

**Zánět I. Definice zánětu, příčiny zánětu.
Patomorfologie akutní fáze zánětu. Zánětlivý
exsudát. Funkce jednotlivých buněk, úloha
mediátorů. Fagocytóza a její poruchy.**

R. Jakša

- defenzivní a reparativní proces
- eliminace příčiny poškození tkáně, odstranění poškozených buněk a reparace tkáňových defektů
- účast mediátorů zánětu, zánětlivých buněk
 - aktivní průnik nebo zanesení do místa zánětu
 - extravazace z cév
- možná autoagrese
 - chronické záněty
 - autoimunitní pochody

příčiny zánětu

- fyzikální
 - mechanické
 - ionizující záření
 - extrémní teploty
- chemické
- biologické (infekce)
- Ischémie → nekróza
- vystupňovaná imunitní reakce
- cizorodé materiály, toxické metabolity
- abnormálně deponované tkáně
- idiopatické

makroskopické znaky zánětu

- **Celsovy znaky**
 - calor
 - rubor
 - tumor / turgor
 - dolor

- **R. Virchow (19. stol.)**
 - functio laesa

Mikroskopické projevy zánětu

- **alterace**
 - regresivní změny (dystrofie → nekróza)
- **vaskulární změny** (vasokonstrikce, dilatace, zvýšená permeabilita kapilár)
- **exsudace**
 - extravazace tekutin, minerálů a proteinů → zánětlivý exsudát:
 - *serózní*
 - *fibrinózní*
- **infiltrace** → zánětlivá celulizace
 - histiocyty (makrofágy), lymfocyty, plazmocyty, polymorfonukleáry, trombocyty, endotelové buňky, fibroblasty, erytrocyty
- **proliferace** = reparační proces, účast fibroblastů
- **imunitní reakce**

chemické mediátory zánětu

Změny cév

- změna kalibru
 - přechodná vazokonstrikce
 - neurogenní a chemické mediátory
 - vazodilatace
 - zvýšená perfúze → hyperémie (erytém, rubor), calor
 - chemické mediátory
 - zvýšená permeabilita → edém (tumor)
 - stáza RBC (peristatická hyperémie)
 - ↑viskozity krve
 - zpomalení cirkulace
 - leukostáza, marginace leukocytů

vazoaktivní mediátory

- plazmatické
 - fa XII, C
- buněčné
 - histamin, serotonin, PG, leukotrieny, PAF, oxid dusnatý (NO)
- vazba na R endotelu, hladké svaloviny cév
 - → vazokonstrikce X -dilatace

změna permeability

- kontrakce endotelu
 - okamžitá přechodná
 - opožděná perzistující
- poškození endotelu
 - nekróza
 - trauma
 - popálení
 - infekce
 - regenerace endotelu
 - trombóza → organizace
- produkty leukocytů
- neoangiogeneze
- zvýšená transcytóza proteinů
 - účast VEGF

exsudace

- výstup vody, iontů, plazmatických proteinů, příměs leukocytů
 - serózní
 - fibrinózní
 - hnisavý
 - gangrenózní

chemické mediátory zánětu

- **plazmatické**
- **buněčné**

plazmatické mediátory zánětu

produkce játry

aktivace v místě zánětu

proteázové kaskády

- koagulační (fa XII)
 - aktivace kontaktem se smáčivým povrchem
 - plazminogen → plazmin → fibrinolýza
 - prekalikrein → kalikrein → kininy
- komplement (C5a, C3a, C4a)
 - chemotaxe NG, opsonizace, fagocytóza, stimulátor mastocytů, vazodilatace
- kininy
 - vaskulární reakce (kontrakce, vazodilatace), bolest

buněčné mediátory zánětu

- IC granula zánětlivých buněk
- syntéza de novo
 - histamin
 - mastocyty (s heparinem), trombocyty
 - dilatace arteriol, ↑ vaskulární permeability
 - degradace krevní histaminázou
 - serotonin
 - trombocyty
 - vazomotorní mediátor

– k. arachidonová

- neutrofilní granulocyty, mastocyty, endotel , destičky
- součást fosfolipidů buněčných membrán
- → PG, lipoxiny, leukotrieny

– cytokiny

- IL, GF, INF, chemokiny
 - TNF, IL1
 - » makrofágy, mastocyty, endotel, ...
 - » aktivace endotelu → exprese adhezivních molekul → adheze leukocytů
→marginace, agregace
 - » systémové příznaky zánětu

– reaktivní formy kyslíku (ROS)

- makrofágy, neutrofily
- baktericidní účinek (fagolysosomy)
- NO
 - vazodilatace
 - baktericidní a antiagregační účinek

- chemokiny
 - migrace (chemotaxe)
 - zánětlivé
 - odpověď na bakteirální toxiny
 - homing
 - regulace migrace ly a dendritických buněk během imunitní odpovědi

celkové projevy zánětu

- horečka - pyrogeny
 - exogenní – bakteriální antigeny
 - endogenní – IL1, IL6, TNF
- zvýšená proteosyntéza v játrech
 - zvýšená sedimentace
- aktivace granulopoezy v BM
 - leukocytóza (posun doleva až leukemoidní reakce - sepsé)
- reakce lymfatických uzlin
- celkové příznaky
 - nechutenství, únava, ospalost

reakce lymfatických uzlin

drenáž zánětlivého ložiska

– lymfadenitis, lymfangiitis

– reaktivní změny

- folikulární a parakortikální hyperplazie
- sinusová histiocytóza

buňky zánětu I

- granulocyty
 - neutrofilní
 - eozinofilní
 - bazofilní (mastocyty)
- endotelové buňky
- monocyty / makrofágy
- dendritické buňky
- trombocyty

buňky zánětu II

- lymfocyty
- plazmatické buňky
- fibroblasty

- *erytrocyty (erytrodiapedeze)*

- marginace
 - peristatická hyperemie
 - kontakt s endotelovými buňkami
 - selektiny \leftarrow IL1, TNF, histamin
- adheze
 - integriny
 - chemokiny \rightarrow exprese na povrchu NG, kontakt s ligandy na EB \rightarrow diapedeze mezibuněčnými spoji
- chemotaxe, leukodiapedeze
 - chemotaktické substance
 - endogenní – cytokiny, C, leukotrieny
 - exogenní – bakteriální peptidy
 - leukodiapedeze – pseudopodia, vazba na ECM

- fagocytóza
 - opsonizace
 - IgG, C3b, aj
 - exprese R pro opsoniny
 - FcR → IgG
 - C1-3
 - C1q kolektiny
 - fagocytóza
 - fagocytární vakuola
 - fúze s lyzosomem (fagolyzosom)
 - lyzosomální enzymy, ROS

- **lyzosomální enzymy**
 - proteázy, myeloperoxidáza (peroxid vodíku → k. chlorná)
 - lysozym (bakteriální stěna)
 - bazický protein (paraziti)
 - defenzin

- **reaktivní formy kyslíku**
 - superoxid kyslíku → peroxid vodíku → oxidace
 - K. chlorná
 - oxid dusnatý

negativní chemotaxe

leukocidiny – *Salmonella typhi*, klostridie, *Pasteurella pestis*, *B. anthracis* – odpuzování leukocytů, leukopenie

osud leukocytů

- životnost 24 hodin
- zvýšená členitost jádra, steatóza, vakuolizace
- rozpad → uvolnění mikrobicidních látek
 - proteolytické enzymy → kolikvace tkáně (absces) ← plasmin, trypsin, katepsin
 - histolytické enzymy → sekvestrace nekrózy
- k disrupci někdy přispívá charakter fagocytovaného materiálu
 - urátové krystaly (dna)
 - silikóza
- ***m. tuberculosis***
 - inhibice fúze fagosomu a lyzozomu

poruchy funkce neutrofilů

- Chronická granulomatóza
 - X, defekt NADPH oxidázy → chybí H_2O_2
 - infekce pyogenními bakteriemi, plísněmi → granulomy
 - plíce, kůže, kosti, uzliny
- Sy Chediak - Higashi
 - AR, porucha degranulace, obrovské lyzosomy granulocytů, makrofágů, ↓ aktivita NK buněk
 - pyogenní infekce, lymfomy

eozinofilní granulocyt

- alergické reakce
- parazitární infekce
- pozdní fáze hnisavých zánětů
- účast IgE
- fagocytóza komplexu
Ig+antigen

bazofilní granulocyt (mastocyt)

- regulace tonu
 - cévní stěny
 - bronchiální svaloviny
- regulace cévní permeability
- granula
 - heparin
 - serinová proteáza
 - chemotaktické působky pro Neu, Eo
 - cytokiny TNF- α , IL-4
 - deriváty k. arachidonové

endotel

- Funkce
 - **antiagregační, antikoagulační nebo prokoagulační**
 - antikoagulancia
 - fibrinolytický fa
 - protrombický fa
 - **tonus cév** (vasokonstrikce n. vasodilatace)
 - NO
 - endoteliny
 - **produkce zánětlivých mediátorů**
 - cytokiny IL-1, IL-6, TNF- α
 - deriváty k. arachidonové

monocyty a histiocyty (makrofágy)

- **monocyt**
 - kostní dřeň
 - periferní krev
- **tkáňe**
 - rezidentní makrofágy
 - dendritické buňky (APC)
- **hlavní fagocyty**
- **produkce**
 - KF
 - C komponent
 - proteázy (kyselé, neutrální)
 - vazoaktivní mediátory PG, leukotrieny
 - cytokiny (IL1, TNF)
 - ROS
 - GF

makrofágy

- rezidentní
 - Kupfferovy bb., alveolární, , sinusové histiocyty LU, slezina
 - produkce serinových proteáz
 - silná fagocytární schopnost
 - aktivace bakteriálními toxiny, peptidy, mediátory zánětu, proteiny ECM
 - účast v chronických zánětech reparativních procesech
 - základní buňka imunitní reakce

dendritické buňky

- exprese MHC 2. tř
- lymfatická uzlina
 - **interdigitující**
 - APC CD4+ T lymfocytům
 - S100 protein +
 - **folikulární**
 - APC B lymfocytům
- Langerhansovy buňky
 - kůže

trombocyty

- **kontakt s trombinem, kolagenem**
 - adheze, agregace, degranulace
- **granula**
 - denzní
 - serotonin, histamin, Ca²⁺, ADP
 - alfa
 - fibrinogen, K proteiny, PAF
 - lyzosity
 - kyselá hydrolázy

lymfocyty

- **T lymfocyty**

- CD4+
- sekrece cytokinů regulujících další T/NK a B buňky
 - IL-2A
 - TNF- γ
 - opsoniny
 - aktivace makrofágů
- CD8+ cytotoxické

- **N/K buňky**

- přímá likvidace virem nakažených buněk, bakterií, nádorových buněk

B lymfocyty a plazmatické buňky

- **B lymfocyty**
 - receptory pro IgM a IgD
 - aktivace v
- **plazmatické buňky**
 - produkce faktorů humorální imunity
 - imunglobuliny proti perzistujícímu agens

systematika zánětů – doba trvání

- **akutní**
 - ***restitutio ad integrum***
 - eliminace příčiny → vymizení příznaků zánětu, odstranění tkáňových zbytků, regenerace cévního zásobení, epitelu ECM, obnova fyziol. funkcí
 - ***jizva***
 - ireverzibilní tkáňové poškození
 - větší tkáňové defekty
- **subakutní**
- **chronický** (infekce , autoimunitní onemocnění, rozsáhlá poranění, cizorodý nebo toxický materiál)
 - přetrvává příčina / nedostatečná eliminace noxy → perzistence zánětlivé reakce (trvá infiltrace neutrofily)
 - destrukce tkáně, proliferativní změny → až deformace orgánů

systematika zánětů - morfologie

- **negrnulomatózní (nespecifické)** – podle převahy té či oné složky na:
 - **alterativní**
 - **exsudativní**
 - **proliferativní**
- **granulomatózní (specifické)**

systematika zánětů – topografická lokalizace

- **povrchové**
 - kůže
 - sliznice (vč. alveolární výstelky)
 - serózní blány
 - synovie
 - meningy
- **hluboké – intersticiální**