

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

درسنامه

بیماری های ریه

— گردآوری و برگردان و تلخیص —

دکتر محسن صادقی

(متخصص بیماری های داخلی،
فوق تخصص بیماری های ریه،
نفر اول بورد فوق تخصصی سال ۱۴۰۱،
عضو هیئت علمی دانشگاه)

دکتر سید مجتبی نکوقدم

(متخصص بیماری های داخلی،
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)



موسسه آموزشی نوآوران دانش | ماهان
www.noavaranedanesh.ir

فهرست

- فصل اول: ریه در سلامت و بیماری (بر اساس فصل ۱۳ سیسیل ۲۰۲۱) ۷
- فصل دوم: رویکرد عمومی به بیماران مبتلا به اختلالات تنفسی (بر اساس فصل ۱۴ سیسیل ۲۰۲۱) ۱۱
- فصل سوم: ارزیابی عملکرد و ساختار ریه (بر اساس فصل ۱۵ سیسیل ۲۰۲۱) ۱۹
- فصل چهارم: سرفه (بر اساس فصل ۳۸ هاریسون ۲۰۲۲) ۵۱
- فصل پنجم: هموپتزی (بر اساس فصل ۳۹ هاریسون ۲۰۲۲) ۵۷
- فصل ششم: آسم (بر اساس فصل ۲۸۷ هاریسون ۲۰۲۲) ۶۱
- فصل هفتم: COPD (بر اساس فصل ۲۹۲ هاریسون ۲۰۲۲) ۷۹
- فصل هشتم: ترومبوز ورید عمقی و ترومبوآمبولی ریه (بر اساس فصل ۲۷۹ هاریسون ۲۰۲۲) ۹۳
- فصل نهم: پنومونی (بر اساس فصل ۱۲۶ هاریسون ۲۰۲۲) ۱۱۱
- فصل دهم: بیماری بینابینی ریه (بر اساس فصل ۱۷ سیسیل ۲۰۲۱) ۱۳۳
- فصل یازدهم: بیماری عروق ریوی (بر اساس فصل ۱۸ سیسیل ۲۰۲۱) ۱۶۳
- فصل دوازدهم: بیماری‌های پلور، مدیاستن و دیواره قفسه سینه (بر اساس فصل ۱۹ سیسیل ۲۰۲۱) ۱۷۳
- فصل سیزدهم: نارسایی تنفسی (بر اساس فصل ۲۰ سیسیل ۲۰۲۱) ۱۸۵
- فصل چهاردهم: شوک کاردیوژنیک و ادم ریه (بر اساس فصل ۳۰۵ هاریسون ۲۰۲۲) ۱۹۷

جدول الویت بندی فصول در سنامه بیماری های ریه بر اساس فصول مهم

ترتیب اولویت	نام فصول
۱	فصل ششم: آسم
۲	فصل هفتم: COPD
۳	فصل نهم: پنومونی
۴	فصل هشتم: ترومبوز ورید عمقی و ترومبوآمبولی ریه
۵	فصل دهم: بیماری بینابینی ریه
۶	فصل چهارم: سرفه فصل پنجم: هموپتزی
۷	فصل یازدهم: بیماری عروق ریوی
۸	فصل دوازدهم: بیماری های پلور، مدیاستن و دیواره قفسه سینه
۹	فصل سوم: ارزیابی عملکرد و ساختار ریه
۱۰	فصل سیزدهم: نارسایی تنفسی
۱۱	فصل اول: ریه در سلامت و بیماری فصل دوم: رویکرد عمومی به بیماران مبتلا به اختلالات تنفسی
۱۲	فصل چهاردهم: شوک کاردیوژنیک و ادم ریه



فصل ششم

آسم (بر اساس فصل ۲۸۷ هاریسون ۲۰۲۲)

آسم یک بیماری است که با انسداد اپیزودیک راه هوایی و واکنش بیش از حد راه هوایی معمولاً با التهاب راه هوایی همراه است. در بیشتر موارد، انسداد راه هوایی برگشت پذیر است، اما در زیرمجموعه‌ای از مبتلایان به آسم، بخشی از انسداد ممکن است غیرقابل برگشت شود. در بخش زیادی از بیماران، التهاب راه هوایی ائوزینوفیلیک است، اما برخی از بیماران ممکن است با انواع مختلفی از التهاب راه هوایی مراجعه کنند و در برخی موارد، شواهد واضحی از التهاب راه هوایی وجود ندارد.

تظاهرات: آسم اغلب به صورت تنگی نفس اپیزودیک، خس خس سینه، و سرفه تظاهر می‌کند که می‌تواند در رابطه با محرک‌ها اتفاق بیفتد اما ممکن است خود به خود نیز رخ دهد. این علائم می‌توانند به صورت ترکیبی یا جداگانه رخ دهند. علائم دیگر می‌تواند شامل chest tightness و یا تولید مخاط باشد. این علائم می‌توانند خود به خود یا با درمان برطرف شوند. در برخی بیماران، خس خس سینه و یا تنگی نفس می‌تواند پایدار باشد. اپیزودهای برونکواسپاسم حاد، که به عنوان تشدید شناخته می‌شوند، ممکن است به اندازه ای شدید باشند که نیاز به مراقبت‌های پزشکی اورژانسی یا بستری شدن در بیمارستان داشته باشند و ممکن است منجر به مرگ شوند.

اپیدمیولوژی: آسم شایع‌ترین بیماری مزمن است که با عوارض و مرگ و میر قابل توجهی همراه است و حدود ۲۴۱ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند. آسم در کودکان (۸.۴ درصد) بیشتر از بزرگسالان (۷.۷ درصد) است. در کودکان، بیشترین شیوع در میان پسران است (نسبت مرد به زن ۲:۱)، البته در بزرگسالی در زنان بیشتر است. در برخی از بیماران، آسم با ورود به بزرگسالی برطرف می‌شود.

راه‌های پیشرفت آسم

راه‌های پیشرفت آسم می‌تواند متفاوت باشد. همانطور که در شکل ۲۸۷-۱ نشان داده شده است، بین حساسیت ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی و عوامل رشد اندوژن (به عنوان مثال، پیری و یائسگی) ارتباط متقابل وجود دارد.

پاتوفیزیولوژی

مکانیسم‌هایی که منجر به انسداد حاد و مزمن راه هوایی می‌شوند: فرآیندهای پاتوبیولوژیک در راه‌های هوایی که منجر به انسداد اپیزودیک و مزمن راه هوایی می‌شود در زیر مورد بحث قرار گرفته است. ارتباطات پاتولوژیک آنها در شکل ۲۸۷-۲ مشخص شده است که تغییرات پاتولوژیک را نشان می‌دهد که می‌تواند در راه‌های هوایی آسمی رخ دهد. این فرآیندها می‌توانند به صورت جداگانه یا همزمان رخ دهند. ممکن است تغییرات زمانی این فرآیندها در یک فرد بر اساس عوامل برون زا و همچنین خود فرآیند پیری وجود داشته. این فرآیندها می‌توانند کل راه هوایی (اما نه پارانشیم) را درگیر کنند.



TABLE 287-1 Exposures and Risk Factors Related to the Development of Asthma

1. Allergen exposure in those with a predisposition to atopy
2. Occupational exposure
3. Air pollution
4. Infections (viral and *Mycoplasma*)
5. Tobacco
6. Obesity
7. Diet
8. Fungi in allergic airway mycoses
9. Acute irritants and reactive airway dysfunction syndrome (RADS)
10. High-intensity exercise in elite athletes

Airway hyperresponsiveness: یکی از مشخصه‌های بارز آسم است این اتفاق تنگ شدن راه‌های هوایی یک واکنش بیش از حد راه‌های هوایی به عواملی است که در افراد عادی واکنشی به همراه ندارد. یکی از اجزای واکنش بیش از حد در سطح خود ماهیچه صاف راه هوایی رخ می‌دهد، عواملی مانند هیستامین یا متاکولین محرک هستند. در بسیاری از بیماران، واکنش بیش از حد به دلیل فعال شدن غیرمستقیم مکانیسم‌های تنگ شدن راه هوایی در نتیجه تحریک سلول‌های التهابی (که منقبض کننده‌های برونش مستقیم و واسطه‌هایی را آزاد می‌کنند که باعث ادم راه هوایی و یا ترشح مخاط می‌شود) و یا تحریک اعصاب حسی است که می‌تواند بر روی ماهیچه صاف یا سلول‌های التهابی اثر گذارد. عوامل و محرک‌های فیزیکی که چنین پاسخ‌هایی را ایجاد می‌کنند بعداً مورد بحث قرار خواهند گرفت. افزایش پاسخ آشکار راه‌های هوایی در آسم ممکن است علت ساختاری داشته باشد. در آسم، ضخامت دیواره راه هوایی با شدت و مدت بیماری مرتبط است. این ضخیم شدن، که ممکن است ناشی از ترکیبی از هیپرتروفی و هیپرپلازی ماهیچه صاف، رسوب کلاژن زیر اپیتلیال، ادم راه هوایی و التهاب مخاطی باشد، می‌تواند منجر به تمایل راه هوایی برای تنگ شدن نامتناسب در پاسخ به محرک‌هایی شود که باعث افزایش تنش ماهیچه‌های راه هوایی می‌شود. یک هدف اصلی درمانی در آسم، کاهش میزان پاسخ‌دهی بیش از حد راه هوایی است.

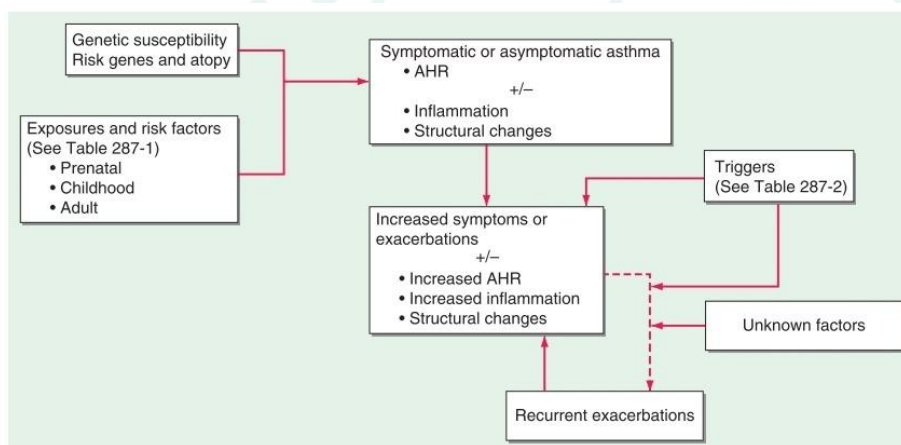


FIGURE 287-1 Asthma development pathway. Illustration of how genetic susceptibility and development and exposure during the life span interact to produce a disease that can vary in intensity and chronicity. Disease expression is characterized by airway hyperresponsiveness with varying degrees of airway inflammation and airway structural changes accompanied by varying degrees of symptoms that can be influenced by exposure to triggers that can cause acute deterioration as well as chronic symptoms. AHR, airway hyperresponsiveness.



TABLE 287-2 Triggers of Airway Narrowing

1. Allergens
2. Irritants
3. Viral infections
4. Exercise and cold, dry air
5. Air pollution
6. Drugs
7. Occupational exposures
8. Hormonal changes
9. Pregnancy

سلول‌های التهابی: در حالی که التهاب راه‌های هوایی می‌تواند با قرار گرفتن حاد در معرض با مواد استنشاقی تسریع شود، اکثر مبتلایان به آسم شواهدی از التهاب مزمن در راه‌های هوایی دارند. معمولاً این التهاب ماهیتی ائوزینوفیلیک دارد. در برخی از بیماران، التهاب نوتروفیل ممکن است غالب باشد، به‌ویژه در آنهایی که آسم شدیدتر دارند. ماست سل‌ها نیز فراوان تر هستند. بسیاری از سلول‌های التهابی در حالت فعال هستند.

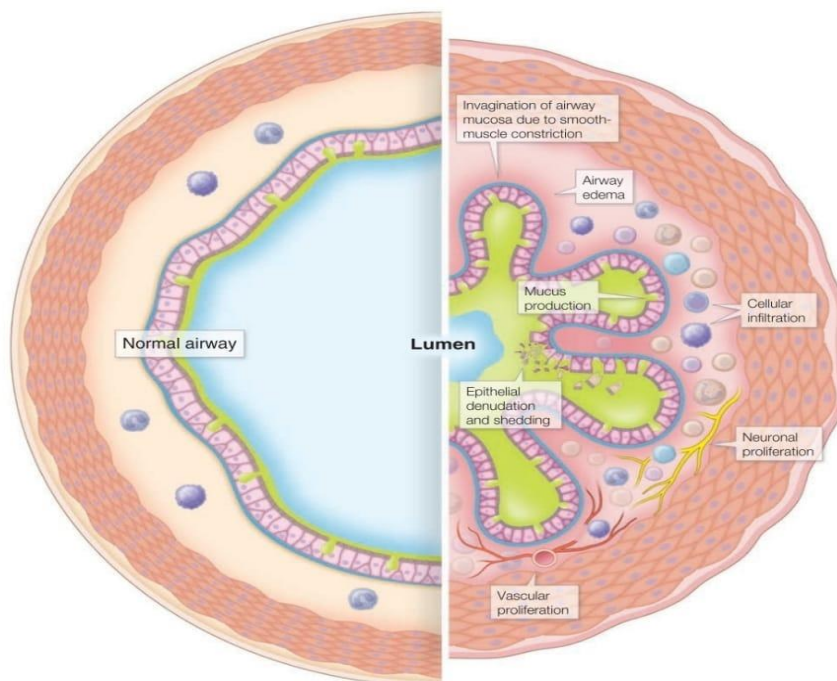


FIGURE 287-2 Pathologic changes that can be seen in asthmatic airways. Illustrated is a cross-sectional lumen of a bronchus. The left-hand side represents the normal airway, the right represents an asthmatic airway highlighting the pathologic changes that can be seen in asthma. The asthmatic airway lumen is reduced by smooth-muscle constriction, mucus in the airway lumen, and thickening of the submucosa due to edema and cellular infiltration. In addition, the ability of the lumen to increase in size with smooth-muscle relaxation may be impaired by deposition of collagen. The epithelium is disrupted, and there is evidence of vascular and neuronal proliferation. All these changes may not be present in one individual, and certain patients may have normal-appearing airways.

ماهیکه صاف راه هوایی: ماهیکه صاف راه هوایی می‌تواند به سه طریق در ایجاد آسم نقش داشته باشد. اول می‌تواند به محرکها بیش از حد پاسخ دهد. دوم، هیپرتروفی و هیپرپلازی می‌تواند منجر به ضخیم شدن دیواره راه هوایی با واکنش بیش از حد شود. در



نهایت، سلول‌های عضلانی صاف راه هوایی می‌توانند کموکاین‌ها و سیتوکین‌هایی تولید کنند که التهاب راه‌های هوایی را تقویت کرده و بقای سلول‌های التهابی، به‌ویژه ماست سل‌ها را افزایش می‌دهند.

رسوب کلاژن زیر اپیتلیال و رسوب ماتریکس: ضخیم شدن غشای پایه زیر اپیتلیال در نتیجه رسوب کلاژن‌های تناسین، پریوستین، فیبرونکتین و استئوپنتین عمدتاً از میوفیبروبلاست‌های زیر اپیتلیوم رخ می‌دهد. رسوب کلاژن و ماتریکس راه هوایی را سفت می‌کند و می‌تواند منجر به پاسخ‌های بیش از حد به افزایش کشش محیطی اعمال شده توسط عضله صاف شود. چنین رسوبی همچنین می‌تواند مجرای راه هوایی را باریک کرده و توانایی آن را برای استراحت کاهش دهد و در نتیجه می‌تواند به انسداد مزمن راه هوایی کمک کند.

اپیتلیوم راه هوایی: اختلال در اپیتلیوم راه هوایی به شکل جداسازی سلول‌های ستونی از سلول‌های پایه است. فرض بر این است که اپیتلیوم آسیب دیده یک واحد با مزانشیم زیرین تشکیل می‌دهد. این واحد فاکتورهای رشد متعددی را که تصور می‌شود در بازسازی راه هوایی و همچنین سیتوکین‌ها و واسطه‌های متعددی که التهاب راه‌های هوایی آسمی را ایجاد می‌کنند، تولید می‌کند.

تکثیر عروقی: در زیرمجموعه ای از مبتلایان به آسم، درجه قابل توجهی از آنژیوژنز وجود دارد که تصور می‌شود ثانویه به عوامل رگ‌زایی در زمینه التهاب راه‌های هوایی باشد. واسطه‌های التهابی می‌توانند منجر به نشت از وریدهای پس مویرگی شوند که می‌تواند به ادم حاد و مزمن راه‌های هوایی کمک کند.

ادم راه هوایی: ادم زیر مخاطی می‌تواند به عنوان یک پاسخ حاد در آسم و به عنوان یک عامل مزمن در ضخیم شدن دیواره راه هوایی وجود داشته باشد.

متاپلازی سلول‌های جام اپیتلیال و ترشح بیش از حد موکوس: التهاب مزمن می‌تواند منجر به ظهور و تکثیر سلول‌های مخاطی شود. افزایش تولید مخاط می‌تواند ناحیه مجرای راه هوایی موثر را کاهش دهد. پلاگ‌های مخاطی می‌توانند راه‌های هوایی با اندازه متوسط را مسدود کنند و می‌توانند به راه‌های هوایی کوچک گسترش یابند.

تکثیر نورونی: نوروتروفین‌ها که می‌توانند منجر به تکثیر نورونی شوند توسط سلول‌های عضلانی صاف، سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های التهابی ساخته می‌شوند. ورودی‌های عصبی می‌توانند تون ماهیچه صاف و تولید موکوس را تنظیم کنند، که ممکن است واسطه برونکواسپاسم حاد و افزایش مزمن بالقوه تون راه هوایی باشد.

التهاب راه هوایی (التهاب نوع ۲ و غیر نوع ۲): بیشتر آسم با التهاب راه هوایی همراه است. در گذشته، آسم به دو دسته آتوپیک و آسم غیر آتوپیک (یا ذاتی) تقسیم می‌شد. اولی مربوط به حساسیت و قرار گرفتن در معرض آلرژن، با تولید IgE، و بیشتر در کودکان رخ می‌دهد. مورد دوم در افراد مبتلا به آسم دیرتر، با یا بدون آلرژی، اما اغلب مبتلا به ائوزینوفیلی شناسایی شد.

التهاب نوع ۲: التهاب نوع ۲ یک پاسخ ایمنی است که بازوهای innate و adaptive سیستم ایمنی را درگیر می‌کند تا ایمنی در سطوح مخاطی را تقویت کند. این نوع ۲ نامیده می‌شود زیرا با زیر مجموعه نوع ۲ سلول‌های CD4+ T-helper مرتبط است که سیتوکین‌های اینترلوکین 4 (IL)، IL-5 و IL-13 را تولید می‌کنند. همانطور که در شکل ۲۸۷-۳ نشان داده شده است، این سیتوکین‌ها می‌توانند اثرات پلیوتروپیک داشته باشند. IL-4 باعث تغییر ایزوتیپ سلول B به تولید IgE می‌شود. IgE، از طریق اتصال به بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها، منجر به حساسیت محیطی به آلرژن‌ها می‌شود که در نتیجه پیوند متقابل IgE در سطح این ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها ایجاد می‌شود. محصولات آزاد شده از این سلول‌ها شامل سیتوکین‌های نوع ۲ و همچنین فعال‌کننده‌های مستقیم انقباض عضلات صاف و ادم می‌باشد. IL-5 نقش مهمی در تنظیم ائوزینوفیل دارد و تشکیل، جذب و بقای این سلول‌ها را کنترل می‌کند. IL-13 باعث واکنش بیش از حد راه هوایی، ترشح بیش از حد موکوس و متاپلازی سلول‌های جامی می‌شود. در حالی که قرار گرفتن در معرض آلرژن در افراد



آلرژیک می‌تواند باعث ایجاد آبخاری از فعال شدن التهاب نوع ۲ شود، (نگاه کنید به شکل ۲۸۷-۳) محرک‌های غیر آلرژیک می‌توانند باعث تولید سیتوکین‌های نوع ۲ شوند، به‌ویژه به دلیل تحریک سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۲. توسعه داروهای ضد IL-5 که به طور چشمگیری ائوزینوفیل‌ها را کاهش می‌دهند به نشان می‌دهد که در بسیاری از مبتلایان به آسم، ائوزینوفیل‌ها نقش عمده‌ای در پاتوبیولوژی دارند. تصویربرداری CT اخیر نشان داده است که پلاگ‌های مخاطی، که ممکن است حاوی مقادیر قابل توجهی از ائوزینوفیل باشند، ممکن است در مجاری هوایی تجمع یافته و به شدت آسم کمک کنند.

فرآیندهای غیر نوع ۲: همانطور که در شکل ۲۸۷-۲ نشان داده شده است، فرآیندهای متعدد می‌توانند به باریک شدن راه هوایی و افزایش واکنش راه هوایی کمک کنند. در حالی که فرآیندهای التهابی نوع ۲ رایج‌ترین هستند، فرآیندهای غیر نوع ۲ می‌توانند در ترکیب با التهاب نوع ۲ یا بدون التهاب نوع ۲ وجود داشته باشند. همانطور که در شکل ۲۸۷-۳ نشان داده شده است، التهاب نوتروفیل نیز می‌تواند رخ دهد. این نوع التهاب بیشتر در آسم شدید دیده می‌شود که به درمان‌های رایج ضد التهابی مانند کورتیکواستروئیدها که معمولاً التهاب نوع ۲ را سرکوب می‌کنند، پاسخ نداده است. در برخی موارد، ممکن است با عفونت مزمن، گاهی اوقات با پاتوژن‌های غیر معمول مانند میکوپلاسما همراه باشد، که شاید پاسخ برخی از این بیماران به آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید باشد.

mediators: بسیاری از مواد شیمیایی یا فاکتورهای سیگنالینگ می‌توانند در پاتوبیولوژی آسم نقش داشته باشند. برخی از آنها با موفقیت در توسعه درمان‌های آسم هدف قرار گرفته‌اند.

سیتوکین‌ها: همانطور که در شکل ۲۸۷-۳ نشان داده شده است، و همانطور که در بالا بحث شد، IL-4، IL-5، و IL-13 سیتوکین‌های اصلی مرتبط با التهاب نوع ۲ هستند. همه آنها با موفقیت در درمان‌های آسم مورد هدف قرار گرفته‌اند. لنفوپروتین استرومایی تیموس (TSLP)، IL-25، و IL-33 نیز در آبخار سیگنالینگ نقش دارند و به طور فعال به عنوان اهدافی برای درمان آسم مورد مطالعه قرار می‌گیرند IL-9. نیز دخیل بوده است. IL-6، IL-17، IL-17، فاکتور نکروز تومور (TNF- α)، IL-1 β ، و IL-8 در التهاب غیر نوع ۲ نقش دارند.

واسطه‌های اسید چرب: واسطه‌های پیش‌التهابی که از اسید آراشیدونیک به دست می‌آیند شامل لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها هستند. آنها منقبض کننده قوی عضلات صاف هستند. آنها همچنین ترشح مخاط را تحریک می‌کنند، سلول‌های التهابی آلرژیک را جذب می‌کنند، باعث نشت میکروواسکولار می‌شوند، تولید سیتوکین را تعدیل می‌کنند و بر انتقال عصبی تأثیر می‌گذارند. تعدیل کننده‌های سیستمیک لوکوترین فواید بالینی در آسم نشان داده‌اند. لوکوترین غیرسیستینیل، LTB₄، عمدتاً از نوتروفیل‌ها تولید می‌شود اما می‌تواند توسط ماکروفاژها و سلول‌های اپیتلیال نیز سنتز شود. این ماده شیمیایی جذب کننده نوتروفیلی قوی است. پروستاگلاندین‌ها در بیشتر موارد پیش‌التهابی هستند.

دسته‌های مختلفی از واسطه‌های مشتق شده از اسیدهای چرب وجود دارد که مسئول رفع التهاب است؛ اینها شامل رزولین‌ها و لیپوکسین‌ها هستند. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که کمبود در این بخش‌ها ممکن است مسئول التهاب مداوم در آسم، به‌ویژه در آسم شدید باشد.



فصل هفتم

COPD (بر اساس فصل ۲۹۲ هاریسون ۲۰۲۲)

ویژگی بیماری COPD علائم تنفسی پایدار و انسداد راه‌های هوایی است.

بیماری COPD شامل آمفیزم که شرایطی است که به صورت آناتومیکال آلوئول‌ها تخریب و پرهوایی ایجاد میشود، برونشیت مزمن با مشخصه سرفه مزمن و خلط، بیماری راه‌های هوایی کوچک small airway disease که برونشلولهای کوچک به هم نزدیک میشوند و تعدادشان کم میشود.

در تعریف کلاسیک COPD باید انسداد مزمن راه‌های هوایی داشته باشیم که به وسیله اسپیرومتري تایید شود و معمولاً در زمینه مصرف سیگار، سوخت‌ها و biomassها ایجاد میشود. بعضی عوامل دیگر مانند بیماریهای ژنتیکی میتوانند منجر به COPD شوند. آمفیزم، برونشیت مزمن و بیماری راه‌های هوایی کوچک در درجات مختلفی در بیماران COPD حضور دارند. بیماران با سابقه مصرف سیگار بدون انسداد مزمن راه‌های هوایی ممکن است برونشیت مزمن، آمفیزم و تنگی نفس داشته باشد. اگر چه این بیماران در تعریف کلاسیک COPD نیستند ولی سیر بیماری مشابهی دارند. چهارمین دلیل مرگ که بیش از ده میلیون نفر را در US شامل میشود COPD است.

پاتوژنز

انسداد راه‌های هوایی که مشخصه COPD است میتواند در نتیجه آمفیزم و یا airway disease باشد. راه‌های هوایی کوچک ممکن است به علت هایپرپلازی سلولها یا موکوس یا فیبروز و یا تخریب به هم نزدیک شوند که مشخصه COPD است. پاتوژنز آمفیزم بهتر از small airway disease مشخص شده است. تخریب رگهای ریوی در آمفیزم و small airway disease رخ میدهد. پاتوژنز آمفیزم به صورت ۴ مرحله مشخص شده است:

۱: مواجهه با دود سیگار در افرادی که به طور ژنتیکی مستعد هستند باعث فعال شدن پروسه‌های التهابی و تجمع سلولهای ایمنی در راه‌های هوایی بزرگ و کوچک میشود.

۲: سلولهای التهابی پروتئینازهایی ترشح میکنند که باعث آسیب به ماتریکس اکستراسلولار محافظت کننده راه‌های هوایی، ساختارهای عروقی و سطوح تبادل کننده ی گازها میشود.

۳: از بین رفتن ساختار به علت آسیبهای ناشی از مواد اکسیدان، پروتئولیتیک‌ها، پیری سلولها و به دنبال آن از بین رفتن راه‌های هوایی کوچک، vascular pruning و تخریب آلوئولی اتفاق می‌افتد.

۴: اشکال در ترمیم الاستین و بقیه مواد ماتریکس باعث افزایش سایز فضا و آمفیزم میشود.

التهاب و پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی: الاستین جزء اصلی فیبرهای الاستیکی است و جهت اینتگریتی ریه ضروری است. نظریه‌ها نشان میدهد بالانس بین elastin - degrading enzymes و مهارکننده ان‌ها مستعد کننده تخریب ریه و افزایش فضای ریه است. این نظریه بر مبنای مشاهدات کلینیکی بیماران alpha 1 AT deficiency بود.

استرس اکسیداتیو یک جزء کلیدی در پاتوبیولوژی COPD است. اختلال عملکرد میتوکندری در COPD استرس اکسیداتیو را شدت میدهد. استرس اکسیداتیو جزء کلیدی پاتوبیولوژی COPD است. فاکتور رونویسی NRF2، تنظیم کننده اصلی تعادل اکسیدان-آنتی اکسیدان، و SOD3 که یک آنتی اکسیدان قوی است در پاتوژنز آمفیزم است. اختلال عملکرد میتوکندری در COPD ممکن است استرس اکسیداتیو را بدتر کند. سلولهای CD8+ T نیز در پاسخ به دود سیگار و آزادسازی پروتئین 10 inaudible protein به کار



گرفته می‌شوند که به نوبه خود منجر به تولید ماکروفاژ الاستاز ماکروفاژی (ماتریکس متالوپروتئیناز-12 [MMP-12]) می‌شود. متالوپروتئینازهای ماتریکس و پروتئینازهای سرین، به‌ویژه نوتروفیل الاستاز، با تخریب inhibitor ها کار می‌کنند و منجر به تخریب ریه می‌شوند. تصور می‌شود که تخریب الاستین و ترمیم نامناسب مکانیسم‌های اولیه در ایجاد آمفیزم موثر هستند. شواهدی وجود دارد که مکانیسم‌های خودایمنی ممکن است باعث پیشرفت بیماری شود. افزایش B cell و فولیکول‌های لنفاوی در اطراف راه‌های هوایی بیمار COPD، به‌ویژه آنهایی که بیماری پیشرفته دارند، وجود دارد. آنتی‌بادی‌هایی نیز علیه الاستین یافت شده است. اتوانتی‌بادی‌های IgG با اتصال به اپیتلیوم ریوی و تخریب آن نیز در بیماری نقش دارند. از دست دادن مژک‌های ناشی از دود سیگار در اپیتلیوم راه هوایی و اختلال فاگوسیتوز ماکروفاژها، بیمار را مستعد عفونت باکتریایی می‌کند. در مرحله پایانی بیماری ریه، مدت‌ها پس از ترک سیگار، یک پاسخ التهابی شدید باقی می‌ماند که نشان می‌دهد التهاب ناشی از دود سیگار هم شروع کننده بیماری است و هم در افراد مستعد، فرآیند مزمنی را ایجاد می‌کند که می‌تواند پیشرفت بیماری را حتی پس از ترک سیگار ادامه دهد.

توانایی ریه بالغ برای جایگزینی راه‌های هوایی کوچکتر و عروق کوچکتر و ترمیم آئول‌های آسیب دیده محدود به نظر می‌رسد. جذب سلول‌های آپوپتوز توسط ماکروفاژها معمولاً منجر به تولید فاکتورهای رشد می‌شود و التهاب را کاهش می‌دهد و باعث ترمیم ریه می‌شود. دود سیگار جذب ماکروفاژ سلول‌های آپوپتوز را مختل می‌کند و ترمیم را محدود می‌کند. بعید است که آئولولوژن در ریه انسان بالغ دوباره آغاز شود.

پاتولوژی

قرار گرفتن در معرض دود سیگار ممکن است راه‌های هوایی بزرگ و راه‌های هوایی کوچک کمتر از ۲ میلی‌متر و آئول‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. تغییرات راه‌های هوایی بزرگ باعث تولید سرفه و خلط می‌شود، در حالی که تغییرات در راه‌های هوایی کوچک و آئول‌ها باعث تغییرات فیزیولوژیک میشوند. التهاب راه هوایی، تخریب و ایجاد آمفیزم در اکثر افراد مبتلا به COPD وجود دارد. با این حال، به نظر می‌رسد که آنها فرآیندهای مستقلی هستند و نقش آنها از فردی به فرد دیگر متفاوت است. مراحل اولیه COPD، بر اساس شدت انسداد با بیماری راه‌های هوایی متوسط و کوچک همراه است. براساس طبقه بندی GOLD افراد مرحله ۱ و ۲ آمفیزم کم یا بدون آمفیزم هستند. مراحل پیشرفته (COPD مراحل ۳ و ۴ GOLD) معمولاً با آمفیزم گسترده مشخص می‌شود، اگرچه تعداد کمی از افراد با انسداد بسیار شدید (مرحله ۴ GOLD) هستند که هیچ گونه آمفیزمی ندارند. افراد در معرض بیشترین خطر پیشرفت COPD کسانی هستند که هم بیماری تهاجمی راه هوایی و هم آمفیزم دارند. بنابراین، یافتن آمفیزم در CT چه در مراحل اولیه یا چه در اواخر روند بیماری، نشان دهنده افزایش خطر پیشرفت بیماری است.

راه‌های هوایی بزرگ: سیگار کشیدن اغلب منجر به بزرگ شدن غدد مخاطی و هیپرپلازی سلول‌های جامی می‌شود که باعث سرفه و تولید خلط می‌شود و برونشیت مزمن را مشخص می‌کند، اما این مشکلات مستقیماً با انسداد جریان هوا مرتبط نیستند. در پاسخ به سیگار کشیدن، سلول‌های گابلت نه تنها از نظر تعداد بلکه از نظر وسعت نیز افزایش می‌یابد. در برونش‌ها سلول‌های سنگفرشی دچار متاپلازی می‌شوند که مستعد سرطان زایی و اختلال در پاکسازی موکوسیلیاری است. بیمارانی ممکن است هیپرتروفی عضله صاف و واکنش بیش از حد برونش را داشته باشند که منجر به انسداد جریان هوا می‌شود، اگرچه به اندازه آسم برجسته نیست. نوتروفیل الاستاز، مستقل از فعالیت پروتئولیتیکش یکی از قوی‌ترین ترشح‌کننده‌های شناخته شده است.

راه‌های هوایی کوچک محل اصلی افزایش مقاومت در اکثر افراد مبتلا به COPD در مجاری هوایی با قطر ≥ 2 میلی‌متر است. تغییرات سلولی ایجاد شده شامل متاپلازی سلول‌های جامی است که این سلول‌های ترشح کننده موکوس جایگزین سلول‌های ترشح کننده سورفکتانت می‌شوند. هیپرتروفی عضلات صاف نیز ممکن است وجود داشته باشد. باریک شدن مجرا می‌تواند توسط فیبروز، مخاط اضافی، ادم و انفیلتراسیون سلولی رخ دهد. سورفکتانت کاهش یافته ممکن است کشش سطحی را در سطح مشترک بافت هوا افزایش دهد و مستعد تنگ شدن راه هوایی باشد. برونشولیت تنفسی همراه با سلول‌های التهابی تک هسته ای که در بافت‌های انتهایی راه هوایی جمع



می‌شوند ممکن است باعث تخریب پروتئولیتیک فیبرهای الاستیک در برونشیول‌های تنفسی و مجاری آلوئولی شوند. تنگ شدن راه‌های هوایی کوچک قبل از شروع تخریب آمفیزماتوز است. COPD پیشرفته با از دست دادن بسیاری از راه‌های هوایی کوچکتر و از دست دادن قابل توجه ریز عروق ریه مرتبط است.

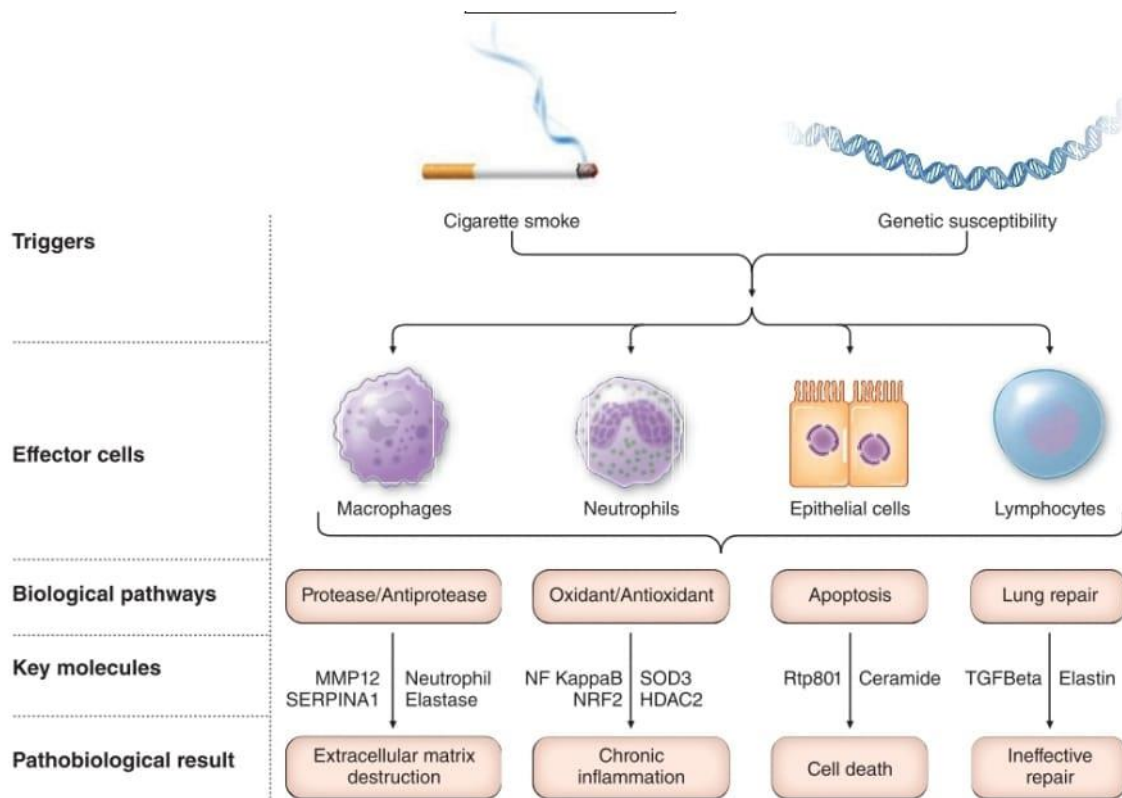


FIGURE 292-1 Pathogenesis of emphysema. Upon long-term exposure to cigarette smoke in genetically susceptible individuals, lung epithelial cells and T and B lymphocytes recruit inflammatory cells to the lung. Biological pathways of protease-antiprotease imbalance, oxidant/antioxidant imbalance, apoptosis, and lung repair lead to extracellular matrix destruction, cell death, chronic inflammation, and ineffective repair. Although most of these biological pathways influence multiple pathobiological results, only a single relationship between pathways and results is shown. A subset of key molecules related to these biological pathways is listed.

پارنشیم ریه: آمفیزم با تخریب فضاهای هوایی تبادل کننده گاز، یعنی برونشیول‌های تنفسی، مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها مشخص می‌شود. تعداد زیادی ماکروفاژ در برونشیول‌های تنفسی همه افراد سیگاری تجمع می‌کنند. نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T، به‌ویژه سلول‌های CD8+ نیز در فضای آلوئولی افراد سیگاری افزایش می‌یابد. دیواره‌های آلوئولی سوراخ شده و بعداً با ادغام ساختار آلوئولی در فضاهای هوایی آمفیزماتوز بزرگ محو می‌شوند. آمفیزم با چند مشخصه پاتولوژیک شناخته می‌شود *centrilobular*، پانلوبولار و پاراسپتال (شکل ۲۹۲-۲). آمفیزم سنتری لوبولار (نوعی که اغلب با کشیدن سیگار همراه است) با فضاهای هوایی بزرگ شده (در ابتدا) در ارتباط با برونشیول‌های تنفسی مشخص می‌شود. آمفیزم سنتری لوبولار معمولاً در لوب‌های فوقانی و بخش‌های فوقانی لوب‌های تحتانی برجسته‌تر است و اغلب کاملاً کانونی است. آمفیزم پانلوبولار به فضاهای هوایی غیرطبیعی بزرگ اطلاق می‌شود که به طور مساوی در داخل و در سراسر واحدهای آسینار توزیع شده‌اند. آمفیزم پانلوبولار معمولاً در بیماران مبتلا به کمبود $\alpha 1AT$ مشاهده می‌شود که تمایل به لوب‌های تحتانی دارد. آمفیزم پاراسپتال در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد رخ می‌دهد و در امتداد حاشیه پلور با فاصله نسبی از مرکز ریه یا نواحی مرکزی پخش می‌شود. معمولاً با التهاب قابل توجه راه هوایی و آمفیزم سنتری لوبولار همراه است.



پاتوفیزیولوژی :

کاهش مداوم در forced expiratory flow rate ، تعریف کلاسیک COPD است. پرهوایی شدید با افزایش حجم باقیمانده و نسبت حجم باقیمانده به ظرفیت کل ریه (RV / TLC) ، توزیع غیریکنواخت تهویه، و عدم تطابق تهویه-پرفیوژن V Q miss mach نیز رخ می دهد.

انسداد جریان هوا : انسداد جریان هوا، که به عنوان محدودیت جریان هوا نیز شناخته می شود، معمولاً برای اهداف بالینی توسط اسپیرومتری تعیین می شود که شامل maximal forced expiratory maneuvers بعد از پر کردن ظرفیت کلی ریه است. پارامترهای کلیدی به دست آمده از اسپیرومتری شامل حجم هوای بازدمی در ثانیه اول (FEV1) ، و حجم کل هوای بازدم در کل مانور اسپیرومتری ظرفیت حیاتی اجباری (FVC) است. بیماران مبتلا به انسداد جریان هوا مرتبط با COPD نسبت FEV1/ FVC به طور مزمین کاهش یافته است. بر خلاف آسم، کاهش FEV1 در COPD به ندرت بهبود قابل توجهی را در پاسخ به برنکودیلاتورهای استنشاقی نشان می دهد، اگرچه بهبود تا ۱۵٪ شایع است.

پرهوایی: حجم ریه نیز به طور معمول در تست عملکرد ریوی ارزیابی می شود. در COPD، اغلب "air trapping" (افزایش حجم باقیمانده و افزایش نسبت حجم باقیمانده به ظرفیت کل ریه) و پرهوایی پیشرونده (افزایش ظرفیت کلی ریه) در بیماری پیشرفته تر وجود دارد. پرهوایی توراکس حین یک تنفس کامل با حفظ expiratory airflow به علت افزایش حجم ریه فشار بازگشت الاستیکی هم افزایش میابد و راهای هوایی بزرگ میشوند و مقاومت کاهش میابد. پرهوایی میتواند دیافراگم را با عوارض نامطلوبی به حالت مسطح قرار دهد. اولاً، با کاهش سطح بین دیافراگم و دیواره شکم، فشار مثبت شکمی در حین دم به طور مؤثر بر روی دیواره قفسه سینه اعمال نمی شود و مانع حرکت قفسه سینه و اختلال در دم می شود. دوم، از آنجایی که فیبرهای عضلانی دیافراگم پهن شده کوتاه تر از دیافراگم های خمیده تر هستند، نسبت به حالت عادی توانایی کمتری در ایجاد فشار دمی دارند. سوم، دیافراگم صاف شده باید کشش بیشتری ایجاد کند تا فشار ریوی لازم برای تولید تنفس ایجاد شود. چهارم، قفسه سینه بیش از حجم استراحت طبیعی خود منبسط شده است، و در طول تنفس، عضلات دمی باید به جای اینکه از دیواره قفسه سینه به سمت خارج به سمت استراحت خود برگردند، باید برای غلبه بر مقاومت قفسه سینه در برابر پرهوایی بیشتر کار کنند.

TABLE 292-1 GOLD Criteria for Severity of Airflow Obstruction in COPD

GOLD STAGE	SEVERITY	SPIROMETRY
I	Mild	FEV ₁ /FVC <0.7 and FEV ₁ ≥80% predicted
II	Moderate	FEV ₁ /FVC <0.7 and FEV ₁ ≥50% but <80% predicted
III	Severe	FEV ₁ /FVC <0.7 and FEV ₁ ≥30% but <50% predicted
IV	Very severe	FEV ₁ /FVC <0.7 and FEV ₁ <30% predicted

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Source: Reproduced with permission from the Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2021, ©.

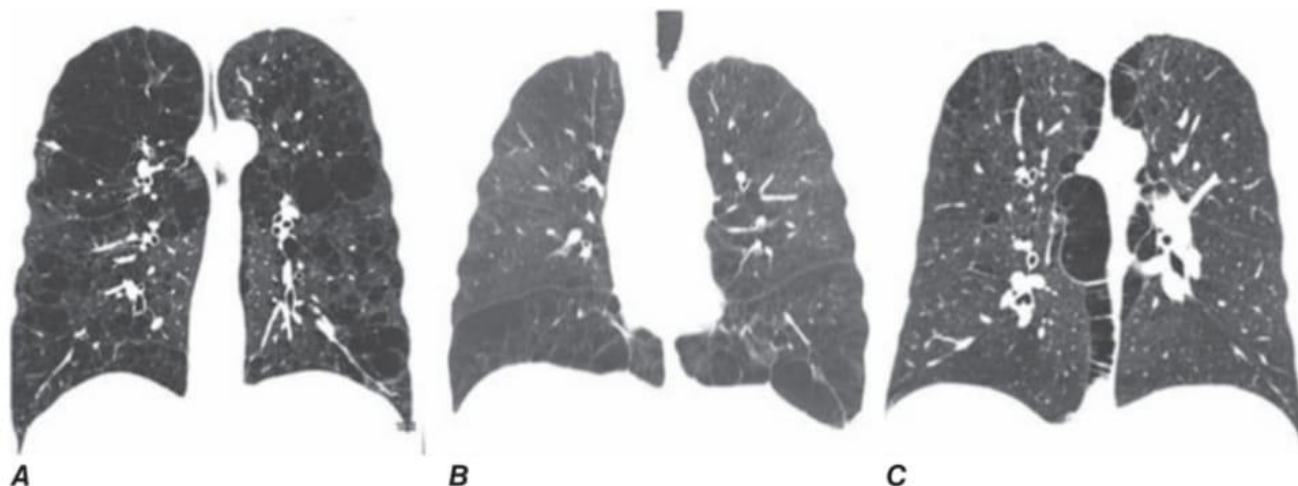


FIGURE 292-2 CT patterns of emphysema. **A.** Centrilobular emphysema with severe upper lobe involvement in a 68-year-old man with a 70-pack-year smoking history but forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) 81% predicted (GOLD spirometry grade 1). **B.** Panlobular emphysema with diffuse loss of lung parenchymal detail predominantly in the lower lobes in a 64-year-old man with severe α_1 antitrypsin (α_1AT) deficiency. **C.** Paraseptal emphysema with marked airway inflammation in a 52-year-old woman with a 37-pack-year smoking history and FEV_1 40% predicted.

: Gas exchange

فشار نسبی اکسیژن در خون شریانی Pao_2 معمولاً تا زمانی که FEV_1 به ۵۰ درصد برسد تقریباً نرمال باقی می‌ماند و حتی FEV_1 بسیار پایین تر ممکن است با Pao_2 طبیعی در زمان استراحت در ارتباط باشد. افزایش سطح شریانی دی اکسید کربن ($Paco_2$) تا زمانی که FEV_1 کمتر از ۲۵٪ پیش بینی شده باشد، انتظار نمی‌رود و حتی در آن زمان نیز ممکن است رخ ندهد. فشار خون شریانی ریوی به اندازه کافی زیاد است که باعث کورپولمونل و نارسایی بطن راست به دلیل COPD شود و معمولاً در افرادی رخ می‌دهد که کاهش قابل توجهی در $FEV_1 < 25\%$ از پیش بینی شده و هیپوکسمی مزمن $Pao_2 < 55$ میلی‌متر جیوه دارند. با این حال، شدت پولمونری هایپرنتشن مستقل از شدت COPD در بیماران است.

تهویه غیریکنواخت و عدم تطابق تهویه-پرفیوژن (VQ miss mach)

مشخصه COPD هستند. VQ miss mach اساساً باعث کاهش Pao_2 می‌شود که در COPD رخ می‌دهد و میزان شانت حداقل است.

: risk factors

مصرف سیگار: رابطه dose response بین کاهش عملکرد ریوی و شدت مصرف سیگار، به دلیل شیوع بالاتر COPD با افزایش سن است. نرخ بالای سیگار کشیدن در بین مردان، دلیل احتمالی برای شیوع بیشتر COPD در بین مردان است. با این حال، شیوع COPD در بین زنان در حال افزایش است زیرا شکاف جنسیتی در میزان مصرف سیگار در ۵۰ سال گذشته کاهش یافته است. اگرچه رابطه بین مصرف سیگار و توسعه COPD کاملاً ثابت شده است، تنوع فردی قابل توجهی در پاسخ به سیگار کشیدن وجود دارد pack - year مصرف سیگار مهم ترین پیش بینی کننده FEV_1 است (شکل ۲۹۲-۳)، اما تنها ۱۵ درصد از تغییر در FEV_1 است. این یافته نشان می‌دهد که عوامل محیطی و یا ژنتیکی اضافی در تأثیر سیگار بر ایجاد انسداد مزمن جریان هوا نقش دارند. با این وجود، بسیاری از



فصل نهم

پنومونی (بر اساس فصل ۱۲۶ هاریسون ۲۰۲۲)

پنومونی

پنومونی عفونت پارانشیم ریه است. علیرغم عوارض و مرگ و میر قابل توجه، اغلب به اشتباه تشخیص داده می‌شود و بدرستی درمان نمی‌شود. پنومونی معمولاً به عنوان اکتسابی از جامعه (CAP)، اکتسابی از بیمارستان (HAP) یا مرتبط با ونتیلاتور (VAP) طبقه بندی می‌شود. دسته چهارم، پنومونی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HCAP) می‌باشد که موارد ناشی از پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو (MDR) که معمولاً با HAP مرتبط هستند و موارد غیر بیمارستانی در معرض خطر عفونت MDR را در بر می‌گیرند. متأسفانه، این دسته به طور قابل توجهی عفونت با پاتوژن‌های مقاوم را پیش‌بینی نمی‌کند و با افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای درمان (MRSA) و β -لاکتام‌های ضد سودومونا استفاده می‌شوند، مرتبط است. بر این اساس، استفاده از لفظ HCAP متوقف شده است. به جای تکیه بر یک زیرمجموعه از پیش تعریف شده از موارد پنومونی، بهتر است بیماران را به صورت جداگانه بر اساس عوامل خطر ابتلا به عفونت با ارگانیسم مقاوم ارزیابی کنیم. عوامل خطر برای عفونت با MRSA و سودوموناس آئروژینوزا شامل جداسازی قبلی ارگانیسم، به‌ویژه از دستگاه تنفسی در طول سال قبل، و/یا بستری شدن در بیمارستان و درمان با آنتی‌بیوتیک در ۹۰ روز گذشته است.

پنومونی ناشی از ماکرواسپیراسیون محتویات اوروفارنکس یا معده که معمولاً به آن پنومونی آسپیراسیون گفته می‌شود، بهتر است به عنوان عفونتی در طیف CAP و HAP در نظر گرفته شود. برآوردها نشان می‌دهد که پنومونی آسپیراسیون ۵ تا ۱۵ درصد موارد CAP را تشکیل می‌دهد، اما ارقام قابل اعتماد برای HAP در دسترس نیست. راه‌های هوایی یا پارانشیم ریوی ممکن است درگیر باشند و بیماران معمولاً یک فنوتیپ بالینی با عوامل خطر برای ماکرواسپیراسیون و درگیری مکان‌های آناتومیک ریوی مشخص را نشان می‌دهند.

پاتوفیزیولوژی

پنومونی نتیجه تکثیر پاتوژن‌های میکروبی در سطح آلئول و پاسخ میزبان به آنها است. تا همین اواخر، تصور می‌شد که ریه‌ها محیط استریل هستند و پنومونی ناشی از ورود عوامل بیماری‌زای بالقوه به این محیط استریل است. به طور معمول، این سناریو از طریق میکروآسپیراسیون ارگانیسم‌های اوروفارنکس به داخل دستگاه تنفسی تحتانی ایجاد می‌شود. غلبه بر ایمنی ذاتی و اکتسابی توسط چنین میکروارگانیسم‌هایی می‌تواند منجر به سندرم بالینی پنومونی شود.

استفاده اخیر از تکنیک‌های مستقل از کشت برای شناسایی میکروبی، باکتری‌های پیچیده و متنوعی را در ریه‌ها نشان داده است که میکروبیوتای ریه را تشکیل می‌دهند. آگاهی از این میکروبیوتا باعث بازنگری در مورد چگونگی ایجاد پنومونی شده است. عوامل مکانیکی، مانند مو و توربینیت‌های بینی، درخت تراکتوبرونشیل منشعب، پاکسازی موکوسیلیاری مخاطی، و رفلکس‌های تهوع و سرفه، همگی در دفاع میزبان نقش دارند، اما برای مسدود کردن مؤثر دسترسی باکتری‌ها به مجاری هوایی تحتانی کافی نیستند. در غیاب مانع کافی، میکروارگانیسم‌ها ممکن است از راه‌های مختلفی از جمله استنشاق، میکرواسپیراسیون و پراکندگی مستقیم مخاطی به دستگاه تنفسی تحتانی برسند. ساختار میکروبیوتای ریه توسط سه عامل تعیین می‌شود:

۱- ورود میکروب به ریه

۲- حذف میکروب

۳- شرایط رشد منطقه‌ای باکتری‌ها مانند pH، کشتش اکسیژن و دما

رویداد التهابی که منجر به آسیب اپیتلیال و یا اندوتلیال می‌شود منجر به آزاد شدن سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و کاتکولامین‌ها می‌شود که برخی از آنها ممکن است به طور انتخابی باعث رشد باکتری‌های خاصی مانند استرپتوکوکوس پنومونیه و P. aeruginosa شوند. این چرخه التهاب، افزایش در دسترس بودن مواد مغذی، و انتشار فاکتورهای رشد باکتریایی بالقوه ممکن است منجر به یک سیکل بازخورد



مثبت شود که باعث تسریع بیشتر التهاب و رشد باکتری‌های خاص شود. در موارد CAP و HAP، محرک ممکن است یک عفونت ویروسی باشد که با میکروآسپیراسیون ارگانیسیم‌های اوروفارنکس ترکیب شده است. در موارد پنومونی آسپیراسیون واقعی، محرک ممکن است خود رویداد ماکروآسپیراسیون باشد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و انطباقی پس از تحریک می‌توانند به طور ایده‌آل به مهار پاتوژن‌های بالقوه کمک کرده و از بروز پنومونی جلوگیری کنند. با این حال، در مواجهه با التهاب ادامه دار (و به‌ویژه اگر یک سیکل بازخورد مثبت پایدار شود)، این روند ممکن است به سمت یک سندرم پنومونی تمام عیار پیش رود. واسطه‌های التهابی مانند اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور منجر به تب می‌شوند و کموکاین‌هایی مانند اینترلوکین ۸ و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF) تعداد نوتروفیل‌های موضعی را افزایش می‌دهند. واسطه‌های آزاد شده توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ممکن است نشت مویرگی آلوئولی ایجاد کنند که منجر به اختلال در اکسیژن رسانی، هیپوکسمی و ارتشاح رادیوگرافی می‌شود. علاوه بر این، برخی از پاتوژن‌های باکتریایی به نظر می‌رسد که با انقباض هیپوکسیک عروق که به طور معمول در آلوئول‌های پر از مایع رخ می‌دهد تداخل دارند و این تداخل ممکن است منجر به هیپوکسمی شدید شود. کاهش کمپلیانس ناشی از نشت مویرگی، هیپوکسمی، افزایش درایو تنفسی، افزایش ترشحات، و گاهی اوقات برونکواسپاسم مرتبط با عفونت، همگی منجر به بدتر شدن تنگی نفس می‌شوند. اگر به اندازه کافی شدید باشد، تغییرات در مکانیک ریه ثانویه به کاهش حجم ریه، کمپلیانس و شنت داخل ریوی خون ممکن است باعث نارسایی تنفسی شود.

حوادث قلبی عروقی همراه با پنومونی، به‌ویژه در افراد مسن و معمولاً در ارتباط با پنومونی پنوموکوکی و آنفلوانزا، به طور فزاینده‌ای شناخته شده‌اند. این حوادث، که ممکن است حاد باشند یا وقوع آنها ممکن است حداقل تا یک سال طول بکشد، شامل نارسایی احتقانی قلب، آریتمی، انفارکتوس میوکارد، یا سکته مغزی هستند و ممکن است توسط مکانیسم‌های مختلفی از جمله افزایش بار میوکارد و/یا بی‌ثباتی پلاک آترواسکلروتیک ایجاد شوند. در مدل‌های حیوانی، تهاجم مستقیم میوکارد توسط پنوموکوک ممکن است منجر به زخم و اختلال در عملکرد میوکارد و سیستم هدایتی شود.

پاتولوژی

پنومونی کلاسیک طی یک سری مراحل تکامل می‌یابد. مرحله اولیه، **ادم** با ترشح پروتئینی و اغلب باکتری در آلوئول است. مرحله بعدی انتقال سریع به مرحله **هیپاتیزاسیون قرمز** است. گلبول‌های قرمز موجود در آگزودای داخل آلوئولی وجه تسمیه این مرحله است. در مرحله سوم، **هیپاتیزاسیون خاکستری**، هیچ گلبول قرمز جدیدی وجود ندارد و آنهایی که قبلاً وجود داشتند، لیز و تجزیه شده‌اند. نوتروفیل سلول غالب است، رسوب فیبرین فراوان است و باکتری‌ها ناپدید شده‌اند. این مرحله با مهار موفقیت آمیز عفونت و بهبود تبادل گاز مطابقت دارد. در مرحله نهایی، **بهبودی**، ماکروفاژ به عنوان سلول غالب در فضای آلوئولی و بقایای نوتروفیل‌ها دوباره ظاهر می‌شوند و باکتری‌ها و فیبرین و همچنین پاسخ التهابی پاک شده‌اند.

این الگو برای پنومونی پنوموکوکی لوبار توصیف شده است، اما ممکن است برای پنومونی با علل دیگر صدق نکند. در VAP، برونشولیت تنفسی ممکن است قبل از ایجاد یک ارتشاح آشکار رادیولوژیکی وجود داشته باشد. الگوی برونکوپنومونی در پنومونی‌های بیمارستانی شایع تر است، در حالی که الگوی لوبار در CAP باکتریایی شایع تر است. علیرغم ظاهر رادیوگرافیک، پنومونی‌های ویروسی و پنوموسیستیس نمایانگر فرآیندهای آلوئولی هستند تا بینابینی.

پنومونی اکتسابی از جامعه

علت شناسی

فهرست عوامل اتیولوژیک بالقوه CAP شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک یاخته‌ها می‌باشد. پاتوژن‌های ویروسی جدیدتر عبارتند از متانوموویروس‌ها، کروناویروس‌های مسئول سندرم حاد تنفسی (SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS)، و ویروس کرونای اخیراً کشف‌شده که منشأ آن در وهان چین است و SARS-CoV-2 نامیده می‌شود.

اگرچه اکثر موارد CAP توسط پاتوژن‌های نسبتاً کمی ایجاد می‌شوند، تعیین دقیق شیوع آنها دشوار است زیرا روش‌های آزمایشگاهی اغلب غیر حساس و غیر مستقیم هستند (جدول ۱۲۶-۱). جداسازی عوامل بالقوه به پاتوژن‌های باکتریایی «معمولی» و ارگانیسیم‌های



«غیر معمولی» ممکن است مفید باشد. گروه اول شامل استافیلوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، و در بیماران خاص، استافیلوکوکوس اورئوس و باسیل‌های گرم منفی مانند کلبسیلا پنومونیه و *P. aeruginosa* است. ارگانیس‌های غیر معمول شامل مایکوپلازما پنومونیه، کلامیدیا پنومونیه، و گونه‌های لژیونلا و همچنین ویروس‌های تنفسی مانند ویروس آنفلوانزا، آدنوویروس‌ها، متاپنوموویروس‌های انسانی، ویروس سنسیشیال تنفسی و کروناویروس‌ها هستند. با افزایش استفاده از واکسن پنوموکوک، بروز پنومونی پنوموکوکی در حال کاهش است. با این حال، به نظر می‌رسد موارد ناشی از *M. pneumoniae* و *C. pneumoniae* به‌ویژه در میان بزرگسالان جوان در حال افزایش است. ویروس‌ها به‌طور فزاینده‌ای در پنومونی اهمیت دارند و آزمایش‌های مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) وجود آن‌ها را در دستگاه تنفسی ۲۰ تا ۳۰ درصد بزرگسالان سالم و در همان درصد از بیماران مبتلا به پنومونی، از جمله آن‌هایی که به شدت بیمار هستند، نشان می‌دهد که شایع‌ترین آنها عبارتند از آنفلوانزا، پارآنفلوانزا و ویروس‌های سنسیشیال تنفسی. همیشه نمی‌توان مشخص کرد که آیا آنها پاتوژن‌های اصلی هستند یا صرفاً *colonization* هستند. ارگانیس‌های غیر معمول^{۳۶} را نمی‌توان روی محیط‌های استاندارد کشت یا روی رنگ‌آمیزی Gram مشاهده کرد، اما فراوانی و اهمیت آن‌ها پیامدهای مهمی برای درمان دارد. آنها ذاتاً به تمام بتالاکتام‌ها مقاوم هستند و نیاز به درمان با ماکرولید، فلوروکینولون یا تتراسایکلین دارند. در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد CAP که چند میکروبی هستند، علت معمولاً شامل ترکیبی از پاتوژن‌های معمولی و غیر معمولی است.

TABLE 126-1 Microbial Causes of Community-Acquired Pneumonia, by Site of Care

OUTPATIENTS	HOSPITALIZED PATIENTS	
	NON-ICU	ICU
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Gram-negative bacilli
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> spp.	Respiratory viruses
Respiratory viruses ^a	Respiratory viruses ^a	

^aInfluenza A and B viruses, human metapneumovirus, adenoviruses, respiratory syncytial viruses, parainfluenza viruses, coronaviruses (e.g., SARS-CoV-2).

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که پنومونی آسپیراسیون عمدتاً توسط بی‌هوازی‌ها، با یا بدون پاتوژن‌های هوازی ایجاد می‌شود. با این حال، اخیراً تغییری مشاهده شده است: اگر پنومونی آسپیراسیون در جامعه یا بیمارستان ایجاد شده باشد، پاتوژن‌های احتمالی آنهایی هستند که معمولاً با CAP یا HAP مرتبط هستند. بی‌هوازی‌ها ممکن است همچنان نقش داشته باشند، به‌ویژه در بیماران مبتلا به دندان‌های خراب، آبسه ریه، پنومونی نکروزان یا آمپیم.

پنومونی استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان عارضه عفونت ویروس آنفلوانزا شناخته شده است. با این حال، MRSA به عنوان یک عامل اتیولوژیک اولیه CAP گزارش شده است. اگرچه موارد ایجاد شده توسط MRSA نسبتاً نادر است، پزشکان باید از پیامدهای بالقوه جدی آن مانند پنومونی نکروزان آگاه باشند. دو عامل منجر به این مشکل شده است: گسترش *MRSA* / *از محیط بیمارستان به جامعه* و *پیدا/پیش سویه‌های ژنتیکی متمایز از MRSA در جامعه*. سویه‌های *MRSA* مرتبط با جامعه (CA-MRSA) ممکن است افراد سالمی را که هیچ ارتباطی با مراقبت‌های بهداشتی نداشته‌اند را آلوده کنند.

علیرغم داشتن شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی و مطالعات رادیوگرافیک، پیش‌بینی پاتوژن مسبب اغلب با قطعیت مشکل است و در بیش از نیمی از موارد علت خاصی مشخص نمی‌شود. با این وجود، عوامل اپیدمیولوژیک و خطر ممکن است پاتوژن‌های خاصی را مطرح کنند (جدول ۱۲۶-۲).

³⁶ atypical



TABLE 126-2 Epidemiologic Factors Suggesting Possible Causes of Community-Acquired Pneumonia

FACTOR	POSSIBLE PATHOGEN(S)
Alcoholism	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , oral anaerobes, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
COPD and/or smoking	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Structural lung disease (e.g., bronchiectasis)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Dementia, stroke, decreased level of consciousness	Oral anaerobes, gram-negative enteric bacteria
Lung abscess	CA-MRSA, oral anaerobes, endemic fungi, <i>M. tuberculosis</i> , atypical mycobacteria
Travel to Ohio or St. Lawrence river valley	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Travel to southwestern United States	Hantavirus, <i>Coccidioides</i> spp.
Travel to Southeast Asia	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , avian influenza virus
Stay in hotel or on cruise ship in previous 2 weeks	<i>Legionella</i> spp.
Local influenza activity	Influenza virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Exposure to infected humans	SARS-CoV-2
Exposure to birds	<i>H. capsulatum</i> , <i>Chlamydia psittaci</i>
Exposure to rabbits	<i>Francisella tularensis</i>
Exposure to sheep, goats, parturient cats	<i>Coxiella burnetii</i>

Abbreviations: CA-MRSA, community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

اپیدمیولوژی

سالانه بیش از ۵ میلیون مورد CAP در ایالات متحده رخ می‌دهد. در کنار آنفولانزا، CAP هشتمین عامل مرگ و میر در این کشور است. CAP سالانه باعث بیش از ۵۵۰۰۰ مرگ و میر و بیش از ۱.۲ میلیون بستری شدن در بیمارستان می‌شود. حدود ۷۰ درصد بیماران به صورت سرپایی و ۳۰ درصد به صورت بستری درمان می‌شوند. میزان مرگ و میر در میان بیماران سرپایی معمولاً کمتر از ۵٪ است، اما بین ۱۲٪ تا ۴۰٪ در بین بیماران بستری در بیمارستان متغیر است، که میزان دقیق آن بستگی به این دارد که آیا درمان در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) یا خارج از آن انجام می‌شود. در ایالات متحده، CAP علت اصلی مرگ و میر ناشی از عفونت در میان بیماران بالای ۶۵ سال است. علاوه بر این، ۱۸ درصد از بیماران CAP بستری شده در بیمارستان ظرف ۱ ماه پس از ترخیص مجدداً بستری می‌شوند. شیوع کلی در میان بزرگسالان ~ ۱۶-۲۳ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال است که بالاترین میزان در سنین بالا است.

اعتیاد به الکل، آسم، سرکوب سیستم ایمنی، بسترس شدن و سن بالای ۷۰ سال از عوامل خطر هستند. در افراد مسن، کاهش رفلکس‌های سرفه و گگ و کاهش پاسخ‌های آنتی‌بادی و گیرنده‌های شبه Toll، احتمال ابتلا به پنومونی را افزایش می‌دهند. عوامل خطر برای پنومونی پنوموکوکی شامل دمانس، تشنج، نارسایی قلبی، بیماری عروق مغزی، اعتیاد به الکل، سیگار کشیدن، بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و عفونت HIV است. پنومونی CA-MRSA در بیماران مبتلا به کلونیزاسیون پوست یا عفونت با CA-MRSA و پس از عفونت ویرال بیشتر است. انتروباکتریاسه‌ها تمایل دارند بیمارانی را که اخیراً در بیمارستان بستری شده‌اند یا آنتی‌بیوتیک گرفته‌اند یا دارای بیماری‌های همراه مانند اعتیاد به الکل، نارسایی قلبی یا نارسایی کلیوی هستند، آلوده کنند. *P. aeruginosa* یک عفونت خاص در بیماران مبتلا به بیماری ساختاری شدید ریه (مانند برونشکتازی، فیبروز کیستیک یا COPD شدید) است. عوامل خطر برای عفونت لژیونلا عبارتند از دیابت، بدخیمی خونی، سرطان، بیماری شدید کلیوی، عفونت HIV، سیگار کشیدن، جنسیت مرد و اقامت اخیر در هتل یا سفر با کشتی تفریحی.



تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی پنومونی می‌تواند بطئی تا برق آسا و خفیف تا کشنده باشد. تظاهرات نشان‌دهنده بدتر شدن، شامل علایم عمومی و علایم محدود به ریه و ساختارهای مرتبط است. بیمار اغلب تب دار و/یا تاکی کارد است و ممکن است دچار لرز و/یا تعریق شود. سرفه ممکن است با یا بدون خلط، خلط چرکی یا خونی باشد. هموپتیژی واضح حاکی از پنومونی نکروزان است (به عنوان مثال، ناشی از CA-MRSA). بسته به شدت، بیمار ممکن است بتواند با جملات کامل صحبت کند یا ممکن است دچار تنگی نفس شود. در صورت درگیری پلور، بیمار ممکن است درد قفسه سینه پلوریتیک را تجربه کند. تا ۲۰ درصد از بیماران ممکن است علائم گوارشی مانند تهوع، استفراغ یا اسهال داشته باشند. علائم دیگر ممکن است شامل خستگی، سردرد، میالژی و آرترالژی باشد.

یافته‌های معاینه فیزیکی با میزان consolidation ریوی و وجود یا عدم وجود پلورال افیوژن قابل توجه متفاوت است. افزایش تعداد تنفس و استفاده از عضلات کمکی تنفسی شایع است. در لمس ممکن است افزایش یا کاهش فریمیتوس لمسی را وجود داشته باشد، و دق می‌تواند مات و یا flat باشد، که به ترتیب منعکس‌کننده وجود consolidation و افیوژن است. ممکن است صدای کراکل، صدای برونشیا و احتمالاً فریکشن راب شنیده شود. تظاهرات بالینی ممکن است در افراد مسن کمتر آشکار باشد، و ممکن است خود را با تغییر سطح هوشیاری نشان دهد. بیمارانی که به شدت بدحال هستند ممکن است شوک سپتیک و شواهدی از نارسایی ارگانی داشته باشند. CAP، می‌تواند بدون علامت و یا با علایم شدید ایجاد شود، یافته‌های رادیوگرافی قفسه سینه اغلب در قسمت‌های dependent ریه دیده می‌شوند.

تشخیص

تشخیص افتراقی شامل بیماری‌های عفونی و غیر عفونی از جمله برونشیت حاد، تشدید برونشیت مزمن، نارسایی قلبی و آمبولی ریه است. تشخیص CAP به شرح حال منطبق مانند سرفه، خلط، تب و تنگی نفس و انفیلتراسیون جدید در رادیوگرافی قفسه سینه نیاز دارد.

متأسفانه حساسیت و ویژگی یافته‌ها در معاینه فیزیکی تنها ۵۸ درصد و ۶۷ درصد است. **رادیوگرافی قفسه سینه اغلب برای افتراق CAP از سایر شرایط ضروری است.** یافته‌های رادیوگرافی ممکن است نشان دهنده افزایش شدت باشد (به عنوان مثال، کاویتاسیون یا درگیری مولتی لوبار). گاهی اوقات، نتایج رادیوگرافی یک تشخیص اتیولوژیک مانند پنوماتوسل در عفونت استافیلوکوکوس اورئوس یا ضایعه کاویتاری دار لوب بالای در سل را نشان می‌دهد. CT ممکن است در موارد مشکوک به افیوژن لوکالیزه یا کاویته یا در پنومونی پس از انسداد ناشی از تومور یا جسم خارجی مفید باشد. برای بیماران سرپایی، ارزیابی‌های بالینی و رادیولوژیک معمولاً تنها چیزی است که قبل از شروع درمان لازم است، زیرا اکثر نتایج آزمایشگاهی روی تصمیم‌گیری شروع درمان تأثیری ندارند. در موارد خاص، در دسترس بودن تست‌های سرپایی می‌تواند مهم باشد. به عنوان مثال، در صورت تشخیص سریع عفونت آنفولانزا درمان اختصاصی ضد آنفولانزای اقدامات پیشگیری ثانویه در نظر گرفته می‌شود.

تشخیص اتیولوژیک

علت پنومونی معمولاً نمی‌تواند تنها بر اساس تظاهرات بالینی یا رادیوگرافیک تعیین شود. داده‌های بیش از ۱۷۰۰۰ مورد CAP بخش اورژانس تنها در ۷.۶٪ تعیین علت را نشان داد. به جز بیماران CAP که در ICU بستری شده‌اند، هیچ داده‌ای وجود ندارد که نشان دهد درمان برای یک پاتوژن خاص از نظر آماری برتر از درمان تجربی است. با این حال، دلایل متعددی برای تلاش برای تشخیص اتیولوژیک وجود دارد. شناسایی یک پاتوژن خاص یا غیرمنتظره امکان محدود کردن رژیم اولیه تجربی را فراهم می‌کند و در نتیجه خطر مقاومت را کاهش می‌دهد و همینطور پاتوژن‌هایی با پیامدهای مهم ایمنی عمومی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ویروس آنفولانزا ممکن است یافت شوند.

رنگ آمیزی گرم و کشت خلط

هدف اصلی از رنگ آمیزی گرم اطمینان از مناسب بودن یک نمونه برای کشت است. (برای مناسب بودن، یک نمونه خلط باید بیش از ۲۵ نوتروفیل و کمتر از ۱۰ سلول اپیتلیال سنگفرشی در هر LPF^{37} داشته باشد). با این حال، رنگ آمیزی ممکن است پاتوژن‌های

³⁷ Low power field