

24. kapitola

OCHRANNÉ A OBRANNÉ MECHANIZMY DÝCHACÍCH ORGÁNOV

Mariana Brozmanová

Respiračný systém aj napriek priamej expozícii škodlivým, resp. potenciálne škodlivým faktorom z **vonkajšieho** (napr. cigaretový dym, vírusy a baktérie, prachové častice, alergény) a **vnútorného** prostredia (napr. zápalové mediátory, tachykiníny, oxidanty) je schopný udržiavať homeostázu v dýchacích cestách a pľúcach vďaka účinnej spolupráci ochranných a obranných mechanizmov, ktoré má k dispozícii. Delíme ich na **reflexné a nereflexné**. Rôzne škodliviny sú stimulované nervovými zakončeniami vágového a trigeminálneho nervu v sliznici horných a dolných dýchacích ciest, čím dochádza k aktivácii ochranných a obranných mechanizmov.

Nervové zakončenia v dýchacích cestách sa delia na:

- chemosenzitívne (citlivé na chemické látky, napr. na kyselinu),
- termosenzitívne (citlivé na zmeny teploty vdychovaného vzduchu),
- mechanosenzitívne (citlivé na mechanické podnety, ako sú napríklad cudzie telesá)
- polymodálne C-vlákná (citlivé na viaceré druhy nox).

Ochranné mechanizmy - chránia dýchacie cesty (DC) a pľúca pred vniknutím škodlivých, resp. potenciálne škodlivých faktorov do periférnych DC. Sú aktivované stimuláciou nervových zakončení lokalizovaných v sliznici horných. Patria k nim apnoický reflex, laryngokonstrikcia, filtrácia nečistôt v nose a faryngu fyzikálnym a elektrostatickým mechanizmom).

Obranné mechanizmy - ich úlohou je odstránenie a/alebo degradácia/detoxikácia exogénnych a endogénnych škodlivín v DC, napr. odstraňovanie hlienu, tkanivového detritu, kašľom, kýchaním, mukociliárnym transportom, resp. antioxidantmi, proteázami a inými mechanizmami nereflexnej povahy.

Tab.1 Reflexné a nereflexné obranné a ochranné mechanizmy dýchacích ciest

Reflexné mechanizmy	Nereflexné mechanizmy
1. zmeny dychového vzoru	1. fyzikálna obrana (filtrácia, zahrievanie, zvlhčovanie)
2. apnoický reflex	2. lokálne imunitné obranné mechanizmy
3. laryngokonstrikcia, bronchokonstrikcia	3. mukociliárny transport
4. kýchanie	4. povrchová tekutina dýchacích ciest a pľúc
5. aspiračný reflex	5. surfaktant
6. posmrkávanie (sniffing)	6. systém proteáz a antiproteáz
7. expiračný reflex	7. oxidačno-antioxidačný systém
8. kašľový reflex	

Reflexné mechanizmy

Zmeny dychového vzoru – sú reflexnou odpoveďou navodenou aktiváciou chemosenzorov trigeminálneho nervu v horných DC chemickými dráždidlami (cigaretový dym, amoniak, xylol, iné aromatické prchavé látky). Aktiváciou chemosenzorov dochádza k zmene dychového vzoru – dýchanie sa zrýchľuje a jeho amplitúda sa znižuje, čím sa znižuje množstvo škodlivín, ktoré preniknú do alveolárneho priestoru.

Apnoický reflex – vzniká stimuláciou trigeminálnych a olfaktorických nervových zakončení mechanickými, chemickými alebo chladovými stimulmi v nose. Kratschmerov apnoický reflex je analogický s ponáracím reflexom, ktorý vzniká pri ponorení tváre do chladnej vody. Odpoveďou na takúto stimuláciu je apnoe - zastavenie dýchania vo fáze výdychu s relaxáciou inspiračných svalov. Súčasťou reflexnej odpovede je aj bronchokonstrikcia a reakcie KVS - vznik hypertenzie, bradykardie a periférnej vazokonstrikcie s redistribúciou cirkulujúcej krvi.

Kýchanie - je obranný reflex DC indukovaný stimuláciou nervových zakončení v sliznici nosa a je charakterizovaný prudkým expiračným úsilím, ktoré obyčajne predchádza inspirom. Pri kýchaní sa nadychujeme prednostne ústami, aby sme predišli vdýchnutiu noxy, ktorá sa už v nose nachádza, do hlbších častí dýchacích ciest. Receptormi reflexu sú nervové zakončenia vlákien I.

a II. vetvy trigeminálneho nervu. Stimulom pre vyvolanie kýchania sú chemické látky (parfumy, chemikálie, zápalové mediátory, iné) a mechanické podnety (nahromadenie hlienu).

Mechanizmus kýchania začína jedným, alebo niekoľkými inspiáciami (inspiračná fáza reflexu). Následne sú aktivované expiračné svaly pri uzavretej hlasivkovej štrbine, čím dochádza k zvýšeniu vnútrohruďného tlaku (kompresívna fáza). Po uvoľnení glotickej a hltanovej konstriktie, dochádza k úniku vzduchu z pľúc (expulzívna fáza), ktorý prechádza veľkou rýchlosťou cez nos (hlavne) a tým odstraňuje dráždivú látku z nosa, ktorá reflex vyvolala.

Aspiračný reflex – je definovaný ako atak opakovaných, rýchlo po sebe nasledujúcich silných inspiračných úsilí, ktoré nie sú prerušované úsilným expíriom. Vzniká podráždením nazofaryngeálnych zakončení n. glossopharyngicus. Základnou funkciou tohto reflexu je posunúť iritant z nazofaryngu do oblasti oro- až hypofaryngu, odkiaľ môže byť odstránený kašľom, prehĺtnutím alebo dávením. Aspiračný reflex zohráva významnú úlohu aj pri resuscitácii alebo autoresuscitácii, pretože je sprevádzaný silnou aktivačnou (arousal) reakciou v mozgovom kmeni a iných častiach CNS. Na jeho popísaní má podstatnú zásluhu Prof. Tomori a jeho spolupracovníci z LF v Košiciach a v Martine. .

Expiračný reflex - bol objavený na pracovisku Ústavu patologickej fyziológie JLF UK v Martine prof. Korpášom (1972) v pokusoch na anestézovaných mačkách. Zistil, že pri mechanickom podráždení mediálneho okraja vznikne silné expírium, ktorému nepredchádza inspirium, ako je to pri kašli. Expiračný reflex je prítomný aj u ľudí a v neskorších pokusoch sa ukázalo, že ho možno vyvolať aj mechanickým dráždením sliznice trachey. Za hlavnú funkciu tohto reflexu sa považuje udržiavanie priechodnosti laryngu a zabránenie aspirácie tekutín a cudzích telies z hypofaryngu do dolných DC. Expiračný reflex sa môže manifestovať ako jediné expiračné úsilie alebo vo forme krátkeho ataku a môže byť nasledované apnoickou pauzou alebo kašľom.

Kašľový reflex – je významný obranný reflex DC a pľúc, ktorý vzniká ako reflexná odpoveď na mechanické (prachové častice, väčšie cudzie teleso, hlien alebo iné tekutiny) alebo chemické (vzduchové iritanty, pary kyselín, zápalové mediátory, chlad, iné) podráždenie aferentných nervových zakončení vo veľkých dolných DC. Kašľový reflex je výlučne vágový reflex. K aferentným nervovým vláknám, ktoré sprostredkujú kašľový reflex, patria tenké myelizované

A- δ vlákna nodózných ganglií, ktoré sa uplatňujú hlavne pri **fyzilogickom kašli**. Tieto nervové zakončenia sú senzitivne na mechanické stimuly: tlak, cudzie telesá, edém sliznice, z chemických látok jedine na kyselinu. Sú lokalizované hlavne v hornej časti dolných DC. Kašeľ je možné vyvolať aj stimuláciou nemyelinizovaných C-vlákien pochádzajúcich z jugulárnych ganglií vágového nervu. Sú lokalizované hlavne v bronchoch. K ich aktivácii dochádza pôsobením dráždivých chemických látok z ovzdušia alebo dôsledkom pôsobenia zápalových mediátorov (histamín, bradykinín, adenosín, vodíkové ióny) vznikajúcich pri zápale v DC. Chemosenzitívny typ kašľa sa často spája s ochoreniami dýchacích ciest, preto je považovaný aj za **patologický kašeľ**. Pri vzniku kašľa dôležitú úlohu zohráva aktivácia transmembránových iónových kanálov exprimovaných na vágových neurónoch typu receptorov s prechodným potenciálom (Transient Receptor Potential): TRPA1 a TRPV1. Patologický kašeľ, ktorý je príznakom závažných respiračných ochorení, môže byť sprevádzaný bolesťou, ktorú sprostredkujú práve vágové nociceptívne C-vlákna. K hlavným tusigénnym zónam patrí oblasť laryngu (glottis, supraglotis), oblasť trachei a oblasť veľkých bronchov (najmä v oblasti ich vetvenia).

Po podráždení tusigénnych receptorov vznikne elektrický signál, ktorý sa šíri aferentnými dráhami prostredníctvom senzitivných vlákien vágového nervu do centrálnych štruktúr regulácie kašľa v CNS. Toto „centrum“ sa nachádza v mozgovom kmeni a je tvorené **sieťou neurónov**, ktorá sa podieľa aj na riadení pokojného dýchania a ďalších respiračných aj nerespiračných dejov. Teda, nemožno hovoriť o akomsi izolovanom a úzko špecializovanom kašľovom centre. Z centra vychádza eferentná informácia cez motorické a sekrečné nervy do efektorov, ktorými sú bránica a ďalšie dýchacie svaly, svaly laryngu, hladké svaly priedušiek, ako aj hlien produkujúce žľazy sliznice dýchacích ciest.

Počas chronicky trvajúcich ochorení dýchacích ciest a pľúc dochádza k štrukturálnym a funkčným zmenám jednotlivých častí reflexného oblúka kašľa (napr. zvýšenie hustoty a citlivosti receptorov v sliznici DC, senzitivácia centrálnej časti reflexného oblúka kašľového reflexu). Tieto zmeny sa súhrnne nazývajú **neuroplasticita kašľového reflexu**. Výsledkom je zvýšená citlivosť, sila a trvanie kašľového reflexu. Takýto hypersenzitívny kašeľ sa stáva patologickým, pretože stráca svoju obrannú funkciu.

Fázy kašľového reflexu

Klasický kašľový atak má niekoľko fáz, ktoré sú na zázname tohto deja dobre rozoznateľné. Sú to:

Inspiračná fáza je charakterizovaná hlbokým inspirom. Veľký objem vzduchu, ktorý sa dostal do pľúc zabezpečuje lepšiu mechanickú výkonnosť pre expiračné svaly a je predpokladom pre vytvorenie optimálneho intratorakálneho tlaku počas kompresívnej fázy.

Kompresívna fáza začína aktiváciou svalov laryngu s následným uzatvorením hlasivkovej štrbiny. Súčasne s týmto dejom dochádza ku kontrakcii expiračných dýchacích svalov hrudníka a brušnej steny. Výsledkom je zvýšenie intratorakálneho tlaku až na + 4,0 kPa.

Expulzívna fáza začína náhlym otvorením hlasivkovej štrbiny aktiváciou adduktorov laryngu. Vysoký transpulmonálny tlak vedie k rýchlemu výdychu veľkého objemu vzduchu s rýchlosťou 150-280m/s. Pri expulzívnej fáze je hlien a v ňom obsiahnuté látky strhávané turbulentným prúdením vzduchu zo steny DC a odstraňované z organizmu.

Poruchy obranných mechanizmov

Obranné reflexy dýchacích ciest plnia svoju fyziologickú funkciu len vtedy, ak sú adekvátne regulované. Enormné zosilnenie alebo zoslabenie/absencia obranných mechanizmov môžu spôsobiť poškodenie funkcie respiračného systému. Napríklad kašeľ môže byť enormne zosilnený pri zápaloch sliznice dýchacích ciest s nízkou produkciou hlienu („suchý kašeľ“), čo môže spôsobiť poškodenie integrity slizničného epitelu, narušenie slizničného kapilárneho riečiska (krv v spúte – hemoptýza), vznik pneumotoraxu a ďalších komplikácií. Zoznam príčin porúch kašľového reflexu a komplikácií z takýchto porúch vyplývajúcich ukazuje tabuľka (Tab. 2).

Tab. 2 Príčiny a dôsledky porúch kašľového reflexu

Extrémne zosilnenie kašľa	Extrémne zoslabenie kašľa
---------------------------	---------------------------

Príčiny zvýšenie epitelovej permeability zápaly sliznice dýchacích ciest, zápaly pľúc zvýšená expresia receptorov (stimulácia neurotrofických faktorov) zvýšenie citlivosti nervových zakončení (hypersenzitivita DC) zvýšenie excitability nervových vlákien zvýšenie neurotransmitterovej aktivity zvýšenie aktivity centier v CNS podieľajúcich sa na neurogenéze kašľa (pertusis toxín)	Príčiny poškodenie nervových zakončení v DC (silní fajčiari) poškodenie aferentných nervov (diabetická neuropatia) poškodenie CNS (bezvedomie, stavy po CMP) poškodenie eferentných dráh a efektorov (parézy motorických nervov, myasthenia gravis) poškodenie efektorov (svalové dystrofie, parkinsonizmus, neuromuskulárne poruchy)
Dôsledky poruchy spánku, poškodenie cirkulácie, kašľová synkopa, fraktúry rebier vnútorný pneumotorax bolesti hlavy, bolesť na hrudníku poruchy príjmu potravy nauzea/zvracanie vyprovokovanie bronchospazmu gastroezofágový reflux inkontinencia moča znížená kvalita života	Dôsledky stagnácia hlienu v DC/infekcie obliterácia malých DC s narušením V/Q pomerov rozvoj respiračného zlyhávania hypoxia, hyperkapnia, acidóza aspirácia refluxátu/ aspiračná pneumónia

K extrémnemu zoslabeniu kašľového reflexu dochádza pri poškodení reflexného oblúka patologickým procesom (morfologické alebo funkčné poškodenie receptorov, aferentných dráh, centra alebo efektorového systému. Oslabenie obranných mechanizmov môže mať ešte vážnejšie následky ako zosilnenie. Jeho výsledkom je stagnácia hlienu a šírenie sa infekcie, tvorba hlienových zátok v DC, zápalová infiltrácia, edém sliznice, čo zužuje DC a vedie k narušeniu ventilačno-perfúzných pomerov, k hypoxémii, hyperkapnii a k rozvoju respiračnej insuficiencie až respiračnému zlyhávaniu. Oslabenie obranných mechanizmov sa vyskytujú pri neurologických ochoreniach, úrazoch miechy a mozgu, diabetickej neuropatii alebo útlme dýchacieho centra farmakologickými látkami. Napríklad pacienti s poruchami vedomia (alkoholický exces) alebo po

náhlej cievnej mozgovej príhode sú ohrození aspiráciou žalúdočného obsahu (refluxátu) s rozvojom aspiračnej pneumónii alebo asfyxie, ktorá býva často príčinou smrti.

Nereflexné ochranné a obranné mechanizmy

Fyzikálne mechanizmy – zahŕňajú úpravu vdýchnutého vzduchu v nosových dutinách ochladzovaním, zahrievaním, zvlhčovaním a elektrostatickým a aerodynamickým filtrovacím systémom.

Lokálne imunitné mechanizmy

Sliznica respiračného systému je vybavená celulárnymi a humorálnymi imunitnými mechanizmami, ktoré sa podieľajú na komplexnej obrane dýchacích ciest voči potenciálne a reálnym patogénnym faktorom. Celulárna ochrana/obrana zahŕňa alveolárne makrofágy, ktoré sa podieľajú na fagocytóze noxy, ktorá prenikla až do terminálnych častí dýchacieho systému (cigaretový dym, dym a pevné súčasti splodín spaľovania pevných palív v domácnosti). Súčasťou lokálneho imunitného systému sú aj polymorfonukleárne leukocyty (v kapilárach i sliznici dýchacích ciest) produkujúce proteázy a voľné kyslíkové radikály, ktoré sa podieľajú priamo na likvidácii mikroorganizmov. K lokálnym humorálnym ochranným/obranným látkam priradíme proteíny s bakteriostatickým a baktericídnym účinkom ako sú lyzozým, laktoferín, opsoníny, interferón, komplement. Príkladom špecifickej humorálnej imunitnej odpovede sú protilátky (napr. IgA), ktoré sú súčasťou povrchovej slizničnej tekutiny. Dôležitú úlohu v imunitnej odpovedi DC zohrávajú aj epitelové bunky a dendritické bunky, ktoré tiež prispievajú k ochrane/obrane proti vírusom a iným mikroorganizmom.

Mukociliárny transport

Hlien na povrchu sliznice DC má dve vrstvy- **gélóvú** (hustejšiu) **a solovú** (redšiu) **vrstvu**. Je produkovaný pohárikovými bunkami (Gobletové bunky), sero-mucinóznymi, seróznymi žľazami a transudátom krvnej plazmy. Mukociliárny transport (MCT) je významným obranným mechanizmom, ktorý spočíva v transporte hlienu a v ňom obsiahnutých reálne alebo potenciálne pre sliznicu DC nebezpečných látok smerom z terminálnych bronchiolov do faryngu. Začína na úrovni respiračných bronchiolov kuboidnými ciliárnymi bunkami a pokračuje vo väčších dýchacích cestách cylindrickými ciliárnymi bunkami. Bunkové cílie sú ponorené v solovej

hlienovej vrstve priliehajúcej k povrchu epitelu a svojimi vrcholkami sa dotýkajú vrstvy gélovej. Koordinovaný kmitavý pohyb cílií pohybuje hlien smerom orálnym, odkiaľ je odstránený vykašľaním alebo prehltnutím. Pre správnu funkciu mukociliárneho transportu je nevyhnutný nepoškodený riasinkový epitel s cíliami dotýkajúcimi sa len svojimi vrcholkami gélovej vrstvy hlienu. Ideálna hrúbka periciliárnej (sol) tekutiny je teda približne taká, ako je dĺžka cílií. Celkove väčšia alebo veľmi malá vrstva hlienu, ako aj vysoká aj nízka vrstva solovej vrstvy, či veľmi hustá a veľká hrúbka gélovej vrstvy znižujú efektívnosť funkcie MCT.

K poruchám MCT môže dôjsť pri **štrukturálnych a funkčných zmenách riasiniek a riasinkových buniek**, ktoré môžu byť dôsledkom vrodených alebo získaných porúch.

Príkladom vrodenej poruchy je Cartagenerov syndróm (syndróm ciliárnej dyskinézy, ktorý je spôsobený mutáciou génu kódujúceho syntézu tubulínu - bielkoviny, ktorá tvorí štruktúru cílií). Výsledkom je neadekvátny a nekoordinovaný pohyb cílií. Riasinkový epitel môže byť deštruovaný aj u fajčiarov a dlhodobej expozícii polutantom vo vyššej koncentrácii, kde je nahradený metaplasticky zmeneným dlaždicovým epitelom, ktorý riasinky nemá, a preto ostrovčeky metaplázie v dýchacích cestách limitujú MCT.

Prechodná dyskinéza cílií môže byť vyvolaná bakteriálnymi a vírusovými infekciami, ktoré poškodzujú epitel, ako aj vplyvom intubácie a bronchoskopie, vplyvom rôznych liečiv (beta blokátory, liečivá s atropínovým účinkom, halotanová anestézia).

Ďalšou poruchou MCT je **neadekvátna viskoelasticita hlienu a hrúbka periciliárnej tekutiny**. Ak periciliárna tekutina, v ktorej kmitajú cílie je príliš hrubá, cílie neefektívne kmitajú, ako keby kmitali „naprázdno“ a výsledkom je spomalený pohyb MCT. Tento porušený MCT sa vyskytuje u pacientov s pľúcnym a bronchiálnym edémom, u týchto pacientov diuretiká môžu upraviť MCT. Na druhej strane, ak hrúbka periciliárnej tekutiny je príliš nízka alebo hlien je príliš viskóznym (cystická fibróza, astmatický zápal, akútne zápaly DC), mukociliárny pohyb je spomalený.

Ďalším faktorom, ktorý inhibuje MCT je **morfologická zmena epitelu** (percentuálny pomer ciliárnych a pohárikových buniek ako aj bronchiálnych žliazok). Chronické zápaly – napríklad chronická bronchitída vedú k deštrukcii ciliárnych buniek, hypertrofii a hyperplazii žliazok aj pohárikových buniek a k remodelácii steny dýchacích ciest, z čoho následne vyplýva nadmerná produkcia hlienu so zmenenými viskoelastickými vlastnosťami.

Povrchová tekutina dýchacích ciest a pľúc

Sliznicu DC pokrýva hlien, ktorý obsahuje okrem mucínov aj proteíny s antimikrobiálnymi vlastnosťami (protilátky - hlavne IgA, lyzozým, laktotransferín, antioxidanty). Obranná funkcia hlienu spočíva v naviazaní mikroorganizmov na mucíny (glykoproteíny), na ich karbohydrátovú reťaz a následne vo fyziologickom odstránení týchto komplexov účinným mukociliárnym transportom.

Pľúcny a bronchiálny surfaktant

Surfaktant vystieľa alveoly a dýchacie cesty a je zložený z fosfolipidov (90%) a 10% tvoria proteíny (SP-A, SP-B, SP-D) a cukry. Pľúcny surfaktant je produkováný pneumocytmí II. typu. Bronchiálny surfaktant má podobné zloženie ako pľúcny, rozdiely sú v zníženej koncentrácii proteínov. Surfaktantový proteín A zohráva významnú obrannú úlohu DC tým, že sa podieľa na deštrukcii baktérií a zvýšení fagocytárnej schopnosti makrofágov. Hlavnou úlohou surfaktantu je však udržiavať morfológickú integritu alveol a bronchov, redukovať povrchové napätie v stene alveol a malých bronchov, zohráva tiež pozitívnu úlohu pri MCT, má funkciu bariéry a antiedematóznou funkciu. Dysfunkcia surfaktantu zohráva úlohu v patogenéze pľúcnych chorôb spojených s obštrukciou dýchacích ciest a vznikom atelektáz.

Systém proteáz a antiproteáz

Ďalším obranným mechanizmom DC a pľúc je systém antagonisticky pôsobiacich proteáz a antiproteáz. U zdravého človeka existuje medzi ich pôsobením v DC a pľúcach **dynamická rovnováha**. Ich obranný potenciál spočíva v tom, že rôzne typy buniek, vrátane imunokompetentných, sú schopné produkovať celý rad enzýmov, ako napr.: **elastázu, kolagenázu, katepsín G, proteázu B, matrixové metaloproteinázy**. Tieto enzýmy majú proteolytickú aktivitu a okrem deštrukcie baktérií, v prípade ich zvýšenej koncentrácie, môžu poškodzovať aj tkanivo dýchacích ciest a pľúc.

Proti systému proteáz pôsobia ich prirodzené antagonisty – antiproteázy, ktoré sa na molekuly proteáz naviažu chemickou väzbou a tak ich inaktivujú. Najznámejšie antiproteázy sú **α 1-antitrypsín, antichymotrypsín a antileukoproteáza**.

Porucha rovnováhy medzi proteázami a antiproteázami nastupuje ak sa zvýši produkcia proteáz (chronický zápal), zníži sa množstvo, alebo efektívnosť antiproteáz, či už z dôvodu

vrodených (vrodená deficiencia α 1-antitrypsínu), získaných deficiencií antiproteáz alebo kombináciou uvedených možností. Napríklad fajčenie spôsobuje aktiváciu imunokompetentných buniek v DC a pľúcach so zvýšením produkcie proteáz, pričom súčasne u fajčiarov dochádza k oxidácii molekuly α 1-antitrypsínu, čím sa jeho efektívnosť neutralizovať elastázu výrazne znižuje. Dôsledkom takýchto procesov je prevaha proteázového systému s postupnou deštrukciou extracelulárnej matrix (deštrukcie alveolárnych sept) a vznik emfyzému.

Dôležitou antiproteázou v dýchacom systéme je **neutrálna endopeptidáza (NEP)**, ktorá degraduje neuropeptidy – proinflamačné látky, uvoľnené z aferentných nervových zakončení pri neurogénom zápale. Je lokalizovaná v epiteli, endoteli, submukózných žľazách, hladkej svalovine a nervoch. Pri deficiencii NEP, napríklad pri poškodení epitelu, neuropeptidy (SP, NKA, CGRP) facilitujú neurogénny zápal a spôsobujú vazodilatáciu, bronchokonstrikciu a edém.

Oxidačno-antioxidačný systém

Voľné kyslíkové radikály produkované v oxidačno-redukčných reakciách majú antimikrobiálny účinok, avšak ak sú produkované v prevahe a narušajú oxidačno-antioxidačnú rovnováhu, vyvíja sa oxidačný stres s produkciou vysokoreaktívnych metabolitov kyslíka, ktoré spôsobujú lipidovú peroxidáciu (membránové poškodenie), depolymerizáciu karbohydrátov, oxidáciu proteínov obsahujúcich –SH skupinu s následnou inaktiváciou enzýmov a poškodenie DNA.

Tab.3 Zdroje reaktívnych foriem kyslíka

Endogénne	Exogénne
<ul style="list-style-type: none"> • aktivita enzýmov • transport elektrónov v mitochondriách • aktivácia zápalových buniek • hromadenie redukovaných metabolitov 	<ul style="list-style-type: none"> • znečisteniny ovzdušia • hyperoxia • cigaretový dym • radiácia • zápal • nadmerná fyzická aktivita • lieky

Pri porušenej dynamickej rovnováhe v tomto systéme sa deštruktívny vplyv reaktívnych foriem kyslíka (RFK) prejavuje pri všetkých respiračných ochoreniach, vrátane ARDS, chronickej bronchitíde, emfyzéme, cystickej fibróze a pod.

Proti RFK je organizmus vybavený antioxidantným systémom, ktorý zahŕňa enzýmový obranný systém: superoxid dismutázu, katalázu, glutathion peroxidázu/reduktázu a neenzýmový antioxidantný obranný systém: albumin, transferin, ceruloplazmin, glutathion, kyselinu močovú, kyselinu askorbovú (vit. C), tokoferoly (vit. E), beta karotén (vit. A), flavonoidy, minerály a stopové prvky (Mn, Fe, Cu, Zn).

Zvýšenie antioxidantnej kapacity respiračného traktu podávaním uvedených látok môže mať priaznivý preventívny a terapeutický účinok. V súčasnosti existuje veľa možností, ako zvýšiť antioxidantnú kapacitu organizmu, napr. suplementáciou antioxidantne pôsobiacich enzýmov, podávaním N-acetylcysteínu, ako aj suplementáciou neenzýmových antioxidantov - vitamínov C, E, A a stopových prvkov, ktoré majú podiel na redukcii oxidačného stresu.

Obranný antioxidantný systém je komplexný mechanizmus, v ktorom sú funkcie jednotlivých antioxidantov navzájom prepojené a ich antioxidantná aktivita je najvýraznejšia pri použití zmesi antioxidantov. Nevhodná diéta, resp. redukcia príjmu antioxidantov zvyšuje riziko poškodenia pľúc oxidantmi.

KAZUISTIKY

Kazuistika 1

J.H. je 69 ročný muž, ktorý fajčí denne 2 balíčky cigariet už 50 rokov. V posledných 5 rokoch má výraznú dýchavicu spojenú s hypersekréciou hlienu v DC. Spútum, ktoré vykašľáva je purulentné, žltkastej farby, Kašeľ pacienta budí v noci, najintenzívnejší je však nadržanom a keď ráno vstane z postele. Dýchavica bola prítomná najprv len počas záťaže, ale teraz je dokonca aj v pokoji. Za posledné dva roky mal častý zápal priedušiek, ktoré boli liečené antibiotikami.

Terajšie problémy: Jeho dýchavica sa teraz ešte zintenzívnila a do dýchania sú zapojené aj pomocné dýchacie svaly. Pociťuje slabosť a únavu. Pri poslednom spirometrickom vyšetrení mal **FEV1 výrazne znížený a FEV1/FVC: 0,38.**

Laboratórne vyšetrenie:

$pO_2 = 9,7 \text{ kPa}$,

$pCO_2 = 6,6 \text{ kPa}$

$pH = 7.32$

Hb-O₂ sat= 84% , Hematokrit: 59%

Otázky a úlohy

- 1) Identifikujte všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u tohto pacienta vyskytli.
- 2) Vysvetlite mechanizmy vzniku identifikovaných symptómov a príznakov.
- 3) Ktoré obranné mechanizmy dýchacích ciest a pľúc sú u tohto pacienta porušené?.
- 4) Prečo pacient pociťuje zvýšenú slabosť a únavu?
- 5) Analyzujte výsledky laboratórneho vyšetrenia – vysvetlite mechanizmy vzniku uvedených zmien.
- 6) Ďalším príznakom ochorenia sú záchvaty kašľa, ktoré sa stupňujú pri exacerbácii ochorenia a najviac obťažujú pacienta v noci a nad ráno. Pri záchvatoch kašľa J.H. udáva bolesť na hrudníku a bolesť hlavy. Vysvetlite patomechanizmus vzniku kašľa a ďalších symptómov.
- 7) O akú diagnózu ide u tohto pacienta?

Kazuistika 2

13-ročná pacientka bola preložená z ORL kliniky na špecializované pracovisko detskej kliniky po bronchoskopickom vyšetrení, ktoré bolo indikované pre exscesívne zahlieňovanie dýchacích ciest a produktívny dlhotrvajúci kašeľ. Kultivačne bol záchyt Neisseria meningitis.

Osobná anamnéza: Narodená je predčasne v 34. gestačnom týždni, prenatálna hypotrofia s pôrodnou hmotnosťou 1750 g. Opakovane, od útleho veku, užívala antibiotiká pre časté infekcie dýchacích orgánov, zahlieňovanie a chronický produktívny kašeľ. Vo veku 6 rokov mala indikovanú tonzilektómiu a adenotómiu. Do veku 13 rokov neabsolvovala komplexné odborné

vyšetrenie na zistenie príčin jej ťažkostí.

Po prijatí na kliniku boli urobené, okrem iných vyšetrení v rámci diferenciálnej diagnózy chronického pľúcneho orientované ochorenia, aj elektrónovo-mikroskopické (ELMI) vyšetrenie cilií zo sliznice bronchov. Sliznica bola odobratá pri opakovanom bronchoskopickom vyšetrení. Boli nájdené zložené riasinky, abnormálne riasinky aj bazálne telieska, početné vezikulácie riasinkovej membrány, prevažne normálna konfigurácia mikrotubulov (9+2), ojedinelé známky chýbania vnútorných dyneinových ramienok. Následne boli potrebné opakované hospitalizácie pacientky pre exacerbácie purulentnej bronchitídy. Kultivačne pretrvával nález *N. meningitis*.

V rámci komplexnej liečby boli aplikované tieto terapeutické postupy: systémové a inhalačné antibiotiká, inhalačné kortikosteroidy (ICS) a bronchodilatanciá, respiračná fyzioterapia a opakované terapeutické bronchoskopie, podávanie rôznych mukolytík. Až po nasadení Erdosteínu (liečivo, ktoré je schopné modifikovať chemické zloženie hlienu, zlepšovať jeho reologické vlastnosti a redukovať jeho denný objem) bol zaznamenaný výrazný ústup zahlieňovania a negativita kultivácií zo spúta. Predpokladá sa, že mal účinok antiflogistický, antioxidačný a antibakteriálny, a to inhibíciou bakteriálnej adhézie a zároveň pôsobil synergicky s antibiotikami. Pri primárnej ciliárnej dyskinéze (PCD) je mimoriadne dôležitý jeho mukomodulačný účinok, ktorý redukuje viskozitu bronchiálnych sekrétov. Od jeho nasadenia nemala pacientka akútnu exacerbáciu chronického pľúcneho ochorenia spôsobeného PCD.

Otázky a úlohy

- 1) Vyberte z kazuistiky všetky dôležité symptómy a príznaky.
- 2) Vysvetlite možné mechanizmy ich vzniku.