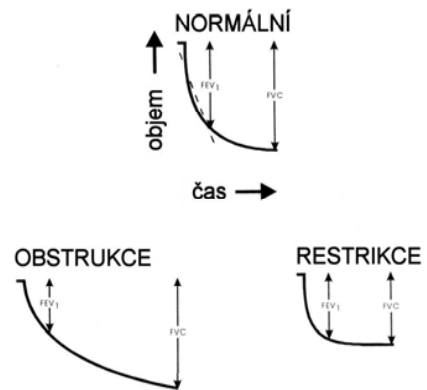
28

Spirometrické veličiny



- Statické = na čase nezávislé
 - TLC – celková plicní kapacita (okolo 6l)
 - RV – reziduální objem (nelze měřit spirometrem!)
 - ERV – expirační rezervní objem (cca 1,5l)
 - IRV – inspirační rezervní objem (cca 2,5l)
 - FRC – funkční reziduální kapacita ERV+RV
 - VC – vitální kapacita TLC-RV (TV+IRV+ERV)
 - TV (dechový objem) - cca 0,5l
- Dynamické = na čase závislé
 - FVC - usilovná vitální kapacita („co nejvíce a co nejrychleji“)
 - FEV1 - expirační sekundová kapacita
 - FEV1/FVC - poměr sekundové kapacity k FVC
 - FEF25-75% - průměrná rychlost toku ve střední polovině FVC
 - PEF - maximální výdechová rychlost
 - Vmax 50%, Vmax 25% - maximální tok po vydechnutí 50% resp. 75% vitální kapacity

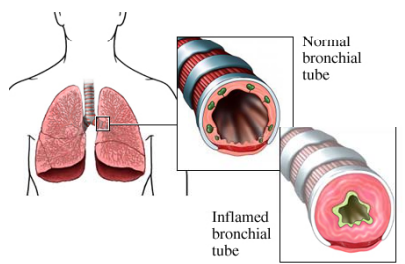
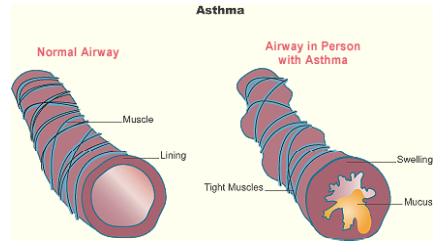
Nemoci podle změn dechových objemů/čas



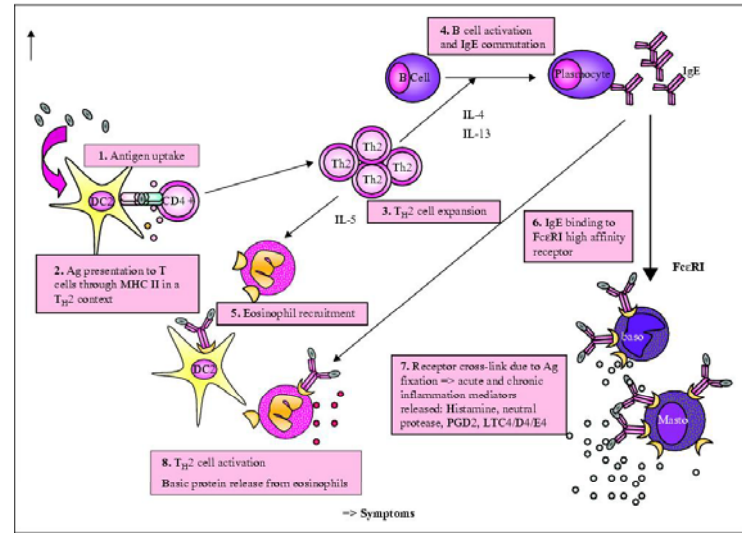
- normální poměr FEV1/FVC ~ 80%
- obstrukce
 - snížení expirační rychlosti při zachovalé vitální kapacitě
 - FEV1/FVC < 80%
- restrikce
 - snížení vitální kapacity při zachovalé nebo dokonce zvýšené výdechové rychlosti
 - FEV1/FVC ≥ 80%

Obstrukční nemoci

- bronchiální astma
 - alergické – reakce přecitlivělosti I. typu
 - nealergické
- chron. bronchitida
- emfyzém
- chron. obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
 - důsledky
 - ventilační porucha
 - plicní hypertenze

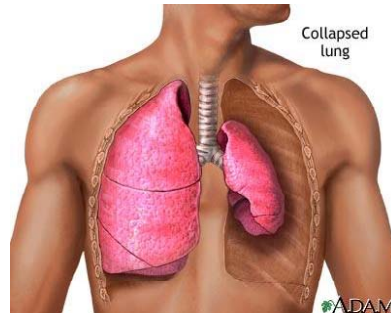


Patogeneze alerg. astmatu



Restrikční nemoci

- idiopatická plicní fibróza
- sarkoidóza
- profesionální intersticiální nemoci
- nemoci pleury
- pneumotorax
- skolióza
- neuromuskulární nemoci



33



34