

Akutno zapaljenje: znaci, faze, ishod inflamacije

Prof. dr Dragan Gvozdić

Patološka fiziologija

Zapaljenje (lat. *inflammatio*)

- To je **nespecifični odgovor živog tkiva na endogene ili egzogene štetne faktore** (nokse)
- Ovim vitalnim zaštitnim mehanizmom, organizam pokušava da lokalizuje oštećenje i da se oslobodi štetnog agensa

Podela zapaljenja prema toku

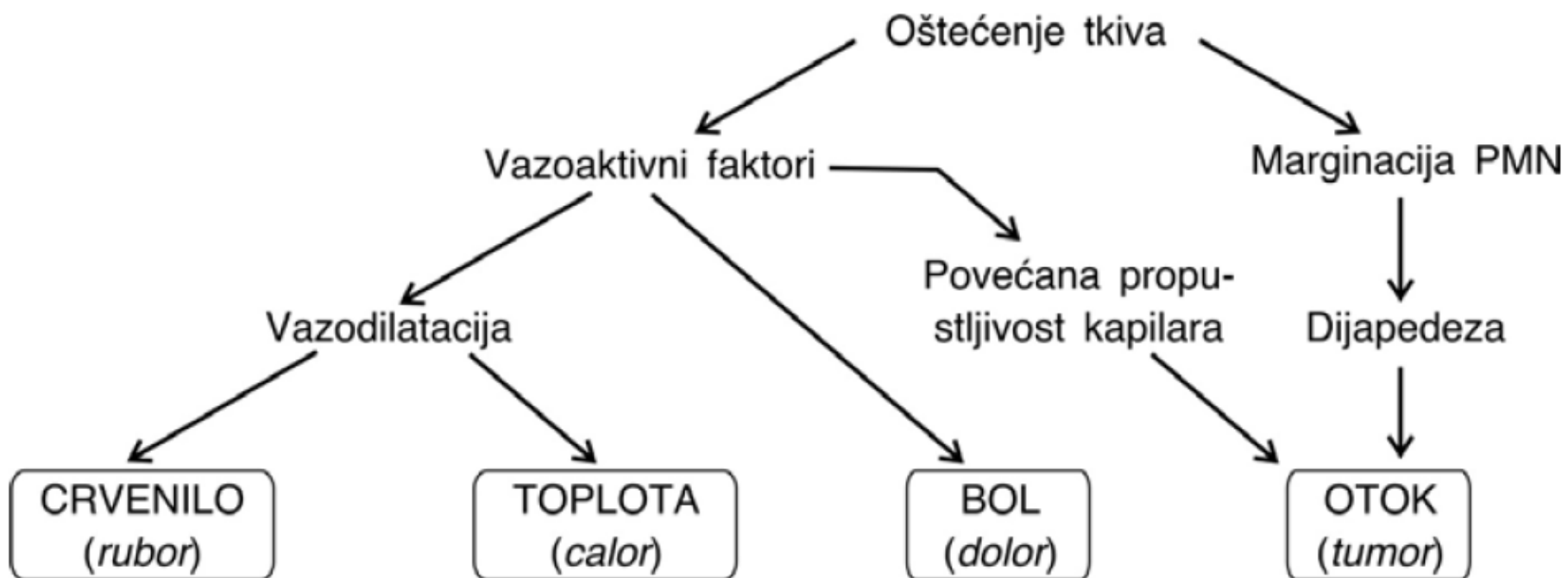
- Prema toku i trajanju zapaljenjskog procesa sva zapaljenja se dele na:
- **Perakutna** – nekoliko minuta do sati
- **Akutna** – 14-21 dan
- **Subakutna** – između 3-4 nedelje
- **Hronična** – duže od 4 nedelje (meseci ili godine)

Tabela 15-1. *Uzroci nastanka zapaljenskog procesa.*

Biološki agensi	Fizički agensi	Hemijski agensi	Patološke imunske reakcije
Bakterije	Toplota	Organska jedinjenja	Hipersenzitivne reakcije
Virusi	Hladnoća	Neorganska jedinjenja	Imunodeficijencije
Gljivice	Jonizujuća zračenja		
Paraziti	Mehanička sila		

Znaci akutnog zapaljenja

- Akutna zapaljenjska reakcija je brz odgovor tkiva na štetne nokse i odlikuje se sledećim znacima:
 1. **Crvenilo** (lat. *Rubor*) lokalnog zapaljenjskog područja
 2. **Toplota** (lat. *Calor*)
 3. **Otok** (lat. *Tumor*)
 4. **Bol** (lat. *Dolor*)
 5. **Gubitak funkcije** (lat. *Functio laesa*)



Patogeneza akutne inflamacije – faze:

- Patogeneza akutne inflamacije se deli na nekoliko faza, koje u organizmu čine jedan kontinuum:

a) **Promene u hemodinamici:**

- kratkotrajna lokalna vazokonstrikcija i
- lokalna vazodilatacija u terminalnom krvotoku:
 - rana faza
 - kasna faza

b) **Povećana propustljivost krvnih sudova**

c) **Marginacija i adhezija krvnih ćelija**

d) **Transendotelna migracija i hemotaksa**

e) **Fagocitoza**

Promene u hemodinamici

- **Rana vazodilatacija** ili aktivna hiperemija, nastaje nekoliko minuta nakon **početne vazokonstriktorne faze** i pojačava protok krvi kroz zapaljenjsko područje
- To dovodi do **lokalnog crvenila (*rubor*)** i povećane lokalne **toplote (*calor*)**
- Pojačani protok krvi kroz zapaljenjsko područje izaziva i povećanje hidrostatskog pritiska u mikrocirkulaciji, pa stoga i **povećanje filtracionog pritiska**
- Nakon povećanja filtracionog pritiska u zapaljenjskom području dolazi i do **izlaska veće količine tečnosti u ekstravaskularne prostore**
- Ta tečnost, sa malom koncentracijom proteina, koja predstavlja ultrafiltrat krvne plazme naziva se **transudat**

Promene u hemodinamici

- **Kasna faza** vazodilatacije počinje 30 minuta do 2 časa posle rane faze, a svoj maksimum dostiže 4 ili 5 sati nakon rane faze
- Još izraženija je dilatacija i napunjenost terminalnih krvnih sudova, što izaziva dalji porast hidrostatskog pritiska
- Propustljivost krvnih sudova je sve veća, tako da iz kapilara izlazi, ne samo voda, nego i **proteini** (albumini, globulini, fibrinogen, transferin, faktori zgrušavanja krvi, komponente komplementa itd) i **ćelije krvi** (uglavnom **leukociti**, trombociti i po neki eritrocit)

Transudat i eksudat, bol!

- Inflamatorna ekstravaskularna tečnost, bogata proteinima, naziva se **eksudat**
- Ako u njoj ima **mного polimorfonukleara**, zove se **gnojni eksudat**
- Krajnji rezultat navedenih procesa je **nagomilavanje tečnosti u intersticijumu, edem – tumor (otok)**
- To predstavlja mehanički uzrok nastanka bola usled pritiska na slobodne nervne završetke
- Bol izazivaju i hemijski medijatori: serotonin, histamin, bradikinin, epinefrin i norepinefrina

Povećana propustljivost krvnih sudova

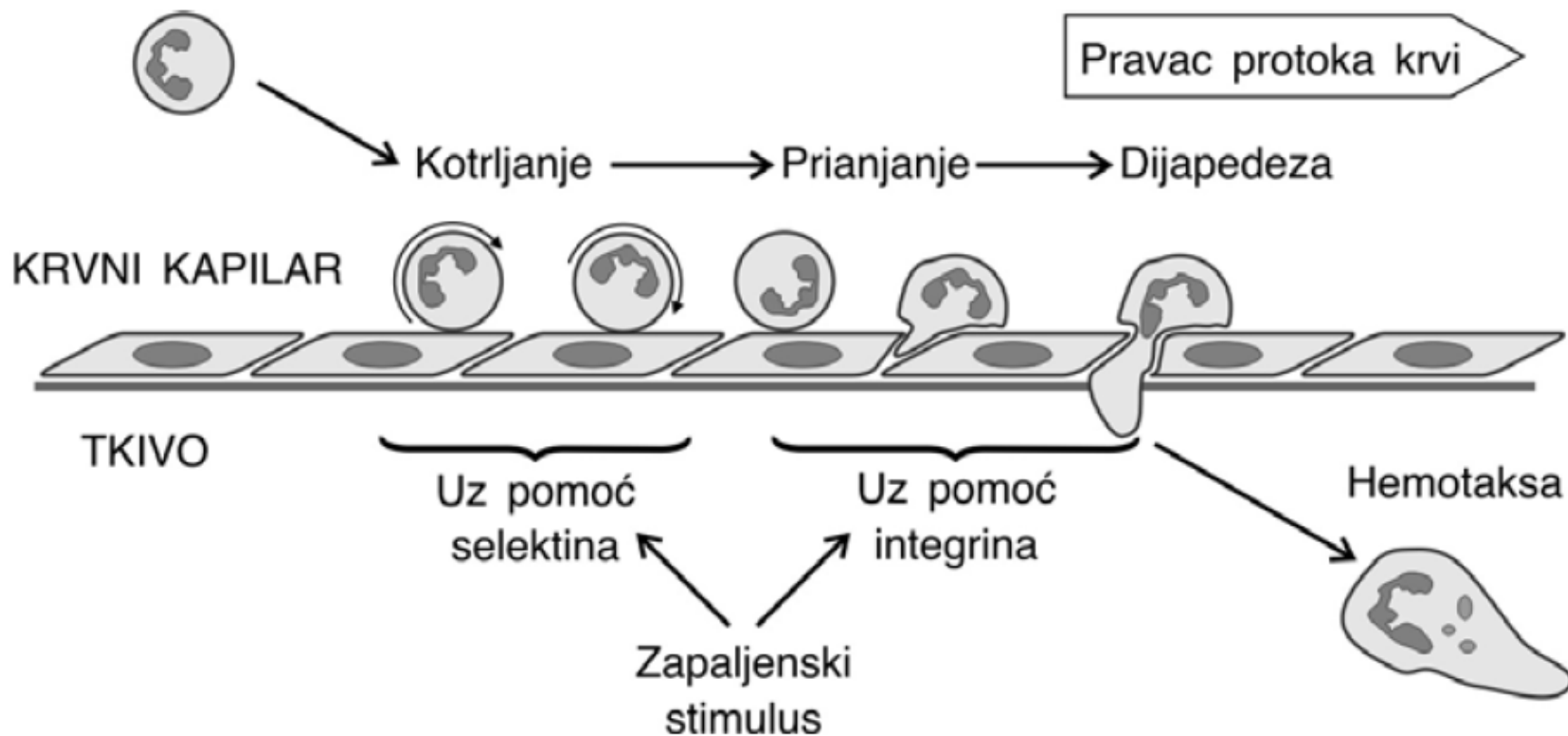
- **Prva faza propustljivosti** i vazodilatacije krvnih sudova izazvana je uglavnom dejstvom **histamina** (poreklom iz mastocita) na endotel venula (prečnika do 50 μm)
- U citoskeletu **endotelnih ćelija** nalaze se kontraktilni proteini aktin i miozin, a na njihovoj površini nalaze se brojni **histaminski H1 receptori**
- Vezivanje histamina za H1 receptore dovodi do kontrakcije aktinskih i miozinskih filamenata, što ima za posledicu skraćivanje endotelnih ćelija krvnih sudova
- Na taj način, susedne ćelije se udaljavaju jedna od druge i **povećavaju se interendotelni prostori**

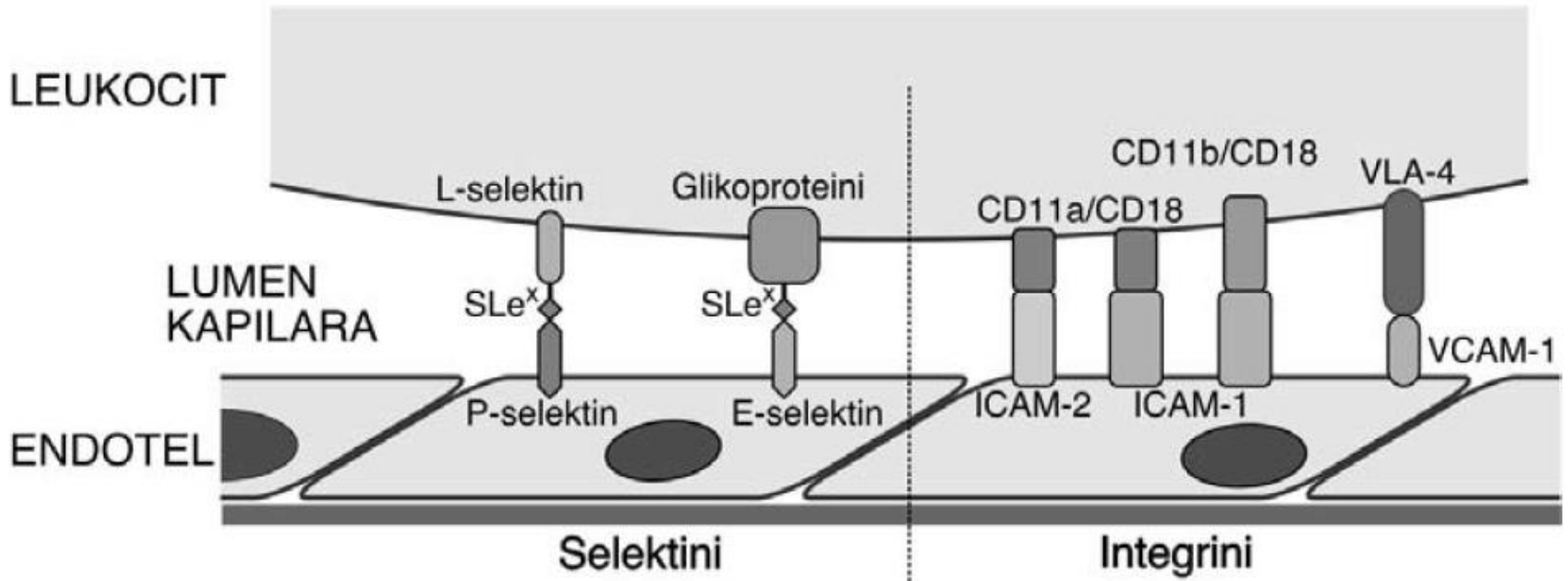
Povećana propustljivost krvnih sudova

- Kasnu fazu vazodilatacije i vaskularnu propustljivost izazivaju:
 - serotonin, bradikinin, PAF,
 - prostaglandini, leukotrijeni,
 - TNF, IL-1 i IFN- γ
- Povećavaju propustljivost krvnih sudova izazivajući promene u citoskeletu ćelija endotela povećavaju interendotelne prostore
- Njihovo dejstvo započinje par sati od momenta započinjanja inflamacionih promena i traje 24 časa

Marginacija i adhezija krvnih ćelija

- Pomicanje leukocita ka periferiji krvnog suda naziva se marginacija
- Leukociti koji su potisnuti ka endotelu prolazno se vezuju za njega i započinju da se kotrljaju po endotelnoj površini
- To ih usporava kako bi se konačno čvrsto priljubili za endotel i zaustavili





Transendotelna migracija i hemotaksa

- Izlazak leukocita iz krvnih sudova duž intercelularnih spojeva naziva se **transendotelna migracija** ili dijapedeza (lat. *diapedesis*)
- To je **aktivan proces** koji nastaje pod direktnim dejstvom faktora hemotakse i adhezivnih molekula

Razaranje endotelnih veza

- Proces transendotelne migracije se u većini tkiva odigrava na nivou **venula**, dok je u plućima smešten u kapilare
- Leukocitna adhezija započinje **razaranje čvrstih endotelnih veza i dela bazalne membrane**, kao i okolnog tkivnog matriksa pomoću ***serin proteaza*** koje potiču iz granula leukocita, kao što su
 - katepsin G,
 - elastaza i
 - kolagenaza
- Značajnu ulogu u ameboidnom kretanju imaju kontraktilni proteini leukocita i endotela terminalnog krvotoka - aktin, miozin i tropomiozin

Hemotaksa

- **Hemotaksa** je usmereno kretanje leukocita prema povećanoj koncentraciji hemotaksičnih supstanci
- Hemotaksična jedinjenja mogu biti i egzogena i endogena
- Najčešći egzogeni agensi su bakterijski proizvodi:
 - peptidi sa N-terminalnim formil-metionil-leucil-fenilalanil krajem (FMLP)
 - lipopolisaharidi Gram negativnih bakterija (LPS)

Hemotaksa

- Od endogenih jedinjenja u hemotaksi značajan je:
 - Mali peptid iz sistema komplementa (C5a)
 - Leukotrien B4
 - Kalikrein
 - PAF
- Hemotaksična svojstva ima i grupa citokina male molekulske mase - tzv. **hemokini** u koje spadaju IL-8, MIP-1, MIP-2, MCP, RANTES, limfotaktin

Ćelije u zapaljenjskom eksudatu

- Neutrofili, eozinofili, bazofili, monociti, limfociti, plazma ćelije i trombociti
- Tokom akutne inflamacije, neutrofili napuštaju krvne sudove posle 6 do 12 sati, a zatim prelaze u tkiva gde ih zamenjuju monociti
- Neutrofili su kratkoživeće ćelije i 24-48 časova po napuštanju krvnog suda umiru, dok monociti žive duže

Fagocitoza

- Fagocitoza je složen odbrambeni mehanizam sastavljen iz tri različite, ali međusobno povezane faze:
 - 1. Prepoznavanje i vezivanje** leukocita za čestice koje će biti razložene
 - 2. Uvlačenje čestica** uz obrazovanje fagocitne vakuole
 - 3. Ubijanje i svarivanje** unetih partikula

Opsonizacija

- Prepoznavanje bakterija i drugih stranih materija jedan je od glavnih zadataka makrofaga i neutrofila, koji prethodi fagocitozi
- Sam čin prepoznavanja uglavnom obavljaju jedinjenja koja se zovu **opsonini** (gr. *opsonen* – pripremiti hranu)
- Opsonini su, u suštini, **markeri** koji označavaju česticu koja će biti fagocitovana
- Mogu biti **specifični**, kao što su IgG, ređe IgM ili **nespecifični**, C3b, iC3b i C4b komponenta komplementa

Fagocitoza

- Vezivanjem opsonizovane čestice za specifične receptore na leukocitima otpočinje proces **uvlačenja u ćeliju**
- Deo membrane fagocita za koju se vezuje opsonizovana partikula počinje da se uvlači u citoplazmu, a produžetak citoplazme lebdi oko opsonizovane čestice i zatvara je postepeno u vakuolu - **fagozom**
- U daljem toku fagocitoze se membrana ove vakuole spaja sa membranom lizozoma što dovodi do pražnjenja sadržaja lizozoma i obrazovanja **fagolizozoma**

Razgradnja partikula ili MO

- **Enzimi lizozoma** razaraju pojedine strukture mikroorganizama
- Glavni prouzrokovatori smrti MO su **slobodni kiseonikovi radikali** ili pak **lizozim**

Oštećenje sopstvenog tkiva

- Neutrofili i monociti, kao glavne proinflamatorne ćelije, u toku fagocitoze, mogu da izluče sadržaj granula u okolno tkivo
- Tada se lizosomalni enzimi oslobađaju u međućelijsku sredinu u procesu koji se označava kao **osujećena (frustrirana) fagocitoza**
- **Nekontrolisano oslobađanje velike količine enzima** uz istovremeno generisanje i drugih proinflamacionih medijatora iz aktiviranih leukocita može **jako da ošteti okolne ćelije** i razori ekstraćelijsko okruženje

Ishod akutne inflamacije!

1. Kompletna regeneracija (restitutio ad integrum)
2. Fibroza (nastaje ožiljak)
3. Obrazovanje apscesa (bakterijske infekcije)
4. Prelazak u hronično zapaljenje