

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

**Histopatologické změny v plicní tkáni**  
Bakalářská práce

2022

Lucie Greplová

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

**Histopathological changes in lung tissue**  
Bachelor thesis

2022

Lucie Greplová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lucie Greplová**  
Osobní číslo: **C18218**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Histopatologické změny v plicní tkáni**  
Téma práce anglicky: **Histopathological Changes in Lung Tissue**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1) Zpracujte literární rešerši zaměřenou na téma histopatologických změn v plicní tkáni. Ve svém textu se nejprve zaměřte na podrobný popis histologické struktury plic s uvedením přehledu a funkce zde se nacházejících typů buněk. Dále pak popište obecné histopatologické změny, ke kterým v plicích může z různých příčin docházet včetně principu jejich vzniku. V rámci poslední části své kompilace u vybraných onemocnění plicní tkáně (tj. Covid-19, aspergilóza, apod.) popište specifické histopatologické změny, ke kterým zde dochází.

2) Ke zpracování kompilace využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *ScienceDirect*, *HighWire*, *NCBI Pubmed*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Petr Baláž**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Histopatologické změny v plicní tkáni jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. června 2022

Lucie Greplová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování MUDr. Petrovi Balážovi za ochotu, trpělivost, poskytnutí literatury a za odborné vedení mé bakalářské práce. Poděkování též patří doc. RNDr Tomáši Roušarovi, Ph.D. za vstřícnost a cenné rady, které mi pomohly tuto práci zkompletovat. Na závěr bych chtěla poděkovat svým přátelům a příteli za podporu po celou dobu studia.

## **ANOTACE**

Tématem bakalářské práce je popis histopatologických změn v plicní tkáni po působení infekčních agens, jako jsou viry, bakterie a plísně. Dále se práce věnuje změnám po působení neinfekčních částic, kterými jsou například silikátová vlákna tedy azbest. Záněty dolních cest dýchacích způsobené těmito částicemi patří celosvětově mezi jedny z hlavních příčin úmrtí.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

dýchací systém, plíce, zánět, pneumonie, covid-19, tuberkulóza, aspergilóza, azbestóza

## **TITLE**

Histopathological changes in lung tissue

## **ANNOTATION**

The topic of bachelor thesis is a description of histopathological changes in lung tissue after exposure to infectious agents such as viruses, bacteria and fungi. Furthermore, the work deals with changes after the action of non-infectious particles, such as asbestos fibers. Inflammation of the lower respiratory tract caused by these particles is one of the leading causes of death worldwide.

## **KEY WORDS**

respiratory system, lungs, inflammation, pneumonia, covid-19, tuberculosis, aspergillosis, asbestosis

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>12</b>
<b>1. RESPIRAČNÍ SOUSTAVA</b> .....	<b>13</b>
1.1 Obecná stavba stěny dýchací trubice .....	13
1.2 Stavba dolních cest dýchacích .....	14
1.3 Anatomická stavba plic.....	14
1.4 Histologická stavba plic.....	15
<b>2. ZÁNĚT</b> .....	<b>18</b>
2.1 Příčiny zánětu .....	18
2.2 Makroskopické projevy zánětu.....	19
2.3 Mikroskopické projevy zánětu.....	19
2.4 Akutní zánět.....	19
2.4.1 Složky a morfologie aktivního zánětu .....	20
2.4.2 Vývoj akutního zánětu a přechod v chronický .....	22
2.5 Chronický zánět.....	22
2.5.1 Složky a morfologie chronického zánětu.....	23
2.5.2 Granulomatózní zánět .....	23
<b>3. ZÁNĚTY PLIC</b> .....	<b>25</b>
3.1 Povrchové plicní záněty .....	25
3.2 Intersticiální plicní záněty.....	27
<b>4. COVID-19</b> .....	<b>28</b>
4.1 Koronaviry.....	28
4.2 Makroskopické změny v plicní tkáni způsobené SARS-CoV-2.....	29
4.2.1 Syndrom akutní respirační tísně .....	30
4.3 Mikroskopické změny plicní tkáně způsobené SARS-CoV-2.....	31
4.3.1 Difúzní alveolární poškození .....	31



<b>5. TUBERKULÓZA .....</b>	<b>33</b>
5.1 Formy tuberkulózy.....	33
5.2 Rod <i>Mycobacterium</i> .....	34
5.3 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	34
5.4 Makroskopické změny plicní tkáně způsobené <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	35
5.5 Mikroskopické změny plicní tkáně způsobené <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	35
5.5.1 Kavítace plic .....	37
5.5.2 Rasmussenovo aneuryzma.....	39
<b>6. ASPERGILÓZA .....</b>	<b>40</b>
6.1 Rod <i>Aspergillus</i> .....	40
6.2 Invazivní plicní aspergilóza .....	41
6.2.1 Makroskopický a mikroskopický obraz s invazivní plicní aspergilózou.....	42
6.3 Chronická plicní aspergilóza .....	44
6.3.1 Makroskopický a mikroskopický obraz plic s chronickou plicní aspergilózou....	44
6.4 Alergická bronchopulmonální aspergilóza .....	45
6.4.1 Makroskopický a mikroskopický obraz plic s alergickou bronchopulmonální aspergilózou .....	45
<b>7. AZBESTÓZA .....</b>	<b>47</b>
7.1 Azbest .....	47
7.2 Makroskopické a mikroskopické změny v plicní tkáni po expozici azbestu.....	47
7.3 Intersticiální plicní fibróza.....	48
<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>50</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>52</b>

## SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: Mikroskopický obraz fyziologické plicní tkáně.....	16
Obrázek 2: Mikroskopický obraz fyziologické plicní tkáně.....	17
Obrázek 3: Mikroskopický obraz fyziologické plicní tkáně.....	17
Obrázek 4: Struktura koronaviru .....	29
Obrázek 5: Pitevní nálezy na plicích zemřelého s covid-19.....	30
Obrázek 6: Mikroskopické nálezy na plicích u jednice s covid-19 .....	32
Obrázek 7: Histiocyty. ....	36
Obrázek 8: Langerhansovy buňky. ....	36
Obrázek 9: Makroskopický a mikroskopický obraz tuberkulózní dutiny.....	38
Obrázek 10: Makroskopické změny v plicích s invazivní aspergilózou .....	43
Obrázek 11: Mikroskopický obraz plic s invazivní aspergilózou.....	43
Obrázek 12: Makroskopický obraz plic s azbestózou. ....	49
Obrázek 13: Mikroskopický obraz plic s azbestózou. ....	49

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<b>ABPA</b>	alergická bronchopulmonální aspergilóza
<b>ARDS</b>	syndrom akutní respirační tísně
<b>covid-19</b>	koronavirové onemocnění roku 2019
<b>CT</b>	výpočetní tomografie
<b>DAD</b>	difúzní alveolární poškození
<b>FLC</b>	fúzovaná lobulární konsolidace
<b>HE</b>	barvení hematoxylinem a eozínem
<b>CHOPN</b>	chronická obstrukční plicní nemoc
<b>IIP</b>	idiopatická intersticiální pneumonie
<b>IPF</b>	idiopatická plicní fibróza
<b>IHC</b>	imunohistochemický průkaz
<b>IPA</b>	invazivní plicní aspergilóza
<b>MERS-CoV</b>	blízkovýchodní respirační syndrom způsobený
<b>MF</b>	makrofág
<b>MO</b>	mikroorganizmy
<b>MTB</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>PF</b>	plicní fibróza
<b>RTG</b>	vyšetření pomocí rentgenového záření
<b>SAIA</b>	subakutní invazivní aspergilóza
<b>SARS-CoV</b>	těžký akutní respirační syndrom způsobený koronavirem
<b>SARS-CoV-2</b>	nový koronavirus způsobující těžký akutní respirační syndrom
<b>TBC</b>	tuberkulóza

## ÚVOD

Ze všech smrtelných onemocnění jsou infekce dolních cest dýchacích celosvětově jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Dýchací cesty jsou vstupní bránou pro různé patogeny a částice. Plíce jsou tedy tímto vystaveny vůči vniknutí různých infekčních či neinfekčních agens, které následně mohou zapříčinit zánět. Při rozvinutí zánětlivého procesu v plicní tkáni se zřídka kdy tkáň vrátí do původního stavu.

Histopatologické vyšetření tkáně není nejběžnější technikou používanou při diagnostice infekcí dolních cest dýchacích, je však součástí konečné diagnózy například při pitvě. Účelem této práce je poukázat na možné změny v plicní tkáni, způsobené jak infekčně (tuberkulóza, covid-19, aspergilóza), tak cestou neinfekční (azbestóza).

# 1. RESPIRAČNÍ SOUSTAVA

Za respirační neboli dýchací soustavu u člověka je považován soubor orgánů, zabezpečující výměnu plynů, tedy kyslíku a oxidu uhličitého. Plíce (*pulmones*) jsou anatomicky i funkčně konstruovány tak, aby zajišťovaly dostatečný přísun vdechovaného kyslíku do všech plicních sklípků neboli alveolů (*alveoli pulmonis*), které tvoří obrovskou plochu pro výměnu plynů. Výměnu plynů mezi interním prostorem alveolů a krví, která proudí kapilárami na vnějším povrchu alveolů, zajišťují takzvané „dýchací odstavce plic“. Soustava se tímto způsobem podílí na acidobazické rovnováze uvnitř organismu. Anatomicky se soustava skládá z horních a dolních cest dýchacích. Dutina nosní (*cavitas nasi*) a hltan (*pharynx*) patří do horních cest dýchacích. Mezi dolní cesty dýchací spadá hrtan (*larynx*), průdušnice (*trachea*), průdušky (*bronchi*). Bronchy se dále zanořují do plic, ve kterých se rozvětvují na průdušinky (*bronchioli*) a alveoly, které se považují za základní anatomickou jednotku plic (Dylevský, 2009).

Respirační soustava u člověka je vystavována možné infekci a nebezpečí vdechnutí škodlivin cirkulujících ve vzduchu. Díky tomu existuje v těle přirozený mechanismus filtrace a čištění, který je schopen se jich zbavit prostřednictvím respiračního epitelu, lymfatických cest a alveolárních makrofágů (MF). Mimo jiné plíce jsou po srdci jediným orgánem, kterým během oběhu prochází všechna krev v těle. Proto mají kardiovaskulární onemocnění závažné důsledky na stav plic, a naopak onemocnění plic, narušující mikrocirkulaci, má vliv na kardiovaskulární systém (Mohan, 2010).

## 1.1 Obecná stavba stěny dýchací trubice

V dolních dýchacích cestách je vnitřní povrch tvořen takzvaným pseudostratifikovaným víceřadým cylindrickým epitelem s řasinkami. Funkce této struktury se nazývá mukociliární clearance a její úlohou je očišťovat stěnu od nečistot a zvlhčovat ji pomocí hlenu. Mukociliární clearance má význam u onemocnění plic, kdy u pacientů s primární ciliární dyskinezi jsou časté recidivující respirační infekce (Balko et al., 2016; Quinton et al., 2018).

Stěny se skládají ze tří základních vrstev. První vnitřní vrstvou je sliznice (*tunica mucosa*), skládající se z epitelu a slizniční vrstvy, která je složena z vaziva. Tato vrstva často obsahuje i žlázy, jako jsou smíšené seromucnózní tubuloalveolární, které vyměšují hlen a ochraňují jím epitel. Řasinky následně svým kmitem odstraňují zbytky nečistot. Druhá vrstva (*tunica fibromusculocartilaginea*) je výztuha stěny. Hlavní nosná součást stěny se liší v závislosti na umístění. Kosterní svalovina se nachází pouze v laryngu, ale hladká svalovina

se vyskytuje v trachei, bronších i v bronchiolích. Chrupavčitá kostra se nachází v laryngu, trachei a bronších. Vazivo se vyskytuje po celé délce stěny. Větší výskyt elastických vláken je v bronchiolích. Poslední třetí vrstvou je *tunica adventitia*, což je vazivo připojující orgán k okolí (Balko et al., 2016).

## 1.2 Stavba dolních cest dýchacích

Larynx se nachází v přední části krku a má trubicovitý tvar. Horní část laryngu se nazývá předsíň, kterou uzavírá hrtanová příklopka (*epiglottis*). Střední část (*glottis*) je prostor sevřený pravými hlasovými řasami (*pilicae vocales*), kde navazuje na dolní část laryngu. Stěna laryngu je tvořena párovými a nepárovými chrupavkami. Dále ji tvoří svaly laryngu a sliznice s řídkým submukózním vazivem. Dolní úsek laryngu se rozšiřuje a plynule přechází do trachey (Balko et al., 2016; Dylevský, 2009).

Délka trachey je přibližně 13 cm a je rozdělena na dvě části, a to na část krční, začínající prstencovitou chrupavkou a část hrudní. Výstavba stěny je obdobná jako u laryngu. Stěna má výztuhu z hyalinních chrupavek tvarovaných do písmene C. V zadní části chrupavčitá výztuha chybí, a v tomto úseku se rozepíná vazivová membrána, ve které se nachází hladká svalovina. Sliznici vystylá řasinkový epitel. Trachea přechází v místě rozvětvení na pravý a levý lobární bronchus (Balko et al., 2016; Dylevský, 2009).

Lobární bronchy dále umožňují vedení vzduchu zvenčí do plic. Kmenové bronchy jsou ty části, které se nachází mimo plicní tkáň. Skládají se z pevné chrupavčité stěny obdobně jako u trachey s hladkou svalovinou, poskytující mechanickou oporu. Části bronchů vstupujících do plic se nazývají segmentové bronchy. Pravý bronchus je více svislý, značně kratší a širší. Stěna je lemována cylindrickými buňkami s řasinkami. Dále jsou na bronchiální sliznici přítomny buňky difúzního neuroendokrinního systému známé jako „buňky DNES“, které obsahují granula neurosekrečního typu a mohou uvolňovat různé faktory (serotonin, kalcitonin). Četné jsou i pohárkové buňky a submukózní žlázy produkující hlen, jež brání vstupu mikroorganismů (MO). Bronchy se dále rozvětvují na bronchioly a alveoly (Mohan, 2010; Robbins et al., 2015).

## 1.3 Anatomická stavba plic

Z anatomického hlediska jsou plíce párové orgány uložené v hrudní dutině, formované do kuželovitého tvaru. Spodní prohloubená část plic nasedá na bránici, což je hlavní inspirační sval, a vnější strana plic nasedá na stěnu hrudníku. Hilus je plicní branka uprostřed obou částí

plic, kde vstupují bronchy s cévami, zároveň se zde nachází mízní uzliny (Balko et al., 2016; Dylevský, 2009).

Plíce jsou obklopeny jednou vrstvou plochých mezoteliálních buněk označovaných jako pleura. Poplicnice (*pleura visceralis*) pokrývající plíce je spojena s parietální vrstvou (*pleura parietalis*), která pokrývá vnitřní povrch hrudní dutiny. Pleurální vrstvy jsou od sebe odděleny tekutinou o objemu asi 15 ml, obsahující mezoteliální buňky s mukopolysacharidy. Tekutina umožňuje hladký pohyb vrstev proti sobě. Pravá plíce je rozdělena na tři laloky (horní, střední a dolní), a je značně větší, levá plíce je rozdělena pouze na dva (horní a dolní). Laloky dále můžeme rozdělit na plicní segmenty tvarované do kužele, které jsou základní funkční i stavební jednotkou plic. Každá plíce se rozděluje do deseti plicních segmentů (Balko et al. 2016; Dylevský, 2009).

#### 1.4 Histologická stavba plic

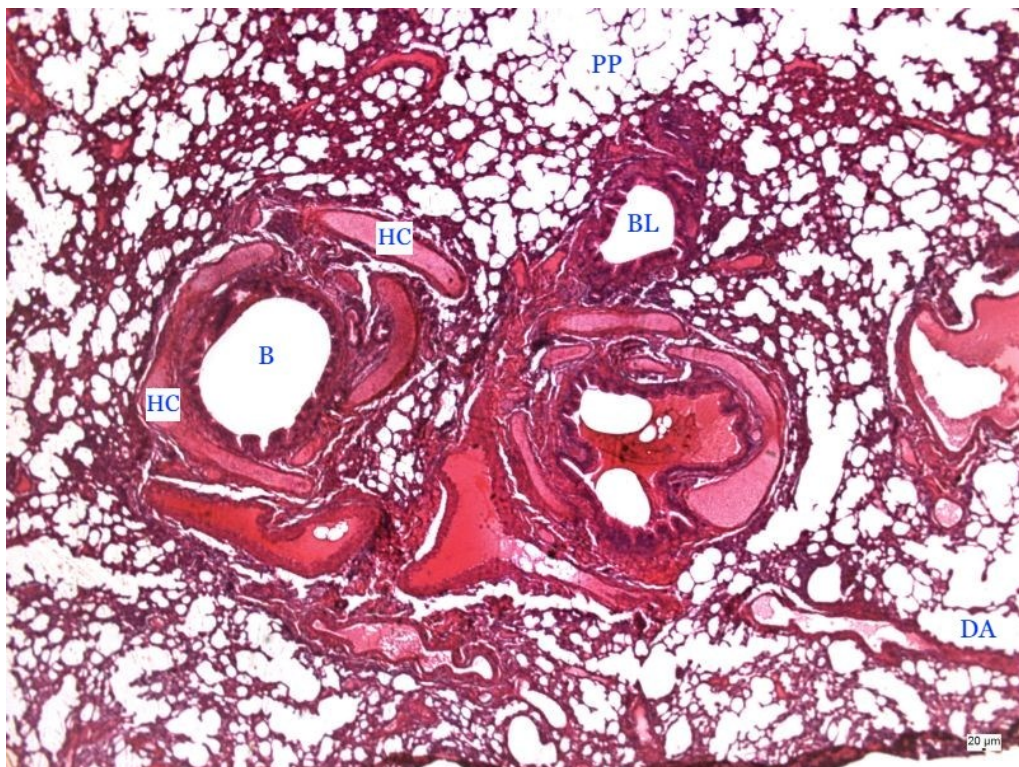
Bronchioly se od bronchů odlišují nepřítomností chrupavčité výztuhy. Jejich průsvit je menší než 2 mm. Větví se v terminální bronchioly, kde se mění epitel z víceřadého s řasinkami na jednovrstevný kubický. Obsahují také Clarovy buňky, které vylučují sekret bohatý na lysozym a imunoglobuliny, ale na rozdíl od alveol neobsahují žádnou povrchově aktivní látku. Řasinek postupně ubývá a chybí seromucinózní žlázy. Následně se rozvětvují na respirační bronchioly vystlané kubickým epitelem. Jejich stěna je tvořena hladkou svalovinou s elastickými vlákny. Dále se větví na alveolární chodbičky (*ductus alveolares*). Stěna chodbiček je vystlána plochým epitelem se snopečky hladké svaloviny a na konci se hroznovitě rozšiřují v alveolární váčky na jejichž stěnu se připojují alveoly (Balko et al., 2016; Mohan, 2010).

Alveoly představují základní a funkční jednotku plic. Mají vzhled mnohostěnných dutinek a jejich stěna je tvořena velmi plochým jednovrstevným epitelem, označovaným jako respirační epitel, kde probíhá samotná výměna plynů mezi vzduchem a krví. Za buňky respiračního epitelu v alveolech označujeme pneumocyty, které jsou spojeny pomocí desmozomů a těsných spojů nazývaných *zonulae occludentes*. Pneumocyty se rozlišují na dva typy. Pneumocyty I. typu, označované jako membranózní pneumocyty, jsou buňky zploštělého tvaru s občasnými výběžky a pokrývají 95 % alveolárního povrchu. Pneumocyty II. typu syntetizují surfaktant a podílejí se na obnově alveolárního epitelu díky své schopnosti diferenciovat se v buňky I. typu. Surfactant je tekutina obsahující proteiny s fosfolipidy, slouží



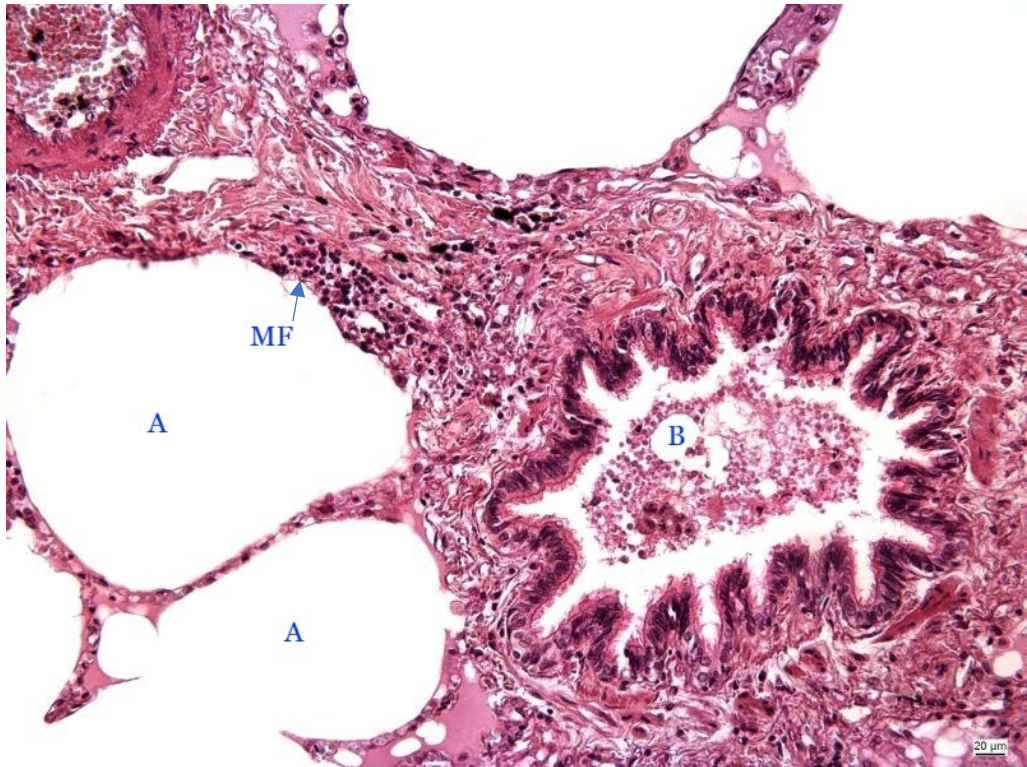
k snižování povrchového napětí a brání kolapsu při výdechu. Mezi řasinkami vyplňuje prázdňý prostor jako řídká vrstva (Balko et al. 2016; Robbins et al., 2015).

Alveoly jsou odděleny za pomoci interalveolárních sept (*septa interalveolaria*), tento prostor je vyplněn vazivem s elastickými vlákny a vlásečnicemi. Alveolární septa jsou složena ze dvou oddílů. V tenkých částech alveolárního septa jsou bazální laminy epitelu a endotelu srostlé. Tento oddíl je tvořen z alveolo-kapilární membrány, jejíž tloušťka je pouhých 0,2 až 0,6  $\mu\text{m}$  a z funkčního hlediska je zásadní pro výměnu dýchacích plynů přes stěnu alveolu. Alveolo-kapilární membrána se skládá z pneumocytu I. typu, bazální membrány (místo styku bazální laminy alveolu a bazální laminy endotelu) a endotelové buňky krevní kapiláry. Zatímco v silnějších částech jsou odděleny intersticiálním prostorem obsahujícím elastická vlákna, svazky kolagenu, buňky podobné fibroblastům, buňky hladkého svalstva, žírné buňky, lymfocyty a monocyty. V alveolech se dále nachází alveolární MF, které plní funkci čistící, a to zejména od vdechnutých prachových částic. Mohou se nacházet mezi pneumocyty I. typu, ale i volně uvnitř alveolů. Alveolární stěny jsou četně perforovány Kohnovými póry, které slouží k vyrovnávání tlaku, ale umožňují také průchod bakteriím a exsudátu mezi sousedními alveoly (Balko et al. 2016; Robbins et al., 2015).

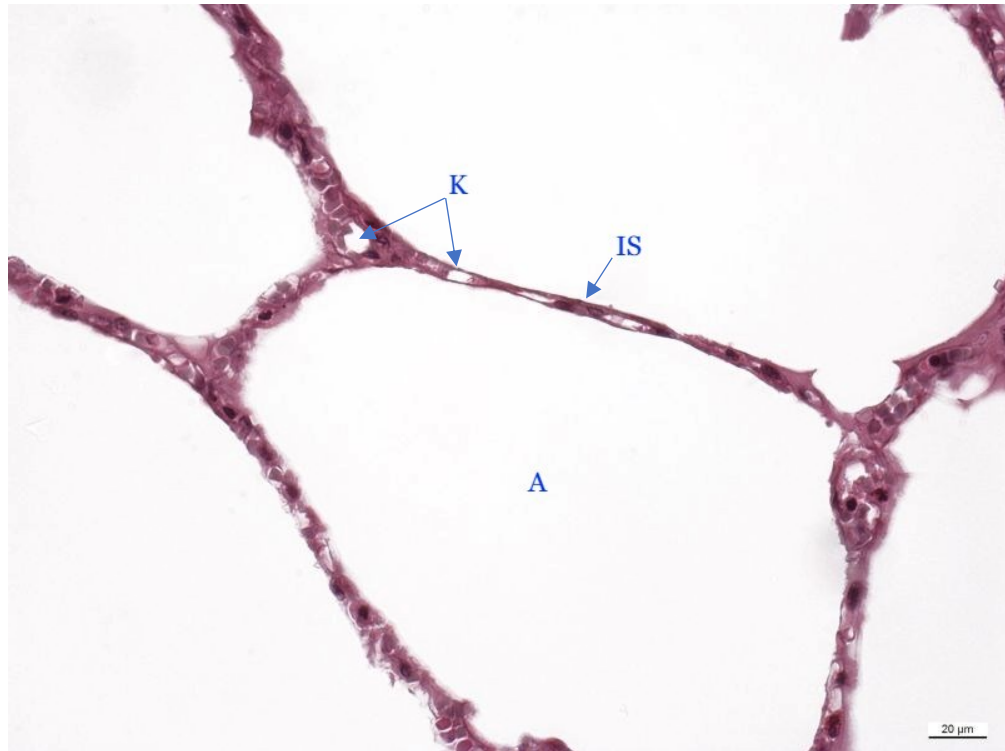


Obrázek 1: **Mikroskopický obraz fyziologické plicní tkáně.** **B** – bronchus, **HC** – hyalinní chrupavka, **PP** – plicní parenchym, **BL** – bronchiolus lobularis, **DA** – ductus alveolaris. Barveno metodou hematoxylin a eozín (HE) (Upraveno dle: Vaňhara et al., 2018).





Obrázek 2: **Mikroskopický obraz fyziologické plicní tkáně.** *MF* – alveolární makrofágy, *A* – alveolus, *B* – bronchiolus, Barveno HE (Upraveno dle: Vaňhara et al., 2018).



Obrázek 3: **Mikroskopický obraz fyziologické plicní tkáně.** *A* – alveolus, *K* – kapiláry, *IS* – interalveolární septum. Barveno HE (Upraveno dle: Vaňhara et al., 2018).

## 2. ZÁNĚT

Zánětlivý proces je brán jako obranná nespecifická reakce, do níž je zapojen imunitní systém organismu. Tento proces zahrnuje imunologické a biochemické změny, stimuluje přirozenou a specifickou imunitní odpověď, a tím zabraňuje lokálnímu poškození cévami prostoupené tkáně. Organismus navozuje nejprve lokální odpověď a poté systémovou. Zánětlivá reakce slouží ke zničení, rozpuštění či ohraničení škodliviny. Zároveň posluhuje k rekonstrukci nebo náhradě zničené tkáně, a to za pomoci všech krevních cirkulujících buněk, krevní plazmy a složek pojivové tkáně (Povýšil a Šteiner, 2011). Ačkoli se zánět běžně označuje za škodlivou reakci, ve skutečnosti jde o ochrannou reakci, která je nezbytná pro přežití organismu. Pomáhá jedinci k tomu, aby se zbavil jak prvotní příčiny poškození buněk, tak důsledků samotného poškození, například nekrotických buněk (Robbins, et al., 2015). Infekce dolních cest dýchacích, způsobující záněty, jsou jednou ze tří hlavních příčin úmrtí na celém světě (Bakker et al., 2017).

### 2.1 Příčiny zánětu

Zánětlivé reakce mohou být vyvolány různými podněty. Infekce (bakteriální, virové, plísňové, parazitární) a jejich mikrobiální toxiny jsou nejčastějšími příčinami zánětu. Různé infekční patogeny vyvolávají různě odlišné zánětlivé reakce, od mírného akutního zánětu způsobující mírné poškození nebo žádné, až po chronické, které způsobují rozsáhlejší poškození tkáně. Zánět je schopna vyvolat i nekróza tkáně bez ohledu na příčinu buněčné smrti, může zahrnovat ischemii, trauma, fyzické a chemické poškození. Další možnou skupinou jsou cizí částice či tělesa, které jsou schopny zapříčinit zánět samy o sobě, díky tomu že způsobují traumatické poškození nebo přenášejí MO. Hypersenzitivita organismu jsou reakce, při kterých imunitní systém poškozují vlastní tkáň jedince. Škodlivé imunitní reakce mohou být namířeny proti vlastním antigenům, způsobující autoimunitní onemocnění, nebo mohou být špatnými reakcemi proti látkám z prostředí alergií, nebo proti MO (Robbins et al., 2015).

Diagnostiku infekce pomocí histologie lze rozdělit na dva aspekty, které se běžně kombinují v jednom diagnostickém procesu. Ve vzorku může být identifikováno specifické infekční agens anebo může být rozpoznána specifická tkáňová reakce, která naznačuje, o jaké infekční agens by se mohlo jednat (Bakker et al., 2017).

Zánět se tedy od infekce liší tím, že je to obranná reakce těla na různé etiologické agens (infekční i neinfekční), zatímco infekce je invaze škodlivých MO do těla a jejich nepříznivých

účinků z toxinů. V závislosti na obranné kapacitě jedince a trvání imunitní odpovědi lze zánět klasifikovat jako akutní nebo chronický (Mohan, 2010).

## 2.2 Makroskopické projevy zánětu

V organismu se akutní zánět projeví lokálně pěti základními znaky, kterými jsou *rubor*, *calor*, *dolor tumor*, a *functio laesa*. *Rubor* označuje zčervenání zánětlivého ložiska v důsledku hyperémie. Zahřátí (*calor*) je podmíněno hyperémií, kdy při zvýšeném průtoku se ložisko více prokrví, a to způsobí zvýšení teploty. Bolestivost (*dolor*) je způsobena kyselými metabolity a iritací nervových zakončení. Zduření neboli otok tkáně (*tumor*) je výsledkem vazodilatace kapilár s následným únikem tekutiny skrz kapilární stěnu do extrakapilárních prostor, a tím se zvětší objem tkáně. *Functio laesa* označuje poruchu funkce postiženého místa a souvisí přímo se znaky *tumor* a *dolor* (Povýšil a Šteiner, 2011).

## 2.3 Mikroskopické projevy zánětu

Mikroskopicky jsou projevy zánětu rozděleny do tří složek a podle dominující je lze rozdělit na zánět alterativní, exsudativní a proliferativní. Závažnost projevů se rozlišuje dle druhu etiologického agens a době jeho působení. Alterace značí vlastní poškození tkáně a zahrnuje všechny regresivní změny, například nekróza. Tyto změny se často projeví až po určité časové prodlevě kvůli jejich samotnému zdoluhavému rozvoji (Povýšil a Šteiner, 2011).

## 2.4 Akutní zánět

Počáteční rychlá reakce na infekce a poškození tkáně se nazývá akutní zánět. Obvykle se vyvíjí zánětlivé projevy během několika minut či hodin a jsou krátkého trvání v řádech dnů nebo týdnů. Pokud akutní zánět eliminuje příčinu, reakce ustoupí, naopak nezhojený stav je schopen přejít do chronického zánětu, kdy je opětovně schopen akutní exacerbace, nebo vzniká pozvolně a probíhá dlouho, v řádech měsíců až let (Robbins et al., 2015).

Tento stav je jednou z reakcí typu obrany jedince známého jako vrozená imunita. Akutní zánět má hlavní projevy: vazodilatace malých cév vedoucí ke zvýšení průtoku krve; zvýšení permeability cév; migrace plazmatických proteinů a leukocytů přes stěny cév, jejich následnou akumulaci v místě potřeby a jejich aktivaci k eliminaci původce. Přítomnost infekčních MO nebo nekrotických buněk jsou schopny rozpoznat fagocyty, sídlící ve všech tkáních. Snaží se tyto abnormální částice zlikvidovat a zároveň reagují uvolněním cytokinů, lipidových posílů a dalších mediátorů zánětu. Některé z těchto mediátorů působí na malé krevní cévy v blízkosti

zánětu tak, že podporují odtok plazmy do intersticiálních prostor a vedou k akumulaci cirkulujících neutrofilních leukocytů do místa účinku (Robbins et al., 2015).

Změny v cévním průtoku a průsvitu začínají brzy po poranění. Vazodilatace je jedna z prvních projevů akutního zánětu, nejprve zahrnuje arterioly a poté vede k otevření nových kapilárních řečišť v dané oblasti. Tento jev vede hyperémii, která je příčinou zvýšené teploty a erytému v místě zánětu. Vazodilatace je vyvolána působením mediátorů na hladkou svalovinu. Tento stav rychle následuje zvýšení permeability kapilár a venul, který vede v dané oblasti k rozvoji edému. Ztráta tekutiny a zvýšený průsvit cév vedou k zpomalení cirkulace krve, vyšší koncentraci erytrocytů v malých cévách a zvýšené viskozitě krve. V místě zánětu lze mikroskopicky pozorovat stagnaci erytrocytů v dilatovaných cévách neboli kongesci. Proces je označován jako *stasis*, ze kterého je odvozen termín peristatická hyperémie. S rozvojem stáze se podél cévního endotelu kumulují především neutrofilní leukocyty a současně jsou endoteliální buňky aktivovány mediátory produkovanými v místech infekce/poškození tkáně a exprimují adhezní molekuly. Pomocí těchto molekul adherují leukocyty k cévnímu endotelu a následně přes ni migrují do intersticiální tkáně (Povýšil a Šteiner, 2011; Robbins et al., 2015).

Za zvýšenou permeabilitu tkáně zodpovídá více mechanismů. Nejčastějším mechanismem infiltrace je kontrakce endotelií, která vede ke zvětšení interendoteliálních prostorů. Je vyvoláván za pomoci histaminu, bradykininu a dalších chemických mediátorů. K této reakci dochází rychle a je krátkodobá. Dalším mechanismem je poškození endotelu, které má za následek nekrózu a oddělení endotelií. Exsudace trvá po dobu, než dojde k regeneraci endotelií. Zvýšená transcytóza proteinů a tekutiny přes endoteliu může být dalším možným mechanismem (Povýšil a Šteiner, 2011; Robbins et al., 2015).

#### **2.4.1 Složky a morfologie aktivního zánětu**

Migrace leukocytů směrem k zánětlivému místu se nazývá chemotaxe, jejich pohyb usnadňují filopódie. Typ leukocytárního infiltrátu se mění v době trvání zánětu a typem podnětů. Nejvíce převažují neutrofilní leukocyty (nejběžněji při bakteriální infekci), a to po dobu jednoho dne, kdy jsou apopticky zničeny a následně je nahrazují monocyty. Četnost neutrofilů cirkulujících v krvi je důvodem pro převahu časného výskytu v místě zánětu, zároveň reagují rychleji na chemokiny a pevněji se připojují k adhezivním molekulám na povrchu endotelií. Monocyty déle přežívají v tkáních, jsou schopny proliferovat, a tím se stávají dominantní složkou v zánětlivých reakcích delšího charakteru. Při virových infekcích jsou mezi prvními buňkami lymfocyty, některým hypersenzitivním reakcím dominují aktivované

lymfocyty s makrofágy a plazmatickými buňkami. Eozinofilní leukocyty jsou zase hlavním typem buněk u alergických reakcí (Robbins et al., 2015).

Únik tekutiny spolu s plazmatickými proteiny a krevními buňkami z krevního řečiště do intersticiálních prostor je proces známý jako exsudace. Tato tekutina v intersticiální tkáni se označuje jako edém a může být ve dvou formách, jak exsudát, tak transudát. Exsudát je extravaskulární tekutina s vysokou koncentrací proteinů s buněčnými zbytky. Oproti tomu je transudát tekutina s nízkým obsahem proteinů, skoro nulovým obsahem buněčných zbytků a s nízkou specifickou hmotností. Transudát je v podstatě filtrát krevní plazmy, vzniklý v důsledku hydrostatické nerovnováhy bez zvýšení cévní permeability. Serózní exsudát obsahuje nižší množství proteinů, je převážně vodnatý, ale oproti transudátu má vyšší specifickou hmotnost. Serózní zánět se tedy vyznačuje exsudací tekutiny chudé na buňky do prostor vytvořených poškozením buněk nebo do tělních dutin vystlaných například pleurami. V těchto dutinách může tekutina pocházet jak ze sekretu mezoteliálních buněk, tak z plazmy (Povýšil a Šteiner, 2011; Robbins et al., 2015).

Další formou je fibrinózní exsudát vznikající v důsledku zvýšení vaskulární permeability a následným přechodem velkých molekul, jako je fibrinogen, z cirkulující krve ven. Následně se tvoří fibrin a ukládá se v intersticiálním prostoru. Histologicky lze fibrin pozorovat jako eozinofilní vláknitou síť nebo amorfní koagulum. Tyto exsudáty mohou být mechanismem fibrinolýza rozpuštěny a odstraněny za pomoci MF, pokud se tak nestane, může během určité doby stimulovat prorůstání fibroblastů a krevních cév, a vést tak k organizaci jizvy (Robbins et al., 2015).

Purulentní exsudát je charakteristický produkcí hnisu typicky nažloutlé barvy, což značí exsudát bohatý na neutrofilní leukocyty, zbytky nekrotických buněk, v mnoha případech i MO a edémovou tekutinu. Nejčastější příčinou hnisavého zánětu bývá infekce pyogenními bakteriemi, jako jsou stafylokoky, způsobující kolikvační nekrózu tkáně. Větší shluky hnisavé zánětlivé tkáně tvoří takzvané abscesy. Mikroskopicky lze vidět centrální oblast jevící se jako masa znekrotizovaných leukocytů a dalších tkáňových buněk. Kolem této oblasti je další zóna zachovalých neutrofilů a mimo ni může docházet k vazodilataci, parenchymální a fibrotické proliferaci, což poukazuje na chronický zánět a jeho reparaci. Časem se takový absces může úplně odloučit a nahradit tak pojivovou tkání (Robbins et al., 2015).

Pseudomembranózní zánět je reakce na povrchu sliznice například na toxiny diftérie. Díky obnažení epitelu plazma vytéká na povrch, kde se sráží s nekrotickým epitelem a vytváří takzvanou pseudomembránu (Mohan, 2010).



### 2.4.2 Vývoj akutního zánětu a přechod v chronický

Úplné vyhojení akutního zánětu lze pozorovat jen v případě, kdy etiologické agens zcela vymizí. Reakce odezní díky rozložení mediátorů a krátké životnosti leukocytů ve tkáni, kromě toho jsou aktivovány protizánětlivé mechanismy, sloužící ke kontrole reakce a zabraňují nadbytečnému poškození jedince. Proces regenerace začíná po zániku všech příznaků a obnoví se původní architektura spolu s funkcemi fyziologické tkáně. Dochází k odstranění buněčných zbytků, zástavě migrace zánětlivých buněk, angiogenezi, a k nové epitelové výstavbě spolu s regenerací extracelulární matrix. Tento proces vyhojení se nazývá *ad integrum*, probíhá například u lobární pneumonie. Dojde-li u akutního zánětu k ireverzibilním rozsáhlým změnám ve struktuře tkáně, vyhojení je možné pouze za vzniku jizvy (vyhojení *per defectum*). Plně funkční tkáň je tedy nahrazena tkání neplnohodnotnou, tento proces se nazývá reparace. Působením pyogenních bakterií, způsobujících nekrózu, může docházet k hromadění hnisu v dutině a vytvářet již zmiňovaný absces, který pokud není zcela odvodněn, tak se může přeměnit do husté vazivové tkáně a časem zvápenatět (Mohan, 2010; Povýšil a Šteiner, 2011).

Přechod v chronický zánět nastává v případě, kdy vážně eliminace etiologického agens, nebo je poškození tkáně příliš rozsáhlé. Perzistující zánět je spojen s influxem neutrofilů zpět do místa postižení, což provází destrukci tkáně. Tento proces je provázen četnou proliferací cév a tvorbou kolagenního vaziva, které po čase zjizví a deformuje zánětem postižené orgány (Povýšil a Šteiner, 2011).

## 2.5 Chronický zánět

Přetrvávající infekce MO (mykobakterie, viry, paraziti, houby), které je obtížné eliminovat, vyvolávají obvykle imunitní reakci nazývanou hypersenzitivita opožděného typu. Zánětlivá reakce tohoto typu je specifická v tvorbě takzvané granulomatózní reakce. Dlouhodobá expozice různým toxickým látkám vede také k zánětlivému plicnímu onemocnění. Příkladem může být oxid křemičitý, který při dlouhodobém vdechování způsobuje silikózu, nebo azbestová vlákna způsobující azbestózu (viz 7. kapitola). V jiných případech se z nevyhojeného akutního zánětu může stát zánět chronický, například při nevyhojené akutní bakteriální infekci plic, progredující do chronického plicního abscesu (Robbins et al., 2015).

### **2.5.1 Složky a morfologie chronického zánětu**

Chronický zánět je charakterizován infiltrací mononukleárních buněk, jako jsou fagocyty a lymfoidní buňky. Fagocyty označují cirkulující monocyty, tkáňové MF, epiteloidní buňky a vícejaderné obří buňky. Z vyjmenovaných jsou MF, ty buňky, které jsou nejhojnější a nejdůležitější. Jejich úloha je vylučování cytokinů a růstových faktorů podporující angiogenezi, aktivaci fibroblastů a stimulaci syntézy kolagenu, působí také ničením cizorodých částic a aktivací dalších buněk (T lymfocytů). MF diferenciované z cirkulujících monocytů v krvi jsou normálně rozptýleny ve většině pojivových tkání, a kromě toho se nacházejí na specifických místech, jako například v plicích, kde jsou alveolární MF. MO a další etiologické agens jsou schopny aktivovat T a B lymfocyty. Tyto buňky jsou často přítomné při trvalých a těžkých chronických zánětech, jako je například granulomatózní zánět. (Mohan, 2010; Robbins et al., 2015).

Dalšími buňkami mohou být eozinofilní leukocyty, ty jsou hojné při imunitních reakcích zprostředkovaných protilátkami typu IgE při parazitárních infekcích. Eozinofily vlastní granula, obsahující bazický protein, který je toxický pro parazity a je schopný také způsobovat lýzu epiteloidních buněk. To je důvod, proč eozinofily přispívají k poškození tkáně při imunitních reakcích, jako jsou alergie. Žírné buňky, vyskytující se v tkáních postižených zánětem vylučují velké množství cytokinů a podporují zánětlivou reakci. Mnoho forem chronického zánětu, trvající měsíce, vykazují značné množství neutrofilních leukocytů indukovaných perzistujícími MO (Robbins et al., 2015).

Destrukce a nekróza tkáně jsou hlavními rysy většiny forem chronických zánětů. Tyto stavy jsou způsobeny aktivovanými MF, které produkují proteázy, elastázy, kolagenázy, oxid dusnatý, růstový faktor angiogeneze, cytokiny a mnoho dalších biologicky aktivních látek. V důsledku nekrózy je stimulována proliferace malých krevních cév a fibroblastů, což vede k tvorbě granulační tkáně, a nakonec dochází k hojení fibrózou a tvorbou kolagenu (Mohan, 2010).

### **2.5.2 Granulomatózní zánět**

Tato forma chronického zánětu je charakterizována shlukem aktivovaných MF spolu s T lymfocyty a občas je spojena s centrální nekrózou. Tvorba uzlíkovitých útvarů neboli granulomů, je buněčný proces, snažící se zadržet etiologické agens, které je těžké eradikovat. Granulomy lze někdy pozorovat i makroskopicky. Mikroskopicky se skládají z epiteloidních buněk a mnohojaderných obrovských buněk (Povýšil a Šteiner, 2011; Robbins et al., 2015).

Granulomy lze rozlišit na dva typy rozdílnou patogenezi. Granulomy cizích těles jsou vyvolány inertními částicemi v nepřítomnosti imunitních reakcí zprostředkovaných T lymfocyty. Tvoří se kolem materiálů a vláken dostatečně velkých, aby zabránili fagocytóze, a zároveň nevyvolávají žádnou specifickou zánětlivou a imunitní reakci. Druhým typem jsou imunitní granulomy způsobené řadou látek, schopné vyvolat imunitní odpověď. Imunitní reakce produkuje granulomy, pokud je obtížné eradikovat etiologické agens, jako jsou MO. Do této skupiny zánětlivých reakcí patří sarkoidóza, tuberkulóza (TBC) a další. Granulom má obraz specifické granulační tkáně nahromaděných epiteloidních s histiocytárními buňkami. Tyto granulomy lze dále klasifikovat dle přítomnosti či absence nekrózy. V centru nekrotizujícího granulomu se vyskytuje nekrotická tkáň a tu na periferii lemují epiteloidní buňky spolu s mnohojadernými Langerhansovými buňkami. Typickým příkladem granulomů bez nekrózy je sarkoidóza. U obou typů granulomů může být výsledkem hojivého procesu úplná fibrotizace (Povýšil a Šteiner, 2011).



### 3. ZÁNĚTY PLIC

Pneumonie je relativně běžná akutní respirační infekce postihující alveoly a distální části dýchacích cest, a od počátku 21. století je zápal plic nečastější příčinou pandemických infekcí. Vyskytují se nejen jako primární onemocnění, ale i jako sekundární, tedy komplikace prvotního onemocnění. Rozvoj onemocnění do značné míry závisí na imunitní reakci hostitele, mnohdy vedou ke smrti jedince. Ukázalo se, že zdravé plíce nejsou sterilní orgán, mají jedinečnou mikroflóru, která zahrnuje především rody *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Prevotella* a další. Patogeneze pneumonie zahrnuje změnu plicní mikroflóry, z fyziologického, homeostatického stavu na dysbiózu s malou mikrobiální rozmanitostí a vysokou mikrobiální zátěží a odpovídajícími imunitními odpověďmi (Torres et al. 2021). Tato infekce způsobuje hromadění exsudativní tekutiny v plicním parenchymu, což ohrožuje respirační funkce, a je i jednou z častých příčin sepse, která ohrožuje na životě (Quinton et al. 2018). Pneumonie lze dělit dle anatomického hlediska na povrchové a intersticiální zánětlivé procesy (Povýšil a Šteiner, 2007).

#### 3.1 Povrchové plicní záněty

Lobulární pneumonie neboli bronchopneumonie, je jeden ze dvou typů povrchových plicních zánětů. Bronchopneumonie je způsobena různými MO, avšak nejběžnějšími příčinami jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* a *Legionella pneumoniae*. Vzniká jako důsledek šíření zánětu z průdušek do plicního parenchymu. Histologicky je pneumonie s obrazem akutní reakce neutrofilní tkáně způsobená virovou příčinou a ve většině případů je sekundárně komplikována bakteriální infekcí (Bakker et al., 2017; Povýšil a Šteiner, 2007).

Makroskopicky se bronchopneumonie jeví jako konsolidovaná, překrvená a pevná plicní tkáň. Na tkáni jsou patrná šedožlutá až šedočervená ložiska, která se většinou nachází v zadních částech dolních laloků. Na rozdíl od zdravé plicní tkáně se postižená tkáň za působení tlaku lehce rozpadne a případný zánětlivý exsudát může vytékat z tkáně ven. Odstranění nežádoucích MO vede k reparaci plicní struktury ve formě fibrotizace, kdy se granulační tkáň utváří ve vzduchových prostorech (organizující pneumonie). Díky zjizvení plíce ztrácí většinu své kapacity. Progresivní změny mohou vést až ke splývání postižených oblastí, což přispívá ke vzniku lobární pneumonie. Běžným komplikujícím stavem je přestup lobulární pneumonie na zánětlivé změny v pleuře, a je možný vznik abscesů v plicním parenchymu. Při mikroskopii lze vidět v jednotlivých skupinách alveolů a bronchů různé typy zánětlivých exsudátů, jejichž charakter se mění od serózního přes fibrinózní, až po výrazně purulentní. Struktura alveolu se

vůbec nemění. Změna proběhne pouze v případě, kdy bronchopneumonie absceduje a dojde k rozrušení anatomických struktur procesem kolikvace (Bakker et al., 2017; Povýšil a Šteiner, 2007).

Lobární neboli fibrinózní či krupózní pneumonie je označována za klasický typ zánětu plic. Pro lobární pneumonii je typické náhlé postižení celého plicního laloku, který je konsolidován. Lobární pneumonie je provázena fibrinózní pleuritidou, a zároveň ji nepředchází zánět bronchů. Tento zánět nejčastěji vyvolává MO *Streptococcus pneumoniae* (Povýšil a Šteiner, 2007).

Makroskopicky lze rozpoznat čtyři po sobě jdoucí stadia jako jsou: zánětlivá kongesce; červená hepatizace; šedá hepatizace; rezoluce neboli ústup zánětlivého výpotku. První stadium probíhající během 24 hodin má na řezu obraz vlhkých a překrvených plic. Na rozdíl od bronchopneumonie produkuje lobární pneumonie difúzní akutní zánět, který je omezený anatomickými hranicemi, jako jsou přepážky, tím vytváří neprovzdušněnou a konsolidovanou plicní tkáň. Histologicky je konsolidace výsledkem přílivu zánětlivých buněk, alveolárním edémem s množstvím grampozitivních bakterií a fibrózou. Stadium červené hepatizace lze zaznamenat během 48 hodin a tvoří ztuhlou, neprovzdušněnou, konsolidovanou plicní tkáň. Na řezu je tkáň červená, což připomíná játra. Histologicky lze pozorovat dilataci kapilár a v alveolárních prostorech lze zaznamenat fibrinózní síť s vysokou četností v populaci neutrofilních buněk. Takzvaná šedá hepatizace vzniká v důsledku komprese kapilár v alveolárních septech velkým množstvím fibrinového exsudátu nakumulovaného v alveolech. Tento exsudát obsahuje četné MF a polynukleáry. Poslední fáze neboli stav rezoluce začíná obvykle po týdnu onemocnění a značí ústup a uzdravování. Aktivované MF přispívají k likvidaci MO a zároveň slouží k lýze fibrinu. Tento proces má za následek zkapalnění obsahu v alveolech, který lze snadno vykašlat. Mezi komplikace lobární pneumonie patří pleuritida, vznik empyému a abscesů. Při nedokonalém rozpouštění fibrinu je možný vznik indurativní plicní pneumonie s následnou alveolární fibrózou (Bakker et al., 2017; Povýšil a Šteiner, 2007).

### 3.2 Intersticiální plicní záněty

Infekční intersticiální pneumonie se řadí mezi nehnisavé záněty plic, které jsou zapříčiněny především viry, mykoplazmaty a pneumocystovými infekcemi. Jejich společný histopatologický znak je edém a rozšířená alveolární septa za přítomnosti lymfoplazmacelulárních infiltrátů. Poškození alveolární výstelky infektem vede k změnám v interalveolárních prostorech. Poškození pneumocytů a vznik fibrinového exsudátu vedou k tvorbě hyalinních membrán, který lze mikroskopicky vidět jako eozinofilní blanku vystylající vnitřní plochu alveolů. Skupinu inkluzních pneumonií lze snadno rozlišit dle charakteru inkluzí a histopatologických změn pneumocytů, tedy morfologické změny jsou velice charakteristické. Patří sem obrovskobuněčná pneumonie, která je typická pro infekci spalničkovým virem a je charakteristická výskytem mnohojaderných buněk v alveolech i bronchiolech. Dalším charakteristickým nálezem je pneumocystová pneumonie, která má alveoly naplněny pěnitou substancí, kterou lze mikroskopicky prokázat PAS reakcí. Těžký akutní respirační syndrom (SARS) způsobený koronaviry, má jako hlavní znaky difúzní alveolární poškození (DAD) s obrovskými syncytiálními buňkami. Tyto záněty plic mohou reparativní procesy vyhojit formou *ad integrum*, ale při rozšířených těžkých poškozeních plicního parenchymu může dojít k idiopatické plicní fibróze (IPF) (Povýšil a Šteiner, 2007).

Neinfekční intersticiální plicní pneumonii se označují jako idiopatické intersticiální pneumonie (IIP). Mezi akutní IIP patří kryptogenní organizující se pneumonie. Histologicky se jeví jako granulační tkáň s Massonovými tělísky, které vyplňují alveoly a dále se šíří do interalveolárních sept a terminálních bronchiolů. Některé případy mohou progredovat do IPF a makroskopického plicního obrazu zvaného jako plástevnatost. Dalším typem IIP je akutní intersticiální pneumonie, kterou značí přítomnost DAD při histopatologickém vyšetření plic. (Taniguchi a Kondoh, 2016).

## 4. COVID-19

Onemocnění, nesoucí název covid-19 neboli koronavirové onemocnění roku 2019, je způsobené koronavirem novým koronavirusem způsobující těžký akutní respirační syndrom (SARS-CoV-2). První zmínky se objevily v prosinci roku 2019 a postupně se nemoc rozšířila do celého světa. Vir původně pochází z netopýrů a přenesl se na člověka pomocí jiných, zatím neznámých, zprostředkujících zvířat v čínském městě Wu-chan. Nemoc se přenáší inhalací nebo kontaktem s infikovanými kapénkami, které se mohou šířit na vzdálenost 1 až 2 m a usazovat se na různých površích. Inkubační doba se pohybuje v rozmezí 2 až 14 dní. Mezi hlavní příznaky patří horečka, bolest v krku, kašel, dušnost, únava, malátnost. Je tedy zpočátku nerozeznatelné od ostatních respiračních onemocnění. Infekci lze přenést před nástupem příznaků, ale i z člověka, který má asymptomatický průběh. U většiny osob je onemocnění mírné. U některých starších jedinců nebo jedinců, kteří v zároveň trpí dalšími nemocemi může dojít k pneumonii, syndromu akutní respirační tísně (ARDS), multiorgánové dysfunkce nebo až ke smrti (Singhal, 2020).

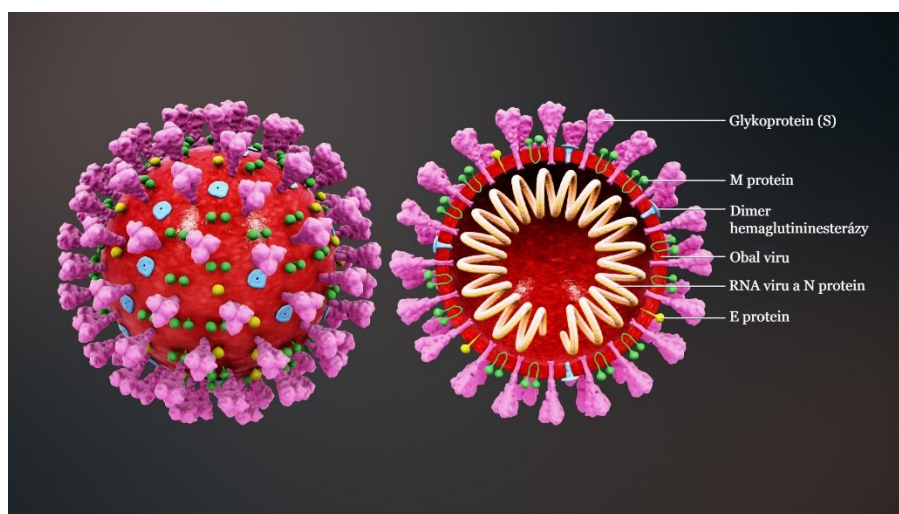
Analýza ukazuje, že zhoršení stavu pacienta je spojeno s extrémním nárůstem zánětlivých cytokinů včetně interleukin 2, 7, 10 a tumor nekrotizujícího faktoru. Závažný průběh je při prokázání viru spojen s lymfopenií, trombocytopenií a leukocytopenií. Naopak zvýšené jsou hodnoty D-dimerů, prokalcitoninu (při bakteriální superinfekci), protrombinového času, kreatininu, C reaktivního proteinu a enzymů, jako jsou laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza, alaninaminotransferáza. K diagnostice virových respiračních infekcí se používá například výtěr z nosohltanu, vyšetřený pomocí speciálního molekulárního testu RT PCR (Singhal, 2020).

### 4.1 Koronaviry

Jsou to obalené RNA viry s velikostí od 60 do 140 nm. Pomocí elektronové mikroskopie lze po celém jejich povrchu spatřit výstupky, které připomínají tvar koruny, díky nimž nesou svůj název (Singhal, 2020). Jejich genom je největší ze všech RNA virů a je obalen spirálovitou kapsidou z nukleokapsidového proteinu N. Tento protein je následně zabalen do obalu viru, kterým prostupují tři strukturní proteiny. Membránový protein M s obalovým E sestavují vir. Vstup do hostitelských buněk zprostředkovává glykoprotein S, který na povrchu tvoří zmiňované výběžky (Li et al., 2020).

SARS-CoV-2 je z řádu *Nidovirales* a z čeledi *Orthocoronaviridae*. Patří do podčeledi *Coronavirinae*, která je rozdělena do následujících čtyř rodů: a) *Alphacoronavirus*;

b) *Betacoronavirus*, který zahrnuje těžký akutní respirační syndrom lidského koronaviru SARS-CoV a blízkovýchodní respirační syndrom způsobený koronavirem MERS-CoV, c) *Gammacoronavirus* a za d) *Deltacoronavirus*. SARS-CoV-2 řadíme k rodu *Betacoronavirus* společně s dalšími dvěma patogenními viry SARS-Cov a MERS-CoV. Tento rod vykazuje vysokou druhovou specificitu, ale geneticky pozměněné viry mohou přeměnit jejich tkáňový tropismus a patogenitu. Příkladem může být adaptabilita těchto virů, kdy tyto zoonotické koronaviry vyvolávají infekce u lidí, které mohou skončit až smrtí (Harapan et al., 2020). Lidské koronaviry mohou způsobovat respirační onemocnění i s lehčím průběhem, jako jsou rhinitida nebo laryngitida (Hubáček, 2020).



Obrázek 4: **Struktura koronaviru.** Uvnitř viru je RNA obalená spirálovitou kapsidou z nukleokapsidového proteinu N. Obalem viru prostupují tři strukturální proteiny: membránový M, obalový E a glykoprotein S. Obalem prostupuje i dimer enzymu hemaglutinesterázy (Upraveno dle: Hubáček, 2020).

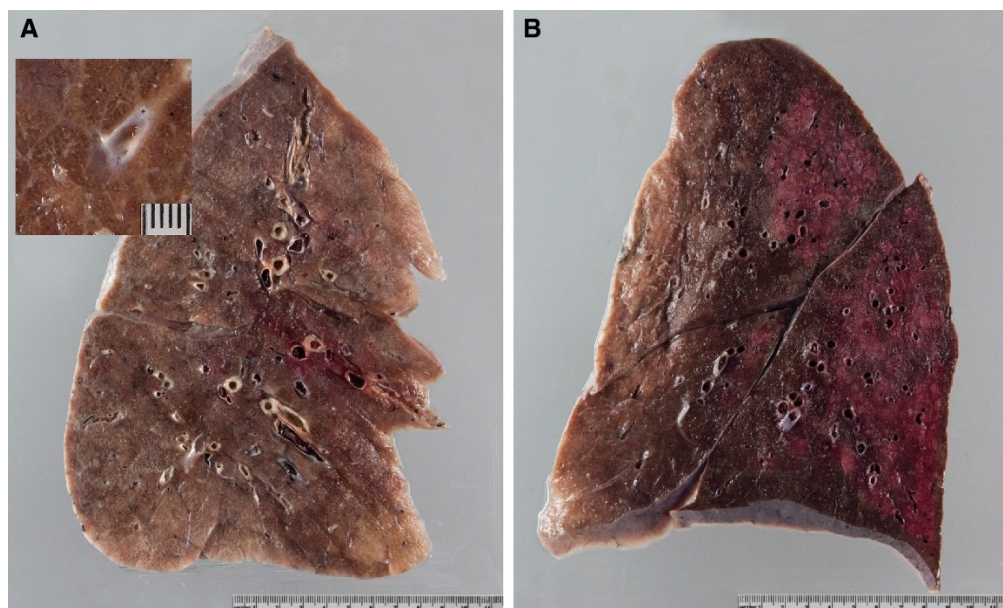
## 4.2 Makroskopické změny v plicní tkáni způsobené SARS-CoV-2

Na plicích postižených onemocněním covid-19 se celkem rychle rozvíjí změny. Ty jsou pak patrné na zobrazovacích metodách, které jsou velkou součástí diagnostiky této choroby (Balko et al., 2020). Rentgenový snímek hrudníku často vykazuje bilaterální infiltráty, ale u časného onemocnění může být snímek fyziologický. Přesnější data udává výpočetní tomografie (CT). Tato metoda je totiž více citlivá a konkrétní. Obecně CT zobrazuje infiltráty, opacity broušeného skla a subsegmentální konsolidaci. Je také vidět patologický nález i u asymptomatických pacientů. Neobvyklý CT sken mohl poukazovat na nemoc covid-19, při kterých měl jedinec negativní molekulové testy. Mnoho z těchto nemocných mělo nakonec, při zopakování testu, pozitivní výsledek (Singhal, 2020).



Makroskopicky, v časných fázích, lze pouhým okem identifikovat v místě plicního edému lokalizované prosvětlené oblasti, které jsou pozměněné zánětem a konsolidací plicního parenchymu. Nejhojnější změny se nachází na periférii plicních laloků a pod pleurou. Možný je i nálezní lehkého krvácení do plicní tkáně, vytékání lepivého exsudátu v místě řezu z alveol, nebo přítomnost zpěněného hlenu v trachei a bronších. Dalším projevem infekce může být i rozvoj pleuritidy (Balko et al., 2020).

Při prudkém vzestupu pneumonie se díky zánětlivému infiltrátu zvětšuje hmotnost plic a dochází k rozvoji ARDS. Je to syndrom s obrazem tuhých, těžkých, nevzdušných plic s edémem. Na řezu plíce nekolabují a s postupným časem se hojí formou fibrotizace. Tento nálezní je velice podobný již zmiňovaným infekcím způsobených viry SARS-CoV a MERS-CoV. Liší se pouze v nižší míře fibrotizace a v konsolidaci plicního parenchymu v porovnání u SARS (Balko et al., 2020).



**Obrázek 5: Pítevní nálezy na plicích zemřelého s covid-19. A) Na obrázku lze vidět typický nálezní plic. Lze si také povšimnout ztluštění alveolárních sept, kongesce intersticia (detailní pohled) a tromboembolu v dolním laloku. B) Je možno vidět rozsáhlé bronchopneumotické infiltráty u superponované hnisavé pneumonie. U obrázku A i B je parenchym těžký a pevný s nerovnoměrnou tmavou barvou (Menter et al., 2020).**

#### 4.2.1 Syndrom akutní respirační tísně

Tento syndrom je závažnou příčinou plicní morbiditity a mortality (Hughes a Beasley, 2017). Poškození se kategorizují jako mírná, střední a závažná na základě míry okysličení. (Matthay, et al., 2019). Na základě rozdělení je mortalita 27 % u mírných, 32 % u středních a 45 % u závažných onemocnění (Hughes a Beasley, 2017). Sepsa a ARDS mají sice vysokou mortalitu, ale jejich výskyt je pouze u zlomku případů zápalu plic (Quinton et al., 2018).

Onemocnění se vyvíjí nejběžněji v prostředí pneumonie (bakteriální, virové, houbové), nepulmonální sepse (vznikající např. v měkkých tkáních, kůži, močových cestách), nebo méně běžně při akutním poranění plic, předávkování drogami, při vdechování sladké či slané vody (blízko utonutí), resekci plic, vdechováním kouře a jiné. Mezi další příčiny nekardiogenního plicního edému, které jsou často označovány za příčiny ARDS, jsou obvykle zahrnovány: primární dysfunkce štěpu po transplantaci plic, plicní edém ve vysoké nadmořské výšce a neurogenní edém (Matthay et al., 2019).

### **4.3 Mikroskopické změny plicní tkáně způsobené SARS-CoV-2**

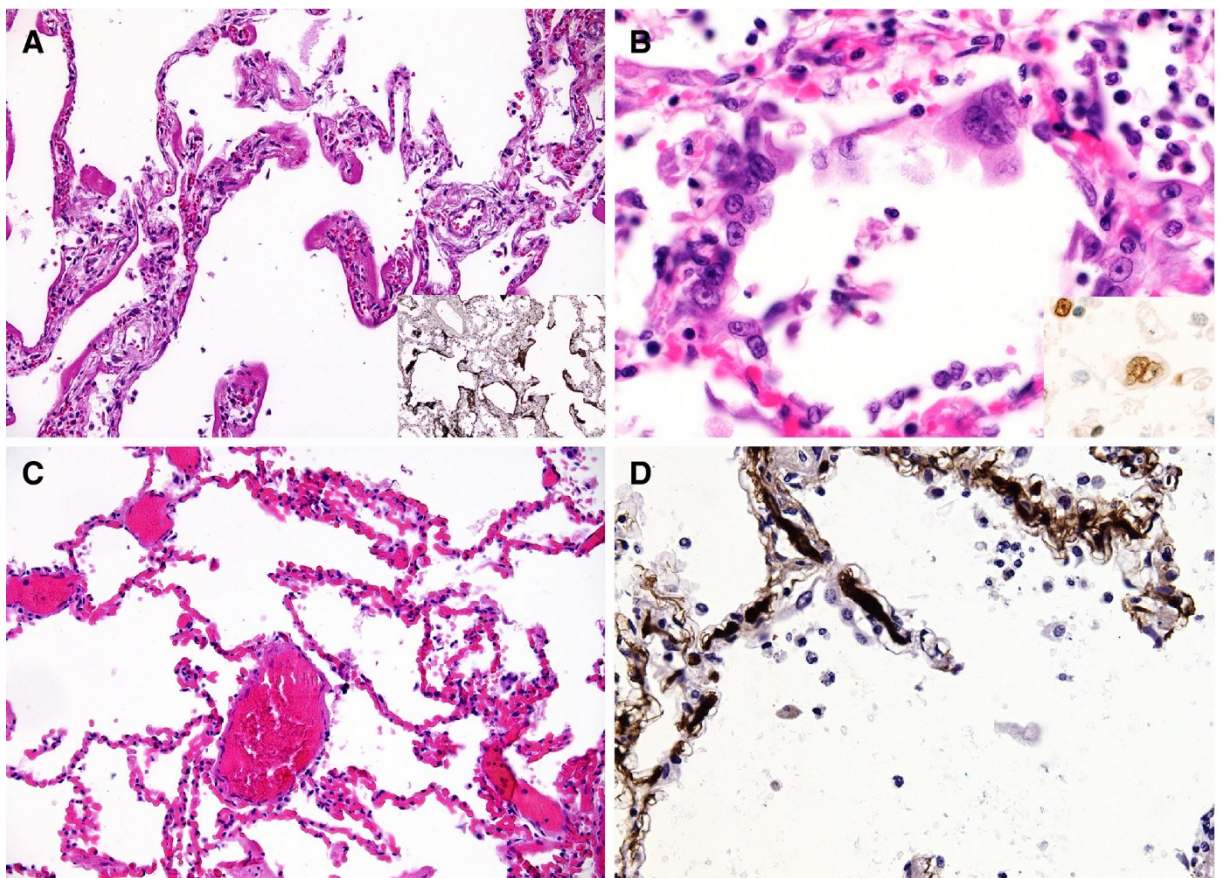
Při mikroskopickém pozorování vzorků z mnoha pitev se zjistila velká rozmanitost patologických nálezů. Mezi nejčastější histopatologické změny patří DAD a infiltrace lymfocytů v intersticiálních částech alveolů (Tabary et al., 2020). Prokázány byly také buňky syncytiální (vícejaderné) pneumocytového původu II. typu. Jiné patologie zahrnovaly edémy a alveolární krvácení spojené s plicní embolií. Při imunohistochemickém (IHC) průkazu pro fibrin byly patrné mikro-tromby v malých kapilárách kolem alveol. Jedním z důležitějších histologických nálezů je kapilární kongesce takzvaně kapilarostáza (v exsudativní fázi), doprovázená tvorbou hyalinní membrány (Menter, et al., 2020). Při pozorování v elektronovém mikroskopu byly v mnoha případech viděny virové částice v pneumocytech. Mezi dalšími nálezy byla produkce exsudátu, lymfocytární zánět, cytoplazmatická vakuolizace a uvolněná pojivová tkáň v alveolárních vývodech a bronchiolech. V exsudativní fázi se jevily megakaryocyty s vícejaderným vzhledem v menších rozvětvených cévách (Tabary et al., 2020).

#### **4.3.1 Difúzní alveolární poškození**

Za histopatologický průkaz pro akutní fázi ARDS se považuje DAD, které je většinou přítomné u poloviny pitev pacientů s ARDS (Rois et al., 2017). Dochází ke zvýšené propustnosti plicního endotelu pro kapaliny a proteiny, to vede k edému v intersticiu plic. Edémová tekutina se přemísťuje do alveolů. Také zvýšená alveolárně-kapilární propustnost pro neutrofilů a erytrocytů je charakteristickým znakem tohoto onemocnění (Matthay et al., 2019). U některých pacientů s ARDS se může také projevit akutní eozinofilní pneumonie nebo difúzní alveolární krvácení (Hughes a Beasley, 2020).

Histologické nálezy u DAD se liší na základě toho, kdy se provádí biopsie plic v průběhu onemocnění. Jsou rozpoznávány tři fáze. První akutní neboli exsudativní fáze nastává v prvním týdnu plicního onemocnění a značí ji patrná kongesce neboli překrvení alveolárních kapilár,

rozšíření intersticia, intraalveolární edém. Edém může být doprovázen hemoragiemi a regresivními změnami alveolární výstelky. V menších cévách může být přítomnost fibrinových trombů, ale neměly by být považovány za hlavní důvod tromboembolické poruchy způsobující plicní onemocnění. Během dvou dnů se začínají utvářet eozinofilní hyalinní membrány. Tyto membrány se skládají z plazmatických proteinů s buněčnými zbytky nekrotizujících pneumocytů, které jsou uspořádány do sklovitých eozinofilních membrán, nacházejících se podél alveolárních sept. Druhá organizační neboli proliferativní fáze se překrývá s akutní, často na rozmezí prvního týdnu nemoci. Dochází k regeneraci alveolární výstelky, kdy převažují pneumocyty 2. typu, zároveň jsou ničeny zbytky hyalinních membrán v alveolech pomocí plicních MF. V alveolárních septech je značná proliferace fibroblastů a DAD, tento stav je schopný vyústit až v plicní fibrózu (PF). Poslední závěrečná fáze je tedy označována jako fibrotická (Hughes a Beasley 2020; Povýšil a Šteiner, 2007).



**Obrázek 6: Mikroskopické nálezy na plicích u jedince s covid-19. A)** Nález vykazuje četné známky hyalinních membrán s výraznou kongescí kapilár. Barveno metodou HE. V dolním rohu je IHC průkaz pro fibrin, který ukazuje rozsah hyalinních membrán. **B)** Lze vidět syncytiální buňky pneumocytového původu II. typu (HE). **C)** Lze zpozorovat rozsáhlou kapilární kongesci bez DAD (HE). **D)** Viditelné mikro-tromby v alveolárních kapilárách. IHC průkaz (Menter 2020).



## 5. TUBERKULÓZA

Česká republika spadá do oblasti s velmi nízkou incidencí tohoto onemocnění, avšak TBC se celosvětově řadí mezi jedny z hlavních příčin úmrtí na světě. Onemocnění způsobuje přítomnost bakterií *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) v organismu. Na TBC ročně onemocní přes 10 miliónů lidí a z toho asi 2 miliony lidí zemře (datováno k roku 2017). Nejvíce ohroženými jsou děti a HIV pozitivní jedinci. Obvykle TBC postihuje plíce, ale může postihnout i jiná místa v těle, nazýváme ji extrapulmonální TBC (Doležalová, 2019). Je-li diagnóza plicní TBC diagnostikována klinicky, standardně není potřeba provádět plicní biopsii. Ve většině případů je diagnóza založena na kombinaci epidemiologie, anamnéze a symptomech, CT vyšetření hrudníku doplněné ideálně o histopatologii a kultivační průkaz ze sputa či výtěrů. Mezi další metody průkazu patří tuberkulínový a IGRA test, které jsou užitečné pro diagnostiku latentní TBC. U pozitivních kultivačních nálezů se následně provádí testy citlivosti na antituberkulotika. Za zdroj onemocnění se považuje osoba s mikroskopicky pozitivní formou plicní TBC (Deepali et al., 2017; Doležalová, 2019). Plicní biopsie se obvykle provádí u jedinců s plicními uzly, protože tyto léze zvyšují možnost dalších granulomatózních zánětů nebo rakoviny plic. Transbronchiální biopsie je důležitá při podezření na miliární TBC. Biopsie jádrovou jehlou jsou důležité v diagnostice pro periferní plicní noduly, tímto způsobem jsou také nejčastěji zjištěny nekrotizující granulomy (Deepali et al., 2017).

Skupina pacientů je schopna se vyléčit díky podávání léčiv antituberkulotika. Pacienti, kterým tato léčba nestačí, musí podstoupit chirurgický zákrok buď kvůli komplikaci nebo následkům TBC. Mnoho případů je ale diagnostikováno až při pitvě (Gupta et al., 2016).

### 5.1 Formy tuberkulózy

K rozvinutí onemocnění TBC stačí pouze 10 tyčinek MTB, a pokud dojde k tomuto styku s bakterií, tak vzniká vždy primární komplex, což je ložisko prvotní infekce a ložisko v lymfatické uzlině. Následně může nastat několik situací. U jedince s dobrým stavem imunitního systému nebo s menším počtem proniknutých infekčních MTB může nastat vyléčení. Stav, při kterém se dostane do těla vyšší počet MTB nebo u zhoršeného stavu imunity, se může u napadeného jedince v 10 % rozvinout granulomatózní zánět (primární TBC), kde je riziko miliárního rozsevu (miliární TBC). U zbylých 90 % případů přechází tato forma do latentního stadia (latentní TBC). Forma se vyznačuje vznikem tuberkuloidního granulomu, který ohraničuje nahromaděné MTB a následně zamezí jejich šíření dále do těla. Jedinec s touto formou TBC má pozitivní tuberkulínový test, ale nemá žádné příznaky ani bakterie ve

vykašlaném sputu. U latentní formy TBC může dojít během několika let k reaktivaci a reinfekci. V tomto případě vzniká post-primární TBC, kterou doprovází vznik tuberkulózních dutin s možnou diseminací do dalších orgánů. Post-primární TBC je označovaná za stav s nejvyšší infekčností, doprovází ji silný kašel a hemoptýza. Neléčená post-primární forma TBC může skončit až smrtí jedince (Hurych a Štícha, 2021).

## 5.2 Rod *Mycobacterium*

Tento rod je charakterizován aerobními tyčinkami, které nesporelují a nejsou pohyblivé. Čeledí jsou ve skupině *Mycobacterieae* a řadí se do kmene *Aktinobacteria*. Vyznačují se díky své vysoké patogenitě, a to zejména u druhů *M. tuberculosis* a *M. leprae*. Svými neobvyklými morfologicko-kultivačními vlastnostmi se zřetelně liší od ostatních skupin bakterií. Mezi těmito odlišnostmi jsou stavba buněčné stěny a dlouhá kultivační doba. Charakteristickým znakem je pro ně přítomnost mykolových kyselin, polypeptidů a lipidů, vázaných na zevní stranu peptidoglykanu. Díky vysoké koncentraci zmíněných kyselin tedy není možné provádět histologické barvení bakterií metodou dle Grama. Typickou metodou používanou pro tyto mykobakterie je acidorezistentní barvení dle Ziehl–Neelsena. Mykobakterie jsou vysoce odolné vůči detergentům, alkoholům a vysychání, a proto jsou schopny přijímat barviva jako například karbolfuchsin. Generační doba mykobakterií trvá až 24 hodin, díky tomu je celý kultivační proces zdlouhavý a trvá až týdny, než naroste dostatečný počet kolonií. Některé mykobakterie potřebují k růstu teploty pod 37 °C, u jiných naopak vyžadují teploty nad 45 °C (Hurych a Štícha, 2021).

## 5.3 *Mycobacterium tuberculosis*

Za původce TBC je považován intracelulární MTB. Dokáže se množit v nitru MF a ve většině případů respiračního onemocnění probíhá ve formě granulomatózního zánětu. Spadá pod velký komplex nazývaný „Komplex *Mycobacterium tuberculosis*“, který zahrnuje také *M. bovis*, *M. africanum*, *M. orygis*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* a mnoho dalších. MTB jsou zeštíhlené tyčinky s lehkým zatočením, výjimečně se mohou i větvit. Jedná se o bakterii primárně neboli obligátně patogenní pro lidský organizmus, jinými slovy je schopna vyvolat onemocnění i u zdravých osob. Jeden ze zajímavých faktorů virulence je takzvaný cord faktor, což je glykopeptid buněčné stěny umožňující růst v provazcích, a slouží jako imuno-modulátor aktivující MF a zvyšující fagocytózu. Díky schopnosti přežít uvnitř MF snižují pH, a tím následně splývají s lyzozomem uvnitř MF. Tento mechanismus umožňuje bakteriím vytvořit si

z MF jakýsi „dopravní prostředek“ a dopravit je z místa vstupu infekce, prostřednictvím lymfy a krve, dále do dalších orgánů (Hurych a Štícha, 2021). Bylo zjištěno, že MTB přežívá v zemřelých jedincích až 36 dnů po jejich smrti, tudíž je možnost se tímto patogenem nakazit, a to například při práci s mrtvými těly (Hawort, 2019).

#### **5.4 Makroskopické změny plicní tkáně způsobené *Mycobacterium tuberculosis***

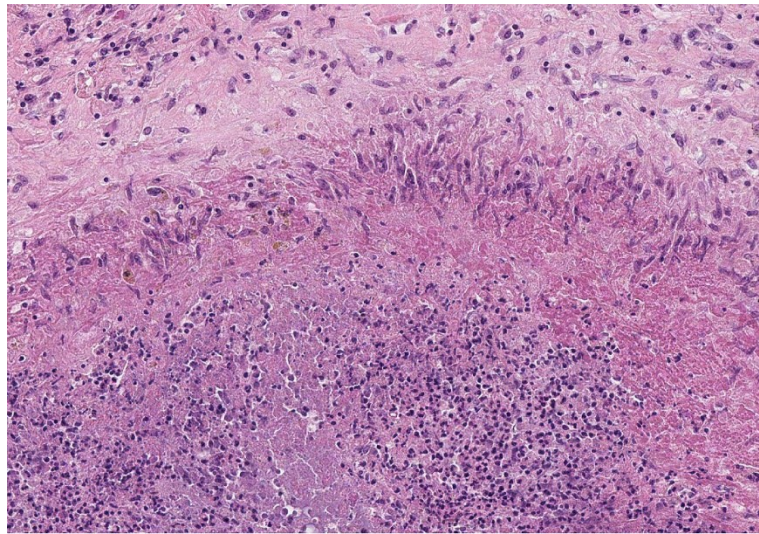
Nejčastější formou je plicní TBC charakterizovaná nekrotizujícími granulomy, přidruženou pneumonií a velkým sklonem k fibróze a dystrofické kalcifikaci. Spousta případů plicní TBC bývá spojená s nádorovými i nenádorovými nálezy v přilehlém plicním parenchymu nebo pohrudnici. Mezi různé komplikace plicní TBC patří hemoptýza, post-tuberkulární bronchiektázie, aspergilom (viz 6. kapitola), tuberkulózní endobronchitida a tracheitida, spontánní pneumothorax, jizvový karcinom, empyém, diseminovaná kalcifikace v plicích, změny funkce plic, obstrukční pyogenní infekce dýchacích cest. Tuberkulózní empyém představuje chronickou aktivní infekci pleurálního prostoru, která obsahuje velké množství MTB. V mnoha případech náhlé smrti byla jedinci histopatologicky diagnostikována diseminovaná neboli miliární TBC, kdy se rozsev chorobných ložisek nejvíce dostává do jater, ledvin, mozku a dalších orgánů. Mohou se objevit i systémové projevy v podobě sekundární amyloidózy a chronického *cor pulmonale* (Gupta et al., 2016).

Při pitevní diagnostice bylo v mnoha případech zjištěno pleurální ztlustění. Na povrchu řezu byla v několika případech objevena kazeifikační ložiska, konsolidace tkáně a miliární uzlíky. Kazeózní nekróza bývá ve spojení s postižením hilových lymfatických uzlin. Za další, a méně častý nález lze považovat dilatované průdušky spolu s hnisavým exsudátem a kalcifikací tkáně. Jako další pozorovaný nález v plicním parenchymu je kongesce tkáně a přímé krvácení s pěněním. Kavítace je v plicní tkáni vzácnějšího charakteru (Gupta et al., 2016).

#### **5.5 Mikroskopické změny plicní tkáně způsobené *Mycobacterium tuberculosis***

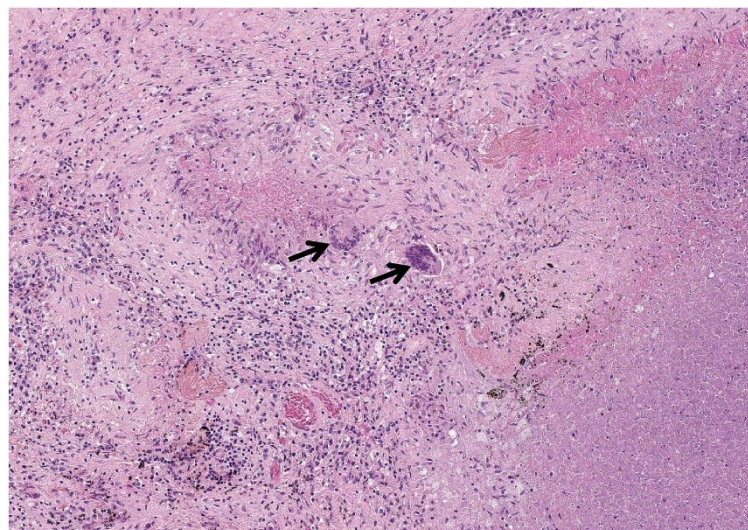
Za charakterizující znak tkáně infikované MTB je nekrotizující granulomatózní zánět, který se skládá z epiteloidních histiocyťů obklopujících středovou nekrotickou zónu a může být doprovázen proměnlivým počtem mnohojaderných obrovských buněk s lymfocyty. Mohou být přítomny i granulomy bez nekrózy. Hlavní funkcí epiteloidních histiocyťů je zadržet infekci v lokalizované oblasti, čímž se zabrání šíření bakterií do okolních zdravých tkání a do jiných

orgánů. Tímto způsobem se soustředí imunitní odpověď na vymezenou infekční oblast (Gupta et al., 2016).



Obrázek 7: **Histiocyty**. Na obrázku lze pozorovat palisádu histiocyty kolem oblasti kaseózní nekrózy. Barveno HE (Hawort, 2019).

Ve tkáni, barvené metodou Ziehl–Neelsen, při mikroskopování lze vyhodnotit četný nález tyčinek. V mnoha případech náhlé smrti byla jedinci histopatologicky diagnostikována fibrokavitární TBC a fibrokazeózní TBC. Za histologický nález plicních řezů lze považovat kaseózní nekrózu s menším počtem obrovských Langerhansových buněk (Gupta et al., 2016).



Obrázek 8: Mikroskopické zobrazení plic. Šipkou jsou znázorněny **Langerhansovy buňky**. Barveno HE (Hawort, 2019).



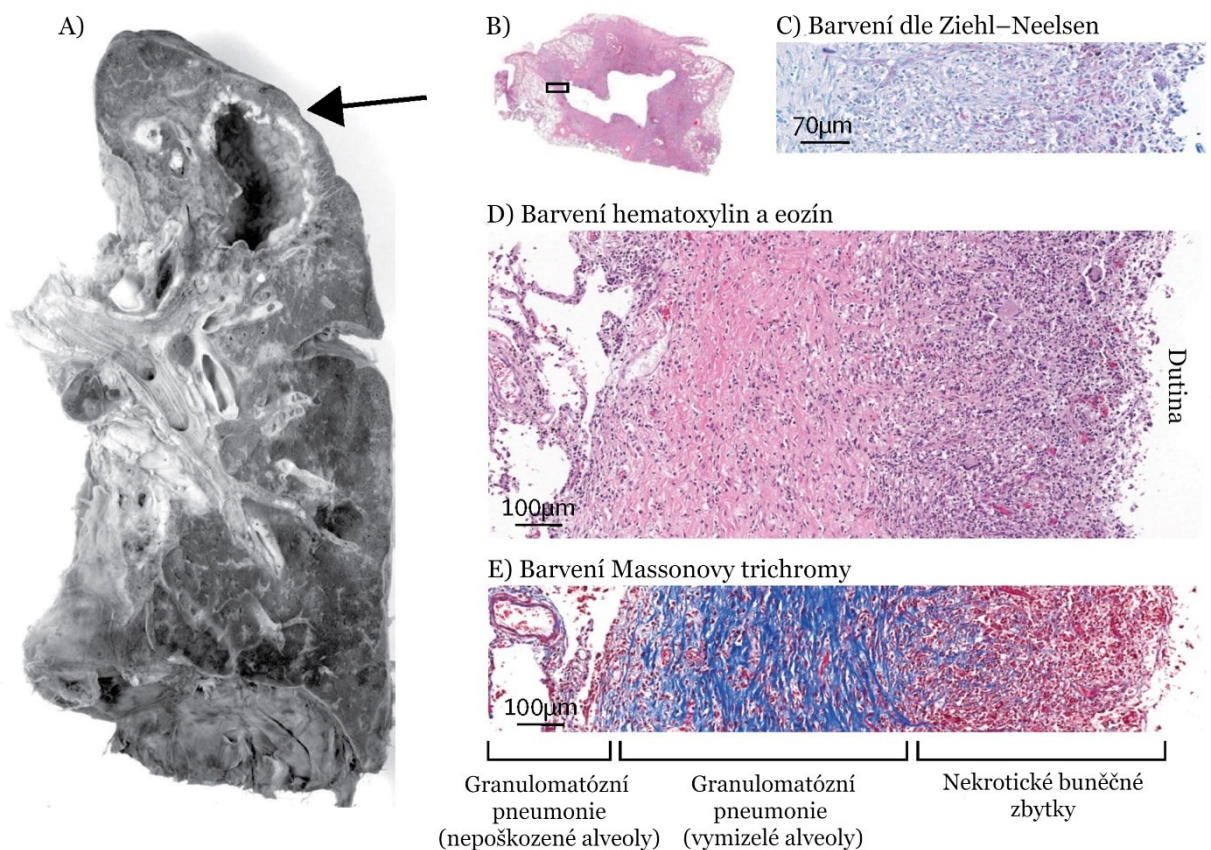
### 5.5.1 Kavítace plic

Kavítace je velice nebezpečný důsledek plicní TBC, který je spojen se špatnými výsledky, relapsem léčby, vyšší mírou přenosu mezi lidmi a rozvojem lékové rezistence. V tuberkulózní dutině je hned několik faktorů, které zvyšují riziko přenosu, nemocnost a mortalitu. Nekrotické centrum granulomatózního plicního abscesu se rozpadá a dostává se do dýchacích cest, zatímco část nekrotických zbytků zůstává uvnitř v nově vytvořené dutině. Fagocyty spolu s granulocyty špatně prostupují do těchto oblastí tkáně a vytváří kolem imunitně chráněnou zónu pro bakteriální růst. Díky vysoké koncentraci kyslíku uvnitř tkáně je poskytnuto dokonalé prostředí pro replikaci bakterií, což vede k obrovské bakteriální zátěži na vnitřním okraji dutiny. Odhaduje se, že bakteriální zátěž je zde mnohonásobně vyšší než u nekrotické TBC. Tyto nahromaděné bakterie se v průběhu přenosu vypuzují bronchiálním stromem ven z plic. Vnitřní obsah dutiny je velmi slabě prokrvován, což může vést ke špatnému pronikání anti-mykobakteriálních léčiv do tkáně. Tento vytvořený vzduchový prostor v plicní tkáni úplně znemožňuje funkci dýchání. Během vzniku tuberkulózních dutin jsou bazální membrány a alveolární struktury nevratně zničeny. Tyto dutiny mohou přetrvávat i po úspěšné léčbě TBC, kdy se zničená tkáň nahrazuje jizvovou fibrotickou tkání, což vede k trvalému plicnímu deficitu a opakujícím oportunním infekcím. Kombinace vyšších teplot s vysokou vlhkostí a špatnou imunitní ochrannou poskytuje příležitost pro sekundární kolonizaci, nejčastěji druhem *Aspergillus* (Urbanowski et al., 2020).

Zobrazovací metody jako rentgenové vyšetření (RTG) a CT jsou schopny vyhodnotit dutiny dle velikosti, tvaru a tloušťky stěny. Bohužel RTG zobrazovací metoda není zcela schopna určit stáří dutiny. Někteří pacienti mohou mít jednu či více dutin obklopených konsolidovanými, fibronodulárními nebo smíšenými obrazy. Dutiny vytvořené v horních lalocích se běžně vyskytují u imunokompetentních dospělých jedinců, přičemž dutiny v dolních lalocích jsou spojeny s adenopatií a pleurálními výpotky, které lze nalézt u dětí a imunokompromitovaných dospělých jedinců. Dutiny se mohou spojovat dohromady a vytvářet tak jednu velkou dutinu. Při větší bakteriální zátěži ve sputu lze pozorovat tlustší stěnu dutiny, zatímco ztenčené stěny se obvykle vyskytují po úspěšném zahojení. Hladiny vzduchu a tekutiny jsou zřetelné v 10 až 20 % tuberkulózních dutin (Urbanowski et al., 2020).

Makroskopicky lze stěnu dutiny rozdělit na dvě struktury. Vnitřní povrch dutiny se často skládá z kazea, což je jasně bílý a „sýrovitý“ materiál s drobivou konzistencí. Lze ho snadno z dutiny vyjmout, a je bohatý především na cholesterol, ester cholesterolu, triacylglyceroly a laktozylceramid. Druhá struktura stěny plic se nachází více k okraji dutiny a má charakter tužší

a šedavé tkáně. Z histologického hlediska stěna tuberkulózní dutiny obsahuje tři oblasti. První vrstva začíná na hranici mezi zdravou plicní tkání a stěnou dutiny, oblast granulomatózní pneumonie, kde jsou spodní alveoly a vaskularita v plicní tkáni nedotčeny. Nicméně alveoly se zde zaplňují zánětlivými buňkami včetně aktivovaných MF, lymfocytů a dalších. Druhou nasedající vrstvou je oblast granulomatózní pneumonie, kde už chybí alveolární struktura a bazální membrána. Přítomné fibroblasty se účastní tvorby kolagenu a větší množství fibrózy je spojováno spíše se staršími lézemi. MTB se v této části vyskytují zřídka v MF. Třetí vrstva je podél celého vnitřního povrchu stěny dutiny, a je to oblast nekrotických buněčných zbytků, což je mikroskopicky viditelné kazeum. Hranice mezi druhou a třetí vrstvou je vyznačená úbytkem extracelulárních fibrotických filament, a tím nekrotické zbytky postrádají buď bazální membránu, či fibrotickou matici. Samotná nekrotická vrstva obsahuje vyšší zastoupení MTB (Urbanowski et al., 2020).



**Obrázek 9: Makroskopický a mikroskopický obraz tuberkulózní dutiny. A)** Obrázek apikální dutiny pacienta s TBC. **B)** Příčný řez tuberkulózní dutinou, který je obarven HE. Každý snímek C až E je sériový řez z pole označeného rámečkem. **C)** Ziehl–Neelsenovo barvení je metodou používanou k barvení acidorezistentních bakterií, tedy MTB, kdy se tyčky barví růžovo-červeně. **D)** Na obrázku lze lehce vidět rozdělení do třech vrstev dutiny. Barveno HE. **E)** Posledním obrázkem je zobrazení za pomoci barvení Massonových trichromů, kde je už lépe vidět rozdělení tří vrstev stěny dutiny. První vrstva je část, kde jsou zcela nepoškozené alveoly. Prostřední vrstvou je oblast už s vymizelými alveoly, a poslední vrstva obsahuje znekratizované buněčné zbytky, a je zároveň vnitřní vrstvou dutiny (Upraveno dle: Urbanowski et al., 2020).

### 5.5.2 Rasmussenovo aneuryzma

U jedince s kavitární TBC se mohou vyskytovat i další život ohrožující patologie, jako je například Rasmussenovo aneuryzma. Je to pseudoaneuryzma plicní tepny sousedící s tuberkulózní dutinou a je hlášena asi u 5 % pitvaných jedinců s chronickou kavitární TBC. Tuberkulózní zánět oslabuje stěnu plicní tepny tím, že nahrazuje *tunica adventitia* a *tunica media* nejprve granulační tkání a následně fibrinem. Nakonec tkáň predisponuje k tvorbě pseudoaneurysmat a eventuálně k ruptuře. Prasklá aneurysmata se projevují život ohrožující hemoptýzou (Diakité et al., 2020).

## 6. ASPERGILÓZA

Plicní mykózy vyvolávají MO jako jsou plísně a houby. Aspergilóza je vcelku vzácné mykotické onemocnění plic, které vzniklo infekcí z některých zástupců rodu *Aspergillus*, především *Aspergillus fumigatus*. Je to plíseň, která může vést k řadě infekčních nebo alergických onemocnění v závislosti na stavu imunity pacienta a plicní struktuře. Rozlišují se čtyři hlavní typy plicních aspergilóz. Prvním typem je invazivní plicní aspergilóza (IPA), vyskytující se především u pacientů s těžkou imunodeficiencí. Druhým neinvazivním typem je alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), kdy je reakce vyvolaná díky přecitlivělosti organismu na antigeny *Aspergillus*. ABPA je pozorována u pacientů s astmatem, atopií a cystickou fibrózou. Mezi další patří chronická nekrotizující aspergilóza, která je obvykle popisována u pacientů s chronickým plicním onemocněním (například sarkoidóza a TBC) nebo imunodeficiencí. Poslední typ představuje aspergilom, který se vyskytuje u pacientů s dříve vytvořenými dutinami v plicích (Kousha et al., 2011).

Infekce se může šířit systémově dýchacím traktem do jiných orgánů, a tím může způsobovat nekrotizující léze a abscesy. Mezi hlavní klinické příznaky těchto případů patří horečka, kašel, pleuritická bolest na hrudi s plicním chrochtáním, plicní infiltráty diagnostikované za pomoci RTG a CT. Za ohroženou populaci se považují pacienti s hematologickou malignitou, rozsáhlými popáleninami, u pokročilého stadia AIDS, při granulomatózním onemocnění a další. U aspergilózy je uváděna mortalita přes 70 % (Lanzarin et al., 2018).

### 6.1 Rod *Aspergillus*

*Aspergillus* je myceta z řádu *Eurotiales*, tvořící hyfy s kulovitým zakončením, na kterém jsou řetízky konidií. Jde o běžné, v životním prostředí zcela rozšířené, respirační mykotické agens způsobující obrovskou škálu klinických syndromů. Nejčastější cestou infekce je vdechnutí infekčních konidií. Mohou být izolovány z venkovního prostředí, například z půdy, anebo z vnitřního prostředí, jako jsou nemocnice. Kultivace je zcela nenáročná, doba růstu trvá 2 až 5 dní a vytváří barevné kolonie (od hnědé, přes zelenou až k černé). Nejčastější patogenní druhy jsou *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus* (Hurych a Štícha, 2021; Lanzarin et al., 2018).

Mikroskopické vyšetření je důležité k identifikaci struktury mycelia a konidioforu s hlavičkou konidií, což jsou plísňové spory s rozmnožovací funkcí. Hlava konidií je složena z měchýřku, na kterém je vrstva fialid, zakončených na konci řetězci konidií. Konidie, které se



vyskytují ve vhodném prostředí a za vhodných podmínek vytváří myceliální struktury, takzvané hyfy. Morfologie hlaviček slouží k případnému rozlišení druhů *Aspergillus* (Lanzarin et al., 2015).

Plicní epitel vytváří první linii obrany jedince během interakce s *Aspergillus*. Vzhledem k jejich malé velikosti mohou některé vdechované konidie rodu *Aspergillus* interagovat s pneumocyty. Důležitým faktem je, že většina vdechovaných konidií nepříjde do kontaktu s epiteliálními buňkami, díky jejich eliminaci už v dýchacích cestách pomocí mukociliární clearance a také díky interakci s alveolárními MF uvnitř lumen (Latgé a Chamilos, 2019).

## 6.2 Invazivní plicní aspergilóza

Tento typ aspergilózy patří k nejzávažnějším formám plicních aspergilóz. Definitivní diagnóza onemocnění IPA je stanovena histologickým průkazem invazivních hyf doprovázených tkáňově pozitivní kultivací, získanou biopsií nebo aspirační jehlou. Pro lepší výtežnost odběru vzorků by se mělo řídit nálezy na CT vyšetření. K dalším diagnostickým postupům u oslabených pacientů patří klinické vyšetření a sérologie (Lanzarin et al., 2018). Příznaky IPA jsou nespecifické a velmi často napodobují bronchopneumonii, patří sem horečka nereagující na antibiotika, silný kašel, tvorba sputa a dyspnoe. U některých pacientů se může objevit pleuritická bolest hrudníku a mírná hemoptýza, ale může se rozvinout v závažnější stav. Jednou z nejčastějších příčin hemoptýzy u neutropenických pacientů je IPA a může být spojena s kavitací, ke které dochází při obnově neutrofilů. U neutropenických pacientů se IPA vyznačuje slabým zánětem, rozsáhlou koagulační nekrózou spojenou s hyfální angioinvasí a vysokou plísňovou zátěží. *Aspergillus* se může dále šířit krví do jiných orgánů, jako jsou ledviny, mozek, pohrudnice, srdce a další. Tato diseminace může vést až k záchvatům, infarktům, meningitidě a mnoho dalším komplikacím (Kousha et al., 2011).

Mezi rizikové faktory pro vznik IPA je neutropenie, transplantace orgánů (zejména plic), transplantace krvetvorné kmenové buňky, imunní defekty. Další rizikovou skupinou jsou pacienti s těžkým průběhem chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a kriticky nemocní pacienti. Pacienti s CHOPN mají zvýšenou náchylnost k IPA z několika důvodů, a to díky změnám v plicní struktuře, dlouhodobému užívání kortikosteroidní terapie, širokospektrální antibiotické léčby, invazivních výkonů, slizničních lézí, zhoršené mukociliární clearance, a dalším komorbidním onemocněním (Kousha et al., 2011). Onemocnění má rychlou progresi (během několika dnů až týdnů), ale zároveň i vysokou mortalitu, často přesahující 50 % (Kanj et al., 2018).

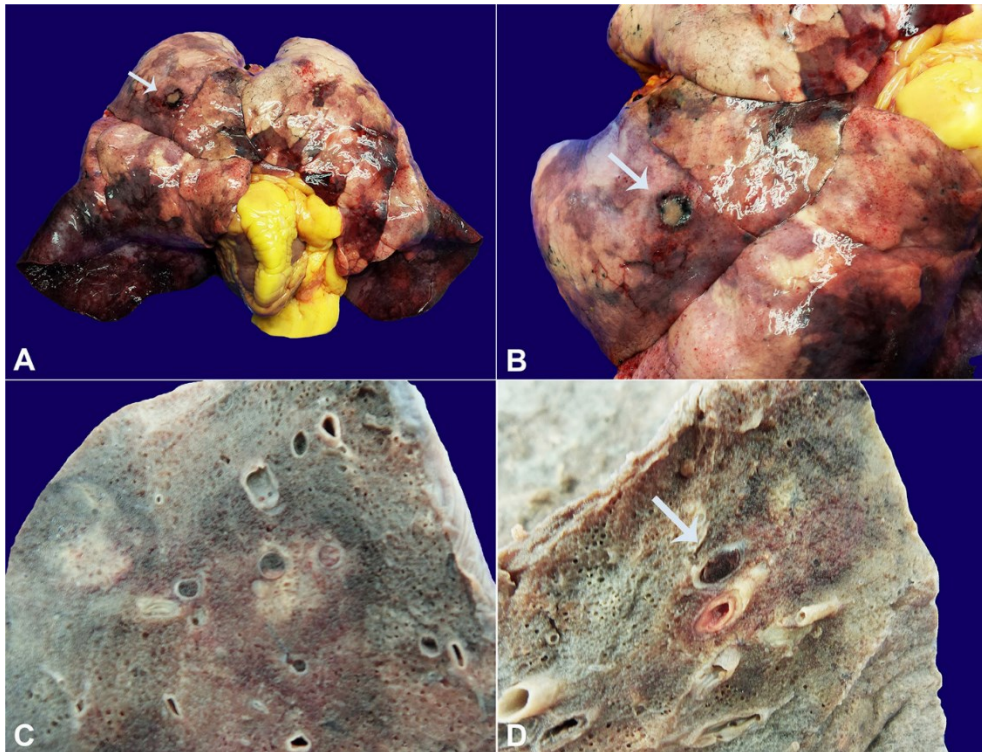
### 6.2.1 Makroskopický a mikroskopický obraz s invazivní plicní aspergilózou

Existují dvě podkategorie, a to forma invazivní do dýchacích cest a angioinvazivní (Chabi et al., 2015). Při histopatologickém vyšetření invazivní formy do dýchacích cest, lze ve většině případů pozorovat kulovitý ohraničený uzel zahrnující koagulační nekrózu, při níž jsou četné hyfy, které jsou uspořádány radiálně s vidličnatým větvením. Oblast koagulační nekrózy často obklopuje hemoragickou část tkáně. Zánětlivý infiltrát je u tohoto nálezu méně častý (Tochigi et al., 2013).

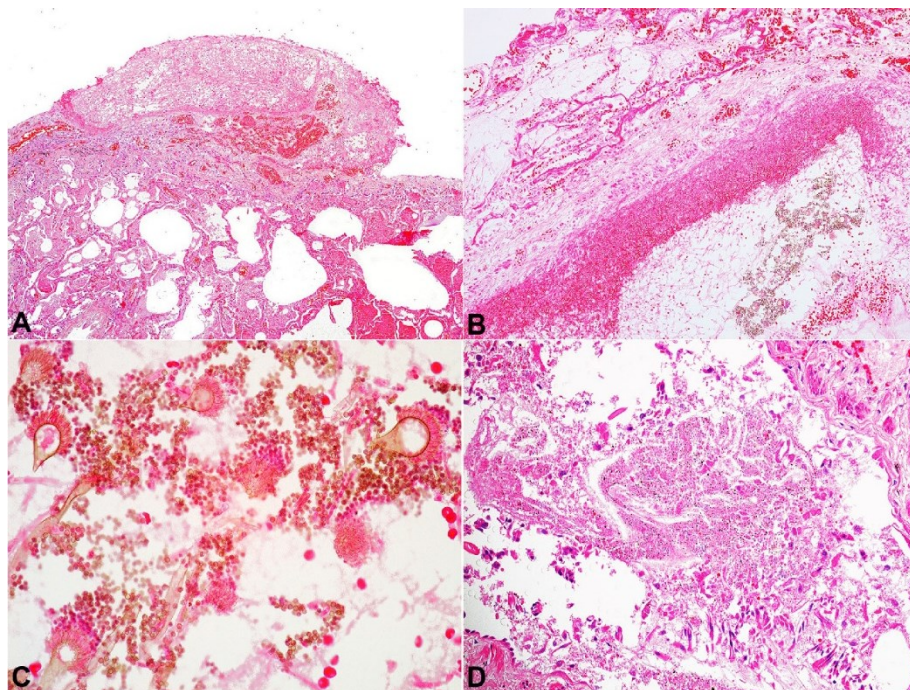
Dalším pozorovaným nálezem je fúzovaná lobulární konsolidace (FLC), tento obraz obvykle odpovídá klasické bronchopneumonii a histologicky se vyznačuje sytým akutním exsudativním zánětem s proliferací *Aspergillus spp.* v alveolech. U FLC se často projevuje kolikvační neboli kapalná nekróza, která může být následně prokázána neutrofilní infiltrací. K tomuto procesu dochází díky permeabilitě cév kolem okraje uzlíku a nové neutrofilny se začínou dostávat do periferie uzlíku, a tím se usnadní zkapalnění nekrózy. To může mít za následek vytvoření dutiny v tkáni a v místě spojení bronchů může dojít k odtoku zkapalněné tkáně nekrózou. Značná koncentrace neutrofilů, u pacientů s FLC, je považována za první obrannou linii proti infekci druhu *Aspergillus* (Tochigi et al., 2013).

Studie zabývající se vzájemným vztahem mezi histopatologickými rysy a RTG/CT obrazci zahrnovala počáteční změny a obrazce těsně před smrtí jedince. Histopatologický nález při pitvě zahrnuje kulovitý uzel v plicním parenchymu u pacientů, kteří při RTG vyšetření zpočátku vykazovali nodulární stíny a přítomnost FLC u pacientů, kteří měli nepravidelné infiltráty. Jeden z důležitých CT indikátorů IPA je „halo znak“, který představuje pruh krvácení, zákal obklopující plicní uzlík nebo hmotu, a tyto nálezy bývají následně histopatologicky potvrzeny. Dalším indikátorem pro pozdní IPA může být srpek periferního vzduchu, analogický histologický znak pro tento nález je dutina způsobena vyloučením již zmiňovanou kolikvační nekrózou. Vyšetřování jedinců s IPA vykazuje pomalé zvyšování frekvence znaku vzdušného srpku, zatímco frekvence „halo znaku“ rychle klesá. V mnoha případech u IPA plíce vykazují vznik infarktu nebo embolie (Tochigi, et al., 2013).

Angioinvazivní forma je histologicky popsána invazí a uzávěrem malých až středně velkých plicních tepen houbovými hyfami (Chabi et al., 2015). Způsobuje cévní nekrózu a trombózu s následnou hemoragickou ischemickou nekrózou tkáně, kdy lze pozorovat četné hyfy v lumen cévy jako tromby, které pronikají jejich stěnami a napadají parenchym (Lanzarin et al., 2018).



Obrázek 10: **Makroskopické změny v plicích s invazivní aspergilózou:** **A)** Pohled zepředu na hrudní orgány vykazující výrazné překrvení v bazálních oblastech a mírné krvácení v horních lalocích. Šipka ukazuje na lézi. **B)** Detailní pohled z obrázku A. Lze pozorovat bledé a nekrotické centrum obklopené krvácením a petechiemi. **C)** a **D)** Zde je možno vidět arteriální tromby v centru ischemické a hemoragické oblasti a je pozorována takzvaná hepatizace plic (Lanzarin et al., 2018).



Obrázek 11: **Mikroskopický obraz plic s invazivní aspergilózou.** **A)** Část pleurálního povrchu vykazující fibrinózní exsudát spojený s hyalinními hyfami (HE). **B)** Angioinvaze velké plicní tepny a hyalinními hyfami s četnými konidii v lumen cévy. Tento nález je obklopen navíc nekrózou, kongescí a edémem (HE). **C)** Detailní pohled na konidiální hlavy v cévě. **D)** Bronchus vykazující zničený epitel a viditelné konidie v lumen spolu s hlenem (Lanzarin et al., 2018).



## 6.3 Chronická plicní aspergilóza

U jedinců s různými chronickými respiračními poruchami, jako jsou CHOPN, postpulmonální TBC, netuberkulózní mykobakterióza, cystická fibróza, bronchiektázie, nebo alergická bronchopulmonální aspergilóza, se s postupným časem může vyvinout saprofytická kolonizace a infekce druhem *Aspergillus*, takzvaná chronická plicní aspergilóza (CPA), která má velmi špatnou prognózu a průběh tohoto onemocnění je pomalu progresivní. V rozmezí 5 let na toto onemocnění umře 50 až 85 % pacientů (Takazono a Izumikawa, 2018). Klinické příznaky a RTG rysy s onemocněním CPA musí být přítomny nejméně po dobu tří měsíců v době diagnózy. Pacient s CPA mohou projevovat chronický produktivní kašel, hemoptýzu s noduly a dutiny nebo „plísňové kuličky“. Hemoptýza, která může být život ohrožující, se vyskytuje u více než poloviny pacientů s CPA, a předpokládá se, že je důsledkem vysokého prokrvování bronchiální arterie, obklopující postiženou oblast. Mezi další příznaky patří dušnost, tvorba sputa a bolest na hrudi. U pacientů je zvýšena především hodnota C reaktivního proteinu a sedimentace erytrocytů. Někdy může být CPA i plně asymptomatická. Otevřená biopsie plic se u těchto pacientů provádí jen velmi zřídka. V důsledku toho je potvrzení diagnózy běžně opožděno, což může přispívat k morbiditě a mortalitě spojené s CPA (Kanj et al., 2018).

Jednou z nejběžnějších forem CPA je chronická kavitární plicní aspergilóza, ta může při absenci terapie progredovat až do chronické fibrotizující plicní aspergilózy. Za méně závažné formy se považuje jednoduchý aspergilom a aspergilové uzlíky. Lokálně destruktivní plicní onemocnění nese název subakutní invazivní aspergilóza (SAIA), dříve známá jako chronická nekrotizující plicní aspergilóza, obvykle manifestuje u pacientů s mírně oslabenou imunitou a postupuje rychle během jednoho až tří měsíců. Je léčena a diagnostikována podobně jako IPA. Za extrémně charakteristický znak se považuje aspergilom, který se vyskytuje u pacientů již s pre-existujícím plicním onemocněním (Kanj et al., 2018).

### 6.3.1 Makroskopický a mikroskopický obraz plic s chronickou plicní aspergilózou

Jedinec s CPA vykazuje konsolidaci plic, ztlustění pleury a kavitární léze v oblasti horních plicních laloků. Pleurální ztlustění může progredovat do broncho-pleurální píštěle, což je považováno za časnou indikaci lokálně invazivního procesu. Nové dutiny bývají výsledkem centrální nekrózy vycházející z konsolidace (Kanj et al., 2018; Kousha et al., 2011).

Plicní neinvazivní aspergilom je pozorován téměř u poloviny pacientů s CPA. Je popisován jako „plísňová koule“. Vyznačuje se přítomností jednoho či více uzlů a nachází se v předem utvořené plicní dutině. Aspergilom je charakterizován přítomností kulaté, pevné a pohyblivé hmoty, ale někdy může být pevně ukotven s nepravidelným tvarem, typicky obklopen vzdušným prostorem. Skládá se z hyf *Aspergillus*, fibrinu, a dalších zbytků tkáně obsažených v dříve utvořené dutině. Ve vzácných případech se může koule zobrazovat endobronchiálně a může mít různé stupně kalcifikace. Stěna dutiny, ve které se nachází jednoduchý aspergilom a u onemocnění SAIA je obvykle tenká, a naopak u chronické kavitární plicní aspergilózy je stěna tlustá. U aspergilomu je plicní parenchym a přiléhající pohrudnice k dutině ve většině případů normální a nenapadá okolní cévy (Kanj et al., 2018). Aspergilomy zůstávají většinou stabilní, ale mohou se zmenšovat, a dokonce i spontánně ustoupit v 10 % případů, vzácněji naopak dokážou zvětšit svoji velikost (Chabi et al., 2015).

Pro potvrzení diagnózy se využívá histologický průkaz invaze houby do tkáně a růstu druhů *Aspergillus* na kultuře. Přítomnost tkáňové invaze odlišuje SAIA od jiných forem CPA. U SAIA jsou častější nekrotizující granulomy a intraalveolární krvácení. Samotná dutina bývá vystlána víceřadými sloupcovými nebo metaplastickými dlaždicovými epitelialními buňkami (Kanj et al., 2018).

## **6.4 Alergická bronchopulmonální aspergilóza**

Tento typ aspergilózy je hypersenzitivní reakce na houbové antigeny, především na antigeny *Aspergillus fumigatus*, nejedná se tedy o infekci. Diagnostickým znakem je chronické astma v anamnéze, plicní infiltráty, centrální bronchiektázie vedoucí k hemoptýze, eozinofilie, zvýšené specifické protilátky typu IgE a IgG, kultivace sputa pozitivní na *Aspergillus* a také pozitivní kožní test (Roden a Schuetz, 2017).

### **6.4.1 Makroskopický a mikroskopický obraz plic s alergickou bronchopulmonální aspergilózou**

Při makroskopickém vyšetření lze běžně pozorovat bronchiektázi s mukoidní impakcí bronchů. Mikroskopicky je patrný intrabronchiální a intrabronchiolární alergický mucin, který je typicky vrstvený s přítomností eozinofilních buněk. Občasný je výskyt eozinofilní pneumonie a granulomy mohou být identifikovány těsně v blízkosti dýchacích cest (Roden a Schuetz, 2017). Eozinofilní pleurální výpotek obsahuje alespoň 10 % buněčné populace eozinofilních buněk. Při jejich cytolýze lze pozorovat jasné Charcot-Leydenovy krystaly vykazující charakteristický jehlovitý vzhled, což odráží jejich hexagonální dipyramidovou

strukturu. Krystaly jsou složeny z proteinu lyzolecitinacylhydroláza, který je eozinofily syntetizován. Předpokládá se, že se krystaly tvoří při uvolnění tohoto proteinu při zmíněné lýze (Smart et al., 2012). Hyfy obvykle nejsou vidět ani v průkazu stříbření dle Grocotta, někdy ale lze prokázat fragmenty vyskytující se v alergickém mucinu (Roden a Schuetz, 2017). ABPA léze jsou buď částečné nebo bilaterální s tendencí výskytu v horních lalocích. Pozdní nálezy vykazují kavitaci, emfyzém a rozsáhlou fibrózu (Latgé a Chamilos, 2019).



## **7. AZBESTÓZA**

Jedná se o onemocnění spjaté s vysokou kumulativní dávkou vdechovaných vláken azbestu. Azbestóza je označována jako difúzní PF, řadí se do skupiny fibrogenních pneumokonióz difúzního typu (Brhel, 2016). Latentní období, od počáteční expozice až do manifestace onemocnění, je velmi dlouhé, uvádí se obvykle 20 let a více. Závažnost onemocnění závisí i na typu azbestových vláken (Attanoos et al., 2013). Ačkoliv je produkce a dovoz azbestu do České republiky zakázán kvůli průkazu jeho karcinogenitě, je řada materiálů, například ve stavebnictví, které jsou stále nezlikvidovány. Díky tomu jsou jedinci, kteří se zabývají likvidací potenciálně ohroženi. Vzhledem k těmto faktům, se snížil výskyt samotné azbestózy (Brhel, 2016).

Klinický obraz u azbestózy se nejeví zcela specificky a má pomalu progredující průběh. Hlavní diagnostický průkaz pro azbestózu jsou: IPF spojená s poruchami pojivové tkáně, chronická hypersenzitivní pneumonie a silikátová pneumokonióza. Projevuje se vysoká dušnost při námaze a suchý kašel. V pozdějších stádiích se může projevit cyanóza a kardiopulmonální selhání. Funkční testy plic vykazují restriktivní vzor se zhoršeným přenosem dýchacích plynů (Attanoos et al., 2013).

### **7.1 Azbest**

Termín azbest se obecně používá pro vláknité formy různých křemičitanových minerálů, které přírodně vykryštalizovaly a vytvořily vlákna charakteristické svou vysokou pevností. Azbest se vyskytuje v přírodě ve dvou formách: chryzotil (serpentinová forma azbestu) a amfiboly (amosit, krocidolit a dantofylit). Z hlediska biologické toxicity jsou amfiboly mnohem nebezpečnější než chryzotil. Amfibolová vlákna jsou rovná, tuhá a perzistující ve tkáních až několik desítek let, zatímco chryzotilová vlákna jsou stočená, poddajná a perzistující ve tkáních pouze v řádech měsíců. Přetrvávání těchto vláken v těle je důležitým faktorem pro vznik nádorových (mezoteliom) i nenádorových onemocnění (Attanoos et al., 2013).

### **7.2 Makroskopické a mikroskopické změny v plicní tkáni po expozici azbestu**

Azbestová vlákna jsou vdechována a vtlačována do plicní tkáně, kde vyvolávají různé patologické stavy, které lze rozdělit do třech kategorií: onemocnění pleury, onemocnění plicního parenchymu a nádorové bujení. Histopatologicky je obecně azbestóza popisována postižením dolních laloků subpleurálně s malým nepravidelným zákalem, což se projevuje jako

difúzní intersticiální zánět plic. Azbestóza je typicky spojena s mírnou fibrózou viscerální pleury. Za pleurální abnormalitu se považuje také přítomnost plaků a exsudátu (Attanoos et al., 2013; Barnikel et al., 2019).

Histopatologickým průkazem je takzvaná hyalinóza parietální pleury, ta je spjatá s ventilační poruchou a má dva různé projevy. Defekty parietální pleury, které nezpůsobují jedincům žádné větší komplikace jsou ohraničené pleurální pláty. Makroskopicky se tento obraz jeví jako lesklý povrch, s bílým zabarvením, produkovaný kolagenem se sklonem ke kalcifikaci. Dalším projevem může být difúzní mnohocentimetrové pleurální ztlustění, kde adheruje parietální pleura s viscerální. Následkem toho je schopna fibrózní tkáň vniknout do interlobulárních prostor nebo do plicního parenchymu a díky tomu vytvářet okrouhlé atelaktázy. Důsledkem pronikání fibrózní tkáně je postižení funkce plic (Brhel, 2016).

### 7.3 Intersticiální plicní fibróza

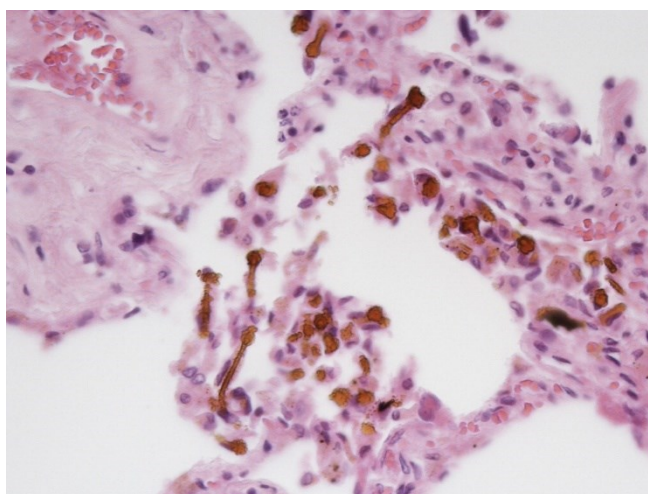
V ranných stádiích onemocnění PF (fibróza 1. stupně) je postižena bronchiální stěna a první vrstva alveolů. Fibróza 2. stupně zahrnuje bronchy a vzdálenější alveolární stěny, které se navzájem nespojují. Fibróza 3. stupně neboli „přemistřující fibróza“, zahrnuje všechny alveoly mezi dvěma sousedními bronchioly, ale vykazují malou strukturální změnu. Fibróza 4. stupně představuje obraz „včelí plástve“ neboli plástevnatost. A právě v těchto patologických úrovních PF (3. a 4. stupeň; pokročilé stadium) se začínají projevovat klinické projevy onemocnění. Se zvyšující se kumulativní dávkou azbestových vláken postupuje zároveň i stupeň IPF, a to je doprovázeno zvýšeným počtem azbestových tělísek a amfibolových vláken v plicní tkáni. Distribuce onemocnění je cestou lymfoangiocentrickou, kolem bronchovaskulárních svazků, sept a pleury, to vysvětluje značné zvýraznění onemocnění v těchto oblastech (Attanoos et al., 2013).

V pokročilých stádiích je plicní tkáň konsolidována a povrch se jeví výrůstkovitě. Plicní tkáň je na řezu šedobílá s již zmiňovaným plástevnatým obrazem. Mohou se také vyskytovat hnisavé sekrety, které svědčí o komplikující pneumonii. Přítomnost pleurálních změn je faktorem při určování příčiny IPF, protože pleura je mnohem citlivější na škodlivé účinky azbestu než plicní parenchym. Rozsáhlé oblasti organizujícího DAD, v *post mortem*, způsobují problémy při posuzování, do jaké míry je přítomna chronická IPF. Tento problém lze často vyřešit s porovnáním s RTG nálezy, kdy mohou k diagnóze napomoci kolagenové skvrny. Ve velmi vzácných případech dochází k takzvané okultní azbestóze, vyskytující se u osob

s vysokou expozicí azbestu. Jedinci mají difúzní IPF, ale při mikroskopickém pozorování plicní tkáně nejsou viditelná azbestová vlákna (Attanoos et al., 2013).



Obrázek 12: **Makroskopický obraz plic s azbestózou.** Plíce vykazují fibrózu a plástevnatost nejvýrazněji v dolních oblastech a subpleurálně (Attanoos et al., 2013).



Obrázek 13: **Mikroskopický obraz plic s azbestózou.** Plíce vykazují střední IPF a četná azbestová vlákna (Attanoos et al., 2013).

## ZÁVĚR

Hlavním cílem bakalářské práce bylo shrnout všechny možné strukturální změny v plicní tkáni, vyvolané infekčními i neinfekčními příčinami, které přispívají ke vzniku plicních zánětů.

Práce se věnuje obecnému popisu respiračního systému a následně anatomické a histologické stavbě dolních cest dýchacích. Jsou shrnuty všechny možné příčiny, díky kterým je organizmus schopen navodit imunitní systém k tvorbě obrané nespecifické reakce neboli zánětu. Dále jsou zde popisovány projevy zánětu jako projevy mikroskopické, které se dělí dle převažující složky, a samotné dělení zánětu podle délky průběhu anebo převažujících histologických znaků.

Dalším tématem práce je onemocnění covid-19, které je jedním z nejnověji objevených infekčních onemocnění a je způsobeno koronavirem SARS-CoV-2. Histopatologické strukturální změny vykazují nejčastěji konsolidaci plicního parenchymu spolu s hemoragií do tkáně, vytékáním lepivého exsudátu nebo přítomností zpěněného hlenu. Může docházet k rozvoji syndromu akutní dechové tísně, pro který je hlavní histopatologický průkaz difúzní alveolární poškození. Hlavním mikroskopickým nálezem je kapilární kongesce doprovázená tvorbou hyalinních membrán, a v neposlední řadě, je hlavním průkazem onemocnění samotný výskyt virových částic v plicní tkáni.

Práce se zabývá také onemocněním tuberkulóza, které patří celosvětově mezi jednu z hlavních příčin úmrtí. Plicní tuberkulóza je nejčastěji charakterizovaná nekrotizujícími granulomy s přidruženou pneumonií a větším sklonem k fibróze a dystrofické kalcifikaci. Ve většině případů náhlé smrti bývá jedinci histopatologicky diagnostikovaná miliární tuberkulóza. Nejčastějším nálezem v plicní tkáni je pleurální ztlustění, kazeifikační ložiska na povrchu, konsolidace tkáně a miliárními uzlíky. Kavítace je nálezem vzácnějšího charakteru, ale přináší těžké komplikace jako například Rasmussenovo aneuryzma.

Aspergilóza je poměrně vzácné mykotické onemocnění, které může vést k řadě dalších onemocnění v závislosti na stavu jedince a struktuře plicní tkáně. Nejzávažnější formou je invazivní plicní aspergilóza, u které je nejčastější nález ohraničený uzel zahrnující koagulační nekrózu obklopenou hemoragickou částí tkáně s četnými hyfy. Další komplikující nález je fúzovaná lobulární konsolidace, vyznačující se akutním exsudativním zánětem a proliferací rodu *Aspergillus*, která je doprovázená kolikvační nekrózou. Chronická plicní aspergilóza se vyskytuje u jedinců s dalšími komorbiditami. Plíce vykazují značnou konsolidaci a ztlustění

pleury s kavitárními lézemi v oblasti horních plicních laloků. Dalším pozorovaným znakem u většiny pacientů s chronickou plicní aspergilózou je aspergilom v předem utvořené dutině.

Poslední kapitola v bakalářské práci je věnována azbestóze, vyznačující se velmi dlouhým latentním obdobím, které trvá obvykle 20 a více let. Hlavním diagnostickým průkazem pro toto onemocnění je intersticiální plicní fibróza. Plicní tkáň vykazuje značnou strukturální změnu na úrovni alveolů. Posledním stadiem u intersticiální plicní fibrózy je obraz vykazující takzvanou plástevnatost plic, která se nachází především v dolních oblastech plicních laloků. Tkáň je značně konsolidována a na řezu bývá šedobílá. Dalším histopatologickým průkazem je přítomnost azbestových vláken v plicní tkáni.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ATTANOOS, Richard L. a Allen R. GIBBS. The pathology of asbestosis. *Diagnostic Histopathology* [online]. 2013, 19(8), 282-287. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2013.06.007.
2. BALKO, Jan a Josef ZÁMEČNÍK. Pitevní a histopatologický nález u onemocnění covid-19. *Farmakoterapeutická Revue*. 2020, 5(Suppl 1), 86–92.
3. BALKO, Jan, Zbyněk TONAR a Ivan VARGA. Memorix histologie. Praha: Triton, 2016. ISBN 978-80-7553-009-7. Dostupné z: <https://farmakoterapeutickarevue.cz/cs/novy-koronavirus-sars-cov-2-a-onemocneni-covid-19>.
4. BARNIKEL, M., P.M. MILLION, H. KNOOP a J. BEHR. The natural course of lung function decline in asbestos exposed subjects with pleural plaques and asbestosis. *Respiratory Medicine* [online]. 2019, 154, 82-85. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.013.
5. BRHEL, Petr. Occupational lung diseases in the Czech Republic in 2009-2013. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2016, 18(1), 28-32. DOI:10.36290/int.2016.007.
6. DEN BAKKER, Michael A. Pathology of infectious diseases of the lower respiratory system. *Diagnostic Histopathology* [online]. 2017, 23(9), 387-396. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2017.07.004.
7. DIAKITÉ, Aly-Thiéman, Bich NGUYEN, Samuel MIHALCIOIU, Christian MORIN a Michel PHILIE. Multiple rasmussen aneurysms in active cavitary pulmonary tb: endovascular management for submassive hemoptysis. *Chest* [online]. 2020, 158(4), A492-A493. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.472.



8. DOLEŽALOVÁ, Karolína. Actual trends in tuberculosis in childhood and adolescence. *Pediatric pro praxi* [online]. 2019, 20(3), 152-156. DOI:10.36290/ped.2019.031.
9. DYLEVSKÝ, Ivan. Funkční anatomie. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
10. GUPTA, Mamta, Flora D. LOBO, Deepa Sowkur Anandarama ADIGA a Abhishek GUPTA. A Histomorphological Pattern Analysis of Pulmonary Tuberculosis in Lung Autopsy and Surgically Resected Specimens. *Pathology Research International* [online]. 2016, 1-7. DOI:10.1155/2016/8132741.
11. HARAPAN, Harapan, Naoya ITOH, Amanda YUFIKA, et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health* [online]. 2020, 13(5), 667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
12. HAWROT, Hannah. Pulmonary tuberculosis. *Diagnostic Histopathology* [online]. 2019, 25(11), 460-462. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2019.08.002.
13. HUBÁČEK, Petr. Nově popsáný koronavirus SARS-CoV-2 a jeho biologické souvislosti. *Farmakoterapeutická Revue*. 2020, 5(Suppl 1), 15–22. Dostupné z: <https://farmakoterapeutickarevue.cz/cs/novy-koronavirus-sars-cov-2-a-onemocneni-covid-19>.
14. HUGHES, Kenneth T. a Mary Beth BEASLEY. Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury More Than Just Diffuse Alveolar Damage. *Archives of pathology & laboratory medicine* [online]. 2017, 144(7), 916–922. DOI: 10.5858/arpa.2016-0342-RA.
15. HURYCH, Jakub a Roman ŠTÍCHA. *Lékařská mikrobiologie: repetitorium*. 2. vydání. Praha: Stanislav Juhaňák – Triton, 2021. ISBN 978-80-7553-900-7.

16. CHABI, M.L., A. GORACCI, N. ROCHE, A. PAUGAM, A. LUPO a M.P. REVEL. Pulmonary aspergillosis. *Diagnostic and Interventional Imaging* [online]. 2015, 96(5), 435-442. DOI: 10.1016/j.diii.2015.01.005.
17. JAIN, Deepali, Subha GHOSH, Lucileia TEIXEIRA a Sanjay MUKHOPADHYAY. Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. *Seminars in Diagnostic Pathology* [online]. 2017, 34(6), 518-529. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.06.003.
18. KANJ, Amjad, Nadine ABDALLAH a Ayman O. SOUBANI. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine* [online]. 2018, 141, 121-131. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.029.
19. KOUSHA, M., R. TADI a A. O. SOUBANI. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *European Respiratory Review* [online]. 2011, 20(121), 156-174. DOI:10.1183/09059180.00001011.
20. LANZARIN, Luciana Depiere, Livia Caroline Barbosa MARIANO, Maria Cristina Martins de Almeida MACEDO, Marjorie Vieira BATISTA a Amaro Nunes DUARTE. Conidial heads (Fruiting Bodies) as a hallmark for histopathological diagnosis of angioinvasive aspergillosis. *Autopsy and Case Reports* [online]. 2015, 5(4), 9–18. DOI:10.4322/acr.2015.025.
21. LATGÉ, Jean-Paul a Georgios CHAMILOS. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2019, 33(1), e00140-18. DOI:10.1128/CMR.00140-18.
22. LI, Geng, Yaohua FAN, Yanni LAI, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology* [online]. 2020, 92(4), 424–432. DOI:10.1002/jmv.25685.

23. MATTHAY, Michael A., Rachel L. ZEMANS, Guy A. ZIMMERMAN, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2019, 5(1), 1–22. DOI:10.1038/s41572-019-0069-0.
24. MENTER, Thomas, Jasmin D HASLBAUER, Ronny NIENHOLD, et al. Postmortem examination of covid-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* [online]. 2020, 77(2), 198-209. DOI: 10.1111/his.14134.
25. MOHAN, Harsh. *Textbook of Pathology*. 6th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010. ISBN 9788184487022.
26. POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Obecná patologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-773-8.
27. POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Speciální patologie*. 2., doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
28. QUINTON, Lee J., Allan J. WALKEY a Joseph P. MIZGERD. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiological Reviews* [online]. 2018, 98(3), 1417-1464. DOI:10.1152/physrev.00032.2017.
29. REYNOLDS, J H, G MCDONALD, H ALTON a S B GORDON. Pneumonia in the immunocompetent patient. *The British Journal of Radiology* [online]. 2010, 83(996), 998-1009. DOI:10.1259/bjr/31200593.
30. RIOS, Fernando, Teresa ISCAR, Pablo CARDINAL-FERNÁNDEZ, et al. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [online]. 2017, 29(3), 354–363. DOI:10.5935/0103-507X.20170044.
31. ROBBINS, Stanley, Ramzi COTRAN a Vinay KUMAR. *Pathologic basis of disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015. ISBN 9781455726134.

32. RODEN, Anja C. a Audrey N. SCHUETZ. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology* [online]. 2017, 34(6), 530-549. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.06.002.
33. SINGHAL, Tanu. A Review of Coronavirus Disease-2019 (covid-19). *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2020, 87(4), 281–286. DOI:10.1007/s12098-020-03263-6.
34. SMART, C., J. BROWN, G. KOCJAN a I. PROCTOR. Eosinophilic pleural effusion with Charcot-Leyden crystals in invasive aspergillosis. *Cytopathology* [online]. 2012, 23(5), 340-342. DOI:10.1111/j.1365-2303.2011.00902.x.
35. TABARY, Mohammadreza, Shaghayegh KHANMOHAMMADI, Farnaz ARAGHI, Sahar DADKHAHFAR, et al., Pathologic features of covid-19: A concise review. *Pathology – Research and Practice* [online]. 2020, 216(9), 1–5. DOI:10.1016/j.prp.2020.153097.
36. TAKAZONO, Takahiro a Koichi IZUMIKAWA. Recent Advances in Diagnosing Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2018, 9. DOI:10.3389/fmicb.2018.01810.
37. TANIGUCHI, Hiroyuki a Yasuhiro KONDOH. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* [online]. 2016, 21(5), 810-820. DOI:10.1111/resp.12786.
38. TOCHIGI, Naobumi, Yoichiro OKUBO, Tsunehiro ANDO, et al. Histopathological Implications of Aspergillus Infection in Lung. *Mediators of Inflammation* [online]. 2013, 2013, 1-8. DOI:10.1155/2013/809798.

39. TORRES, Antoni, Catia CILLONIZ, Michael S. NIEDERMAN, Rosario MENÉNDEZ, James D. CHALMERS, Richard G. WUNDERINK a Tom VAN DER POLL. Pneumonia. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2021, 7(1). DOI:10.1038/s41572-021-00259-0.
40. URBANOWSKI, Michael E, Alvaro A ORDONEZ, Camilo A RUIZ-BEDOYA, Sanjay K JAIN a William R BISHAI. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 2020, 20(6), e117-e128. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30148-1.
41. VAŇHARA, Petr, Miroslava SEDLÁČKOVÁ, Irena LAUSCHOVÁ, Jana DUMKOVÁ, Veronika Sedláková, Svatopluk ČECH a Aleš HAMPL. *Histologický atlas LF MU* [online]. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2018. Elportál. Dostupné z: <http://is.muni.cz/elportal/?id=1422550>. ISBN 970-80-210-9068-2.