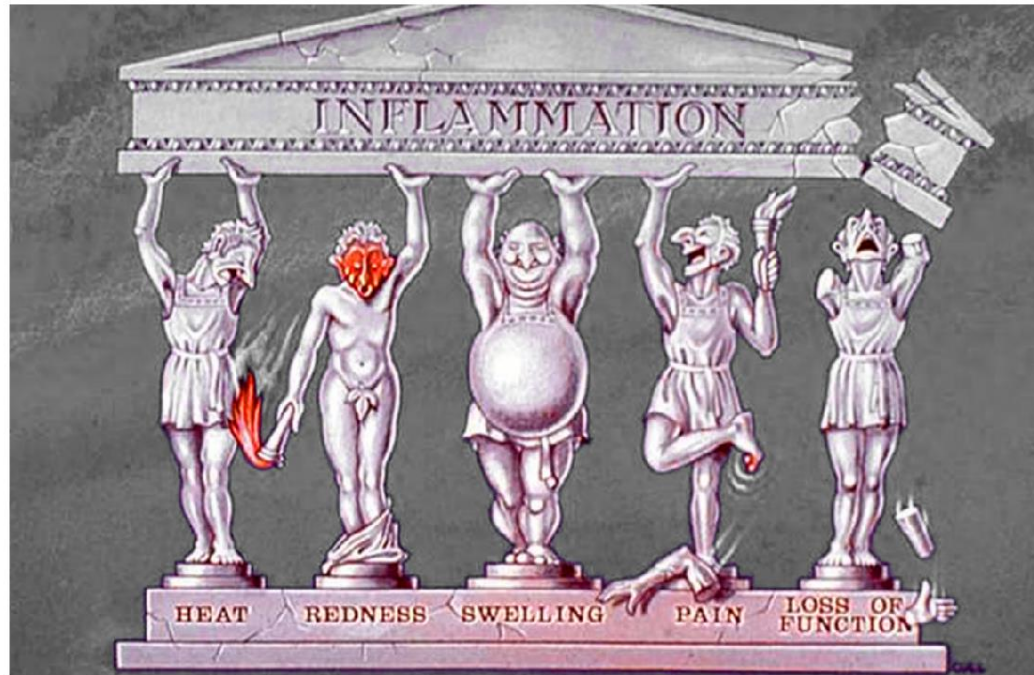


# Záněť 1

MUDr. Jan Balko, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM



FN MOTOL



2. LF UK

# Zánět 1

- 1) příčiny (etiologie)**
- 2) vývoj (patogeneze)**
- 3) projevy - makroskopické**
- 4) projevy - mikroskopické**

# Zánět

- *inflammatio*

- komplexní **obranná** a **reparativní** reakci živých tkání na poškození

- **obrana** = imunita rozpozná + vyhledá + eliminuje agens
- **hojení** = regenerace / reparace

- **inflamatorní odpověď** spuštěna chem. mediátory

- **cytokiny** = produkovány z APC
- cílem **aktivace imunity** (vrozené i získané - buněčné i nebuněčné složky)

- **životně důležitý proces** = zhojení ran, potlačení infekcí...

# Zánět

- ALE **poškození vlastních tkání zánětem**
  - **prudká reakce** = imunita poškodí agens + hostitelovy tkáně
  - **vleklá reakce** = perzistující původce a zajištění
  - **nesprávně zacílená reakce** = autoimunita + alergie + rejekce



# Názvosloví

- **řecký** název postižené struktury + přípona *-itis / -itida*
  - **orgány** = např. enteritida, koilitida, encefalitida
  - **části orgánů** = bulbitida duodena, terminální ileitida, pulpitida zubu
  - **sdružené** = nasofaringitida, gastroenteritida, meningoencefalitida, pyelonefritida...
  - **"nesprávné"** = tonzilitida (amygdalitida)

# Příčiny (etiologie)

## 1) neinfekční

- **sterilní** (aseptický) charakter zánětu (odezní-li příčina = úklid, hojení)
  - **reparativní zánět** = hojí-li se reparací (jizvení) namísto regenerace

## 1) neživé

- **fyzikální** = mechanické (traumata), radiace, el. proud,  $\uparrow\downarrow$  teplota
- **chem.** = endogenní (toxické, žíraviny, iritační), endogenní (anoxie, krystaly)
- často vznik **nekrózy** se zánětlivou odpovědí

## 2) živé

- **autoimunitní zánět**
- **alergické reakce**
- **rejekční poškození**
- **autoinflamatorní stavy**
- vznik zánětu **i bez nekrózy buněk**

# Příčiny (etiologie)

## 2) infekční

- **defenzivní** zánět s nutností zničit agens před zhojením
  - lokalizace + zamezení šíření + eliminace **mikrobů** (daň = poškození okolí)

- 1) bakterie
- 2) viry
- 3) houby
- 4) paraziti

- mohou se **kombinovat** (např. infikovaná tříška...)



# Vývoj (patogeneze)

- intenzita + charakter + délka působení **příčiny** určí **vývin zánětu v čase**
  - empiricky odlišujeme **akutní / subakutní / chronický zánět**



# Vývoj (patogeneze)

## 1) akutní zánět

- **trvání** = několik min. až max. 3 týdny
  - **fulminantní** = několik min. až hod. + intenzivní (*fulmen* = blesk)
  - např. reakce na bodnutí vosou, akutní apendicitida...
- aktivace **nejrychlejších** složek imunity = vrozená (nespecifická)
  - **PMN (neutrofily)** + makrofágy



# Vývoj (patogeneze)

## 1) akutní zánět

- probíhá v určitém **sledu reakcí**:
  - **alterace** = poškození tkání působením agens → vyplavení cytokinů
  - **exsudace** = vasodilatace + hyperémie a průsak až otok (edém) místa zánětu
  - **infiltrace** = migrace leukocytů (PMN + makrofágy) chemotaxí s diapedézou
  - **proliferace** = anti-inflamatorní mediátory + hojení (regenerace / reparace)
- opačným scénářem vznik **komplikací**:
  - **progrese** = až generalizace zánětu
  - **chronicita** = přechod do dlouhodobého zánětu (perzistence agens)





# Vývoj (patogeneze)

## 2) subakutní zánět

- **trvání** = 3-6 týdnů (mezidobí akutního a chronického zánětu)
  - nemá rychlý klinický průběh, ale ani morfologické rysy chronicity
- zpravidla vzniká **zkomplikováním** akutního zánětu
  - **relaps / recidiva** příčiny
  - vážnoucí **hojení**



# Vývoj (patogeneze)

## 3) chronický zánět

- **trvání** = nad 6 týdnů (měsíce až desetiletí)

- **výjimky** = chr. hepatitida (> 6 m.) a ch. bronchitida (> 3 m. 2 roky za sebou)
- hodnocení **není abitrární** = vliv kliniky a laboratorní monitorace stavu

**1) primární** = plíživé od počátku (nenápadně "nahlodají" orgány)

- např. autoimunitní onemocnění (Hashimotova thyreoiditida...)

**2) sekundární** = přechod akutních do chronicity

- zkomplikované / zanedbané / neléčené akutní procesy
- např. chr. apendicitida, chr. peptický vřed, chr. pyelonefritida u litiázy



# Vývoj (patogeneze)

## 3) chronický zánět

- aktivace **pomalejší ale cílené** specifické (získané, adaptivní) imunity
  - evolučně (fylogeneticky) mladší (zacílení trvá týdny)
  - **lymfocyty** + plazmatické buňky
  - **smíšený zánět** = u sekundárních se přidávají k buňkám akutního infiltrátu
  
- zároveň vzniká **reparativní hojení** (převaha proliferace)
  - jizevnatá **fibrotizace** intersticia (též morfologický rys chronicity)

# Morfologie - makroskopické projevy

- popsané pochody vyvolají řadu **příznaků**, typických pro záněty
  - pomáhají při dif. dg. zánětlivých / nezáneřtlivých chorob

# Morfologie - makroskopické projevy

## 1) lokální

- **Celsovy znaky** = 5 charakteristických rysů **ložiskových** zánětů
  - vyjádřeny hlavně u **akutních** + na **povrchu** (parench. orgány spíš 5. znak)
  - 4 známy od starověkého Říma + 5. od Virchowa

### 1) bolest (*dolor*)

- vliv dráždění nervových zakončení chemickými mediátory (bradykinin)

### 2) zarudnutí (*rubor*)

- vliv **akutní hyperémie** s akumulací Hb při vasodilataci kapilár
- **zánětlivý katar** = červený z arteriální krve (venostatický = žilní, fialový)

# Morfologie - makroskopické projevy

## 1) lokální

### 3) zvýšená teplota (*calor*)

- akumulací tepla v krvi při překrvení

### 4) zduření (*tumor*)

- **vliv otoku (edému)** s prosáknutím tkání (NEJDE o nádor)

### 5) porucha funkce (*functio laesa*)

- funkce zpravidla ↓ (enterocolitis = vstřebávání; respirace = pneumonie...)
- vzácně funkce ↑ (hypertyreóza vyplavením koloidu destrukcí folikulů....)



# Morfologie - makroskopické projevy

## 2) systémové

- projevy detekovatelné **mimo** oblast poškození
  - podmíněny **aktivací imunity** (buněčné + nebuněčné složky)
- aktivaci imunity zahajují **APC** rozpoznáním kauzálního agens
  - **Toll-like receptory (TLR)** = k rozpoznání cizích látek mikrobu (membrány)
  - **inflamazom** = k rozpoznání vlastních poškozených buněk (cytoplazma)
  - výsledkem produkce **zánětlivých mediátorů** (hlavně IL-1) a **aktivace imunity**

# Morfologie - makroskopické projevy

## 2) systémové

### 1) aktivace **buněčné** složky imunity

- **leukocytóza** = zmnožení **vhodných leukocytů** v KD a jejich  $\uparrow$  v krvi
  - **neutrofilie** = bakteriální infekce / rozsáhlé nekrózy (nádorový rozpad...)  
= občas až "posun doleva" (tyče) až "leukemoidní reakce"
  - **eozinofilie** = parazitární infekce / alergické reakce (atopie)
  - **bazofilie** = alergické reakce (vzácněji)
  - **monocytóza** = chronické procesy (obtížně odstranitelná agens)
  - **lymfocytóza** = virové infekce / chronické procesy
- **leukopenie** = vzácněji  $\downarrow$  leukocytů v krvi
  - utlumení leukocytů "negativní chemotaxí" z leukocidinů (tyfus, malárie...)

# Morfologie - makroskopické projevy

## 2) systémové

### 1) aktivace **buněčné** složky imunity

- **lymfocytární** řadu nestačí namnožit = nutné specifické "zacílení"
  - proces **zrání** v lymfatických orgánech (T = thymus / B = periferní l. o.)
  - **pozitivní + negativní selekce** = zánik hyper- a areaktivních klonů; výběr 1 %
  - výsledkem **efektory B-** (plazmocyty + Ig) a **T-buněk** (Tc, Th, ThF, Th17)
  - projevem **zduření lymfatických orgánů** = prostá (simplexní) / hnisavá nekrotizující lymfadenitida

# Morfologie - makroskopické projevy

## 2) systémové

### 2) aktivace **nebuněčné** složky imunity ("reakce akutní fáze")

- **cytokiny a interferony** = z leukocytů (hlavními TNF, IL-6 a IL-1)
  - navozují **příznaky zánětu** (únava, malátnost, (sub)febrilie, nechutenství)
  - **teplota** = vliv působení pyrogenů na termoregulační centra hypothalamu (doprovázena tachykardií a  $\uparrow$  pulsu o 10 tepů/1 °C)
  - **teplo** = tvořeno i činností svalů (třesavka, zimnice) k potlačení bakterií

# Morfologie - makroskopické projevy

## 2) systémové

### 2) aktivace **nebuněčné** složky imunity ("reakce akutní fáze")

- **ostatní reaktanty akutní fáze** = jaterní proteiny

- většinou umožňují **opsonizaci** + aktivace **komplementu** / dg. úloha
- **C-reaktivní protein CRP** = laboratorní marker bakteriálních infekcí
- **sérový amyloid (SAA)** = marker bakteriálních + virových infekcí (amyloidóza)
- **fibrinogen** = ↑ sedimentace krve
- **prokalcitonin** = laboratorní marker infekcí (idiopatický)
- **hepcidin** = blokuje nabídku Fe bakteriím (anemie chr. chorob)

# Morfologie - makroskopické projevy

## 2) systémové

### 3) sepse

#### - generalizace zánětlivé odpovědi

- převáží-li celkové projevy svou obrannou roli a vedou k **poškození**
- **bakterémie** = přítomnost bakterií v krvi (nutná masivní)
- **cytokinová bouře** = extrémní produkce cytokinů v reakci na bakterémii
- **SIRS** = cytokiny spuštěný "systemic inflammatory response syndrome"
- **DIC** = generalizovaný prokoagulační stav (1. ohrožení života)
- **septický šok** = distribuční šok z generalizované vasodilatace (2. ohrožení)
- **MODS** = šokem vyvolaný "multiple organ dysfunction syndrome"



# Morfologie - mikroskopické projevy

- přestaveny základní **složky zánětu** = nyní jejich mikroskopické pozadí
  - **aletrace** = poškození
  - **exsudace + infiltrace** = reaktivní průsak a osídlení místa poškození buňkami
  - **proliferace** = hojení (regenerace / reparace)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 1) alterace

- **tkáňové poškození** vyvolané agens a zahajující zánětlivou odpověď
  - agens podnítí **regresivní změny** (jejich tíže dána intenzitou působení - od mikroskopicky sotva detekovatelné dystrofie po nekrózu)
  - alterace vede v vyplavení **prozánětlivých mediátorů** (cytokinů)
- alterace může být **dominantní složkou** u některých zánětů
  - mírná (**dystrofie**) = např. steatóza hepatocytů při alkoholismu
  - střední (**atrofie**) = např. ledviny při chr. pyelonefritidě; sklerodermická kůže
  - těžká (**nekróza**) = např. myokard u záškrtu (toxin), trachea (chřipka), kůže (poleptání / popálení), těžká rejekce (Tx)...

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 2) exsudace

- cytokiny vyvolaný **průsak** místa poškození
  - reakce na alteraci umožňující následné "příplavání" leukocytů (**infiltraci**)
- výsledkem je **exsudát** (zánětlivý edém)
  - **tekutina s nebuněčnými složkami** imunity (prakticky krevní plazma)
  - proti **transudátu** (nezánětlivý výpotek) obsahuje víc bílkovin

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 2) exsudace

- podstatou **vaskulární reakce** na alteraci
  - vyplaveny **signalizační molekuly** navazující se na APC i cévy (např. histamin)
  - **vasokontrikce** = přechodně na začátku (s)
  - **vasodilatace** = dominantní, rozšíření arteriол a postkapilárních venul

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 2) exsudace

- vasodilatace podnítí **krvní stázu** (prokoagulační stav)
  - dilatace **zpomalí tok** krve → **krvinky klesnou** k endotelu (nutné k infiltraci)
  - u těžkých zánětů hrozí vznik trombóz a ischemie s nekrózou (až DIC všude)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 2) exsudace

- postupně narůstá **permeabilita** mikrocirkulace (kapilár) řadou vlivů
  - **kontrakce endotelií** = indukce zánětlivými mediátory → exsudace štěrbinami (krátkodobě = histamin / bradykinin; dlouhodobě = IL-1, TNF)
  - **transcytóza** = průnik přes intracelulární kanály po fúzi vezikul
  - **novotvorba endotelií** = přes nedokonalé spoje
  - **destrukce endotelií** = přes místa poškození



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 2) exsudace

- stav vyústí v **aktivní překrvení** (peristaltická hyperémie)
  - **exsudát** obsahuje reaktanty akutní fáze (cytokiny, IF...) + Ig + albumin + fibrinogen ("tkáňové lepidlo" k zacelení poškození, množství určí proliferaci)
  - bílkoviny (a uniklé erythrocyty) **osmoticky** nasají vodu
  - zanícená oblast oteče (*tumor*), zteplá (*calor*) a zčervená (*rubor*; kůže = erytém)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 2) exsudace

- **zpětná drenáž** exsudátu jde přes lymfatika
  - odvádí intersticiální tekutinu + buněčný detritus + leukocyty +/- mikroby
  - každá lymfatická céva projde min. 1 **LU** s vystavením Ag lymfocytům (pozdější cílená odpověď a paměťová imunita)

# Morfologie - mikroskopické projevy

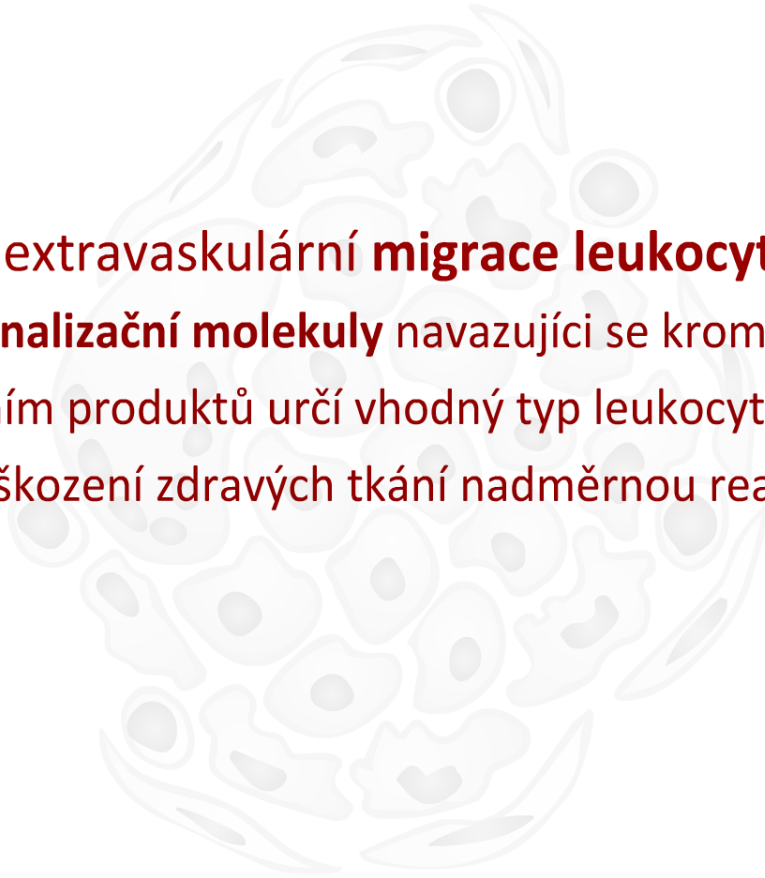
## 3) infiltrace

- cytokiny vyvolaný **průnik leukocytů** do místa poškození
  - reakce na alteraci umožňující **odstranění** agens a zničené tkáně
- výsledkem je **infiltrát** (buněčná populace zánětu)
  - **zánětlivá celulizace** = je-li populace řídká
  - poměr buněčné / nebuněčné složky určen agens a udává typ zánětu

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

- podstatou je extravaskulární **migrace leukocytů** po aktivaci imunity
  - vyplaveny **signalizační molekuly** navazující se kromě cév i na APC
  - **APC** vyplavením produktů určí vhodný typ leukocytů k zánětlivé odpovědi
  - **rizikem** je poškození zdravých tkání nadměrnou reakcí



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

- **leukocyty** migrují extravaskulárně pomocí řady mechanismů
  - **marginace** = pokles buněk cévní stěně po vasodilataci a styk s endotelem
  - **rolling (pavimentace)** = vazba selektiny + ligandy až pevná **adheze** integriny
  - **chemotaxe** = agens atrahuje leukocyty chemokiny (transmigrace **diapedézou**)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 1) neutrofilní granulocyty

- **granulocyt (PMN)** = členěné jádro + specifická granula + nedělí se
  - nejpočetnější a nejrychlejší (citlivé na chemoatraktanty = **akutní** odpověď)
  - reakce na **nekrózy** a **bakteriální** infekce (hlavní složka **hnisu** = *pus*)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 1) neutrofilní granulocyty

- "**kamikadze cells**" = po vyplavení z KD migrují a vypustí lyzozomy v rámci hod. až dní (slepě zničí i vlastní tkáně)
- **degranulace** = s. granul k sekvestraci a zkapalnění nerotických hmot (fagocytární regurgitací / frustrovaná fagocytóza / rozpadem PMN)
- **mikrofágy** = fagocytóza bakterií, zejména opsonizovaných Ig (obchvácení pseudopodii → fagozom + lyzozom / s. granula → fagolyzozom → degrad.)
- **NETóza** = kladení chromatinových sítí (neutrophil extracellular trap) proti houbám a bakteriím + u autoimunit (SLE) +/- aterosklerózy

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 2) eozinofilní granulocyty

- **granulocyt (PMN)** = členěné jádro + specifická granula + nedělí se
  - 2. nejpočetnější PMN, často aktivovány přes IgE (u atopie)
  - reakce na **parazitární infekce** + **alergie** (včetně zatím idiopatických)



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 2) eozinofilní granulocyty

- způsobují **alergické projevy** (otok, hlen, stah hl. svaloviny) a **toxicitu** vůči parazitům (prvoci, hlísti)
  - **degranulace** = s. granul (hl. bazický protein, eozinofilní kationický protein, eozinofilní peroxidázu a z eozinofilů derivovaný neurotoxin)
  - **mikrofágy** = fagocytóza prvoků a imunokomplexů (stejný mechanismus)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 3) bazofilní granulocyty

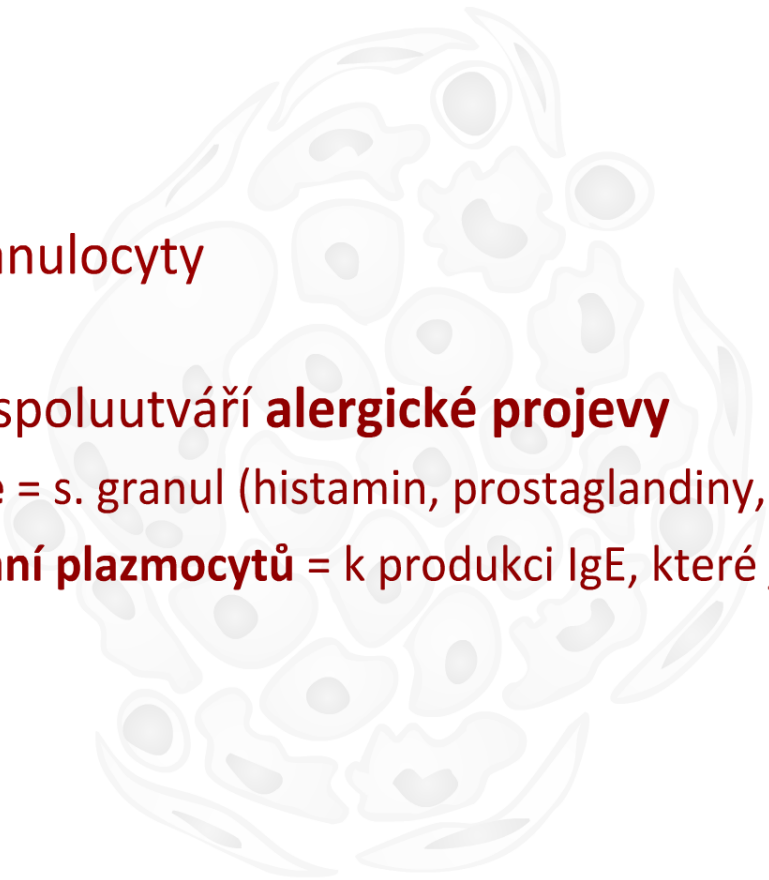
- **granulocyt (PMN)** = členěné jádro + specifická granula + nedělí se
  - vzácné, často spolupracují s **žírnými buňkami (masto- / heparinocyty)** = morfol. podobné a původ též z HSC, ale nepříbuzné (CD117+) a v intersticiu
  - reakce při **alergii**

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 3) bazofilní granulocyty

- s eozinofily spoluutváří **alergické projevy**
- **degranulace** = s. granul (histamin, prostaglandiny, heparin)
- **urychlují zrání plazmocytů** = k produkci IgE, které je stimulují



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

## 4) lymfocyty

- **agranulocyt (MN)** = bez segmentů i granul + dělí se a zrají
  - 2. nejčetnější leukocyty, "nahá jádra", tvoří tzv. "kulatobuněčné infiltráty"
  - **cílené** reakce na **virové** infekce + **imunitní** příčiny (autoimunita, rejekce)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

## 4) lymfocyty

- jejich aktivace vyžaduje **zrání** v orgánech lymfatického systému
  - umožňuje **cílenou** reakci, ale trvá dny až týdny (**subakutní / chr. záněty**)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

## 4) lymfocyty

- zralé **B-lymfocyty** (CD20+; BCR) → efekторы **plazmocyty**
  - **plazmocyty** (plazmatické b.) = tvorba Ig (specifická humorální imunita)
  - **paměťové buňky** = rychlá reakce po opětovném setkání s Ag (bez zrání)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

## 4) lymfocyty

- zralé **T-lymfocyty** (CD3+; TCR) → řada efektorů
  - **Tc-lymfocyty** (CD8+) = cytotoxické (specifická celulární imunita) + paměťové
  - **Th-lymfocyty** (CD4+) = pomocné helpery (APC), Th1 (proti intra-) / Th2 (proti extracelulárním agens) / Th17 (dtto) / ThF
  - **Treg-lymfocyty** = inhibice Tc

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

## 4) lymfocyty

- zralé **T-lymfocyty** (CD3+; TCR) → řada efektorů
  - **Tc-lymfocyty** (CD8+) = cytotoxické (specifická celulární imunita) + paměťové
  - **Th-lymfocyty** (CD4+) = pomocné helpery (APC), Th1 (proti intra-) / Th2 (proti extracelulárním agens) / Th17 (dtto) / ThF
  - **Treg-lymfocyty** = inhibice Tc
- zralé **NK-buňky** (CD56+)
  - protivirové a protinádorové (ale nespecifická imunita)
  - **NK/T buňky** = spojnice Tc a NK-buněk



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 5) monocyty a makrofágy

- **agranulocyt (MN)** = bez segmentů i granul + dělí se a zrají
  - 1 buněčný typ v různé fázi = **monocyt** (krev) / **makrofág** (histiocyty, tkáně)

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 5) monocyty a makrofágy

- **APC** monocytomakrofágového ("retikulohistiocytárního") systému
  - Kupfferovy buňky, osteo- / chondroklasty, mikroglie, mezangium, intra-alveolární m., litorální, Hoffbauerovy a dendritické buňky (Langerhansovy)
  - **makrofágy** = fagocytóza větších / obtížně odstranitelných částek (probíhá jako u PMN, ale bez s. granul = jen lyzozomy), epitopy na MHC II. + secernace pro-/protizánětlivých cytokinů
  - **nespecifický zánět** = "úklidová reakce" (nekróza, apoptóza, hematomy)
  - **specifický zánět** = granulomy (shluky až syncytia = obr. vícejaderné b.)

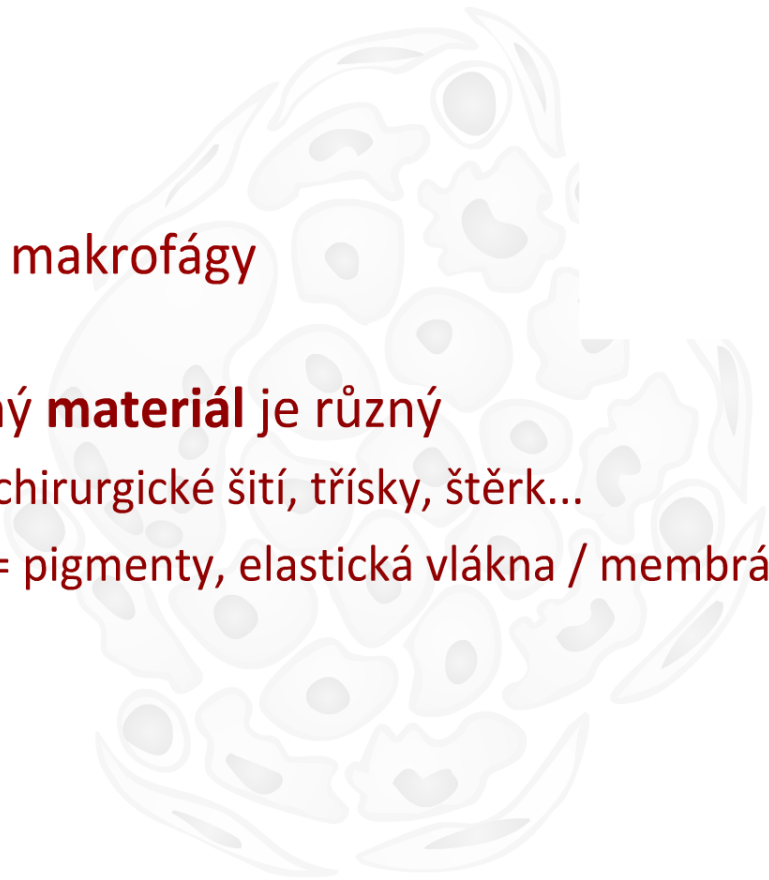
# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 5) monocyty a makrofágy

- fagocytovaný **materiál** je různý

- **exogenní** = chirurgické šití, třísky, štěrk...
- **endogenní** = pigmenty, elastická vlákna / membrány, keratin, krystaly...



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

### 5) monocyty a makrofágy

- fagocytovaný **materiál** je různý
  - **exogenní** = chirurgické šití, třísky, štěrky...
  - **endogenní** = pigmenty, elastická vlákna / membrány, keratin, krystaly...
- **morfologie** variabilní u granulomů i histiocytů
  - **dle obsahu** = konio-, siderofágy, pěníté, zrnčkové, cizích těles, Toutonovy b.
  - **(post)infekční** = Langhansovy, Orthovy, Virchowovy, Mikuliczovy, Aschoffovy, Aničkovovy buňky

# Morfologie - mikroskopické projevy

## 3) infiltrace

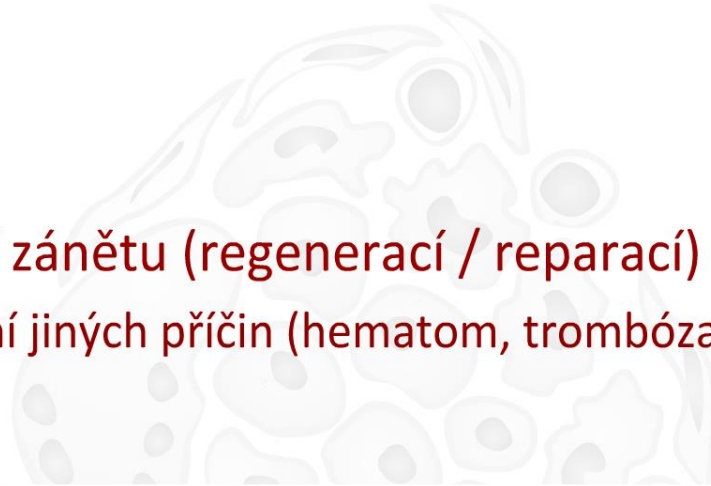
## 6) erythrocyty

- **nebuněčné** krevní elementy (NE leukocyty, ale červená řada)
  - mohou být v exsudátu sekundárně u **hemoragických zánětů**
  - chřipka, klebsielová pneumonie a mor

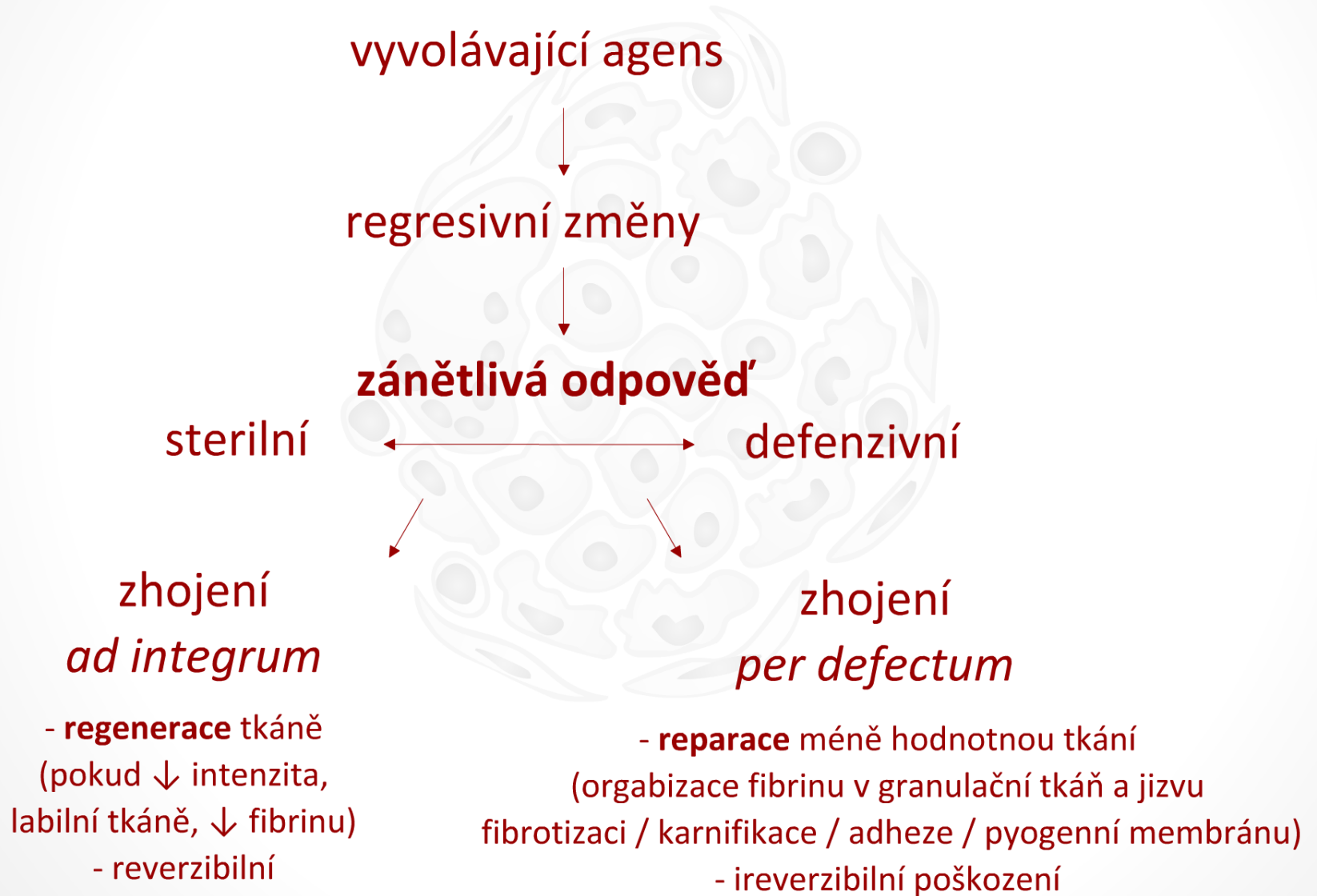
# Morfologie - mikroskopické projevy

## 4) proliferace

- proces **zhojení** zánětu (regenerací / reparací)
  - odpovídá hojení jiných příčin (hematom, trombóza, nekróza, fraktura)
  - viz seminář



# Morfologie - mikroskopické projevy



# Morfologie - mikroskopické projevy

## 4) proliferace

- **fibróza** = zajizvení u chr. zánětů (BEZ alterace a exsudace) /  
reparace numerické atrofie
  - sym. **skleróza / sklerotizace** = zatvrdnutí (*skleros* = tvrdý)
  - izolovaná **proliferace** s přestavbou intersticia
  - dřív "primárně proliferativní záněty" (IPPs, cizí tělesa, IgG4 choroba...)



# Literatura:

- ZÁMEČNÍK, Josef. Patologie 1-3. 1. vydání, LD, s.r.o. - PRAGER PUBLISHING, 2019.
- STEJSKAL, Josef. Obecná patologie v poznámkách. 2. vydání. Nakladatelství Karolinum, 2005.
- POVÝŠIL, Ctibor; ŠTEINER, Ivo. Obecná patologie. 1. vydání. Nakladatelství Galén, 2011.
- BALKO, Jan; TONAR, Zbyněk; VARGA, Ivan. Memorix histologie. 1. vydání. Nakladatelství Triton, 2016.
- <https://ucebnice-patologie.cz/>