

Zespół zmian wstecznych, zaburzeń w krążeniu i zmian postępowych, stanowiących miejscową odpowiedź żywej tkanki na działanie zewnątrz lub wewnątrzpochodnych czynników szkodliwych, mający na celu lokalizację i eliminację patogenu z następowym wygojeniem i wyzdrowieniem.

ETIOLOGIA (czynniki)

zewnątrzpochodne

- biologiczne** (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty, owady)
- fizyczne** (uraz, zmiany temperatury, promieniowanie, ciała obce)
- chemiczne** (kwasy, zasady, toksyny)

wewnątrzpochodne

1. **immunologiczne** (kompleksy Ag-Ab, odporność komórkowa)
2. **martwe komórki** (urazy, zawały)
3. **enzymy** (np. OZT)
4. **kk nowotworowe**
5. **inne** (kwaśny sok żołądkowy przy perforacji owrzodzeń żołądka, kryształy kw. moczowego w dnie moczanowej, żółć w jamie otrzewnej np. w kamicy)

OBJAWY

ogólne

- osłabienie
- gorączka
- przyspieszenie tętna
- przyspieszenie oddechów

miejscowe

- (zależą od mediatorów)
- rubor
 - calor
 - dolor
 - tumor
 - functio laesa

w bad. laborat.

- wzrost OB.
- białka ostrej fazy
- leukocytoza (neutrofile-bak limfocyty-wir)

zap. zależy od

odporności ustroju

siły i rodzaju bodźca

umiejscowienia (CSN, kości)

ZAPALENIE

ostre

przewlekłe

Bezpośrednia i wczesna odpowiedź ustroju na czynniki uszkodzające z możliwością pełnego wyzdrowienia

Brak wszystkich klasycznych objawów (obrzęk, ból, upośledzenie funkcji zwykle są). Może być zejściem zap. ostrego lub od początku przebiegać jako przewlekłe (tygodnie, miesiące).

miejscowo

- zaczzerwienienie** (rozszerzenie naczyń)
- ocieplenie** (wzrost przepływu krwi)
- obrzęk** (wzrost przepuszczalności naczyń i osmotycz. śród zewk.)
- ból** (ucisk i drażnienie zakończeń nerwowych)
- upośl. funkcji** (uszkodzenie narządu)

przyczyny

- długa ekspozycja na czynniki toksyczne
- powtarzające się i przewlekłe zakażenia (gruźlica, pylica)
- choroby autoimmunologiczne

martwice (martwiczo-krwot. zap. trzustki)

typy patomorfologiczne

- surowicze** (często przemija bez pozostawienia zmian)
- włóknikowe** (powstają zrosty)
- wysiękowe ropne** (ropniak, ropień, ropowica)
- krwotoczne rzekomobloniaste** (klindamycynowe zap. jelit - przewaga Clostridium difficile nad zniszczoną przez antybiotyki florą jelit)

cechy

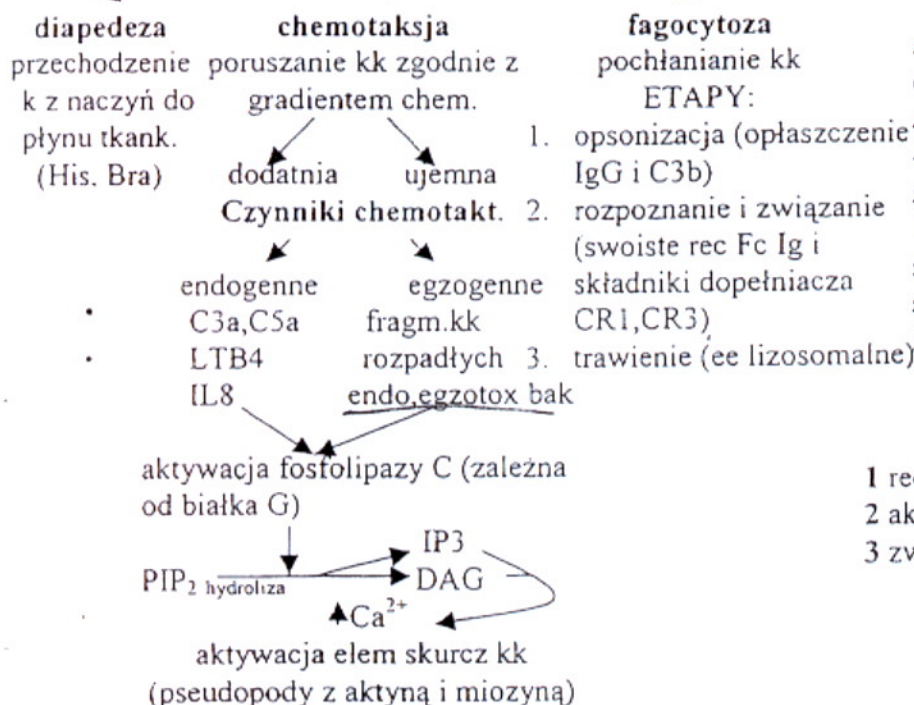
- naciek kk jednojądrzastych (**makrofagi**, limfocyty, plazmocyty)
- równoległa destrukcja i odbudowa tkanek

PRZEBIEG ZAPALENIA

1. zmiany naczyniowe (**wasodilatacja** po krótkotrwałym skurczu) - His
2. uszkodzenie ścian naczyń (spadek przepływu-marginacja **neutrofilów**)
3. wzrost przepuszczalności naczyń (żyłki - utrata białek) w wyniku skurczu kk endothelium i poszerz przestrze międzykomórkowych (His, Bra, LT)
4. Reorganizacja cytoszkieletu komórek (**retrakcja endothelium**-przerwanie ciągłości)-IL-1, TNF, IFN gamma
5. wolne rodniki tlenowe i proteazy - uszkodzenie śródbłonna
6. naciek naczyniowy w nowych naczyniach (**angiogeneza** . ewentualnie **włóknienie**)

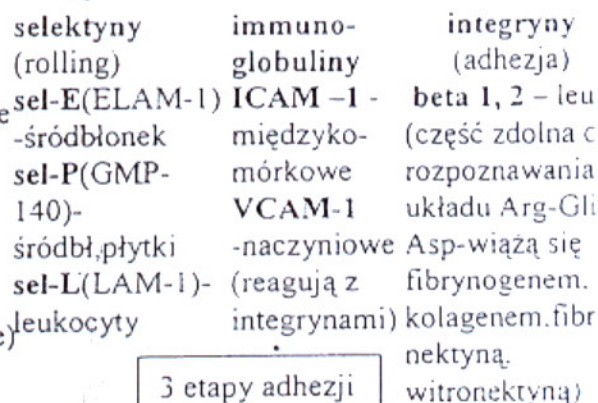
ZAPALENIA 2

Zjawiska związane z zachowaniem kk w obszarze zapalenia

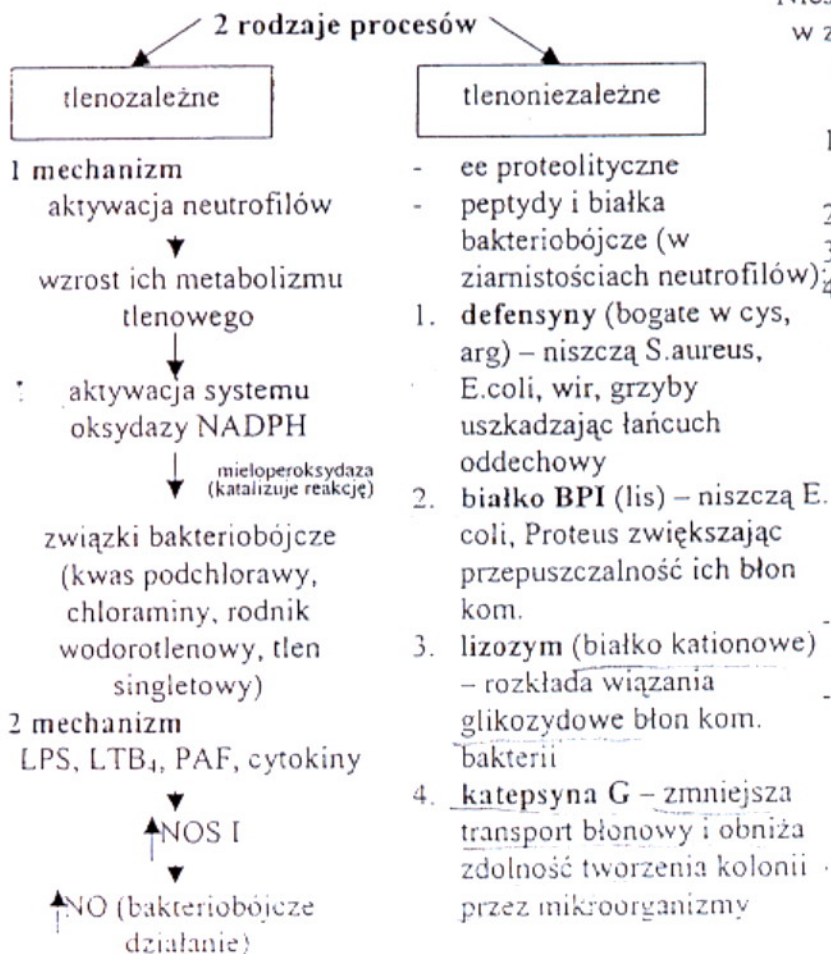


Zjawiska komórkowe

Receptory adhezyjne



Niszczenie mikroorganizmów w zapaleniu



SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) zespół systemowej odpowiedzi zapalnej

Niespecyficzny stan: zapalny ustroju, mogący wystąpić w związku z zakażeniem lub bez (zapalenie trzustki, zator tt płucnych, zawał mięśnia sercowego).

4 KRYTERIA (2 muszą być spełnione):

- nieprawidłowa **temperatura** (>38 lub <36 (gorsze rokowanie))
- Akcja serca** >90/min
- Oddechy** >20/min
- Leukocytoza** (>12000/ml) lub leukopenia (<4000/ml - gorsze rokowanie)

POSOCZNICA

część SIRS ze znaną przyczyną wywołującą (niewydolność narządowa (nerek, wątroby) w wyniku spadku perfuzji tkanek)

WSTRZĄS SEPTYCZNY (końcowe stadium)

spadek ciśnienia skurczowego <90 mmHg (lub o 40 od wyjściowego)
bakteriemia u 28% chorych (pierwotna (nie stwierdzono ogniska przy dodatnich posiewach) z:

- dróg oddechowych
- układu moczowo-płciowego
- przewodu pokarmowego
- w wyniku urazu tkanek

Neutrofile

główne komórki wczesnej fazy!

TNF-alpha, IFN-gamma, GM-CSF

preaktywacja neutrofilów

aktywacja neutrofilów (ich odpowiedź na pobudzenie) / apoptoza (przy braku odpowiedzi)
 mechanizm zabezpieczający przed przypadkową aktywacją

integriny na powierzchni, uwalnianie:
 -cytokin
 - ee proteolitycznych (kolagenaza, elastaza, proteaza)

Funkcje:

A. fagocytoza szkodliwych czynników (bakterie, komórki, kompleksy Ag-Ab)

3 etapy:

1. rozpoznanie (po otoczeniu opsoninami (Fc fragment IgG, C3b))
 2. otoczenie (receptory komplementu CR1,2,3)
 3. uformowanie pęcherzyka fagocytarnego (pierwotne ziarnistości leukocyta zawierają:
 - mieloperoksydazy
 - kwaśne hydrolazy
 - kolagenazy
 - laktoferynę
 - fosfatazę alkaliczną
 - fosfolipazę A2
- B. proteoliza otaczających tkanek
 C. synteza NO

Eozynofile

główne kk. zapaleniotwórcze w:

1. alergiach
2. chorobach pasożytniczych

Funkcje: (synteza)

- histaminazy
- fosfolipazy D (rozkłada PAF)
- MBP (Eosinophil Major Basic Protein)-uszk. kk

Limfocyty

B

T

- produkcja Ig

- odpowiedź typu komórkowego

Mastocyty

(prekursory – szpik; postacię dojrzałe-tkanki wzdłuż naczyń i nerwów, skóra, jelita, ukł. oddechowy) – migracja pod wpływem cytokiny MCGF (czynnik wzrostu mastocytów) – rec c-kit

Uwalniają:

- mediatory (His, PAF, LTC₄, D₄, E, PGD₂, ECF-A (czynnik chemotak, dla eozynofiliów), IL-4,5,6,8,13, GM-CSF)
- adenozyne
- enzymy (tryptaza, chymaza)

Funkcje:

- często pierwsze w zapaleniu – reakcja nadwrażliwości typu natychmiastowego (C3a, C5a pobudzają je za pośrednictwem rec klasy IgE)
- akumulacja i aktywacja leukocytów

Plazmocyty

- produkcja Ig

Trombocyty

produkcja mediatorów zapalnych:

- his
- ser
- adenozyne
- tromboksan A₂

Makrofagi i Monocyty

(osiadłe) (krążą we krwi)

(kk. zapalenia przewlekłego) – aktywowane pod wpływem LPS, IFN-gamma

Makrofagi w:

- ww chł., szpiku, śledzionie
- kk Langerhansa (skóra)
- kk Browicza-Kupffera (wątroba)
- makrofagi płucne
- kk mikrogleju (CSN)
- osteoklasty

Funkcje:

- fagocytoza (nieswoista)
- zdolność do poruszania się
- APC (prezentacja Ag limfocytom Th)

Uwalniają:

- cytokiny (IL-1,8, TNF-alpha)
- chemokiny
- czynniki wzrostu
- ee i ich inhibitory
- składniki dopełniacza
- fibronektynę
- eikozanoidy

osoczowe

(prekursory muszą ulec aktywacji przez proteolityczne)

układ dopełniacza

Kaskada kolejno aktywujących się proteaz (18 białek krążących, 10 receptorowych, wytwarzanych w:

- wątrobie
- monocytach
- makrofagach płuc, śledziony, otrzewnej, szpiku
- fibroblastach skóry, płuc
- nabłonku jelitowym, pęcherza moczowego)

MAC.- Membrane Attack Complex (atakujący kompleks błonowy). rodzaj czynnościowego kanału w błonie komórkowej

obrzęk komórki i jej liza

Funkcje dopełniacza

- aktywacja fagocytów
- degranulacja mastocytów, bazofilów
- opsonizacja i niszczenie bakterii
- cytotoksyczna liza kk

Drogi

klasyczna (Ag-Ab)

- C1 wiąże się z IgM, IgG
- odszczepienie C3
- na poziomie C5 – wspólna droga

alternatywna (endotox, agregaty IgA, kompleksy polisacharydowe)

związana z układem propeptydyny (prop.P i czynniki B,D)

trawienie C3

C3a

anafilatoksyna-uwalnia His
- skurcz mm gładkich
- wzrost przepuszcz. nacz

C3b

działa jak opsonina (ułatwia fagocytozę)

C5

C5a

(anafilatoksyna)
- silny chemotaktyk (dla neut, monoc, eoz, bazo)

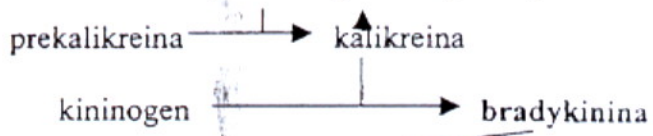
C5b-C6-9

kompleks odnowy działający za zabijanie i liza
- działa chemotaktycznie

układ kininowy

reguluje przepływ krwi w nerkach, sterzu, śliniankach

aktywator osoczowy tego układu – aktywowany czynnik Hagemana (XII A)



wzrost cytokin (PGI₂), chemokin, NO, LTB₄

- rozkurcz mm. gładkich naczyń
- skurcz mm oskrzeli
- wydłużenie proc. zapalnego (bo zwiększone uwalnianie chemokin)
- aktywacja neutr, makr, limf T

agonista aktywowanych rec.

Wzrost poziomu kinin w:

- wstrząsie (anafil, tox)
- astmie oskrzelowej
- gościec stawowym
- zapaleniu trzustki

ból przewlekły

układ krzepnięcia i fibrynolizy

wzrost poziomu t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu) cz XII A-też istotna rola



FDP (fragmenty rozpadu fibrynogenu)

- chemotaksja
- rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń

wzrost kalikreiny aktywacja neutrofilow

MEDIATORY ZAPALENIA 2

komórkowe

W postaci śródkomórkowych ziarnistości, które muszą zostać uwolnione (histamina) lub zsyntetyzowane (PG). Źródłem mediatorów komórkowych są płytki, neutrofile, monocyty/makrofagi i komórki tłuszczne.

aminy biogenne

- rozszerzenie arterioli (wazodilacja)
- wzrost przepuszczalności żyłek

histamina (receptor H1, H2)
 H1: mikrokrążenie, wzrost PGI₂, NO
 H2: -limf B, T, -mastocyty

FUNKCJE His:

- ▼ Ach z n X (H₂,3)
- ▼ subst P
- ▼ His
- ▲ PGE₂ i NO

W astmie:

- 1,2-przekrwienie
- 1 - obrzęk
- 2 - nadprodukcja śluzu
- 1 - (wł. aferentne n X i zuciowe C) efekty neuronalne - wyciek z nosa, świąd, ichanie)

↑ eozynofilów
 ↑ PGF_{2α}, TXA₂, LT ekspresji ICAM-1 uwalniania fibronektyny

serotonina

Produkowana w:

- CSN
- bł. śluz. (jelit)
- płytkach
- mastocytach

rec

5HT₁₋₄

FUNKCJE 5HT:

- skurcz oskrzeli
- naczynioskurczowe (neutralizowane fizjologicznie przez NO)
- podrażnienie rec 5HT₃ w aferentnych wł. n X (wymioty, bóle, biegunka)

pochodne kwasu arachidonowego

fosfolipaza A₂ → kw. arachidonowego

COX (cyklooksygenaza)
 (1-konstrytuwna (dział. cytoprotekcyjnie)
 2-fakultatywna (wytwarzana w zapaleniach))

- PGD₂, E₂, F₂
- TXA₂
- PGI₂

FUNKCJE:

- PGD₂, E₂
 - wzrost przep i rozszerz naczyń
 - gorączka i ból
- LTB₄
 - chemotaksja neutrofilów
- LTC₄, D₄, E₄
 - skurcz mm oskrzeli i naczyń
 - wzrost przepuszc nac
 - wzrost ruchliwości i adhezji neutrofilów
- LX
 - skurcz mm oskrzeli
 - rozszerzenie tętniczek
 - chemotaksja neutrofilów

LO (lipooksygenaza)
 - LTB₄, C₄, D₄, E₄
 - LXA₄, B₄ (lipoksyny)

PAF (Platelet Activating Factor)

anafilatoksyna (hamowana przez NSAIDS)

Produkowana przez:

- neutr, baz, eoz
- makrofagi
- mastocyty
- płytki

FUNKCJE:

- mobilizacja, agregacja i uwalnianie ziarnistości z płytek
- pobudzenie lipooksygenazy ↑
- skurcz oskrzeli i naczyń
- w małych dawkach silnie zwiększa przepuszczalność naczyń
- aktywuje neutrofile
- uwalnianie wolnych rodników tlenowych
- stymuluje makrofagi do produkcji TNF-α

NO – tlenek azotu

Produkowany przez:

- endothelium
- makrofagi
- neurony mózgu

NOS (syntaza NO = 2 typy przynajmniej)

konstrytuwna (aktywowana przez Ca²⁺ przy udziale kalmoduliny)

makrofagów - fakultatywna (aktywowana przez cytokiny - bez udziału Ca²⁺)

FUNKCJE (jak RF):

- cytotoksyczne dla drobnoustrojów i kł neo
- rozkurcz naczyń
- spadek agregacji i adhezji płytek

MEDIATORY ZAPALENIA 3

komórkowe

cytokiny (monokiny regulacyjne)

wytwarzane w monocytach, makrofagach

prozapalne

IL1, TNF, GM-CSF

przeciwwzapalne

IL4,6,10, TGF beta

IL-1

TNF alpha (kachektyna)

IL-8

odpowiedź ostrej fazy

-gorączka
-sen
-aktyw neutr
-pobudzenie układu ACTH-kortykosteroidy

FUNKCJE

(kliniczne)TNF:

-gorączka
-brak apetytu
-spadek kurcz serca
-zakrzepy
-spadek motoryki pp
-niewydolność nerek
-zaburzenia funkcji tarczycy

Laboratorium:

-ujemny bilans azotowy

Efekty krążeniowe TNF w ostrym sepsie septycznym:

- obniżone RR
- spadek oporu obwodowego
- przyspieszenie AS
- obniżenie pH

Mechanizm działania:

-uruchamia (rec p55,p75)kaskadę kw. arachidonowego
-zwiększa poziom rodników hydroksylowych

wzrost poziomu wapnia wewnątrzkomórkowego

uszkodzenie łańcucha oddechowego i bł. komórkowej

RFT – wolne rodniki tlenowe

FUNKCJE:

-peroksydacja lipidów bk-utrata integralności
-inaktywacja antyproteaz (alpha antytrypsyna) – uszk.kk, erytrocytów

Mechanizmy ochrony:

1. dysmutazy ponadtlenkowe
2. katalazy
3. peroksydaza glutationu (GSSG)
4. inne (ceruloplazmina, Hb, Mb, transferyna, laktoferyna)

Antyoksydanty

hydrofilowe

-glutation
-askorbinian
-cysteina, kw.moczowy, kreatynina

hydrofobowe

-alpha-tokoferol
-beta-karoten

białka ostrej fazy

ich poziom w surowicy zmienia się w odpowiedzi na bodziec zapalny

pozytywne (rośnie) pod wpływem IL-6

do 1000x

1.CRP – główne BOF
-łączy się z fosfocholiną w bk bak lub uszkadza kk organizmu
-łączy się z chromatyną
-aktywuje klasyczną drogę C'
-pobudza fagocytozę neutr i makr(produkty degradacji CRP)
2.SAA – składnik surowiczy amyloidu

negatywne (maleje poziom)

-albuminy
-transferyna

o ok.50%
1.C3,C4
2.ceruloplazmina
kilkukrotnie
1.antycholesterolowa
2.kwasna glikoproteina
3.inhibitor proteaz
4.haptoglobina
5.fibrinogen

neuropeptydy

peptydy produkowane przez kk nerw i uwalniane z zakończeń nerwowych

chemokiny

Funkcja chemotaktyczna

alpha

-neutrofile
-limfocyty

beta

-monocyty
-eozynofile
-bazofile
-limfocyty

SP (substancja P – prozapalna)

- pobudzenie limf T
- aktywacja prod cytokin w makr
- stymul monocyty do prod IL1,6,TNF alpha

VIP (odwrotne do SP działanie)

- obniża aktywność NK
- zmniejsza produkcję IgM,G
- zmniejsza uwalnianie His z mastocytów

SS (somatostatyna)

- obniża poziom leukocytów
- zmniejsza uwalnianie His

endorfiny, enkefalin

- aktywują limf T
- pobudzają syntezę Ig
- aktywują NK