

ZÁNĚT

18.11.2009

Definice zánětu

- Zánět = adaptační **reakce na lokální poškození v cévnatých tkáních**. Zánět slouží k eliminaci nebo ohraničení škodliviny, ale i k rekonstrukci a náhradě zničené tkáně.
- **Příčiny** zánětu jsou prakticky totožné s příčinami poškození buňky.
- **Místní příznaky** zánětu jsou: zarudnutí (rubor), zvýšená teplota (calor), zduření (tumor), bolest (dolor) a porušená funkce (functio laesa)
- **Složky zánětu**: alterace, exsudace, proliferace

Druhy zánětů podle délky průběhu

Akutní záněty: trvání do 2 týdnů

Subakutní záněty: dva až šest týdnů

Chronické záněty: více než 6 týdnů

Projevy zánětu podle převažující složky

- **Alterativní záněty:** převažuje alterace tkání, exsudace a proliferace je v pozadí
- **Exsudativní záněty:** exsudace a infiltrace celulární i humorální složky (včetně jejich imunitní reaktivity)
- **Proliferativní (produktivní) zánět:** většinou pokračování nebo konečná fáze akutního zánětu

Alterativní záněty

Převažuje **poškození tkání**, zatímco exsudativní a proliferativní složky jsou minimální. Proto jsou to procesy blízké atrofii, dystrofii nebo i nekróze, je-li poškození tkáně značné.

(Př: difterická myokarditis, atrophia hepatis flava)

Exsudativní záněty (1)

Serózní zánět na seróze: serosní exsudát v dutině vystlané serosou – perikarditis, zarudnutí, zakalení, leukocyty, lymfocyty spoře.

Serózní zánět na sliznicích: katarální zánět, sametové zduření, edém, vasodilatace, infiltrace polyn. Zduření přítomné lymfat tkáně (folikulární katar, epitel nad nimi deskvamuje → folik vřídky). Při chron dráždění proliferace vaziva, hypertrofický katar. Na kůži např ekzémdermatitis.

Nehnisavý lymfoplasmocytární: přev lfc, plc, příklady gastritis, kolitis, virová myokarditis. Alterace menší, exsudát jako u serosních zz

Hnisavý: v infiltrátu převl polynukleáry, exsudát v ohraničené dutině = empyem (emp thoracis, periton purul), na sliznicích bronchitis, bronchopneumonie, pyosalpinx. Hnisavý interstitiální zánět: roztavení interst tkání – flegmona, absces.

Exsudativní záněty fibrinosní (2)

Fibrinosní záněty: v exsudátu **fibrinogen** ten se sráží ve vláknitý **fibrin**, větš ve formě náletů či pablán. Fibrin je zakotven v povrchových tkáních.

Fibrinosní zánět na serosách: perikarditis, slepení listů, odloučení-cor villosum, hirsutum. Při hojení dojde ke **zkapalnění-lýze-fibrinu**, nebo po fibrinových **vláknech šplhají** fibroblasty → granulační tkáň, možná i → fibroprodukce (jizvení)

Exsudativní záněty fibrinosní (3)

Fibrinosní zánět na sliznicích (a) kruposní, tv se pablány (psm), lze sloupnout bez poškození, (b) difterický, pod sítí fibrinu = nekrotický povrch sliznic (larynx či tonsily při difterii, sliznice střevní u dystenterie. (c) escharotický, alterace je výrazná, fibrin kotví hluboko do nekrot tkání (chřipková tracheitis). Hojení psm zánětu (a) odloučením psmembrán (v plicích po nedostatečné resorpci exsudátu vznikne vazivo granulační tkáně – karnifikace; u (b) a (c) → vzn eroze či ulcerace,.

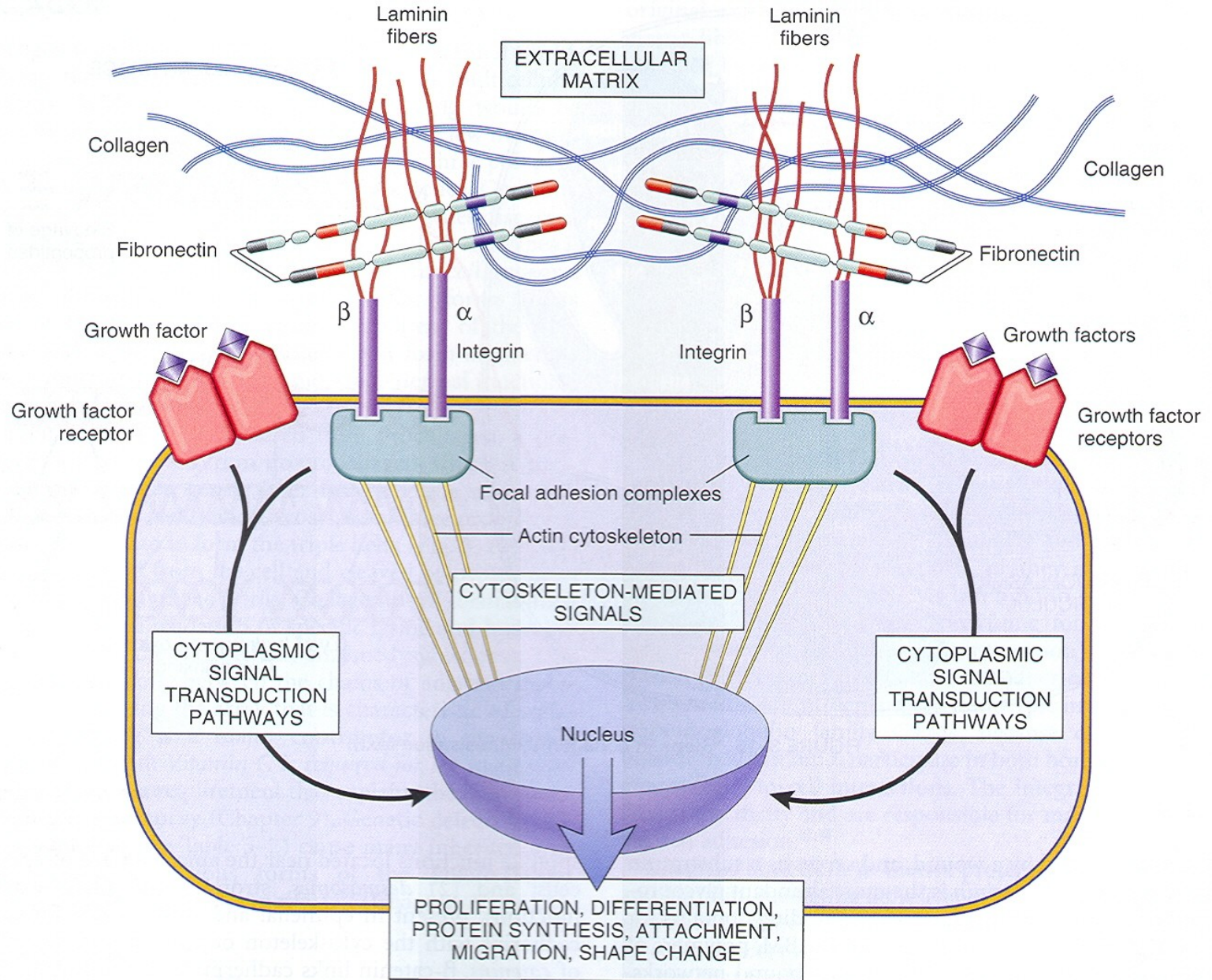
Fibrinosní zánět interstitiální: fibrin. exsudát v interstitiu. Revmatická horečka má Aschoffovy uzlíky (uvnitř fib- nekrot vazivo, kolem As-An-lfc plášť, na periferii lfc)

Záněty proliferativní

Proliferativní zánět charakterizuje **novotvoření** primitivního vaziva a cév. Fibroblasty se ve tkáni pohybují podél fibrinových vláken. Jejich proliferace je spojena s tvorbou kolagenních fibril. Endotelie v postiženém ložisku zduří, vytvářejí pupence které se luminizují a rostou. Tvoří se **granulační tkáň**.

- * V reparativní fázi akutního zánětu zůstávají v granulační tkáni histiocyty někdy i lymfo- a plasmocyty z infiltrátu.
- * Obdobná proliferace i při reparaci numerické atrofie
- * Primárně proliferativní záněty jsou např. fibromatózy, fasciitis proliferans

Schema extra- a intracelulární signalizace ECM-buňka
viz následující schema →



Systemové projevy zánětu

Horečka: stimulací hypotalamického centra termoregulace prozánětlivými **cytokiny** (**TNF, IFNgama, IL1**) v krevním oběhu

Zvýšená teplota indukuje **expresi HSP**, které se vážou na nově syntetizované proteiny či na denaturované proteiny (oprava konformace)

Cytokiny **stimulují** i produkci serových proteinů (**proteiny akutní fáze**) – CRP, SAP, C3 a C4. Ty mají funkci opsonizační a aktivují komplement

Buňky a humorální složky zánětu

Histiocyty).(CD68+) (myelomonocyty→ histiocyty ve tkáních →aktivace). Základní funkce je fagocytóza, lysosomální proteázy natráví fagocytovaný materiál, který mohou i strádat (lipo, sidero, antrakofágy, zrněčkové bb, obrbb z cizích těles→↓

Produkty histiocyttů : lyzosomální enzymy, cytokiny (eg **IL 12 aktivuje T cells**, interferony, deriv kyseliny arachidonové; **IL 6 stimuluje B cells**; Il 8 (chemoatrakce), **IL 1 a TNF α aktivují endotelie**). Aktivaci histiocyttů způsobuje cytokiny lymfocyttů Th2.

Modifikované histiocyty (Langerhansovy bb) (**S100+**) ve spojení s HLA2 tvoří Interleukin 1 ke **stimulaci T bb**. **Jako APC předkládají antigen** CD4 T lymfocyttům. Také M buňky v epitelu střeva slouží jako APC a předkládají antigeny z obsahu střeva T lymfocyttům akumulovaným v agregovaných placích (lymfonodulech) ve sliznici. **Virový AG může změnit genetický program APC a buňka se spojí s HLA1 antigeny a prezentují antigen buňkám CD8.**

Zánět: buňky a mediátory

T lymfocyty v thymu získají receptory - TCR schopné rozpoznávat antigeny a uchovat je v paměti. Jejich povrchové antigeny přitom vyžívají z (CD4- CD8-) na (CD4+ CD8+) a konečně se diferencují na dva typy (CD4+ CD8-) a (CD8+ CD4-). Jsou aktivovány a expandovány v periferní lymfatické tkáni molekulami antigenu na APC, dopravenými k nim lymfatiky.

T-CD8 (Tc) rozliší antigeny sdružené s **HLA 1**, po stimulaci produkují Il 2, 3, 4 (aktivace T, kmen bb, B lfc).

T- CD4 (Th) nesou TCR kt. rozpoznají antigeny s **HLA 2**, též aktivují cells. CD4 jsou dvojí, Th1 a Th2, Th1 se účastní zánětu: stimulují a aktivují **makrofágy** disponující baktericidními mechanismy (prod NO). Th2 aktivují (pomáhají) **B lymfocyty** (cytokiny Il 4, 5, 6) exprimují i adhezní molekuly (eg CD40---CD40L)

Zánět – buňky, mediátory

T - NK jsou schopny zabít nádorové a infikované buňky bez předchozí stimulace, produkují interferon a perforin. (~ T cells)

B lymfocyty: Specifické protilátky jsou produkovány plasmatickými buňkami pocházejícími z diferenciací antigenně aktivovaných B buněk. Imunitní odpovědi jsou kontrolovány cytokiny secernovanými T lymfocyty. Receptorem B buněk jsou povrchové části imunoglobulinů, které samy produkují

B lym → **Plasmocyty:** synt Ig v ER, při nadprodukci Russelova tělíska

Granulocyty neutrofilní: jejich **specifická** granula obs AF a lysozym, další **azurofilní** granula obs lysozomální proteázy (mikrofágy); na **membráně** je NADPH-TR redukující kyslík → vzn superoxydy. Myeloperoxidáza konvertuje peroxid vodíku v aktivní radikály, to vše k destrukci bct. Proteázy zkapalňují fibrin a nekrotické tkáně.

Basofilní granulocyty, žírné buňky, heparinocyty: jejich granula obs histamin, heparin, prostaglandiny, leukotrieny, a mediátory ke kontrakci hl svalstva, zvýšení cévní permeability, PAF (platelet activ factor). Aktivace a degranulace heparinocytů spřaženými IgE a složkami komplementu

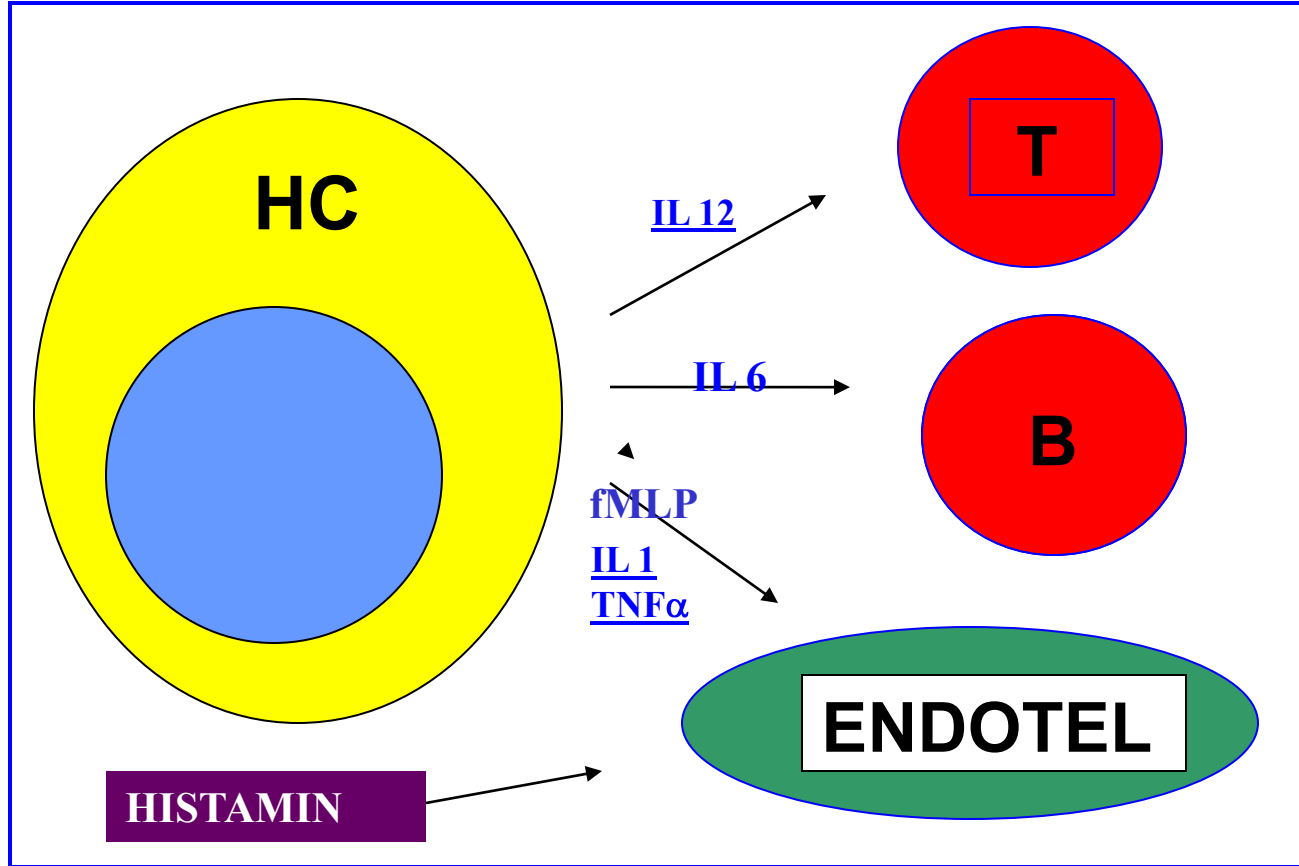
Zánět – buňky, mediátory

Eosinofily při reakcích alergického typu (1 typ hypersensitivity) uvolní heparin, histamin, serotonin, KF, Basický protein

Trombocyty: aktivovány PAF ze žírných bb. Produkují heparin, serotonin, tromboxan TXA₂,

Endotelie schopny kontrakce aktinových vláken, tím otevření stomat a zvýšení propustnosti.. Aktivovány jsou produkty makrofágů -TNF α , IL1, N-formylpeptidy (fMLP) - a histaminem. Impulsem jsou změny konc Ca iontů. Expr adhezní molekuly, PGI₂ a NO (→ dilatace kapilár), MCP-1 (→ chemotaxe leukocytů), antikoagulační faktor, WF, F XII. Migrace endotelií možná v reparativní fázi zánětu

Fibroblasty. Aktivované již během zánětlivého edému, v ER proteo-synteza GAG, Bas prot, AAT, AACT, růstový faktor, po uklidnění zánětlivé iritace a v granulační tkáni zejm synteza kolagenu,



ENDOTH

HC

fMLP

IL1

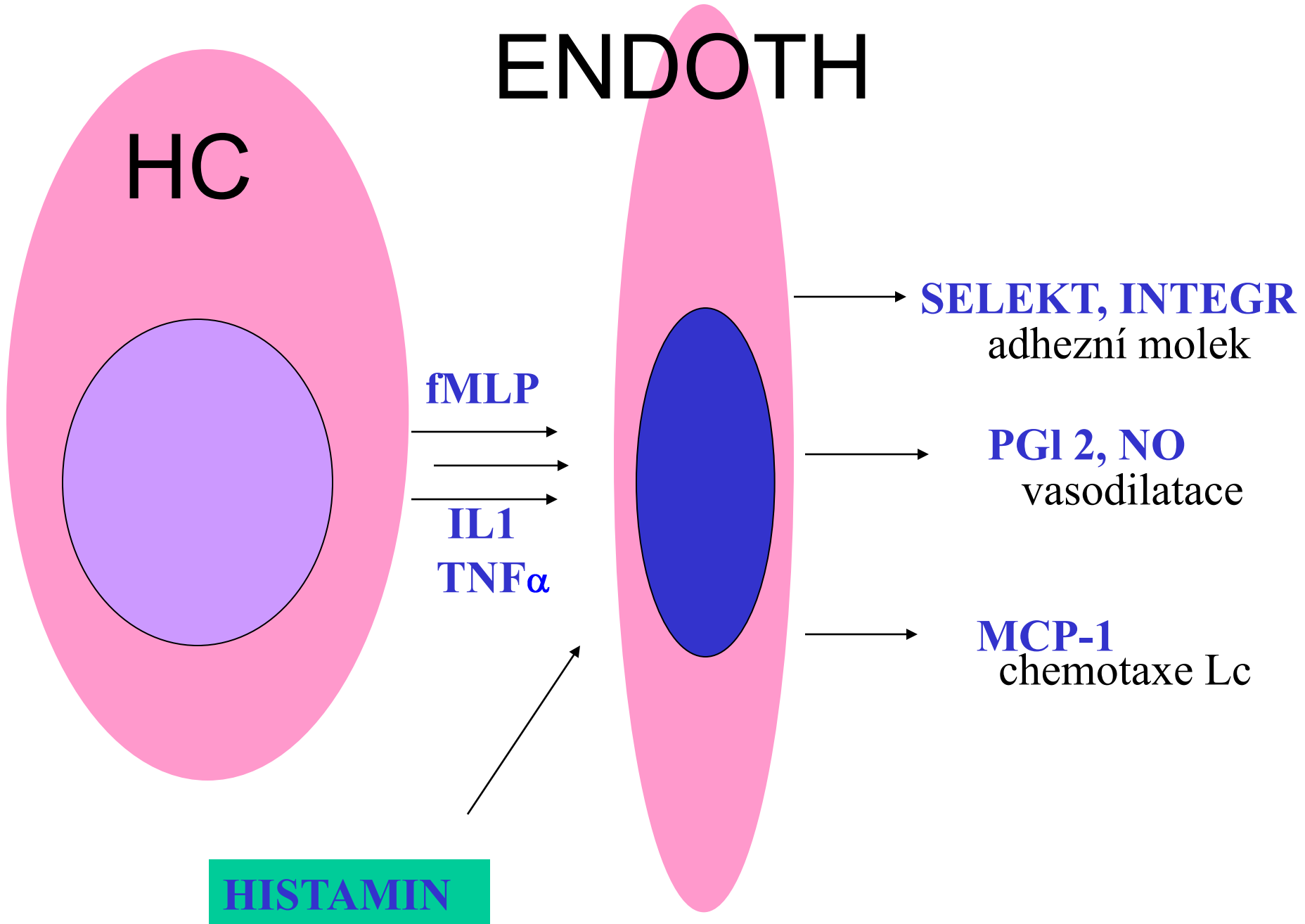
TNF α

SELEKT, INTEGR
adhezní molekul

PGI₂, NO
vasodilatace

MCP-1
chemotaxe Lc

HISTAMIN



AKUTNÍ ZÁNĚT

Iniciace zánětu

Akutní zánětlivá reakce bývá vyvolána nejčastěji infekcí, traumatem, fyzikálními a chemickými škodlivinami, cizími látkami a imunitními reakcemi (hypersenzitivita)

Vyvolávající činitel (mikrob, jeho produkty, jiné ag ---) aktivují v interstitiu makrofágy a prozánětlivé složky komplementu (alternativně). Obé vyvolají cévní reakci

(A) Makrofágy produkují N-formyl peptidy, dále cytokiny (TNF α , IL1) k aktivaci endotelií a chemokiny (IL8, a MCP-1) k chemotaxi neutrofilů.

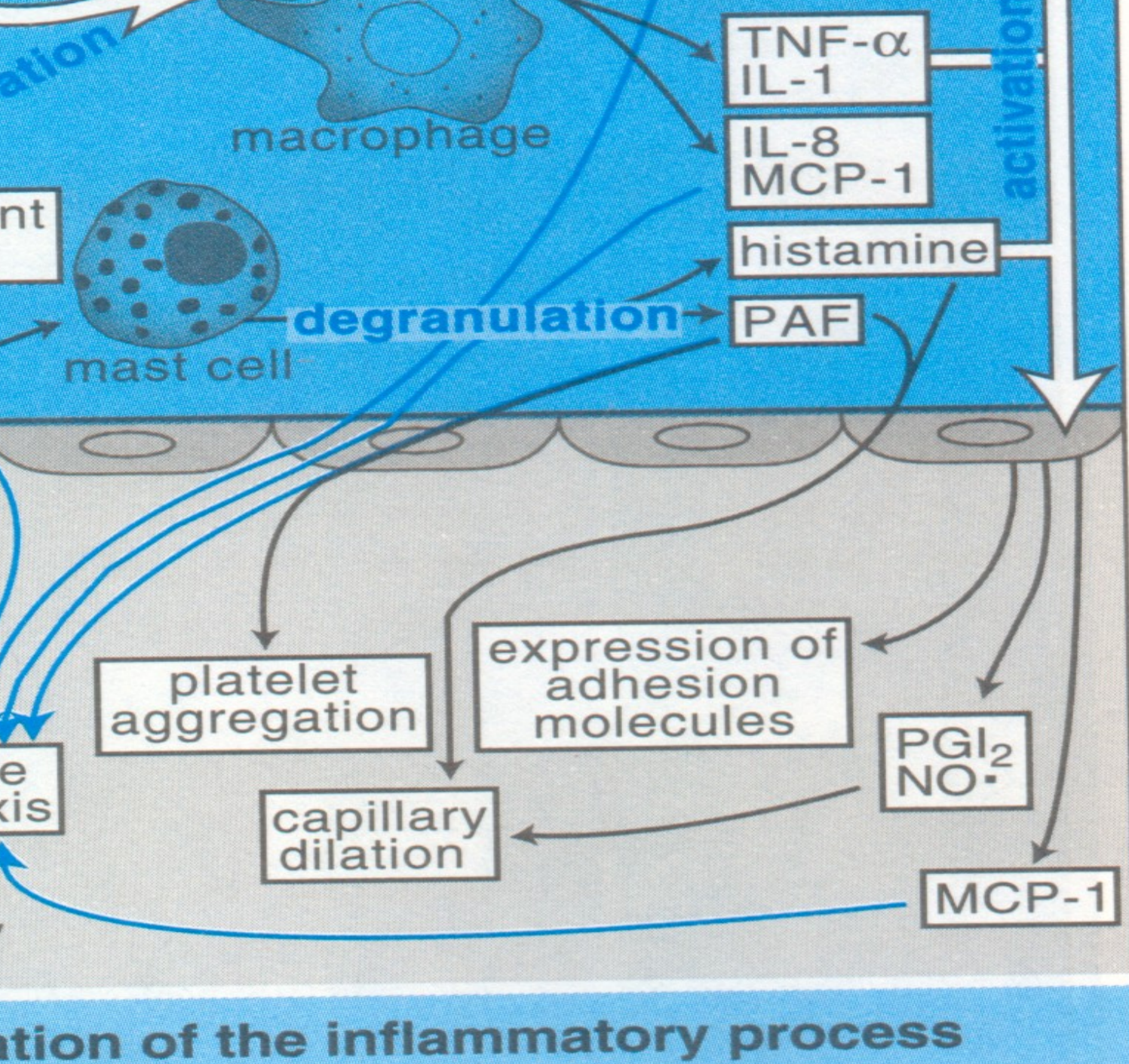
(B) Aktivace složek komplementu: (C5a, C3a a C4a) →

AKUTNÍ ZÁNĚT (iniciace)

působí degranulaci žírných buněk s uvolněním vasoaktivních aminů (histamin,) a PAF k agregaci trombocytů.

TNF a histamin aktivují **endotelie** sousedních kapilár a postkapilárních venul. endotelie produkují **vazodilatátory** PGI₂ a NO, dále pgl MCP-1 (**chemotaxe** leukocytů) a **adhezní** molekuly které reag s leukocyty k usnadnění jejich rolování a zastavení v místě extravazace.

(C) Histiocyt může fungovat i jako APC cell
(dále)



Pohyb buněk v cévách a diapedesa

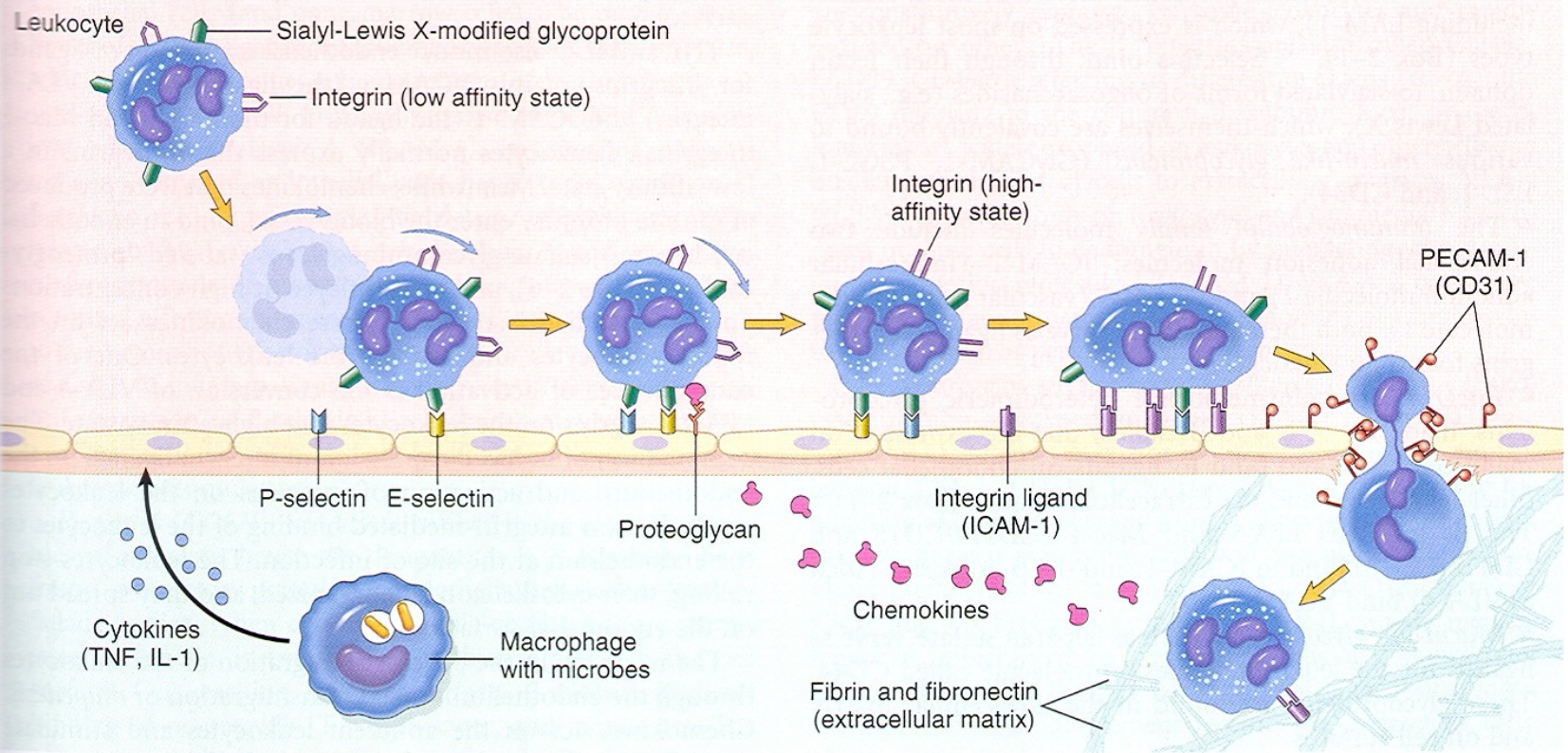
- V dilatovaných kapilárách se krevní proud **zpomalí**, tak se umožní chemotakticky přivolané **leukocyty přiložit** k aktivovanému endotelu cévní stěny.
- Přitom se uplatní **selektiny** (L-selektin, E-selektin, P-selektin) a „mucin-like“ (**ML**) **receptory** leukocytů, které jsou jejich ligandami. Tato vazba vede k **rolování** leukocytů po endotelu.
- Přechodné interakce selektinů s ML receptory vedou ke konformačním změnám **integrinů** na povrchu leukocytů, které zvyšují afinitu a pevnou vazbu integrinů k endoteliím (stop rolování), a následné **diapedeze** LC do tkáně.

Rolling

Integrin activation
by chemokines

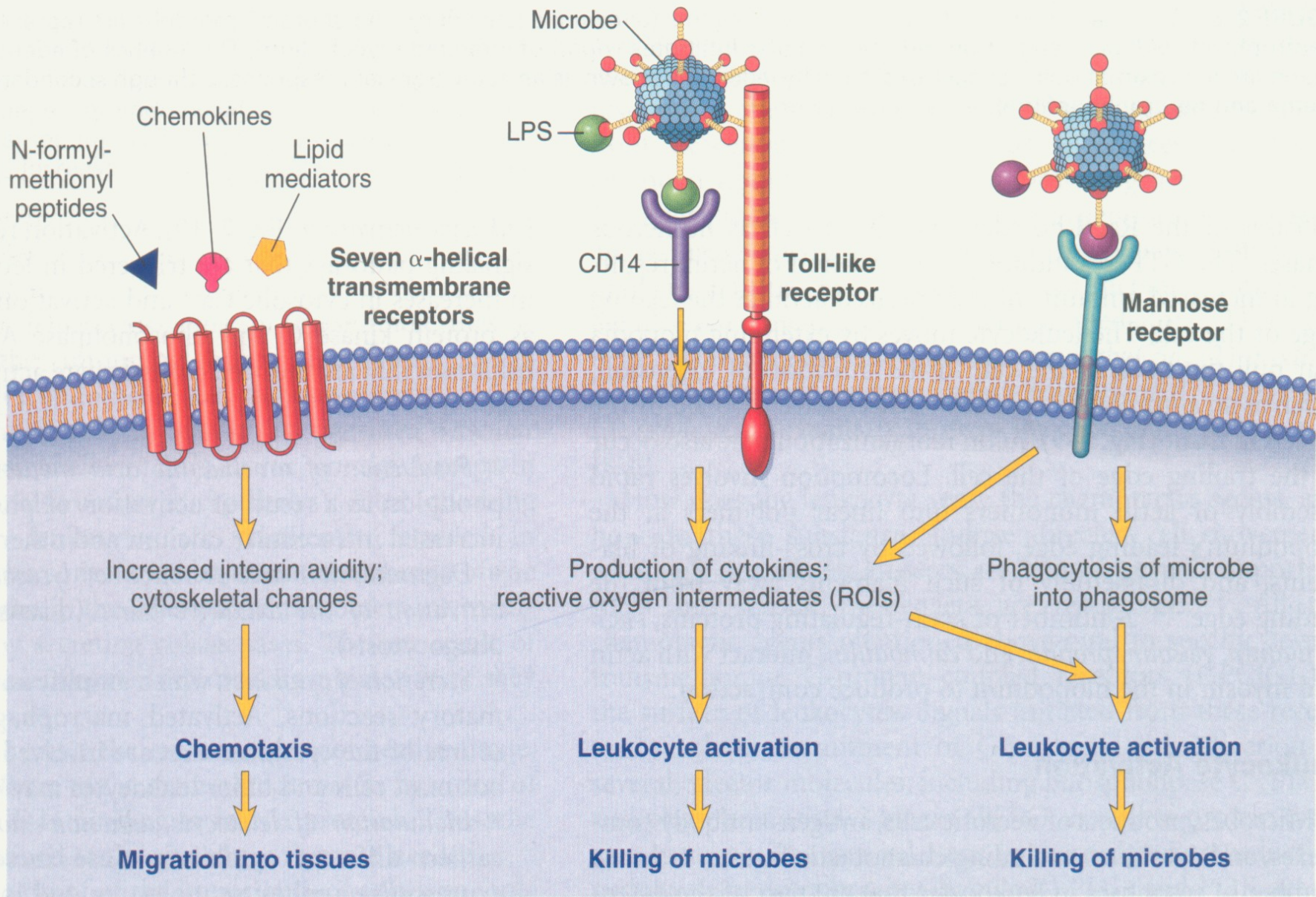
Stable adhesion

Migration through
endothelium



Pohyb leukocytů ve tkáni

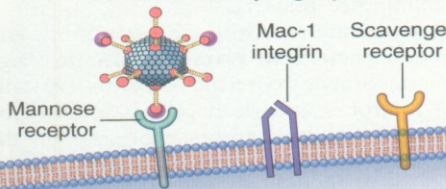
- **Odpojení adhezních molekul** od adherujících leukocytů.
- Chemo-atraktanty jsou **navázány na glykoproteiny ECM** a endothelií. Leukocyty putují podle jejich koncentračního gradientu k antigenu. Během této cesty dochází k **přechodné interakci** (leukocytárních) beta 1 integrinů s lamininem, kolagenem a fibronectinem ECM. **Časově je vstup leukocytů do ohniska regulován: první jsou neutrofilové**, Neutrofilové jsou aktivováni cytokiny k **fagocytóze antigenu (→ násled 2 obr)** a k degranulaci (= uvolnění obsahu granul). Následují **eosinofily, basofily, monocyty (→histiocyty-makrofágy)**, a lymfocyty.



0 Leukocyte activation. Different classes of cell surface receptors of leukocytes recognize different stimuli. The receptors respond to these stimuli and mediate the functions of the leukocytes. Only some receptors are depicted (see text for details).

1. RECOGNITION AND ATTACHMENT

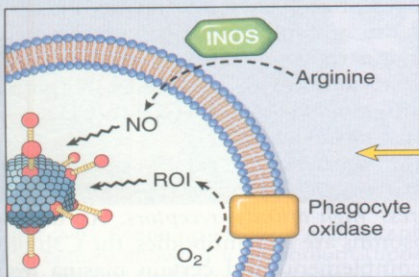
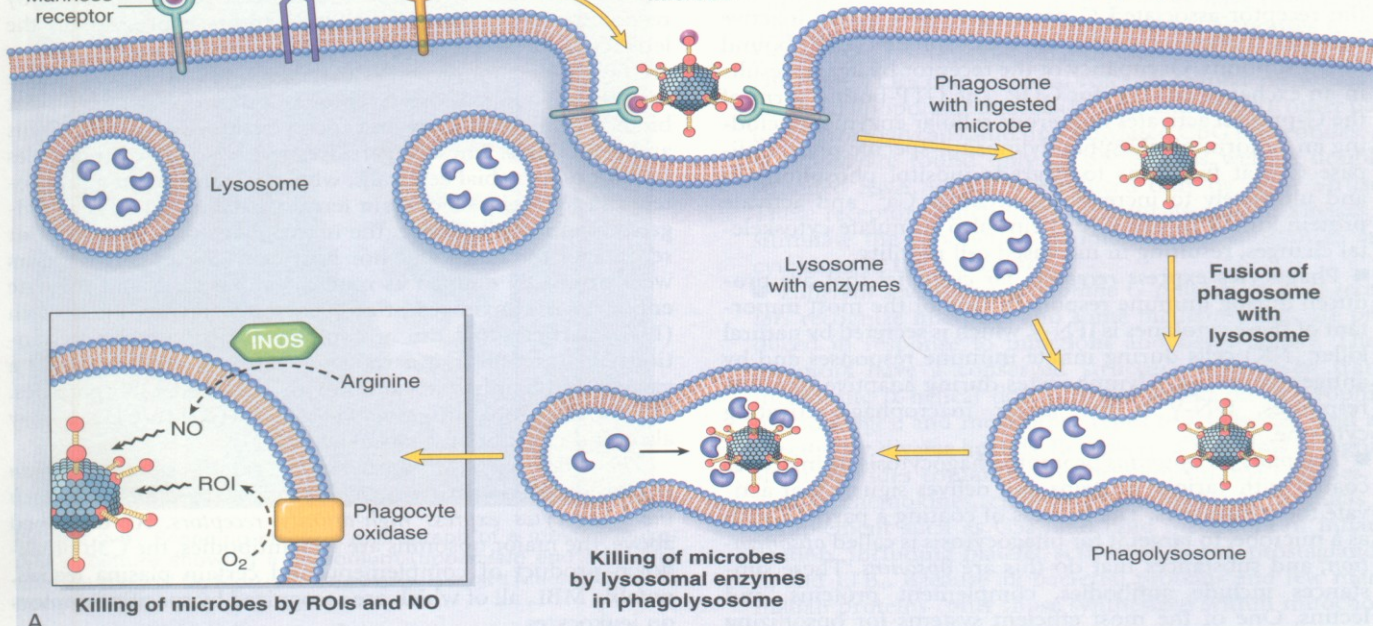
Microbes bind to phagocyte receptors



2. ENGULFMENT

Phagocyte membrane zips up around microbe

Microbe ingested in phagosome



Killing of microbes by ROIs and NO

Killing of microbes by lysosomal enzymes in phagolysosome

3. KILLING AND DEGRADATION

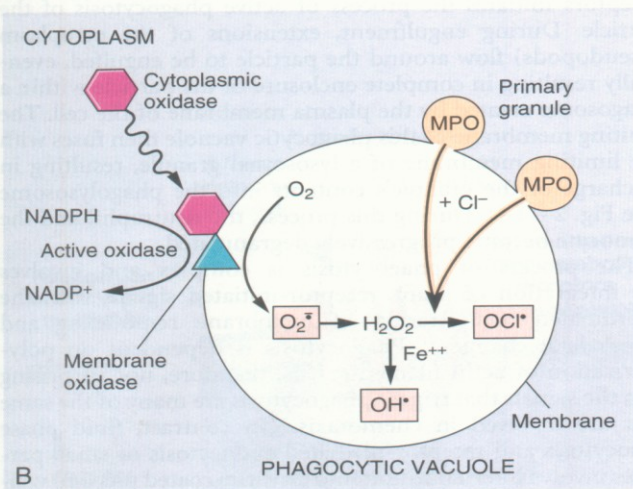
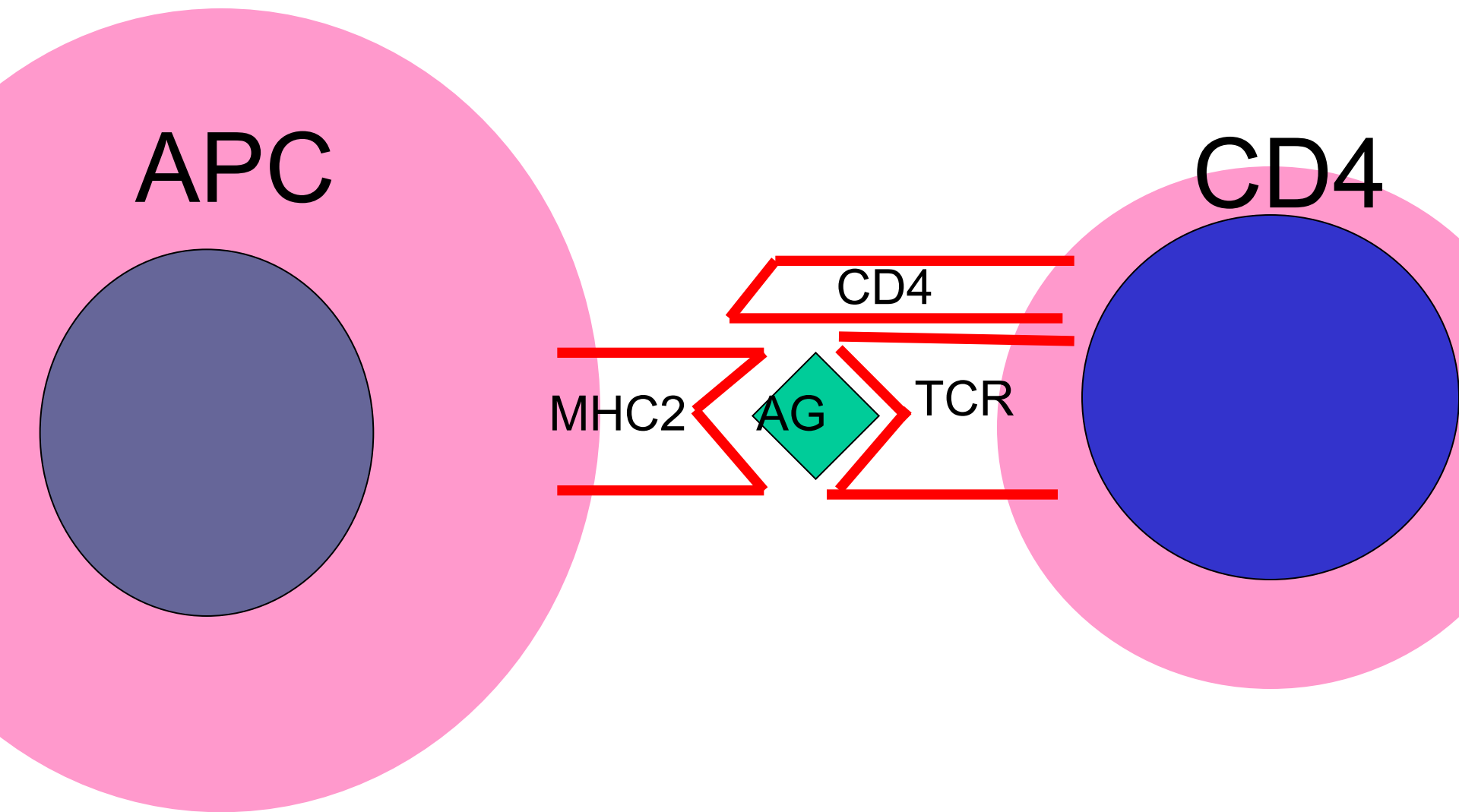
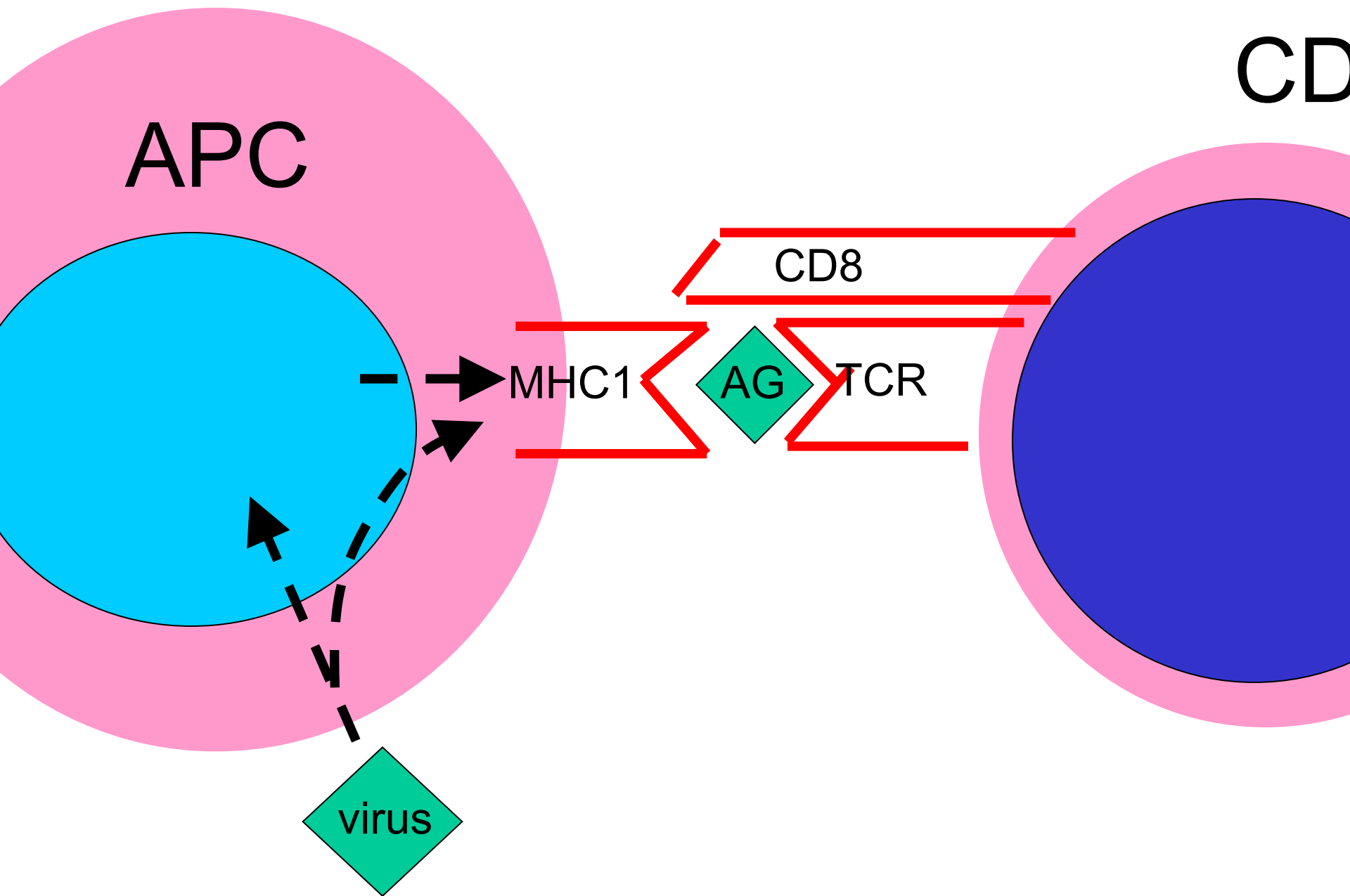


FIGURE 2-11 A, Phagocytosis of a particle (e.g., bacterium) involves attachment and binding of Fc and C3b to receptors on the leukocyte membrane, engulfment, and fusion of lysosomes with phagocytic vacuoles, followed by destruction of ingested particles within the phagolysosomes. Note that during phagocytosis, granule contents may be released into extracellular tissues. B, Production of microbicidal reactive oxygen intermediates within phagocytic vesicles.





Terminace zánětlivé odpovědi

Je-li antigen eliminovaný, zánětlivá odpověď ustává.

- ◆ Terminace je podporována **inhibitory prozánětlivých cytokinů** (cytokiny IL 4 a IL 10, glukokortikoidy a prostaglandiny), **antagonisty cytokinových receptorů**
- ◆ Zánětlivé buňky jsou **odstraňovány apoptózou**

Celková infekce, sepse, SIRS

Toxemie: bct toxiny z potravy do krve (botulotoxin, stafylokokové enterotoxiny alimentární enterotoxikoza)

Bakteriemie: málo virulentní bct. vychytávány makrofágy.

Sepse: systémová odpověď na infekci, v krvi se pomnoží mikroby a toxiny (septikemie). Aktivace imunitní odp.

Silná odpověď - rychlá aktivace makro- a mikrofágů a tvorba cytokinů (IL1, IL10, TNF), následuje odstranění mikrobů a toxinů, celková reakce → lokalizována a odezní

Slabá odpověď: **CARS** (Compensatory Anti-inflammatory Response Sy). Rozvinou se -- ↓

Orgánové známky sepse: spleno-megalie, zvětšení uzlin, pyemie → septická ložiska (abscesy, osteomyelitidy).

Celková infekce, sepse, SIRS

Těžká (závažná) sepse je provázená orgánovou dysfunkcí,
Septický šok je sepse doprovázená systémovou hypotenzí

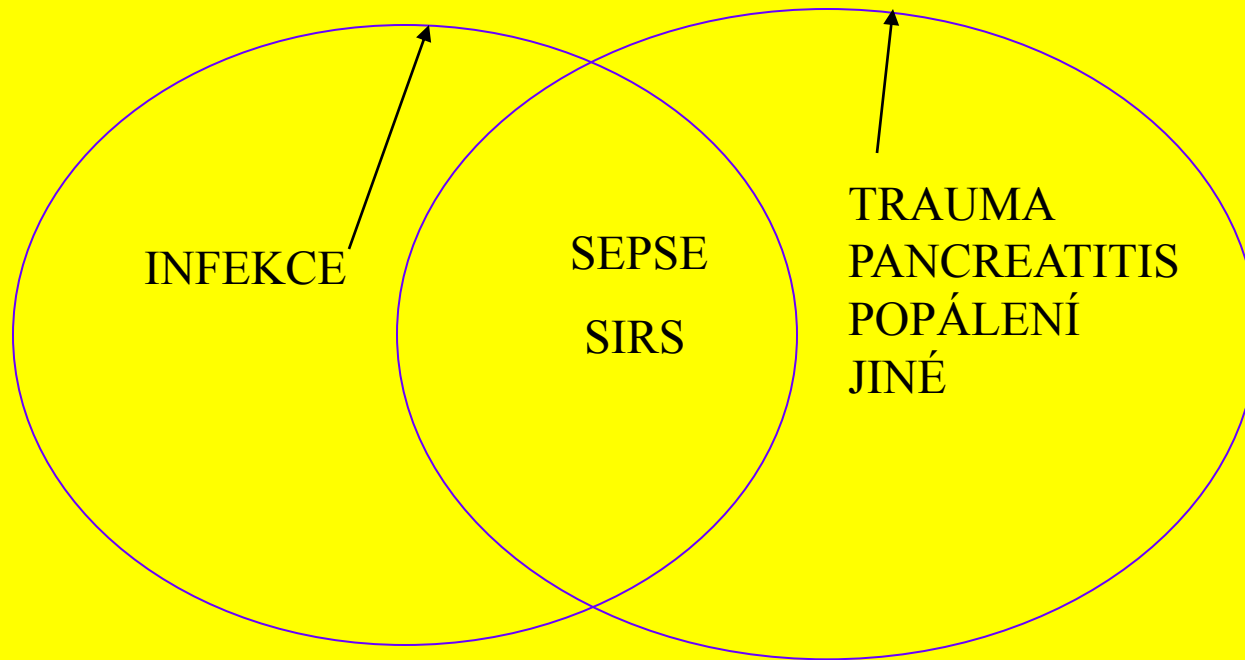
SIRS: (systemic inflammatory response syndrome) je
systémová odpověď nejen na infekci, ale i na stavy
působené neinfekčními faktory – operace, popál,
pancreatitis, trauma

K dg SIRS musí být splněna aspoň 2 kritéria: teplota pod
36 či nad 38⁰, tachykardie nad 90, tachypnoe, změny počtu
Lc (leuko-penie NEBO leuko-cytóza, posun doleva)

SCHEMA ./.

Sepse - SIRS

- Lokalizovaná a generalizovaná reakce na:

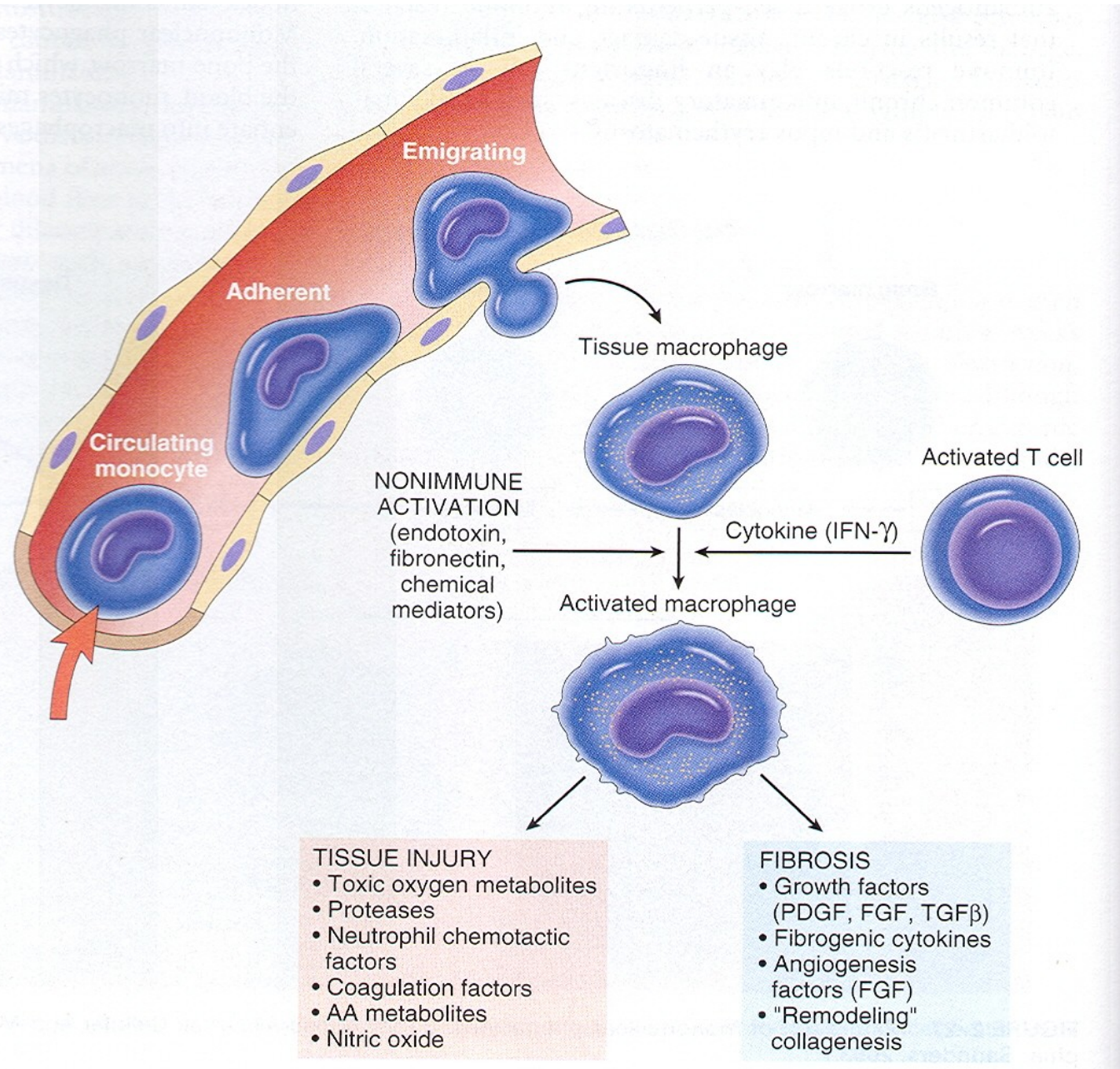


Chronické záněty

Příčiny: persistující infekce, prodloužená expozice toxickým látkám, autoimunita

Hlavní morfologické rysy: infiltrace mononukleáry (makrofágy, lymfocyty). V reparativní fázi akutního zánětu tvorba granulační tkáně, zůstávají tam histiocyty někdy i lymfo- a plasmocyty z exsudátu. (viz proliferativní záněty)

Infiltrace mononukleáry: monocyty začnou emigrovat z cév ještě v akutní fázi zánětu. Extravazace je ovládána týmiž faktory jako emigrace neutrofilů. Makrofágy jsou aktivovány cytokiny (viz následující obr). Lokální proliferace mf i jejich imobilizace (cytokiny) in situ je možná.

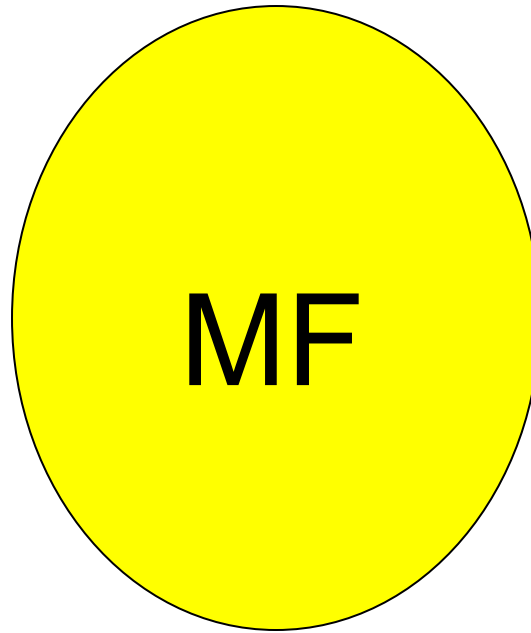
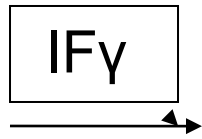
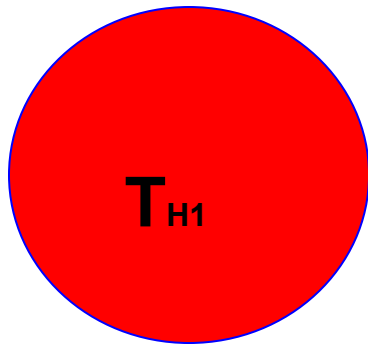


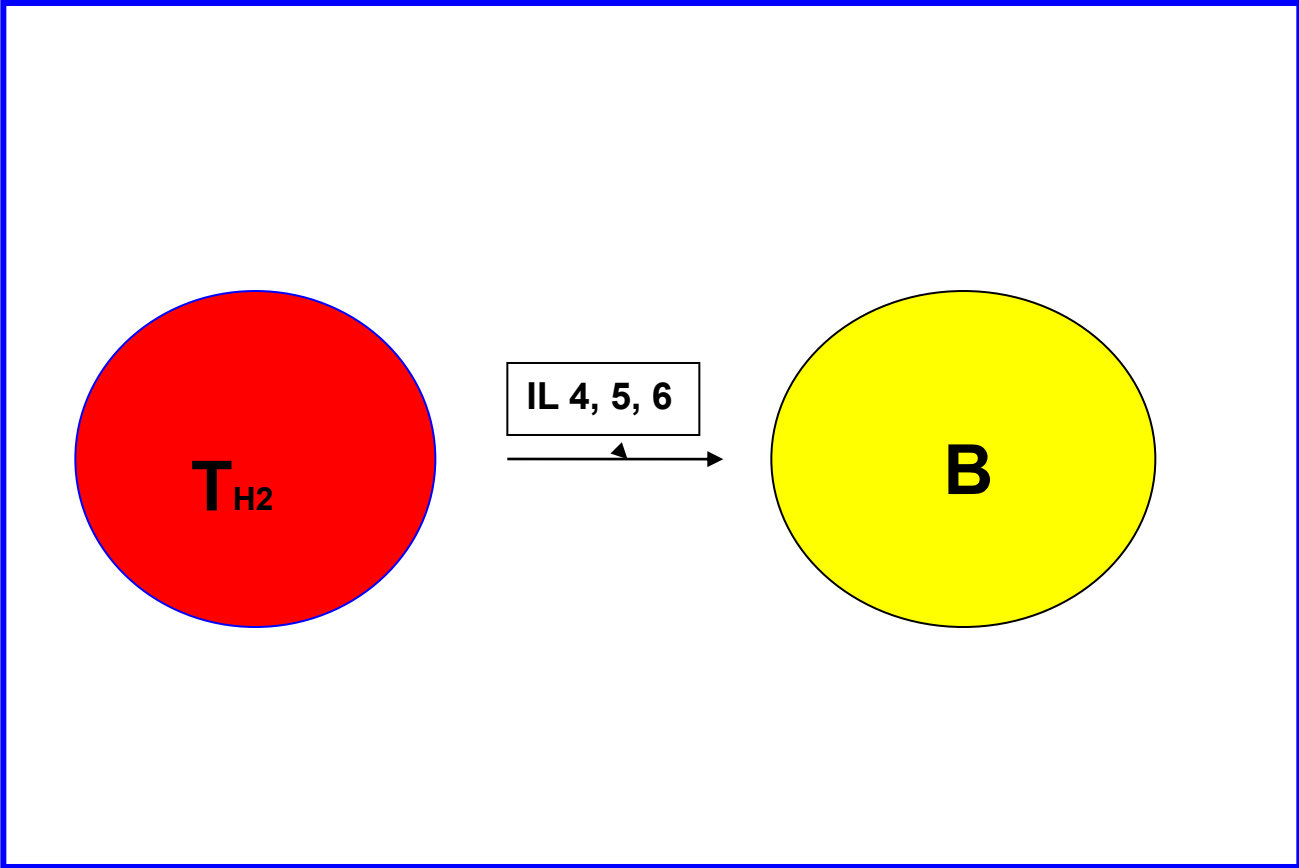
Chronické záněty

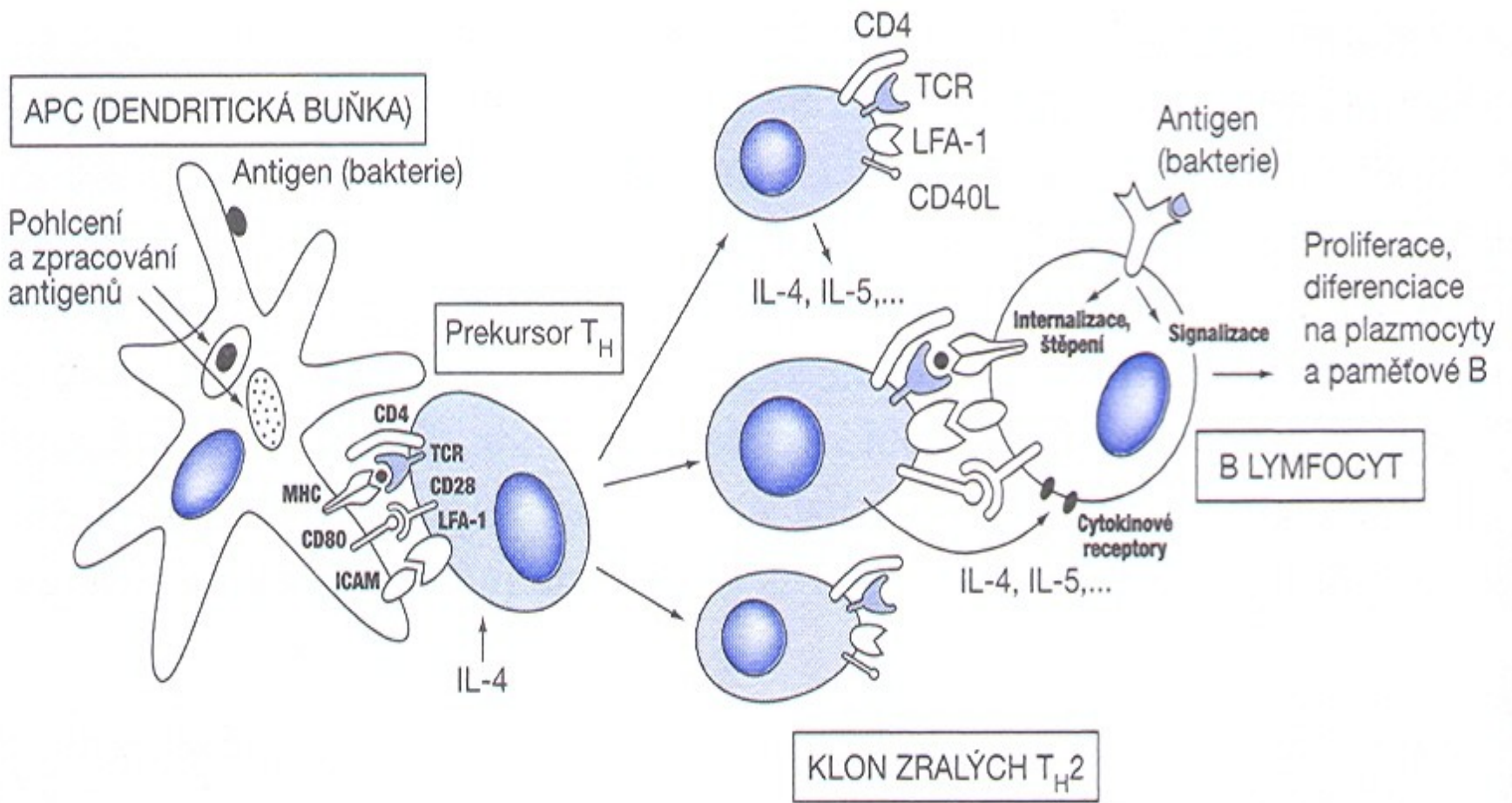
Infiltrace lymfocyty:

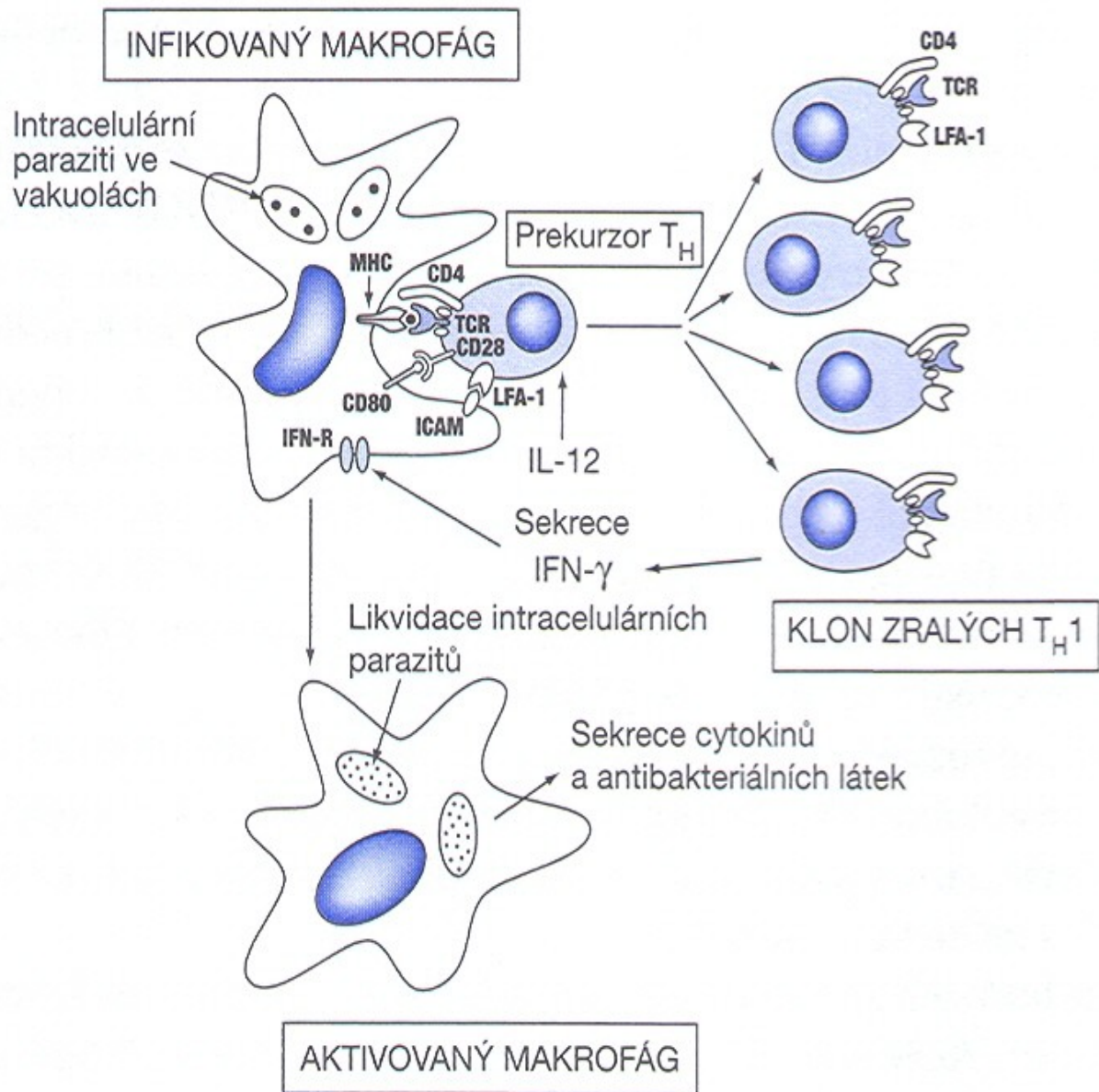
Jsou mobilizovány protilátkovou i celulární imunitní reakcí. Antigenem stimulované lymfocyty, efektorní i memory, pomocí párů adhezních molekul (integrin-jeho liganda) a chemokinů vcestují do zaníceného ložiska. Cytokiny makrofágů (TNF, IL1) též rekrutují leukocyty. MF prezentují AG lymfocytům a produkují cytokiny k stimulaci T cells. Aktivované Lfc též prod cytokiny, jeden z nich- INFg aktivuje zas MF

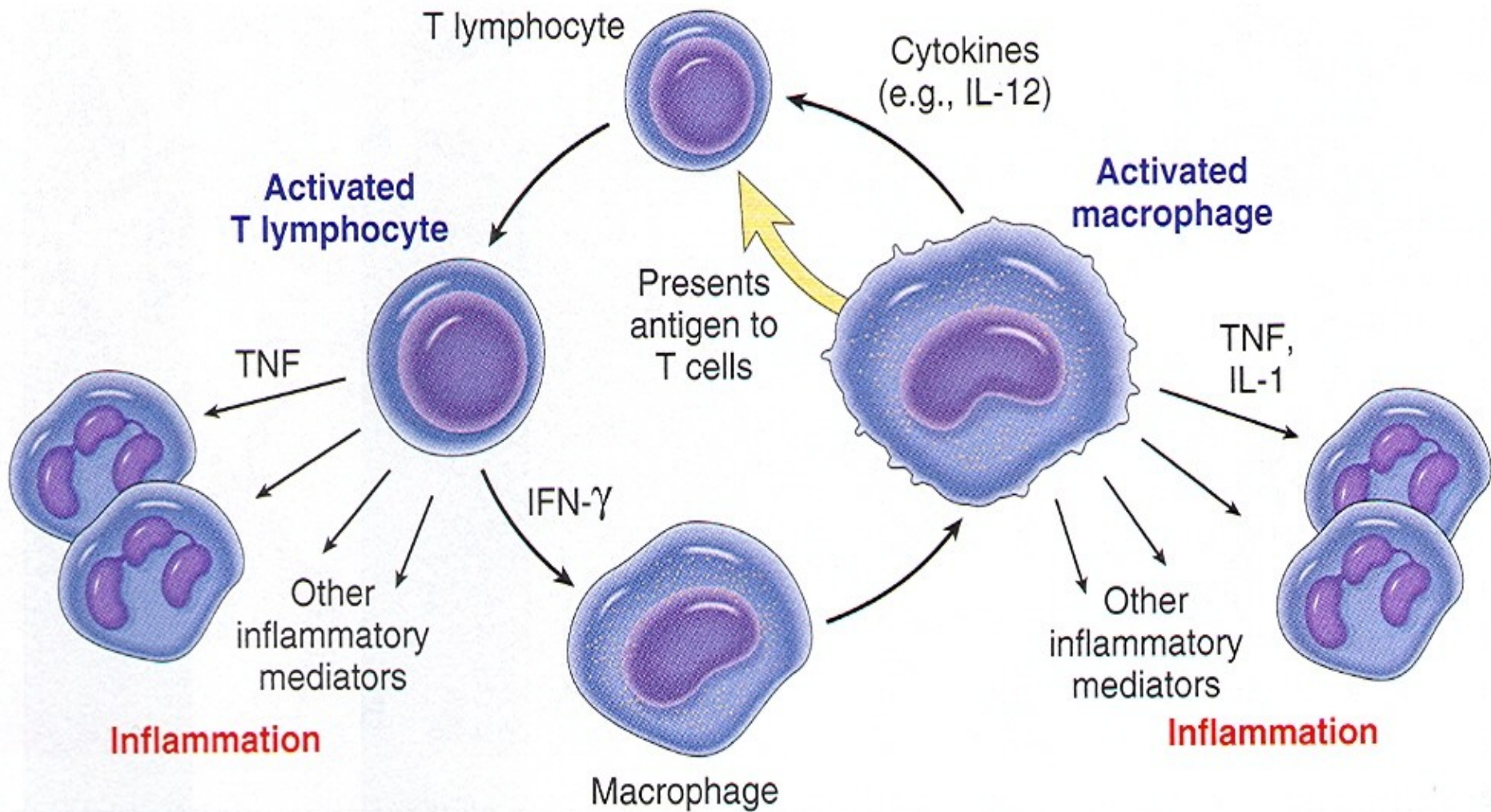
Interakce Lfc-MF → násl obr











Granulomatosní záněty-tbc

Granulomatosní záněty: imunitní a neimunitní

Imunitní granulomatosní záněty:

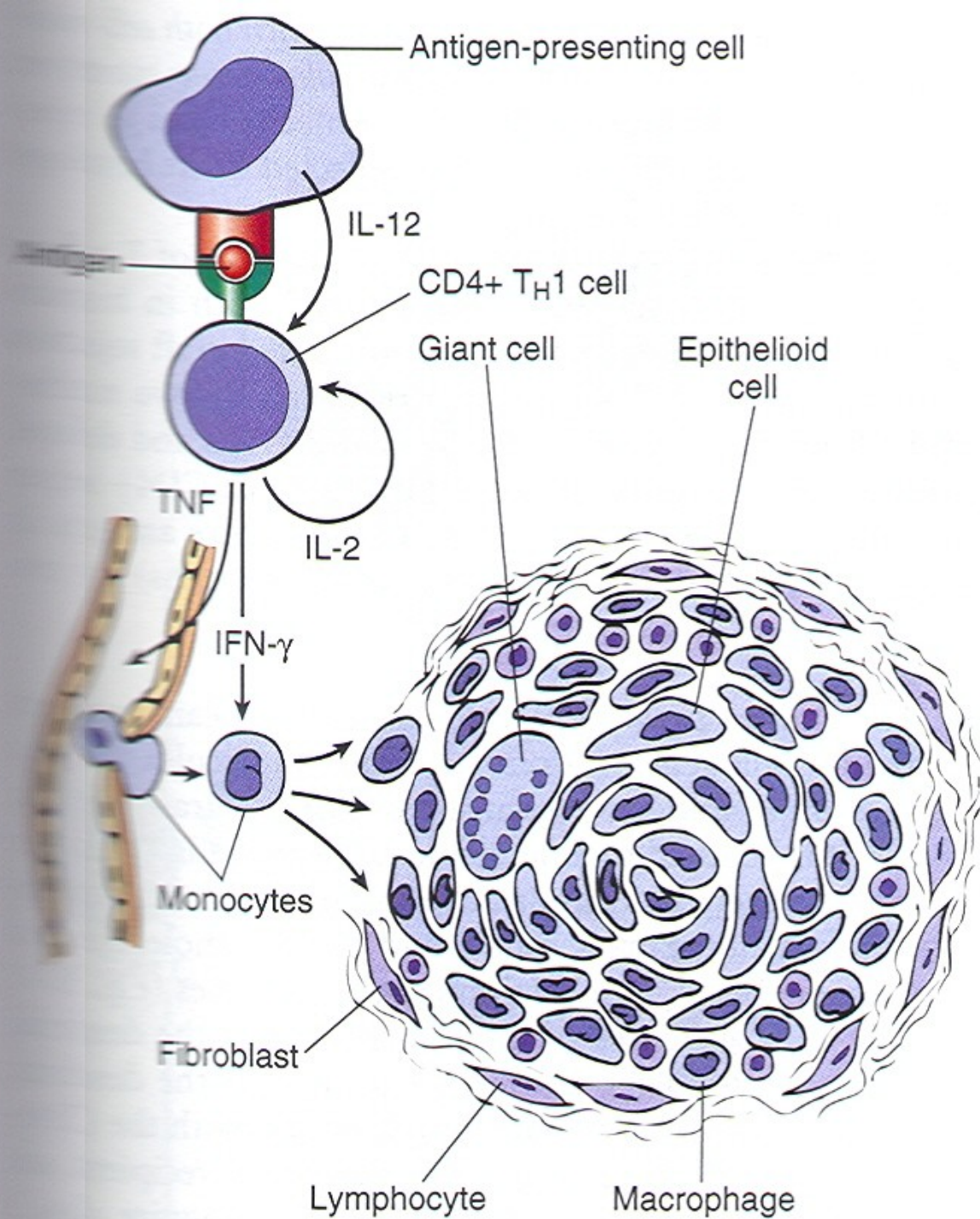
TBC: BK mají ve stěně fosfolipidy a vosky, které blokují
Ø fuzi fagosomů s lyzosomy. Neprodukují Ø toxiny

*Proliferativní forma = tbc uzlík

*Exsudativní forma = tbc exsudát (Ortovy bb = histio-
cyty fagocytující BK). Obě formy podléhají
kaseifikaci. Další průběh:

A. Kaseifikace ---- kolikvace(tbc hnis) ---- akutní
kaverna

B. Kaseifikace ---- opouzdření ----kalcifikace



Granulomatosní záněty-tbc

Primární komplex: prim infek v dolním laloku + reg uzlina hilová. Organism nemá imunitu, BK se pomnožují a jsou pohlceny alv makrofágy. Mohou vniknout do krve a uzlin. Ložiska kaseifikují. Vývoj (1) **opouzdření a kalcif**, nebo (2) vznikne **primární preimunní dětská tbc** s generalizací hematogenní, lymfogení i porogenní. **Prim tbc v dospělosti** se vyzn porogenním šířením. **Orgánová = postprimární tbc** v dospělosti se šíří též přev. porogenně

Sarkoidóza, Syfílis,

- Sarkoidóza:** Podobná prolif formě tbc(---Tbc ohne Kaseifizierung). Postiženy uzliny, plíce, kůže, slinné žl, uvea. V Langhans bb **asteroidní** seu **Schaumannovy** inkluze, lfc lem z CD4.
- Syfílis:** Prim afekt 3 týdny tuhý vřed, s hojnými plasmocyty v infiltrátu, někdy i abortivní granulomat reakce. Druhé stad.za dalších 5-6 týdnů: četné kožní a slizniční projevy, mokvavé pláty, seropozitivita BWR, Nelson. Ve 3 stadiu se tvoří tuberkuloidní formace-gummata, dále aortitis (destrukce stěny, aneurysma) vzhledu --, CNS tabes, zadní provazce, atrophia cerebri rubra-progr paral. Neonatální LU přestupem placenty po 5.měs, (Hutchinsonovy zuby, šavl tibie, sedl nos) při přežívání, ale většinou úmrtí již intrauter či neonat.

Lepra, Lymfogranuloma venereum, Rhinosklerom

Lepra: Myc leprae, pod pokožkou obličeje uzlíky slož z infiltrátů histiocytárních (lepra lepromat) seu granulomů (lepra tubercul), v bb přítomna mykobakteria.

Lymphogranuloma venereum (inquinale): Chlamydia trachomatis, přenos sex, (1) puchýřek-vřídek na genit, (2) tříselné uzliny s hnis ložisky-abscesy, provalením píštěle.
V centru abscesu pn, kolem palisáda histiocyťů

Rhinosklerom: Klebsiella rhinoscleromatis, půs chron zánět hcd, pak destrukce kostí obličeje (fac. leontina) a deformit nosu. Infiltráty s lymfo-plasmocyty a makrofágy s pěnitou cytoplasmou – Mikuliczovy bb (v cpl Klebs).

Granulomatosní záněty neimunitní

Opouzdřování a vhojování cizího materiálu. Cizím materiálem může být i vlastní tkáňová složka propadlá nekróze nebo regresivně změněná-

Cizím materiálem často stehy po operaci