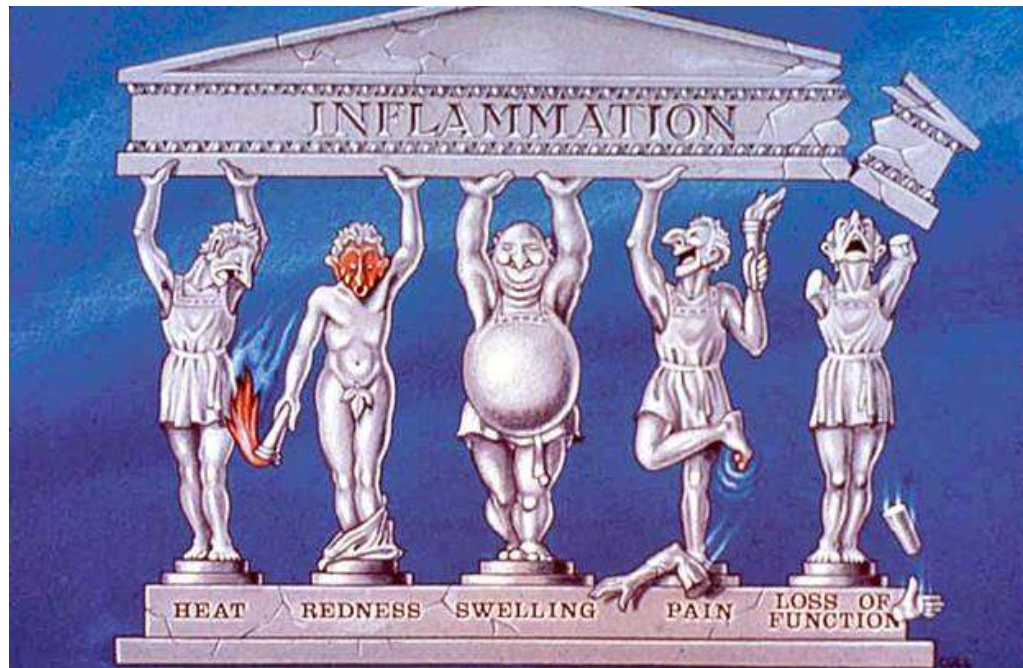


БИОЛОШКИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ

ЗАПАЉЕНСКА РЕАКЦИЈА



Проф. др Зорица Јовановић
Катедра за Патолошку
физиологију

Садржај предавања

- Инфекција (дефиниција)
- Подела инфекција
- Механизми инфекција (бактеријских, вирусних, гљивичних)
- Ток и исход инфекције
- Реакција домаћина на инфекцију
- Синдром системског инфламаторног одговора
- Дефиниција сепсе и са сепсом повезаних синдрома
- Дефиниција запаљења
- Етиологија и патогенеза акутне запаљенске реакције
- Медијатори запаљенске реакције
- Улога ћелија у акутном запаљењу
- Исход акутног запаљења
- Хронично запаљење

Инфекција

Дефиниција:

Инфекција (*lat. infectio - отровати*) представља присуство и размножавање инфективних узročника у организму човека.

Инфекција је биолошки процес, при коме у организам продиру разни биолошки агенси, у њему се размножавају и својом животношћу оштећују ћелије организма.

Инфекција

Клиничка симптоматологија је резултат:

- продирања микроорганизама
- производње токсина
- реакције организма домаћина на инфекцију

Инфекција

Извори микроорганизма:

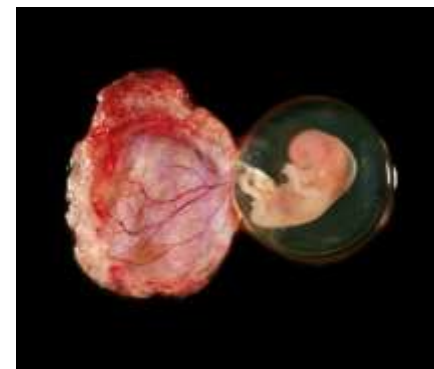
- Ендогени (условно патогени микроорганизми)
- Егзогени:

Човек (болесник, клицоноша)

Животиње (инфективне болести које се преносе са животиња на човека називају се **зоонозе** (нпр. куга од пацова, беснило од паса, мишји тифус од глодара итд).

Путеви преношења

- **Директним контактом** (нпр. преко контаминираних руку; сексуалним контактом: сифилис, гонореја)
- **Ваздухом** (бактеријска пнеумонија, туберкулоза, менингитис, грип, заушке, морбили)
- **Ингестијом** (храном и водом): тровање храном, колера, хепатитис А
- **Инокулацијом** (хепатитис В и С, тетанус, беснило)
- **Инсектима-векторима** (механички или биолошки)
- **Планцетарно** (сифилис, рубеола, токсоплазмоза, цитомегаловирус)
- **Јатрогене или лабораторијске инфекције**



Инфекција

- подела-

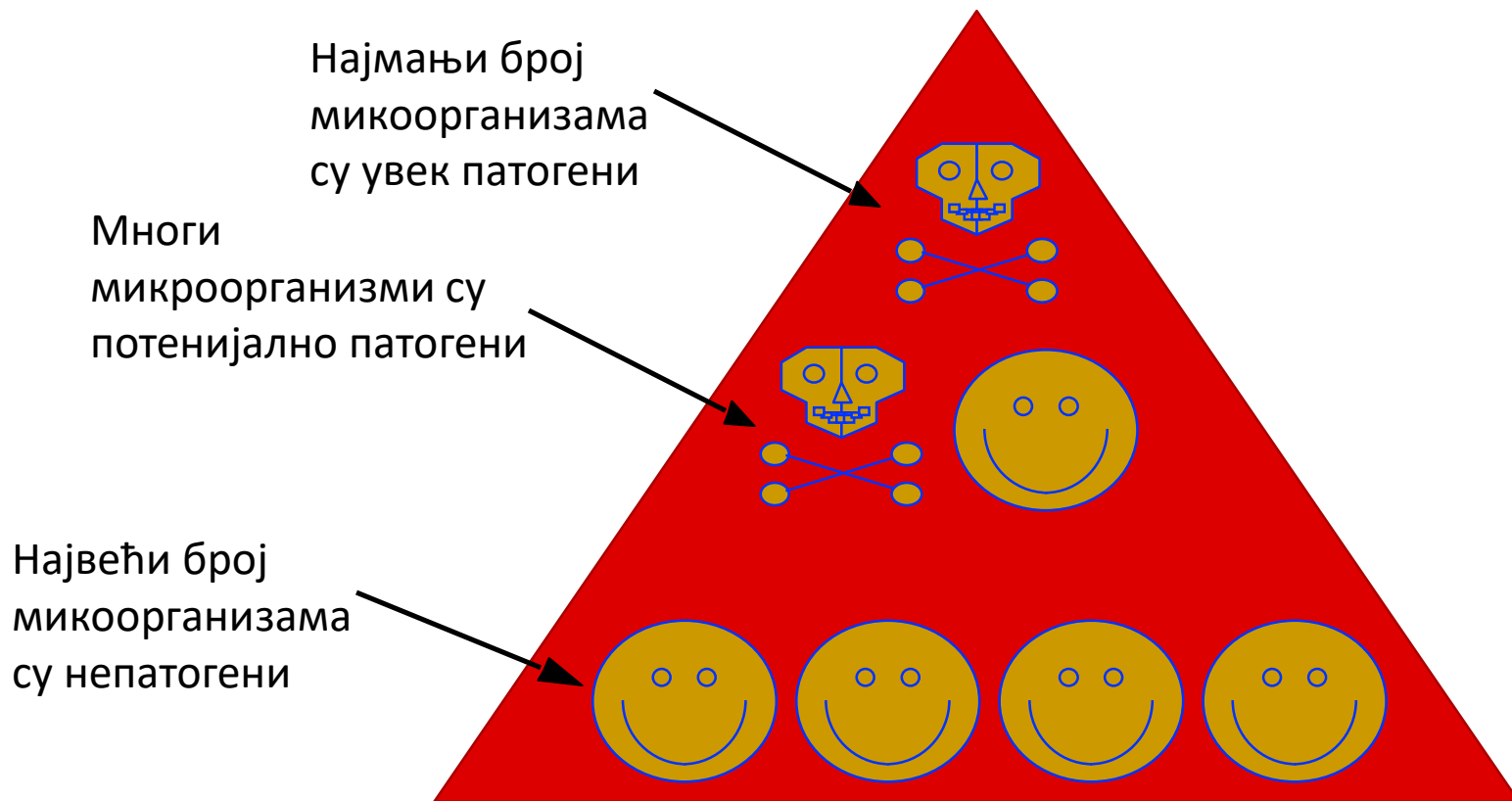
- **Према врсти узрочника:** бактеријске, вирусне, паразитарне, гљивичне
- **Према распрострањености:** локалне, фокалне и опште
- **Према клиничкој симптоматологији:** манифестне, инапарентне (субклиничке инфекције), латентне (нпр. херпес симплекс вирусне ифекције)
- **Према току:** акутне, субакутне, хроничне
- **Примарне и секундарне**

Подела инфективних узročника према грађи

- **бактерије**
- **вируси**
- **гљивице**
- **паразити**
- **приони** (мале инфективне честице, протеинске структуре, кодиране генима домаћина)

Подела инфективних узročника према патогености

- Непатогени
- Потенцијално патогени (опуртинистички)
- Патогени



Инфекције

- особине микроорганизама-

- **Инвазивност:** способност продирања у организам домаћина, ширења и размножавања у разним ткивима
- **Патогеност:** генетски условљена особина микроорганизама да доведу до патолошког поремећаја и узрокују појаву болести
- **Вирулентност:** степен патогености микроорганизма (квантитет). Промењива је
- **Токсичност:** способност производње егзотоксина (протеини) и ендотоксина (комплекси липополисахарида)

Фактори вируленције

Представљају продукте микроорганизама који повећавају њихову способност изазивања болести и у зависности од механизма дејства деле се на:

- **Факторе адхеренције** (помажу остваривање контакта инфективног узрочника са ћелијама домаћина)
- **Факторе инвазивности** (продукти инфективних узрочника који омогућују њихово ширење у организму домаћина: ензими, фактори који слабе одбрамбене способности организма)
- **Токсине** (супстанце бактеријског порекла које доводе до поремећаја функције ћелија домаћина)

Тежина инфекције

$$\text{Тежина инфекције} = \frac{\text{Број} \times \text{Вируленција микрорганизама}}{\text{Отпорност организма}}$$

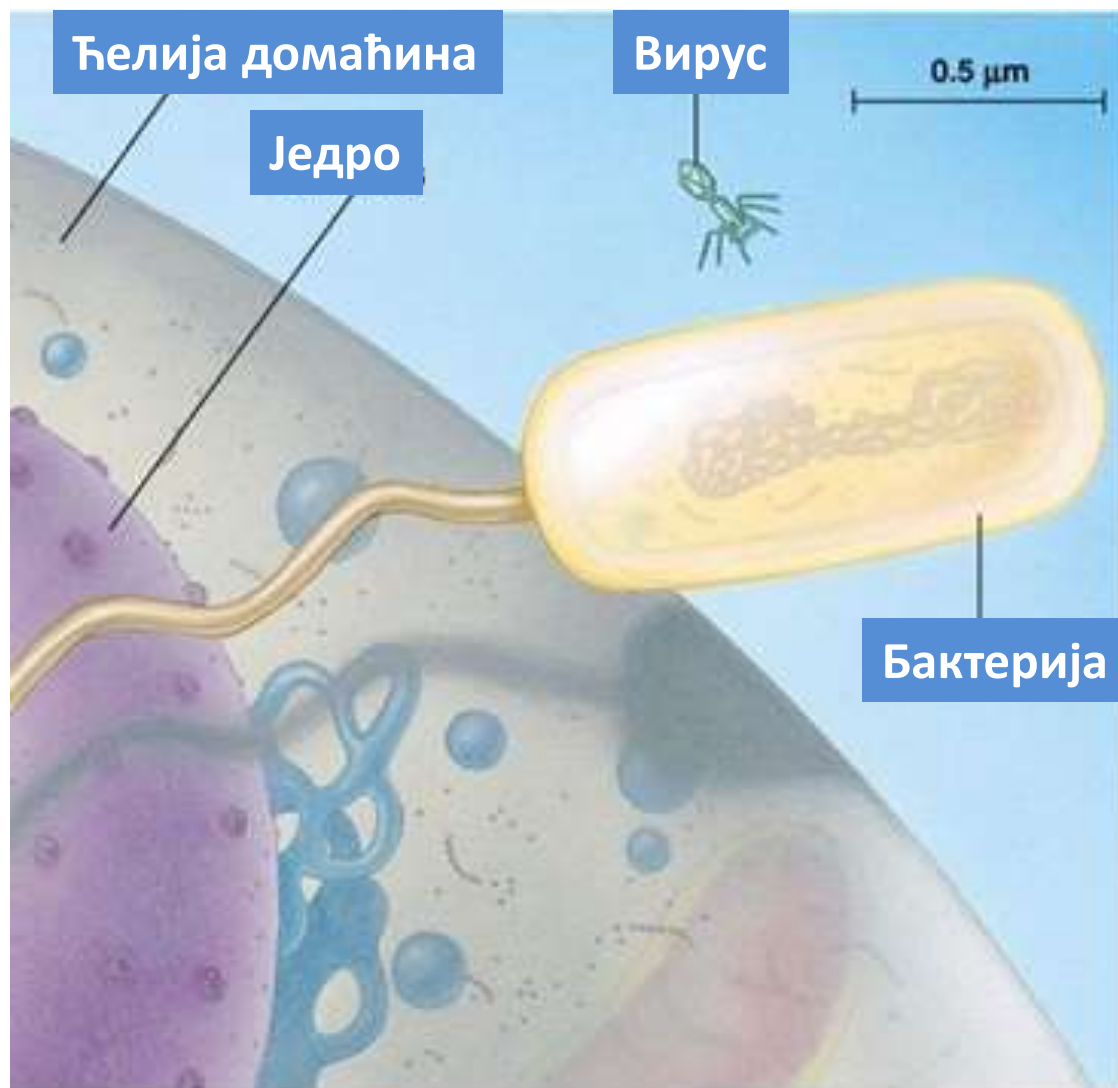
Инфективност:

Инфективна доза: број микроорганизама потребних да изазове инфекцију код 50% особа изложених инфекцији (ID50)

Леталност:

Летална доза: број микроорганизама потребних да убије 50% оболелих јединки (LD50)

Вирус и бактерија



Вирусне инфекције



Coronavirus



Rhinovirus



Parainfluenza



Adenovirus



Herpes



Hepatitis B



Mumps



Measles



Astrovirus



Rotavirus



Smallpox Virus



HPV



HIV



Rabies Virus



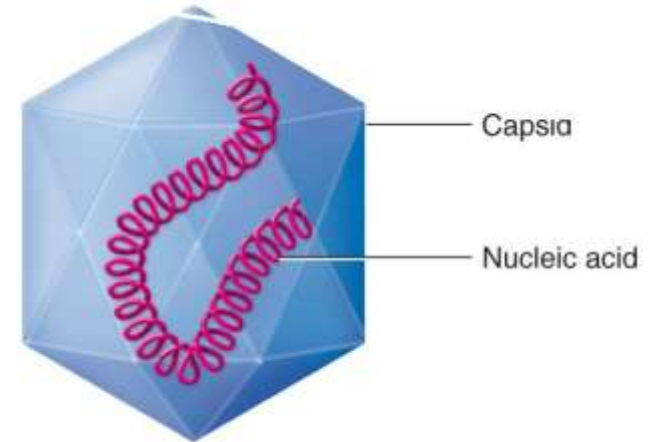
Norovirus

Механизми вирусних инфекција

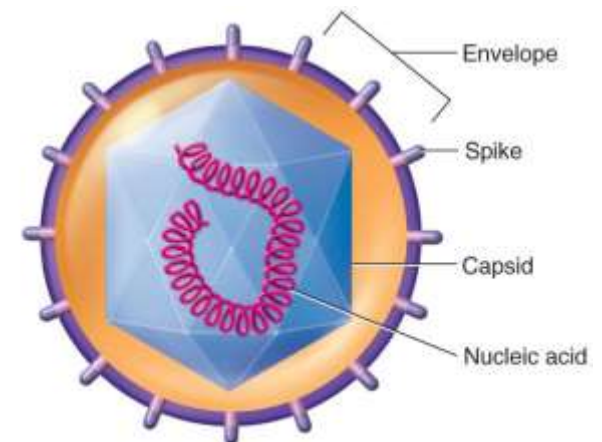
Вириси су обавезни интраћелијски паразити

Грађа вирусне честице:

- **Минимални вирус:** вирусни геном (DNK или RNK) и протеински омотач (капсид)
- **Вирус са омотачем:** вирусни геном, капсид и вирусни омотач
- Поседују специфичне површинске вирусне протеине (лиганде) који се вежу за мембранске рецепторе домаћина.
- Зрела, инфективна екстрацелуларна вирусна честица-**ВИРИОН**.



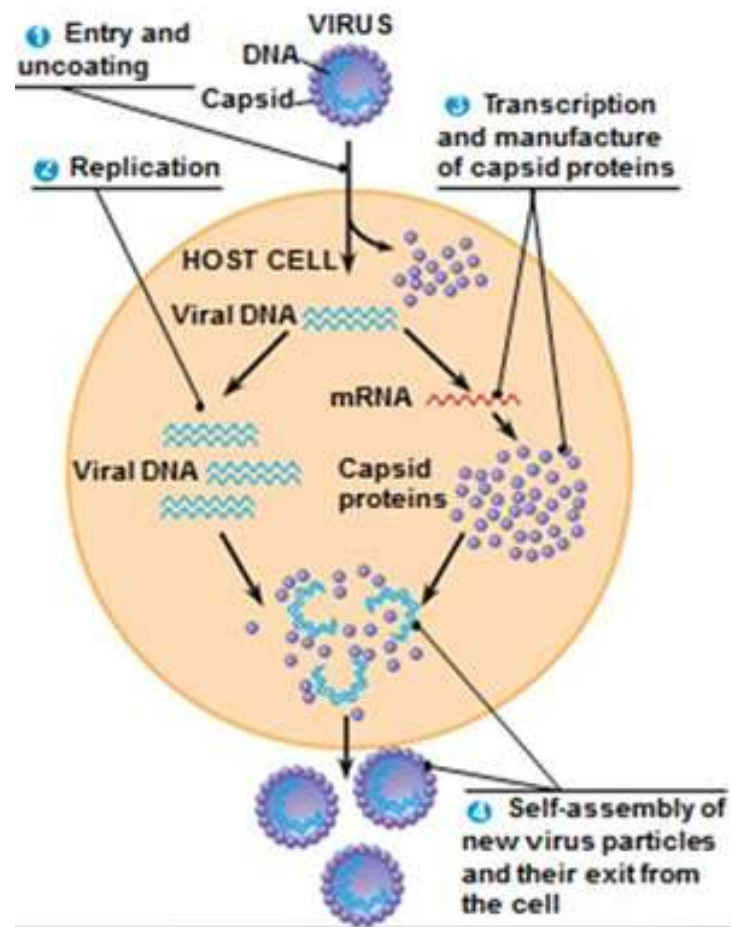
(a) Naked Nucleocapsid Virus



(b) Enveloped Virus

Репликативни циклус вируса

- Адсорпција: везивање за ћелију
- Пенетрација: улазак у ћелију
- Декапсидација: ослобађање НК
- Репликација ДНК
- Транскрипција иРНК
- Транслација протеина
- Морфогенеза вируса: склапање честица
- Излазак вируса из ћелије домаћина



Механизми вирусних инфекција

Последице умножавања вируса у ћелији домаћина:

- **Цитоидне (литичке) реакције:** директно оштећење ћелије
- **Дуготрајне (перзистентне) инфекције:** умерено благи (неcitoидни вируси)
- **Малигна трансформација ћелије:** туморски (онкогени) вируси

Пример: **Epstein Barr virus (EBV)** може се понашати као цитоидни, неcitoидни и трансформишући.

Облици вирусних инфекција

1. Акутне-продуктивне инфекције

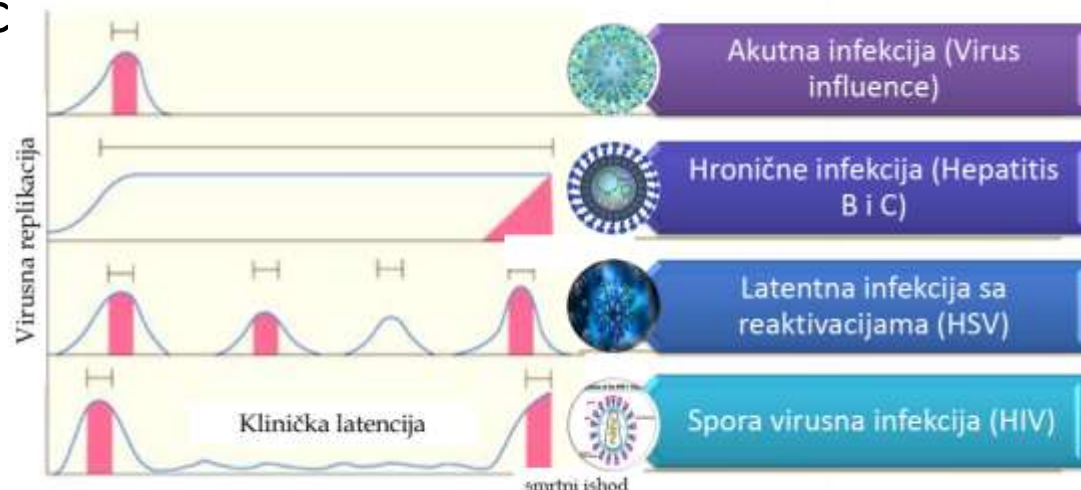
2. Перзистентне инфекције

Непродуктивне (латентне) инфекције (вирус „у мировању“-нема репликације вируса, али може да се реактивира и литички облик).

Пример: херпес вирусне инфекције

Продуктивне

- **Хроничне инфекције** (Хепатитис Б и Хепатитис Ц)
- **Споре или “slow” инфекције.** Број вируса се постепено повећава током дугог временског периода. Дуга инкубација, спор ток и летални исход. Примери: ХИВ/АИДС; прионске болести нпр. Creutzfeldt-Jakobova болес



Исход вирусне инфекције

Зависи од интеракције вируса и домаћина

- Вирус (вируленција): облик вируса, инфективна доза, генске особине и пут уласка
- Отпорност домаћина: генски фактори, старост, пол, исхрана, имунодефицијенција

Бактеријске инфекције

Фактори вируленције бактерија

- **Фактори адхеренције:** специфична реакција између површинских рецептора (на ћелијама домаћина) и адхезивних структура на површини бактерија (**адхезина**).
- **Фактори инвазивности:** **ензими** који омогућују продор патогеног узročника у околно ткиво (нпр. протеазе, хијалуронидазе, стрептокиназе, стафилокиназе, коагулазе ...)
- **Фактори којима избегавају механизме неспецифичне и специфичне одбране организма** (нпр. Капсула бактерија)
- **Токсини:**
 - **Егзотоксини** (производе их углавном Грам позитивне бактерије, ослобађају се секрецијом или приликом њихове лизе)
 - **Ендотоксини** (делови ћелијског зида Грам негативних бактерија, ослобађају се приликом распада ћелијског зида)

Гљивичне инфекције

Микозе су обољења изазвана гљивицама.

- Кандидијаза
- Аспергилоза
- Криптококоза

Candida albicans

Око 50% човечанства је носилац кандиде (зарази се у детињству, кандида присутна на кожи, слузокожи, ГИТ-у).

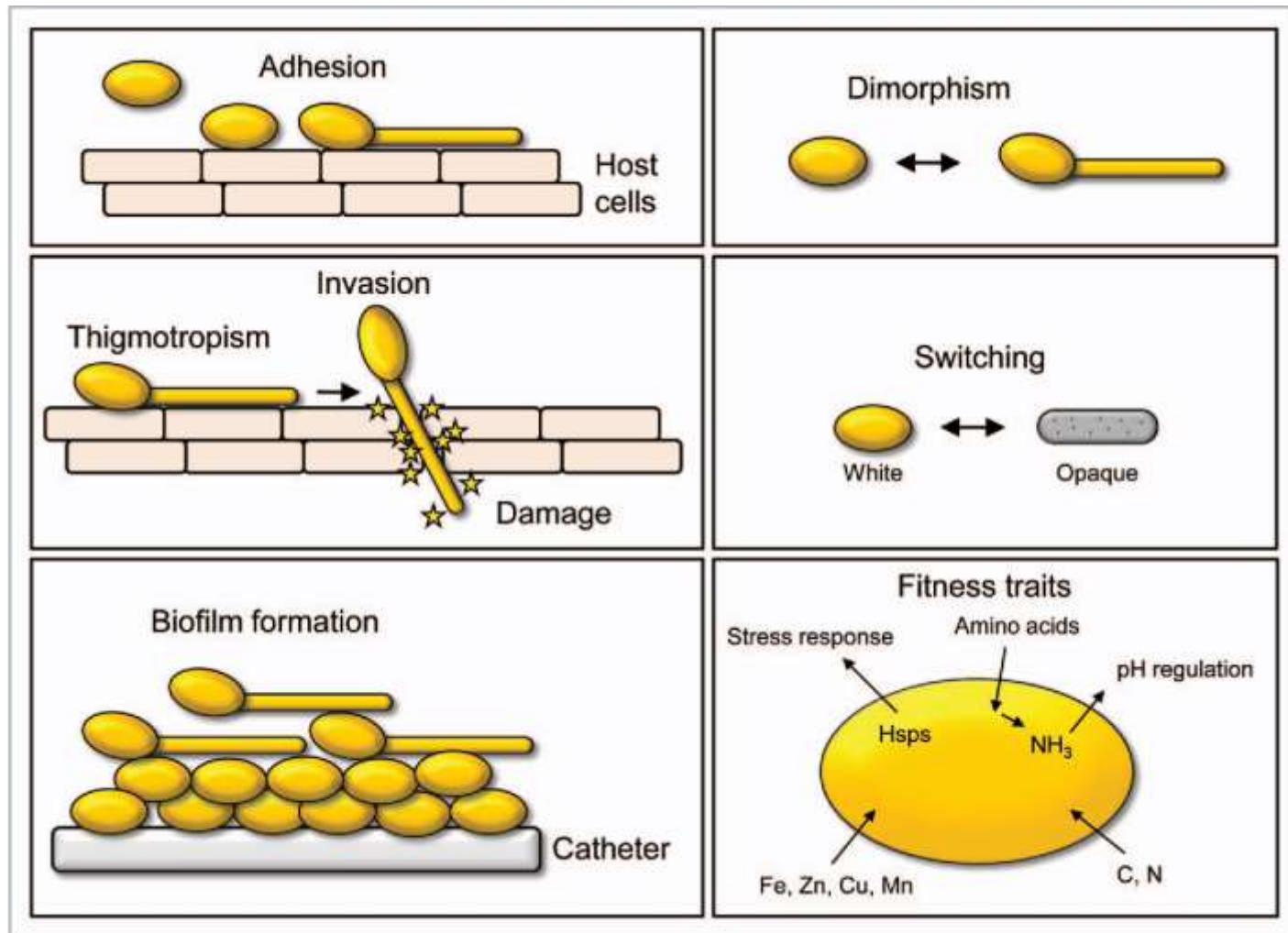
Кандида је **опортунистички** патоген (смањена отпорност организма, друга обољења, имунидефицијенција...).

Кандидијаза се осим на оралној слузокожи може појавити на кожи, ноктима и унутрашњим органима (обично се ради о системској инфекцији најчешће код АИДС-а).

Фактори вируленције *Candida albicans*:

- **адхезини**
- стварање **ензима** (протеазе, фосфолипазе, липазе)-олакшавају ширење гљивица
- стварање **биофилма**
- **диморфизам** (морфолошка променљивост гљивица)
- **фенотипска пластичност**
- **мале метаболичке потребе**

Фактори вируленције *Candida albicans*



Паразитарне инфекције - фактори инвазивности-

Једноћелијски паразити (протозое)

Прелазак у други облик, цисте, који је прилагођен за преживљавање у неповољним условима спољашње средине.

Фактори **адхезивности** (молекули којима се везују за површину ћелија):

- **лектини амеба** за слузницу црева,
- **протеини плазмодијума маларије** за хепатоците

Фактори којима избегавају фагоцитозу (нпр. плазмодијум маларије живи у еритроцитима)

Паразитарне инфекције - фактори инвазивности-

Вишећелијски паразити (метазое)

Фактори инвазивности: цревни паразити (хелминти) нпр. за продор у организам користе **протеолитичке ензиме**)

Евазиони механизми (избегавање имунског одговора домаћина)

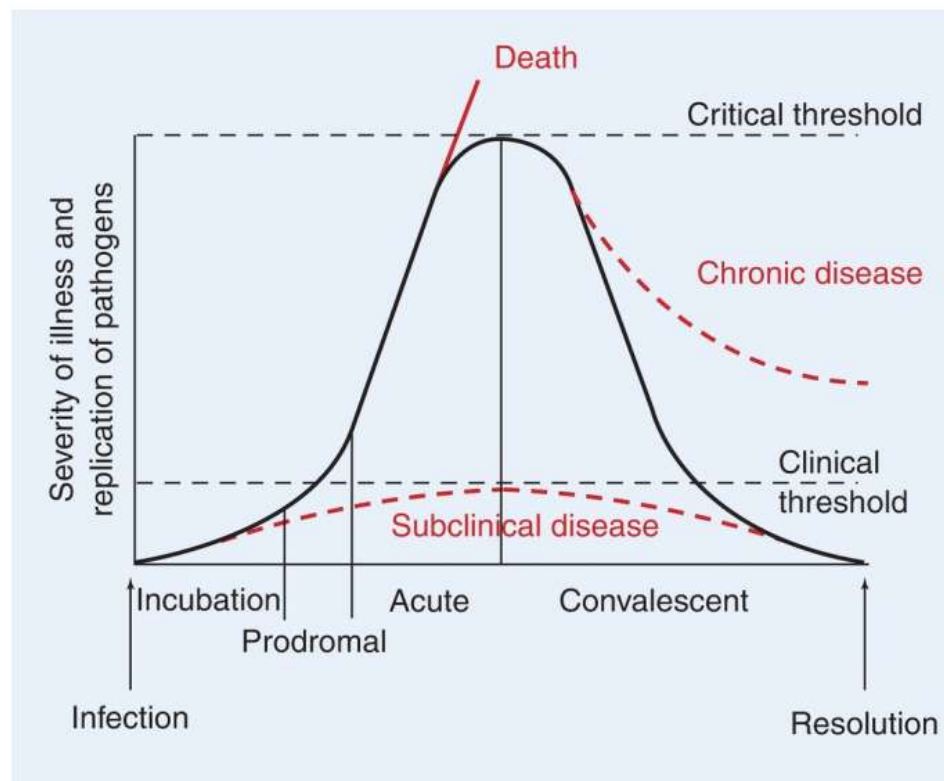
Секлузија: преживљавање и отпорност на дигестију у фагоцитним ћелијама

Евазија: способност паразита да променом антигенске грађе онемогући препознавање и елиминацију имунским механизмима

Имуносупресија: лучење молекула који доводе до поремећаја хуморалног имунитета, молекула цитотоксичних за Т лимфоците, молекула који спречавају производњу лимфокина.

Стадијуми инфекције

- Инкубациони (нпр. колера 24 сата, хепатитис Б 180 дана, ХИВ месеци, године)
- Продромални
- Манифестни
- Стадијум регресије болести
- Завршни



Исход инфекције

Чиниоци који одређују исход инфекције:

1. Инфективни агенс

2. Домаћин

- генетске особине
- старост
- ухрањеност
- друге пратеће болести

ИСХОД:

- Оздрављење
- Хронична болест
- Клицоноштво
- Сепса
- Смртни исход

Реакција домаћина на инфекцију

- Локалне реакције-запаљењска реакција
- Општи поремећаји
 - Грозница (ендогена хипертермија)
 - Промене протеина плазме
 - Промене у крвним елементима

ТЕРМОРЕГУЛАЦИЈА

Центар за терморегулацију се налази у предњем хипоталамусу

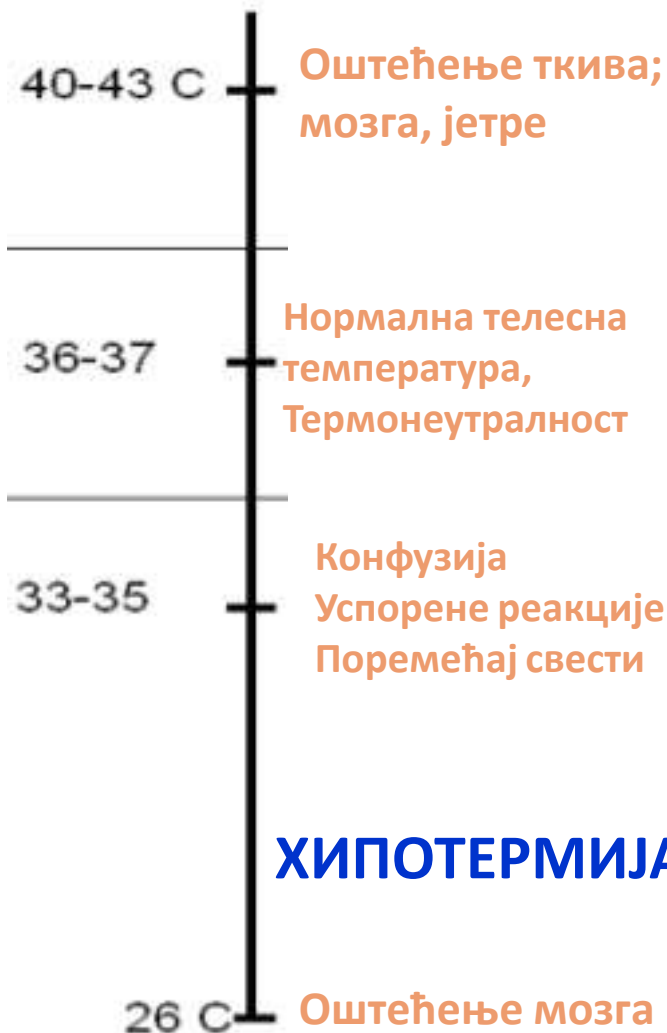
- Телесна температура има циркадијални ритам (36.1-37.4°C)
- Најнижа је у рано ујутро (у 6 h) а највиша поподне (између 14 и 16 h)
- Виша је код жена у другој половини менструалног циклуса

Новорођенчад испод 3 месеца теже регулишу телесну температуру

Мала деца могу развити веома високу телесну температуру

Телесна температура је нижа код старијих особа (нису склоне веома високим температурама)

ХИПЕРТЕРМИЈА

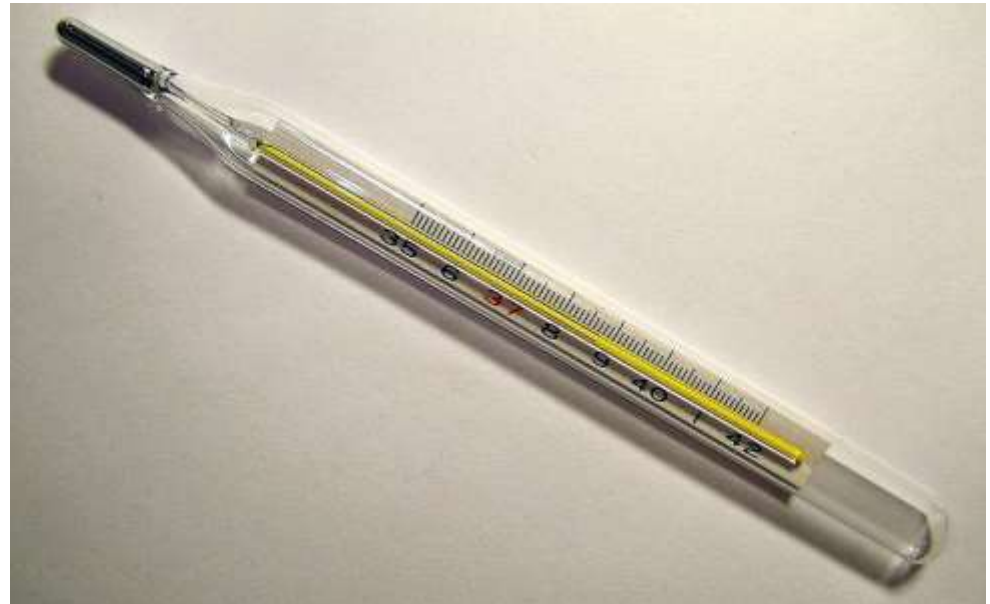


ХИПОТЕРМИЈА

Мерење телесне температуре

- распон нормалне температуре -

- **Аксиларно** (36.0 – 37.2°C)
- **Ректално** (36.5 – 37.8°C)
- **Орално** (36.5 – 37.5°C)



Грозница (ендогена хипертермија)

Субфебрилна 37.1– 38°C

Фебрилна 38.1– 39.0°C

Високофебрилна >39.0°C

Реакција домаћина на инфекцију

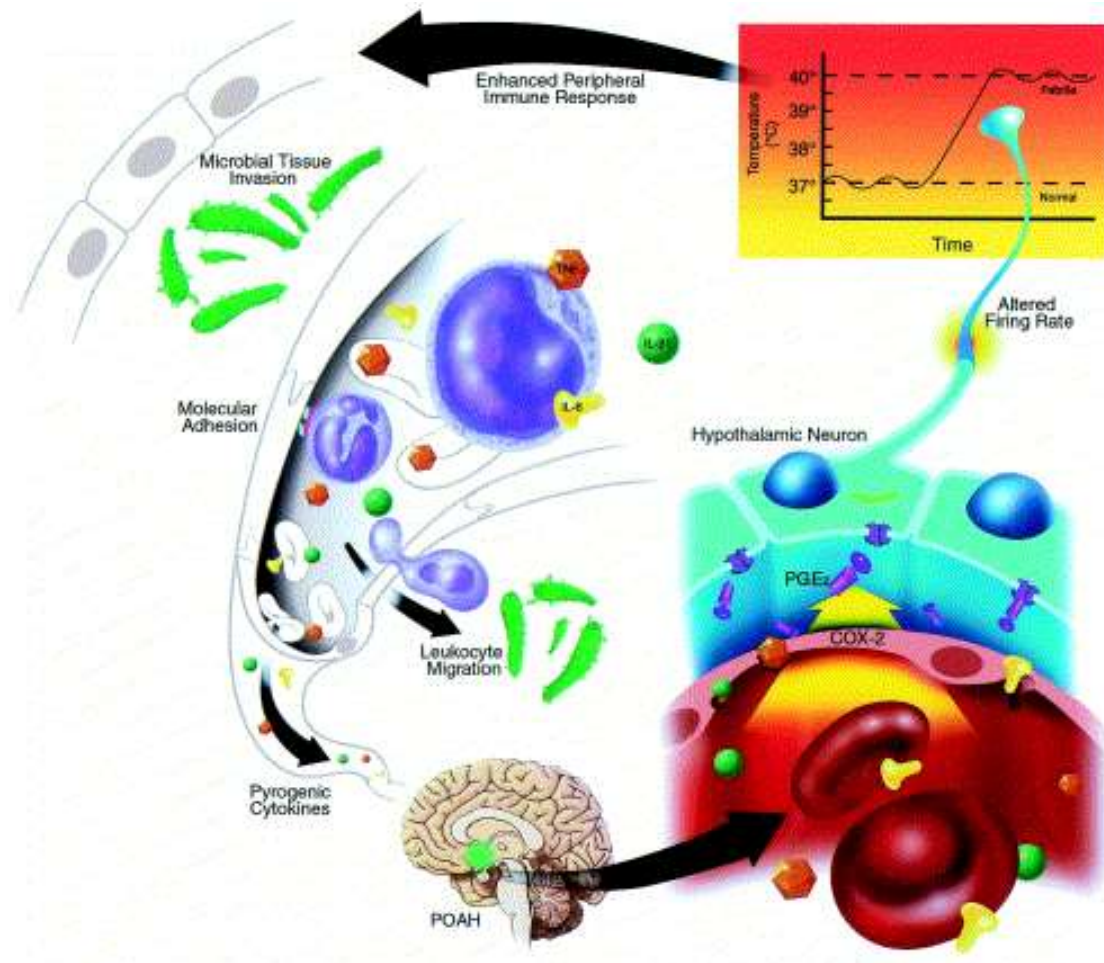
- Грозница (ендогена хипертермија)-

Ендогени пирогени:

$\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6:

ослобађају се из
мононуклеусних
фагоцитних ћелија

Ендогени пирогени →
индукују синтезу **PG E2**
у термосензитивним
неуронима
хипоталамуса →
ендогена
хипертермија



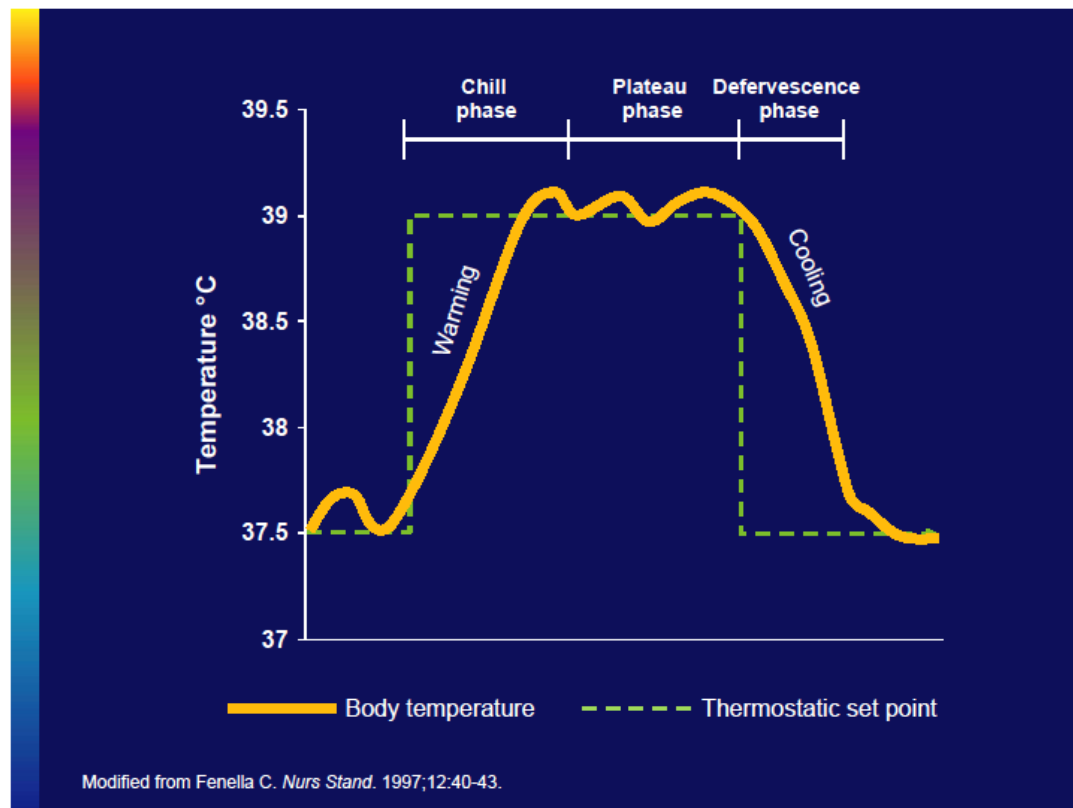
Патогенеза грознице

Терморегулациони центар у хипоталамусу подешен на виши ниво:

- **хемијска термогенеза** - убрзање метаболичких процеса (повећана производња топлоте у јетри и скелетним мишићима)
- **физичка термогенеза** – повећање мишићног тонуса и мишићне контракције
- **смањена термолиза** (одавање тополоте)

Стадијуми грознице

1. *Stadium incrementi* –стадијум пораста телесне температуре
2. *Stadium fastigii (stadium acmes)*
3. *Stadium decrementi* –стадијум снижавања температуре



Поремећаји функције органа код грознице

- тахикардија (8-12min/°C)
- тахипнеја (2-3min/°C)
- смањена секреција у дигестивном тракту (услед надражаја симпатикуса)
- повећана синтеза ендогених пирогена и вазодилатација у ЦНСу – главобоља, малаксалост, психички поремећаји
- повећана синтеза хормона (катехоламина, тиреоидних хормона, глукагона, хормона раста)

Облици грознице

- **Febris continua**

- Варијације температуре су мање од 1°C
- Код пнеумококне пнеумоније, инфекција уринарног тракта, бруцелозе и трбушног тифуса.

- **Febris remittens**

- Варијације температуре су веће од 1°C , али температура не пада на нормалне вредности (нема периода афебрилности);
- Код вирусних инфекција горњих партија РЕС, легионеле.

Febris intermittens

- Температура пада на нормане вредности у току дана;
- Јавља се код **сепсе**, абсцеса, акутног бактеријског ендокардитиса.

- **Febris recurens**

- Јавље се једна или више епизода грознице (сваки траје по неколико дана), са једним (или више дана) нормалне температуре између ових епизода
- Настаје код различитих инфективних обољења (ТБЦ, гљивичне инфекције, Лајмска болест, маларија)

Типови температурних кривуља

A. Febris continua

B. Febris continua

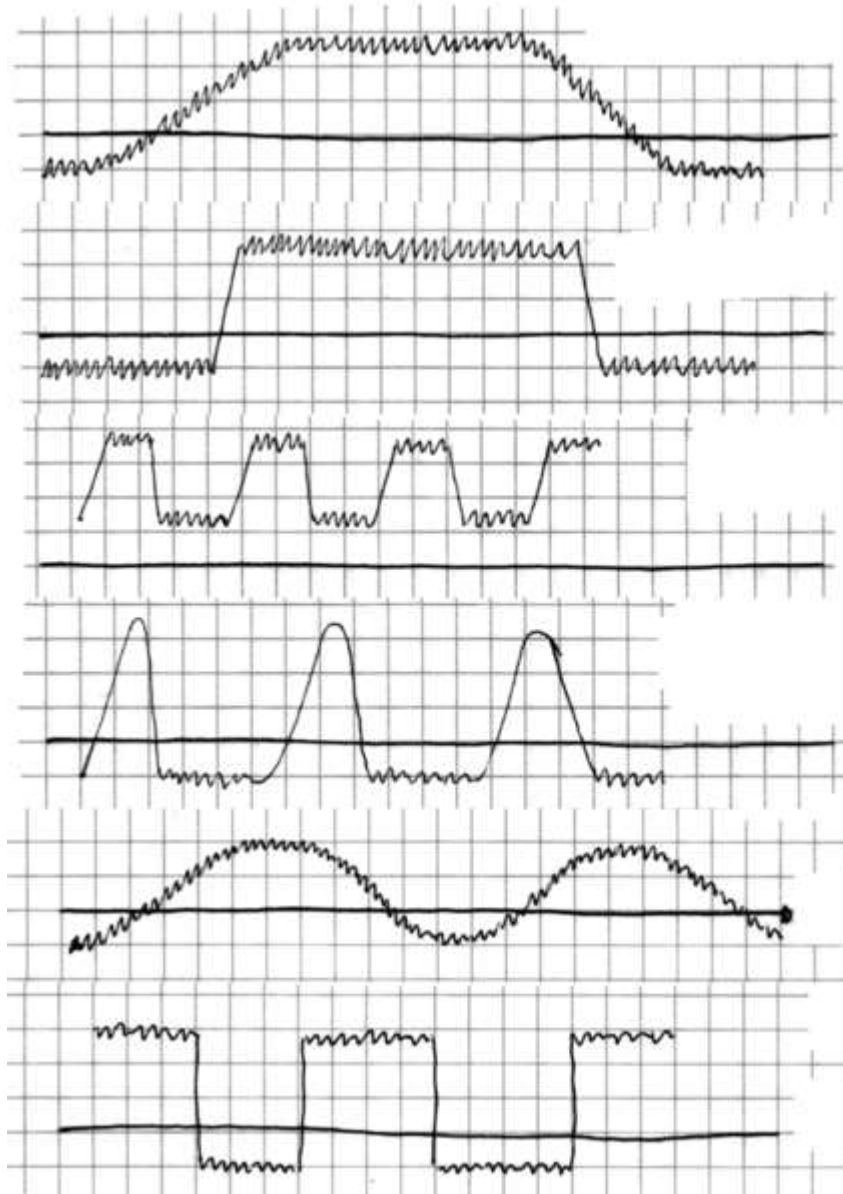
(са наглим почетком и падом)

C. Febris remittens

D. Febris intermittens

E. Febris undulans

F. Febris recurens



A

B

C

D

E

F

Реакција домаћина на инфекцију

- промене протеина плазме-

Акутна инфекција:

- протеини акутне фазе запаљења ↑
- албумини ↓
- γ глобулини (непромењени)

Хронична инфекција:

- албумини ↓ (или непромењени)
- γ глобулини ↑
- протеини акутне фазе запаљења- непромењени

Протеини акутне фазе запаљења

ПОЗИТИВНИ

Повећање концентрације

- С-реактивни протеин (CRP)
- Фибриноген
- Серумски амилоид А
- Хаптоглобин
- Церулоплазмин
- α 1-кисели гликопротеин

НЕГАТИВНИ

Смањење концентрације

- Албумини
- Трансферин

C reaktivni protein (CRP)

C-reaktivni protein (CRP): позитиван реактант акутне фазе запаљења

Неспецифични маркер запаљења

Синтезу *CRP* у јетри стимулише IL-6

Нормална концентрација **до 5.0 mg/L**.

***CRP* се повећава код:**

- **Инфекција**
- Асептичних некротичних процеса (инфаркт, опекотине, нагњегена ткива, интоксикације)
- Хируршких интервенција

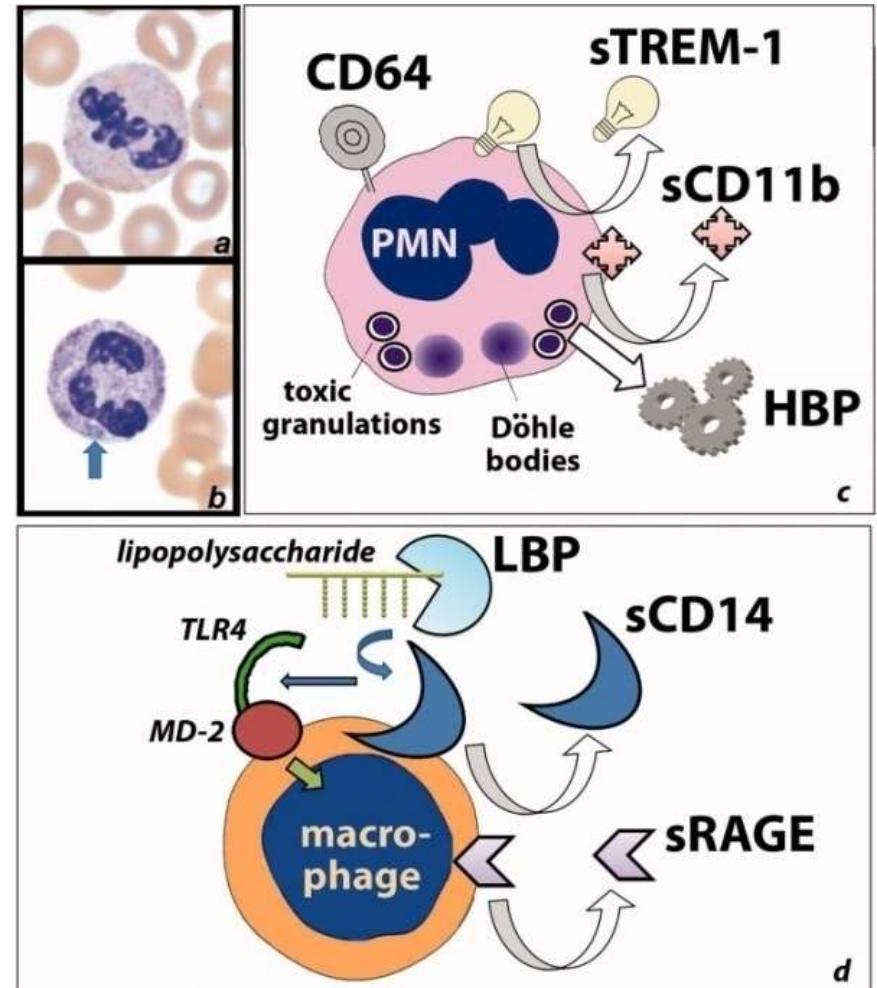
Прокалцитонин

- Брзо делујући **протеин акутне фазе запаљења**
- **Концентрација прокалцитонина: 0.5-2 ng/ml**
- Прохормон калцитонина
- Концентрација се значајно повећава у запаљењским стањима
- Код **бактеријских инфекција** и **септичних стања** – ниво прокалцитонина корелира са тежином инфекције и сепсе - процена тежине инфекција.

Пресепсин

- биомаркер сепсе-

- Солубилни CD14 (sCD14) или пресепсин је слободни фрагмент CD14 који се налази у плазми после активације макрофага у току бактеријских инфекција.
- Пресепсин: < 300 pg/ml
- Концентрација пресепсина је повећана код болесника са **сепсом**, **тешком сепсом** и **септичним шоком**



Промене крвних елемента у току инфекције

Еритроцити

У акутној инфекцији-ретко анемија

У хроничној инфекцији—хипохромна анемија

Леукоцити

Акутна бактеријска инфекција - леукоцитиза (неутрофилија)
"помак у лево"

Вирусна инфекција-лимфоцитоза

Паразитарне инфекције-еозинофилија

Леукопенија (сепса, пнеумококна пнеумонија): исцрпљење резерви
или депресија костне сржи

Тромбоцити

Тромбоцитопенија (код тежих инфекција): адхеренција

тромбоцита и дисеминована интраваскуларна коагулација (DIC)

Реакција домаћина на инфекцију

Седиментација еритроцита

Нормалне вредности:

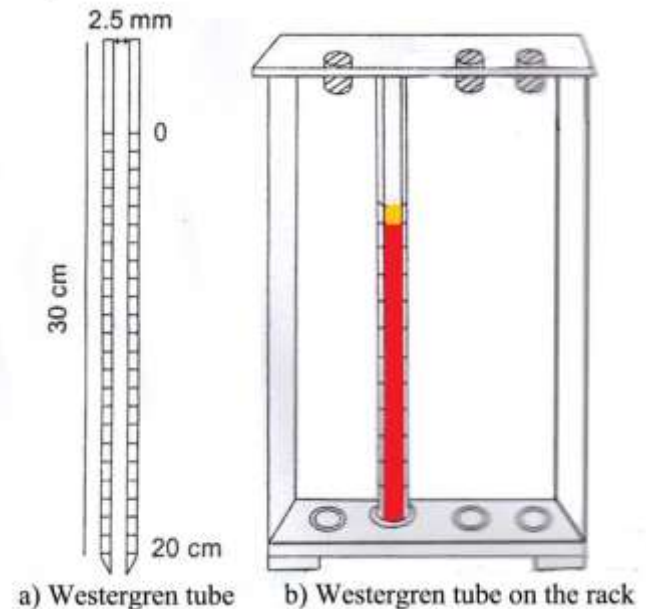
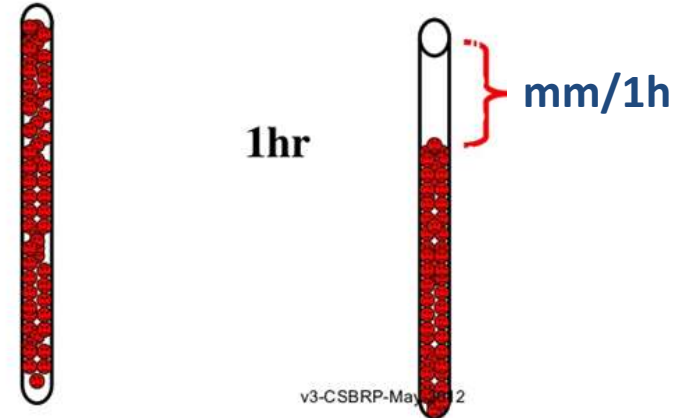
Мушкарци: 2-10 mm/1h

Жене: 2-15 mm/1h

Еритроцити су електронегативни, одбијају се и споро таложе под дејством земљине теже.

Акутне бактеријске инфекције-убрзана: повећана концентрација протеина акутне фазе и имуноглобулина.

Хроничне инфекције-убрзана (мање у односу на акутне инфекције): повећана концентрација γ глобулина и анемија.



Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS)

Дефиниција:

Губитак локалне контроле инфекције или прекомерно активирана реакција са системском "поплавом" запаљенских медијатора (цитокина и других медијатора) покреће генерализовану реакцију—**Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS)**

ДЕФИНИЦИЈЕ СЕПСЕ И СА СЕПСОМ ПОВЕЗАНИХ СИНДРОМА

ИНФЕКЦИЈА – инфламаторни одговор на присуство микроорганизама или инвазија стерилног ткива

БАКТЕРИЈЕМИЈА - присуство виабилних бактерија у крвотоку

СИРС – 2 или више од следећих клиничких знакова:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$
- фреквенца срца $> 90/\text{мин}$
- фреквенца дисања $> 20/\text{мин}$
- $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- леукоцити $> 12 \times 10^9/\text{l}$ или $< 4 \times 10^9/\text{l}$

СЕПСА – СИРС са инфекцијом

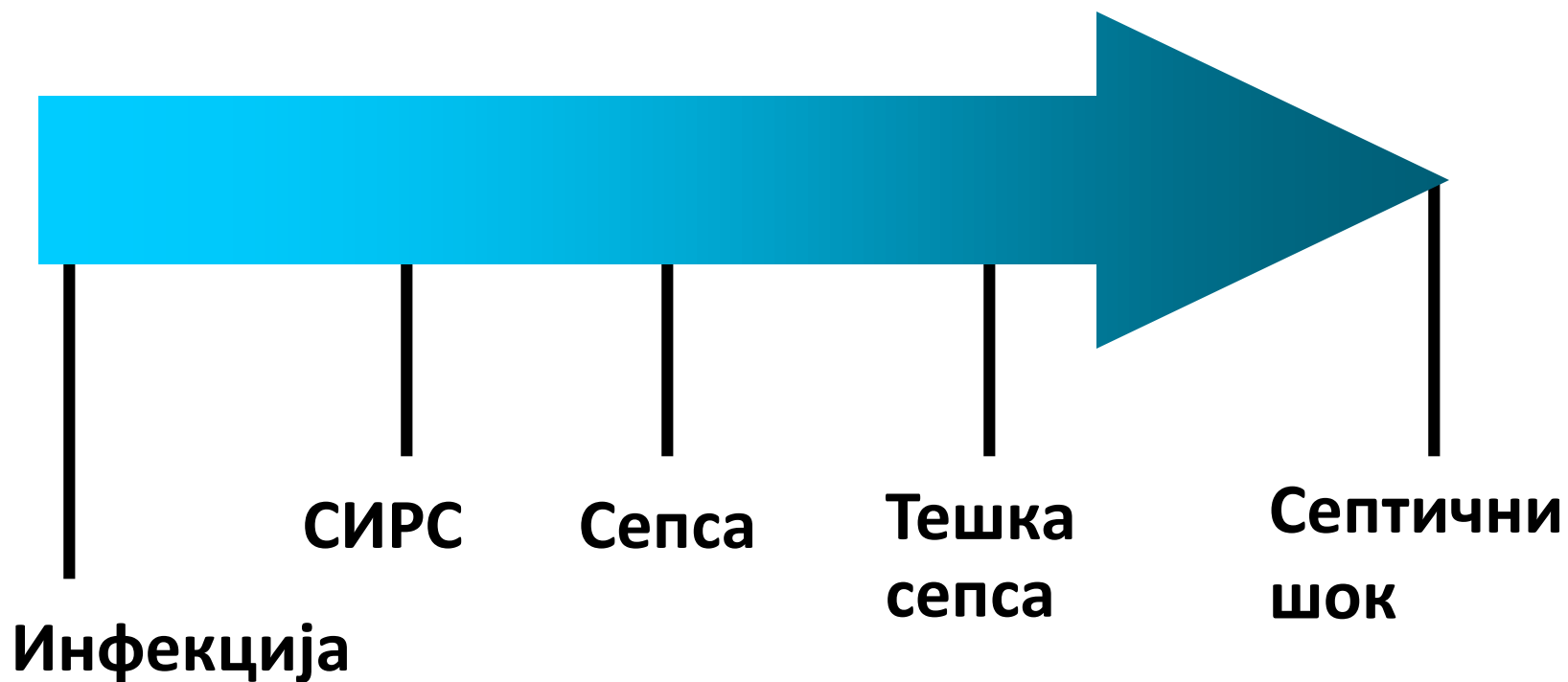
ТЕШКА СЕПСА: сепса са органском дисфункцијом (укључујући лактатну ацидозу, олигурију, хипоксемију, поремећаје коагулације, менталног статуса)

СЕПТИЧНИ ШОК- сепса праћена хипотензијом (систолни артеријски притисак $< 90\text{ mmHg}$)

СИНДРОМ МУЛТИПЛЕ ДИСФУНКЦИЈЕ ОРГАНА (MODS):

дисфункција два или више органских синдрома

Дефиниције



Етиологија сепсе

Бактерије најчешће изазивају сепсу

- Грам (-) бактерије најчешће
 - Грам (+) бактерије могу бити узрочници
 - Гљивице
-
- Сепса се најчешће јавља код деце, старих, имунодефицијентних особа, хроничних болесника мада се може јавити код свакога

Патогенеза сепсе

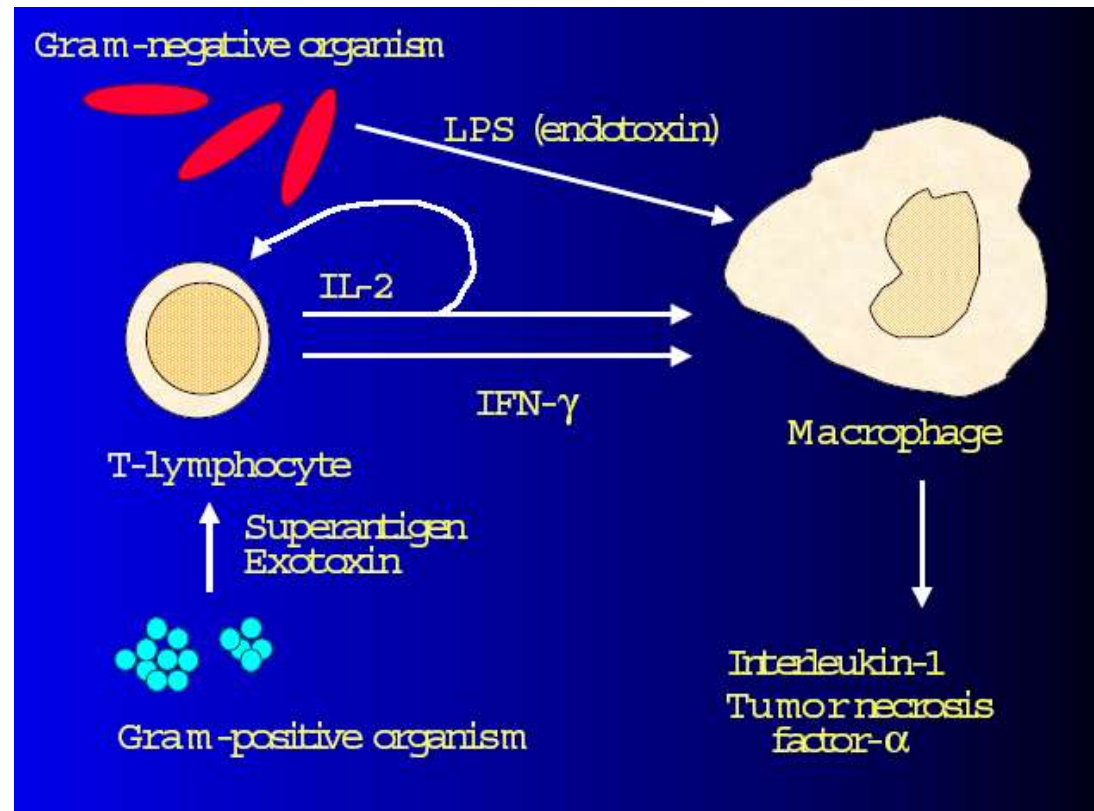
Грам негативне бактерије

- липополисахариди ћелијског зида

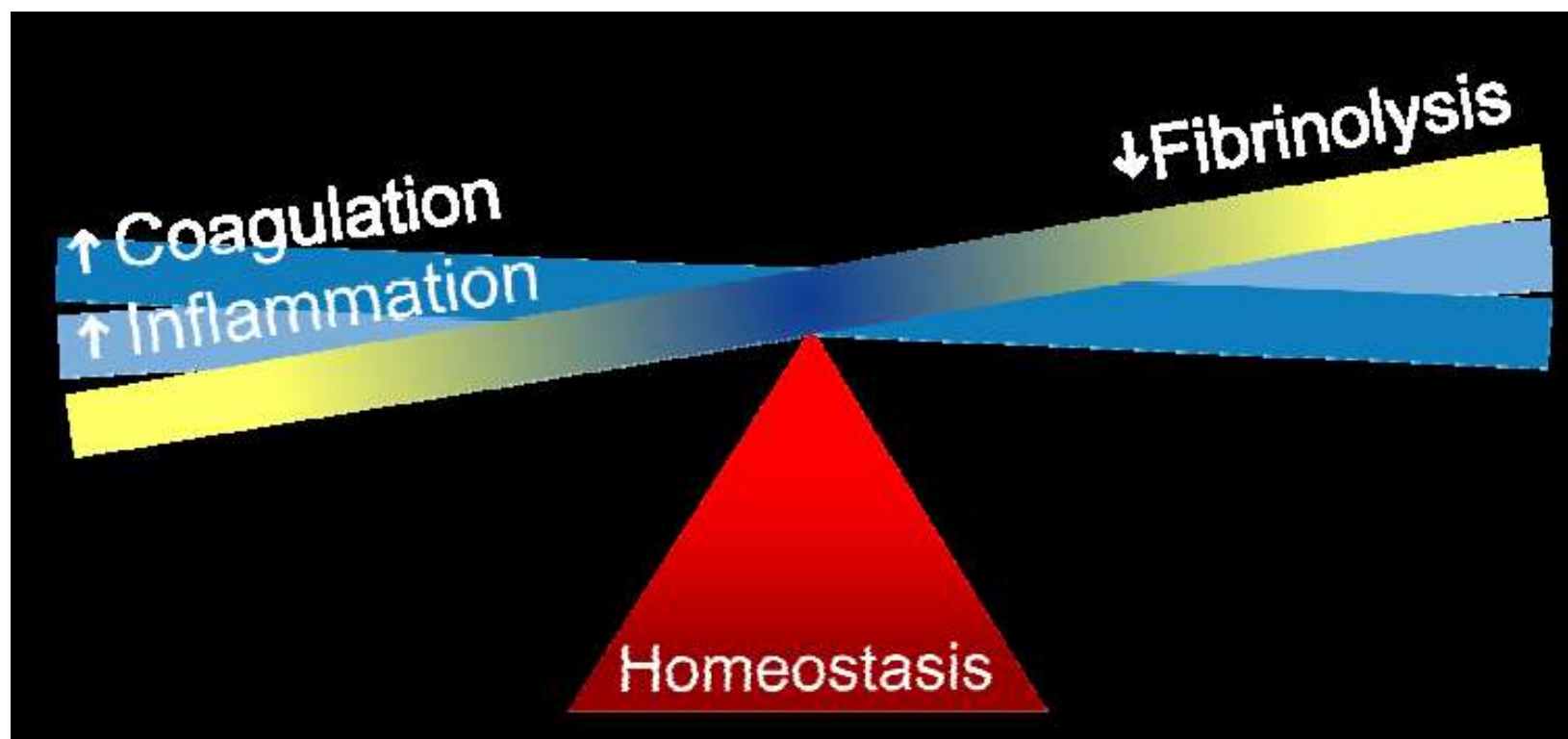
Грам позитивне бактерије

- Егзотоксини
(суперантигени)

Нпр. стафилококни
ентеротоксини



Поремећај коагулације у тешкој сепси



Септични шок

– Постојање Тешке сепсе + Хипотензија:

- систолни артеријски притисак < 90 mmHg,
- средњи артеријски притисак < 65 mmHg,
- или смањење систолног притиска за > 40 mmHg

Патофизиолошке последице: Системски поремећај перфузије

Септички шок

– Компензаторни механизми–

Симпатички одговор

- стимулишу га барорецептори у аорти и каротидној регији
- Повећана срчана фреквенца
- Повећана контрактилност срца
- Повећање ударног волумена
- Вазоконстрикција (у кожи, спланхичном региону и бубрегу и венског резервоара) ЦЕНТРАЛИЗАЦИЈА КРВОТОКА

Септички шок

– Компензаторни механизми-

Хормонски одговор

- Повећано лучење катехоламина
 - адреналин (позитивно дејство на срце)
 - норадреналин (вазokonстрикција)
- Систем ренин-ангиотензин- алдостерон
 - вазokonстрикција
 - повећање циркулишућег волумена
- АДХ (повећава реапсорпцију воде и изазива жеђ)

Запаљење (*inflammatio*)

Дефиниције:

- **Одбрамбена** реакција организма на оштећење или штетне факторе
- **Неспецифична**, стереотипна и предвидива реакција
- Основна реакција **живог** организма на оштећење
- **Витална** реакција
- Циљ је да се уништи или уклони штетни фактор и врати оштећено ткиво у нормалну функцију и морфологију

Подела запаљења

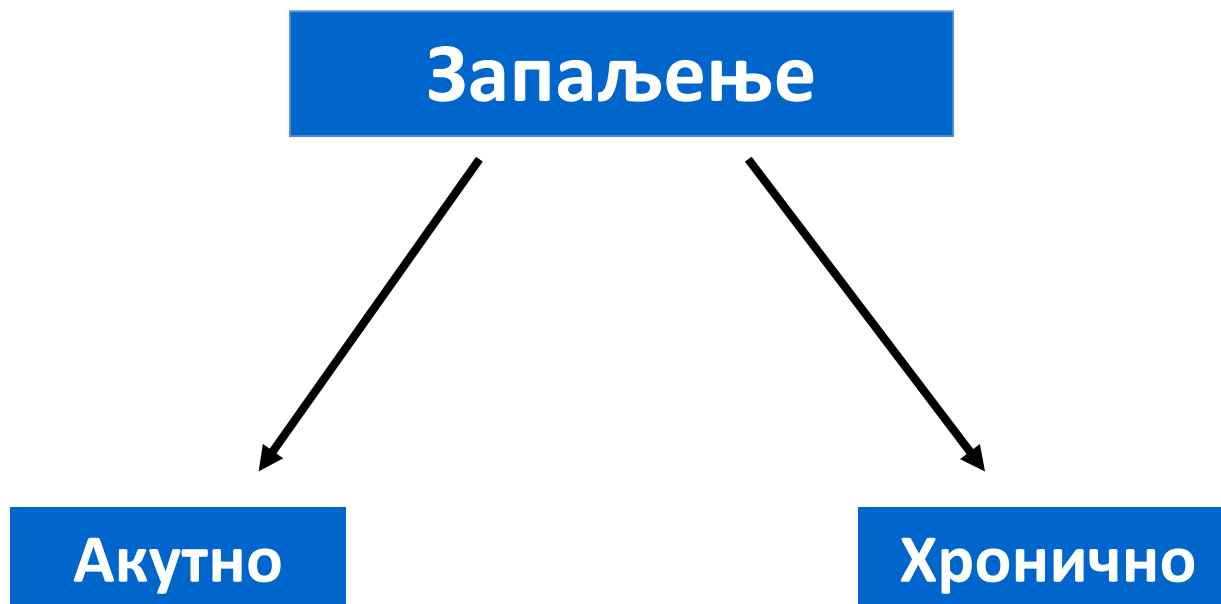
- Према трајању (акутно, субакутно и хронично запаљење)
- Према узрочницима (етиолошка класификација)
- Према патолошким променама у ткиву (патолошка класификација)
- Према локализацији у органима

Етиологија запаљења

Узрочници (егзогени и ендогени):

- Инфекције
- Имунски одговор
- Механички, термички (опекотине, промрзлине), радијација и хемијски фактори
- Некроза ткива
- Страна тела

Акутно и хронично запаљење се разликују по дужини трајања и по облику инфламаторних ћелија



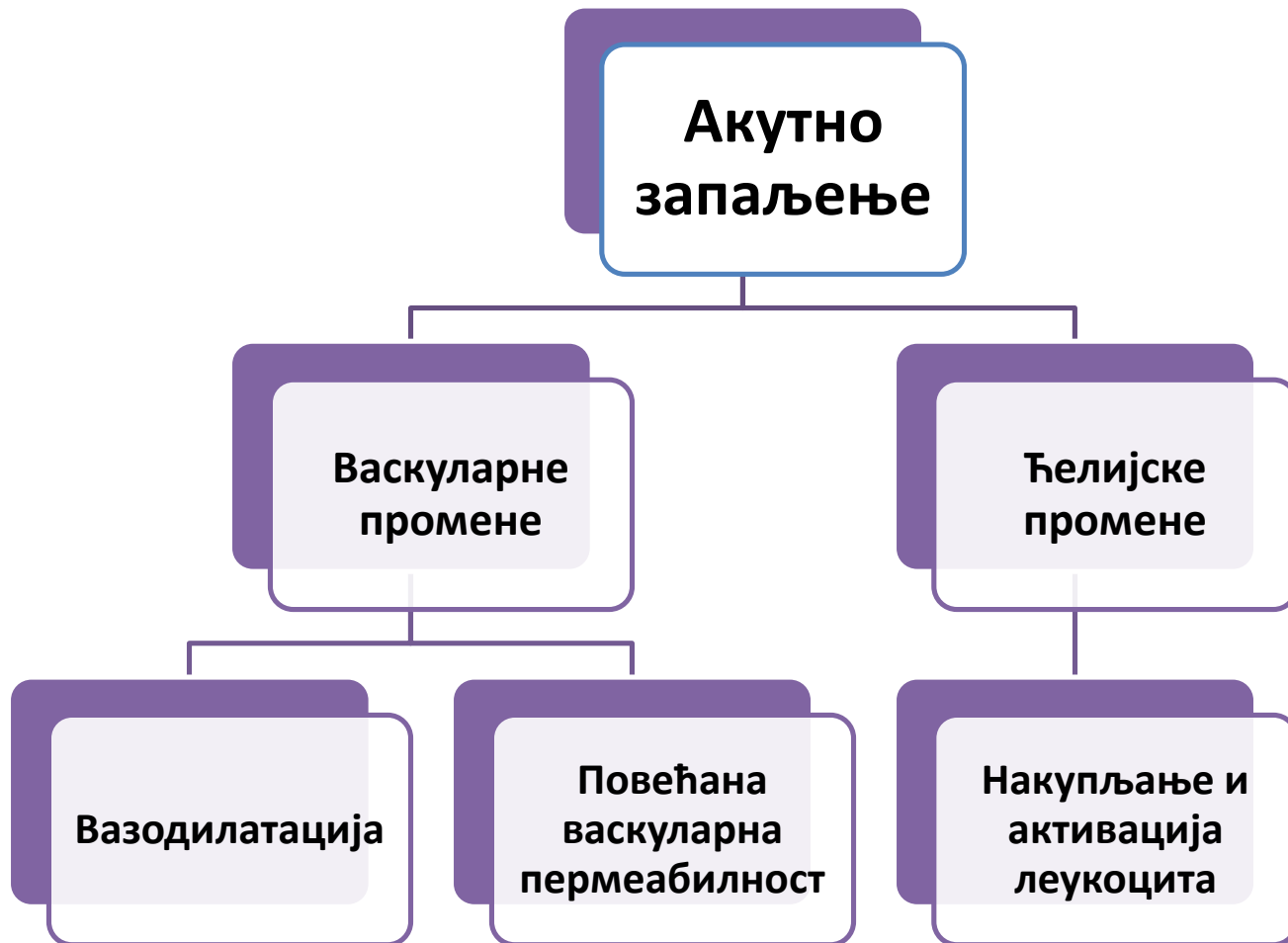
Заступљеност ћелија у запаљењу:

I фаза запаљења: полиморфонуклеарни леукоцити

II фаза запаљења: моноцити (макрофази)

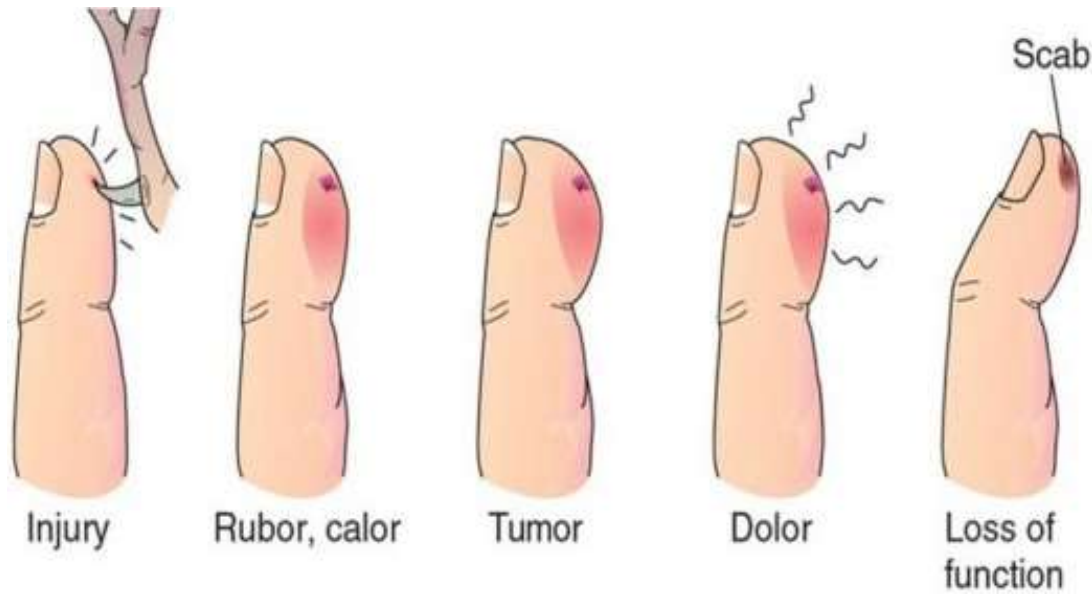
Хронично запаљење: макрофаги, лимфоцити и плазмоцити

Акутна запаљењска реакција



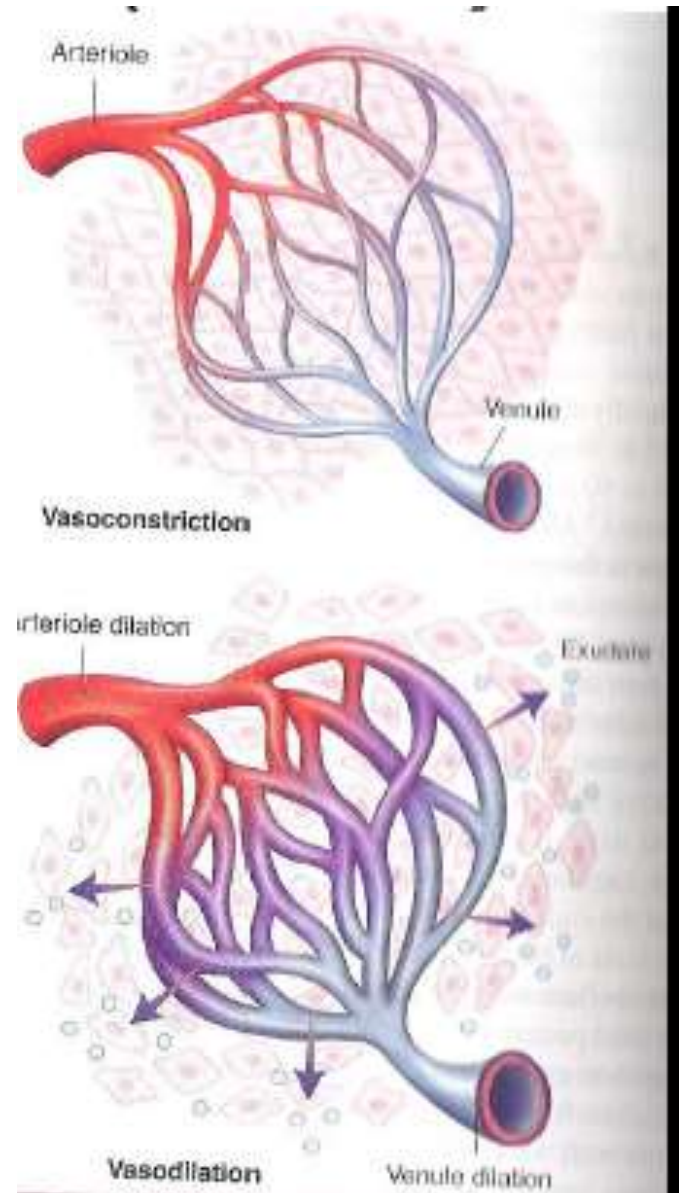
Основне локалне манифестације акутног запаљења

- rubor (црвенило)
- calor (пораст локалне температуре)
- tumor (оток)
- dolor (бол)
- functio laesa (поремећај функције)



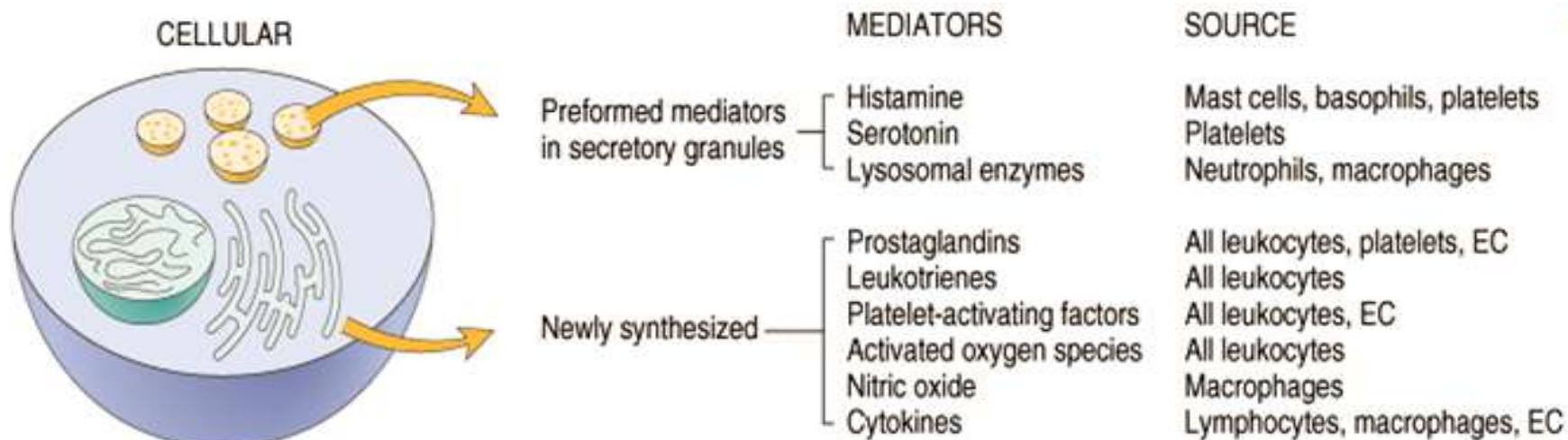
Васкуларни одговор у запаљењу

- Пролазна вазоконстрикција (секунде)
- Вазодилатација (артериоле, венуле; минуте)
- Повећана васкуларна пермеабилност

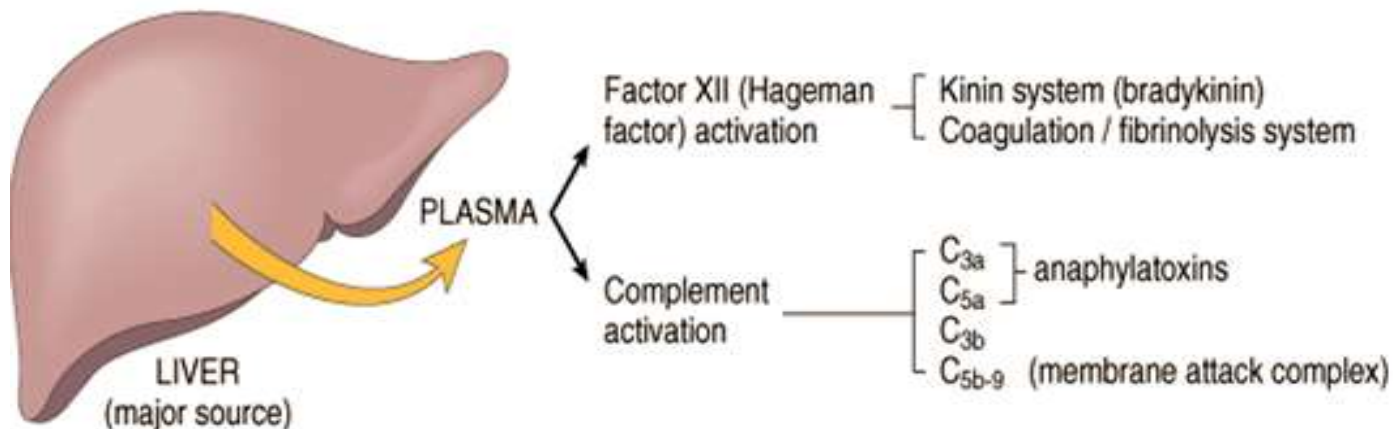


Медијатори запаљенске реакције

1.



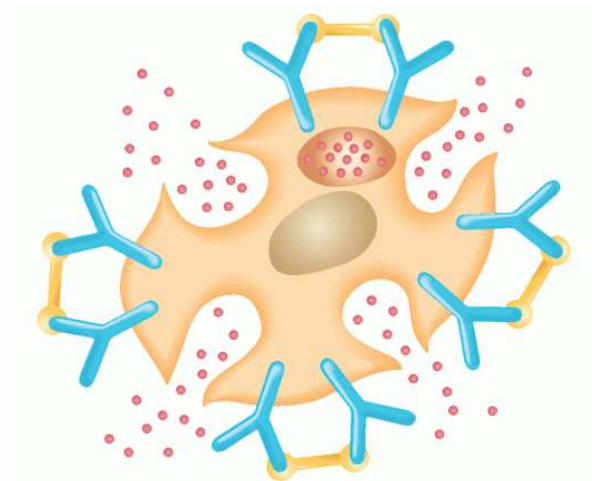
2.



Преформирани медијатори

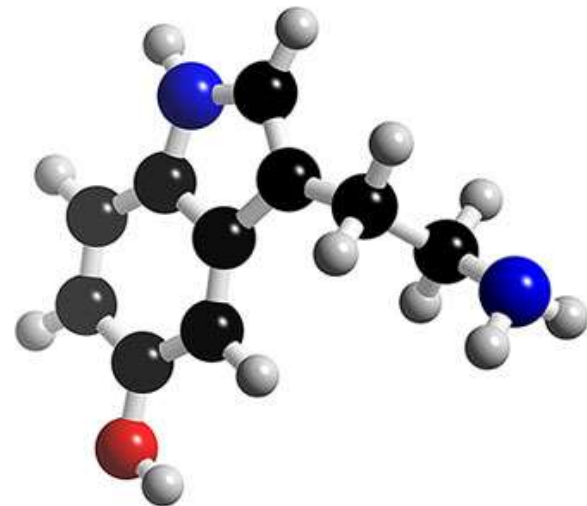
Хистамин

- Порекло: мастоцити, базофилни леукоцити, тромбоцити
- Дејство: вазодилатација, повећање пропустљивости крвних удова, активирање ендотела



Серотонин

- Порекло: тромбоцити
- Дејство: вазодилатација, повећање пропустљивости крвних судова



Цитокини као медијатори запаљенске реакције

Подела:

1. Проинфламаторни цитокини:

- $\text{TNF}\alpha$, IL1, IL6

2. Антиинфламаторни цитокини:

IL-10 - инхибише стварање проинфламаторних цитокина

Систем комплемента

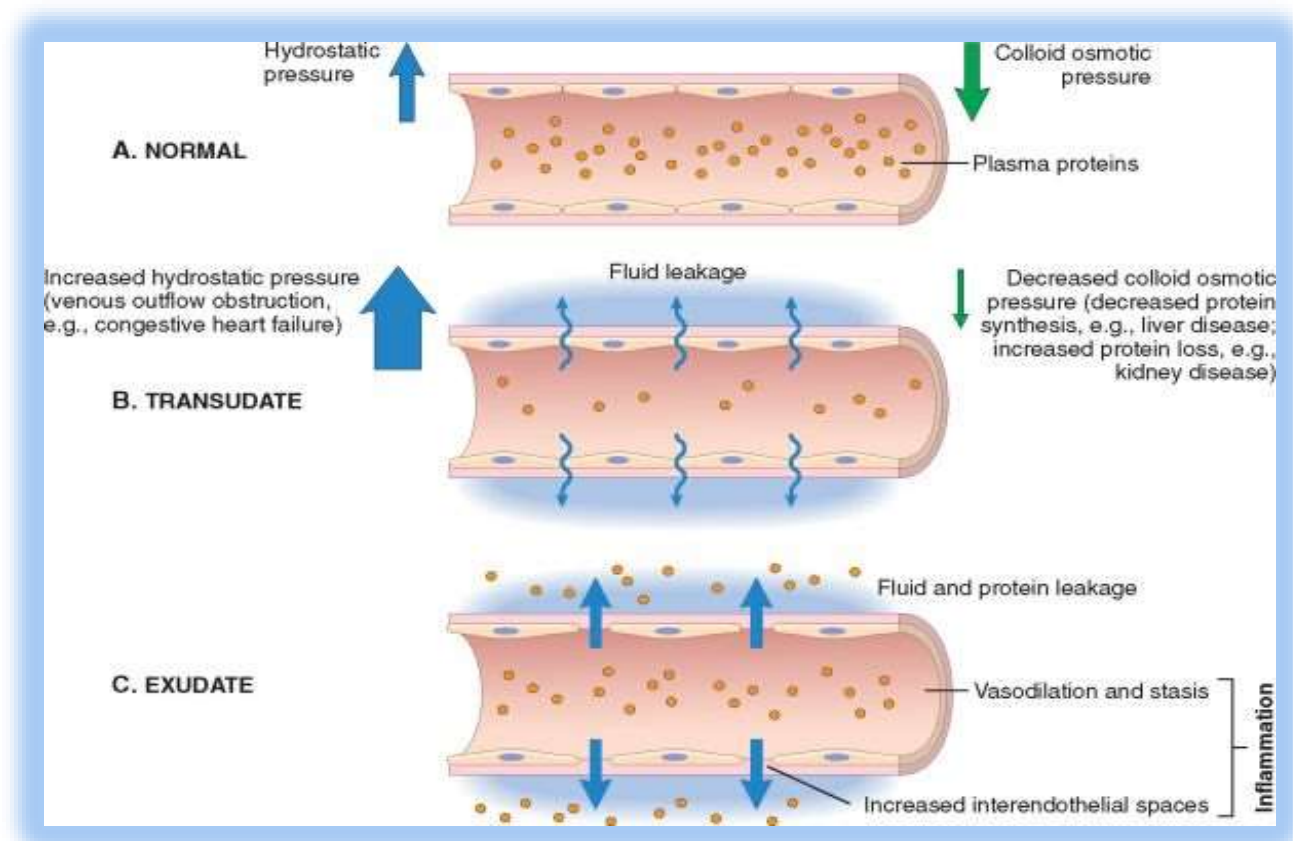
- **C3a, C5a (анафилатоксини):** активирају мастоците и базофилне леукоците да ослобађају хистамин
- **C3b:** опсонин
- **C5a:** хемотакса леукоцита
- **Мембрански нападни комплекс МАС (C5b-C9):** оштећење фосфолипидне мембране ћелија

Промене пропустљивости крвних судова

- Ексудат-

Повећана пермеабилност крвних судова и ексудација течности →

Ексудат: садржи велику количину протеина, доста ћелија и специфичну тежину > 1.020 .



Облици запаљења према типу ексудата

1. Серозно запаљење (ексудат са ниском концентрацијом протеина)

Узроци: вирусне инфекције, имунске реакције, механичка оштећења ткива



2. Гнојно (пурулентно) запаљење (гној је густа, замућена, жутозелена течност састављена од мртвих леукоцита (углавном неутрофила), фибрина, микроорганизама и изумрлих ћелија ткива).

Узрок: бактеријска инфекција

- **Флегмона** – дифузно гнојно запаљење
- **Апсцес** – ограничено гнојно запаљење



3. Фибринозно запаљење (густи ексудат са много фибрина и мало течности)

Последица хроничног или непотпуног зарастања гнојног запаљења



Облици запаљења према типу ексудата

Пцеудомембранозно запаљење (облик фибринозног запаљења; на површини слузокожа (нпр. црева, дифтерија)

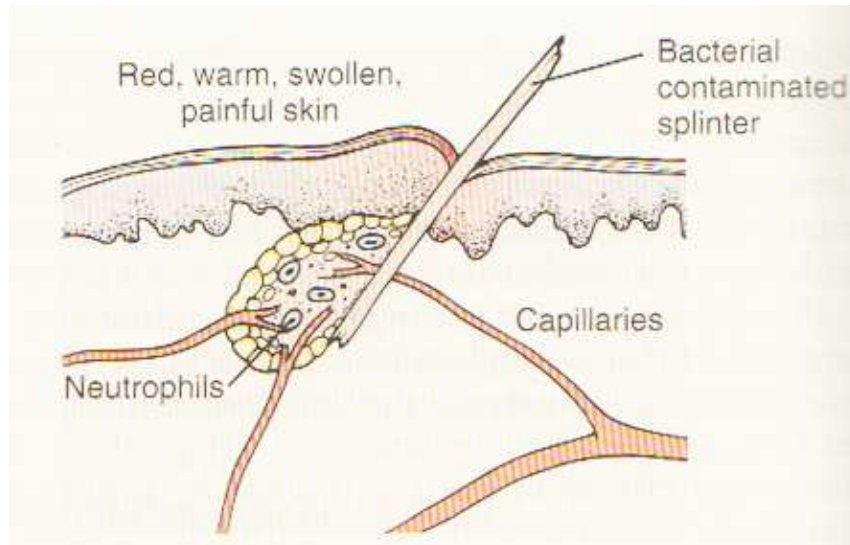
4. Хеморагично запаљење (крв у гнојном, серозном или фибринозном ексудату)

5. Катарално запаљење (јавља се у органима која имају способност лучења слузи : слузница носа, ждрело, плућа, интестинални тракт...)

6. Гангренозно запаљење (компликација фибринозног или гнојног запаљења).

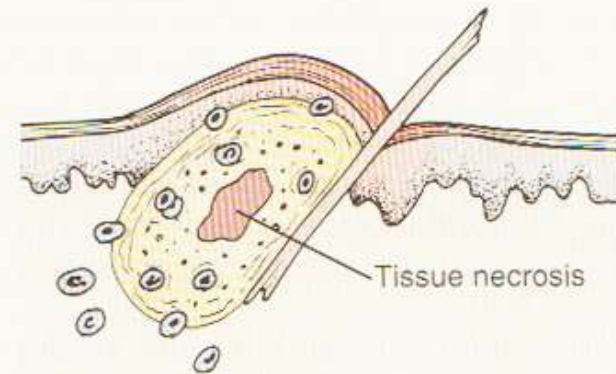


Формирање апцеса



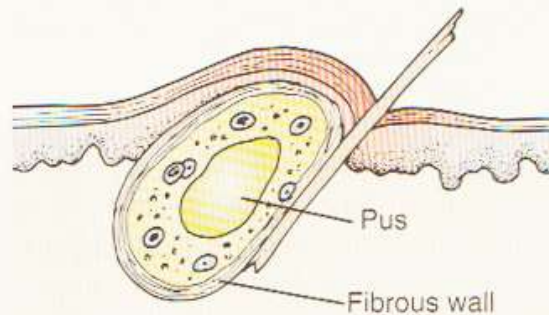
A Inflammation

Capillary dilation, fluid exudation, neutrophil migration



B Suppuration

Development of suppurative or purulent exudate containing degraded neutrophils and tissue debris



Ћелијска и ткивна реакција у акутном запаљењу

- Ендотелне ћелије
- Леукоцити
- Тромбоцити

Ћелије у везивном ткиву:

- мастоцити
- макрофагне ћелије
- фибробласти

Компоненте

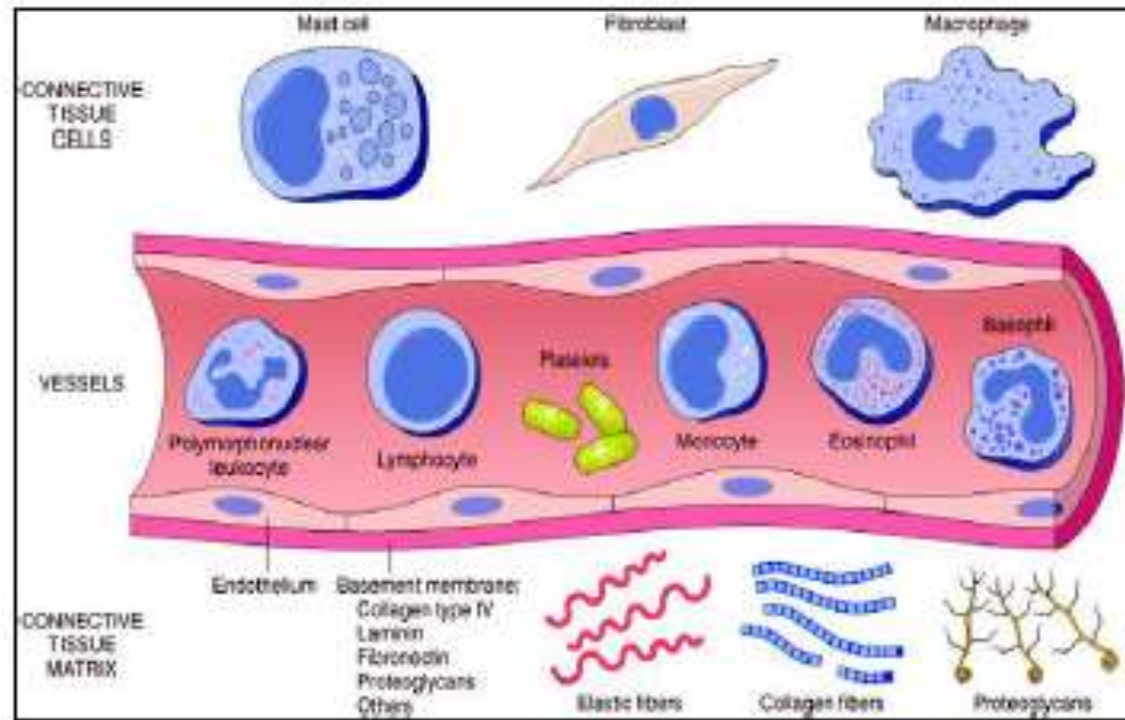
екстрацелуларног матрикса:

Колаген

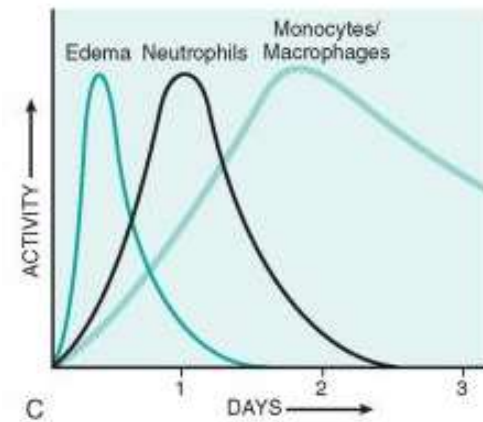
Еластин

Гликопротеини

Протеоглигани



Ћелијска реакција у акутном запаљењу



1. Неутрофилни леукоцити:

- Доминантне ћелије у акутном запаљењу
- Јављају се у првих 24 сата, кратак полуживот
- Функције: фагоцитоза, уништавање и деструкција ингестираних бактерија путем лизозомалних ензима



2. Моноцитно-макрофагне ћелије:

- Замењују неутрофилне леукоците после 2-3 дана
- Имају дужи полуживот
- Могу да се деле и пролишеришу у инфламираном ткиву
- Функције: фагоцитоза већих честица, презентација и процесовања антигена, производња инфламаторних медијатора (метаболити арахидонске киселине, цитокини), припрема ткива за репарацију.



Macrophage



Ћелијска реакција у акутном запаљењу

3. Лимфоцити:

- Доминантне ћелије у хроничном запаљењу, код вирусних инфекција (грип, рубеола, заушке, инфективна мононуклеоза) и неких бактеријских инфекција (велики кашаљ и туберкулоза)

Функције:

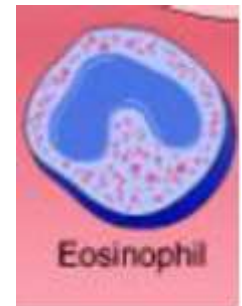
- Т лимфоцити производе лимфокине
- В лимфоцити производе антитела



4. Еозинофилни леукоцити:

- Налазе се код акутног и хроничног запаљења
- Доминантне су запаљенске ћелије код паразитарних инфекција и алергија

Функције: фагоцитоза и производња антихистамина

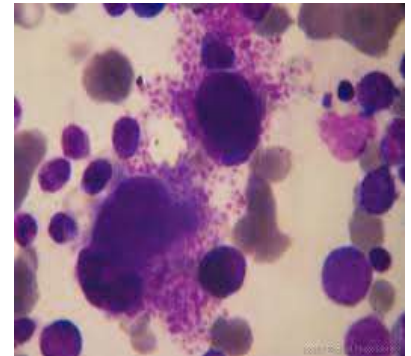


Ћелијска реакција у акутном запаљењу

5. Базофилни леукоцити: производе хистамин

6. Тромбоцити

- Садрже материје потребне за коагулацију као и медијаторе запаљења (**СЕРОТОНИН** – вазодилатација и **ТРОМБОКСАН А** – краткотрајна вазоконстрикција)
- Активира их PAF (**фактор активације тромбоцита**) које излучују макрофаги, неутрофилни леукоцити и ендотелне ћелије.



Ћелијска реакција у акутном запаљењу

- Селектини и интегрини у миграцији леукоцита-

- **Маргинација леукоцита:** заузимање ивичног положаја у крвном суду
- **Котрљање (*rolling*) леукоцита:** **селектини** експримирани на леукоцитима и ендотелу (активација са $\text{TNF}\alpha$ и IL-1)
- **Адхезија леукоцита:** хемокини доводе до експресије **ендотелина ICAM** (интерцелуларни адхезивни молекул) и **VCAM** (васкуларни ћелијски адхезивни молекул)
-интегрини леукоцита реагују са ICAM и VCAM: адхезија леукоцита за ендотел.
- **Трансендотелна миграција леукоцита:** експресија других адхезионих молекула **PECAM1** (тромбоцитно-ендотелни ћелијски адхезивни молекул), хемокини омогућавају излазак леукоцита из крвног суда.

Улога селектина и интегрина у миграцији леукоцита

Селектини

Интегрини



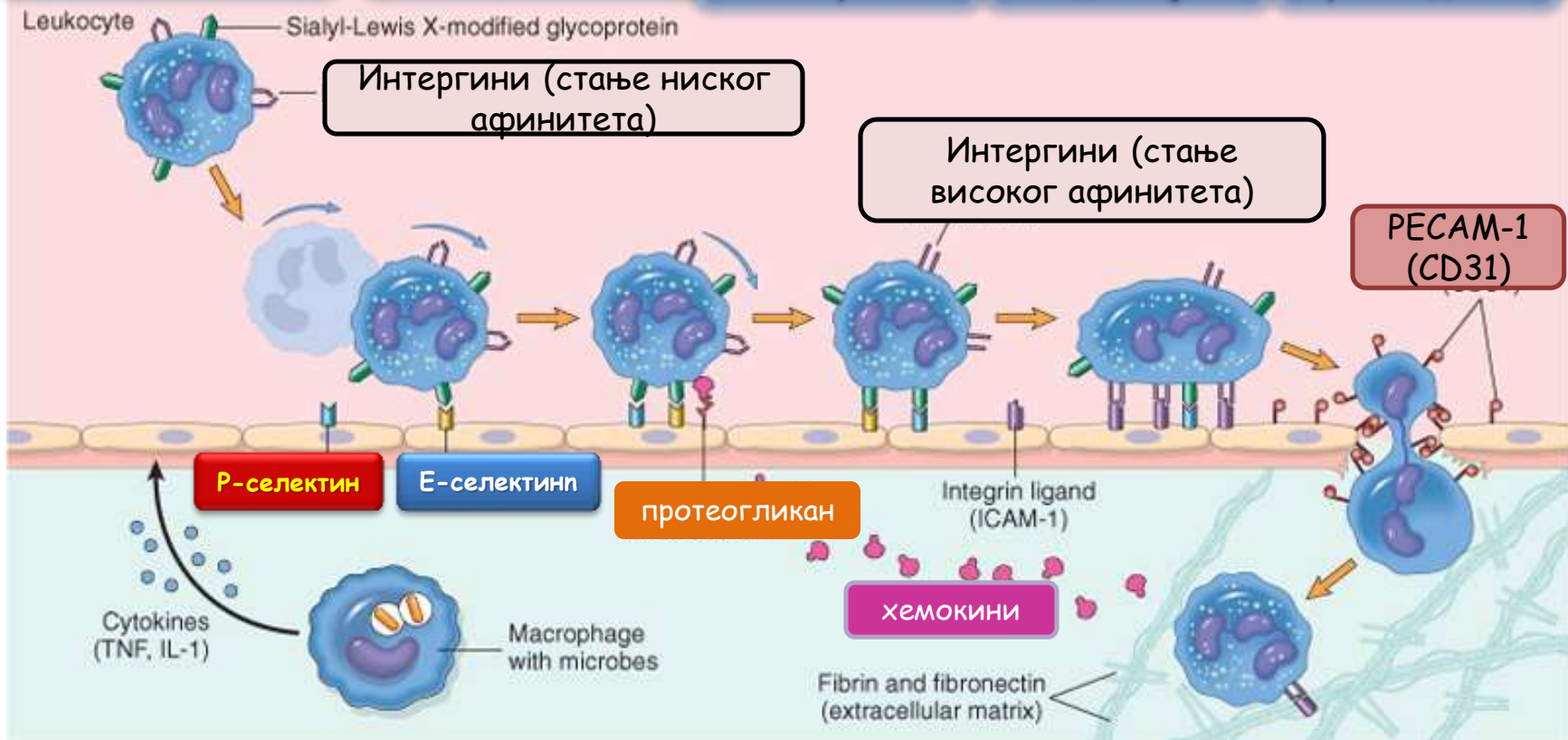
Маргинација

Котрљање

Активација
интегринае

Стабилна
адхезија

Миграција
кроз ендотел



Исход акутног запаљења

1. Резолуција

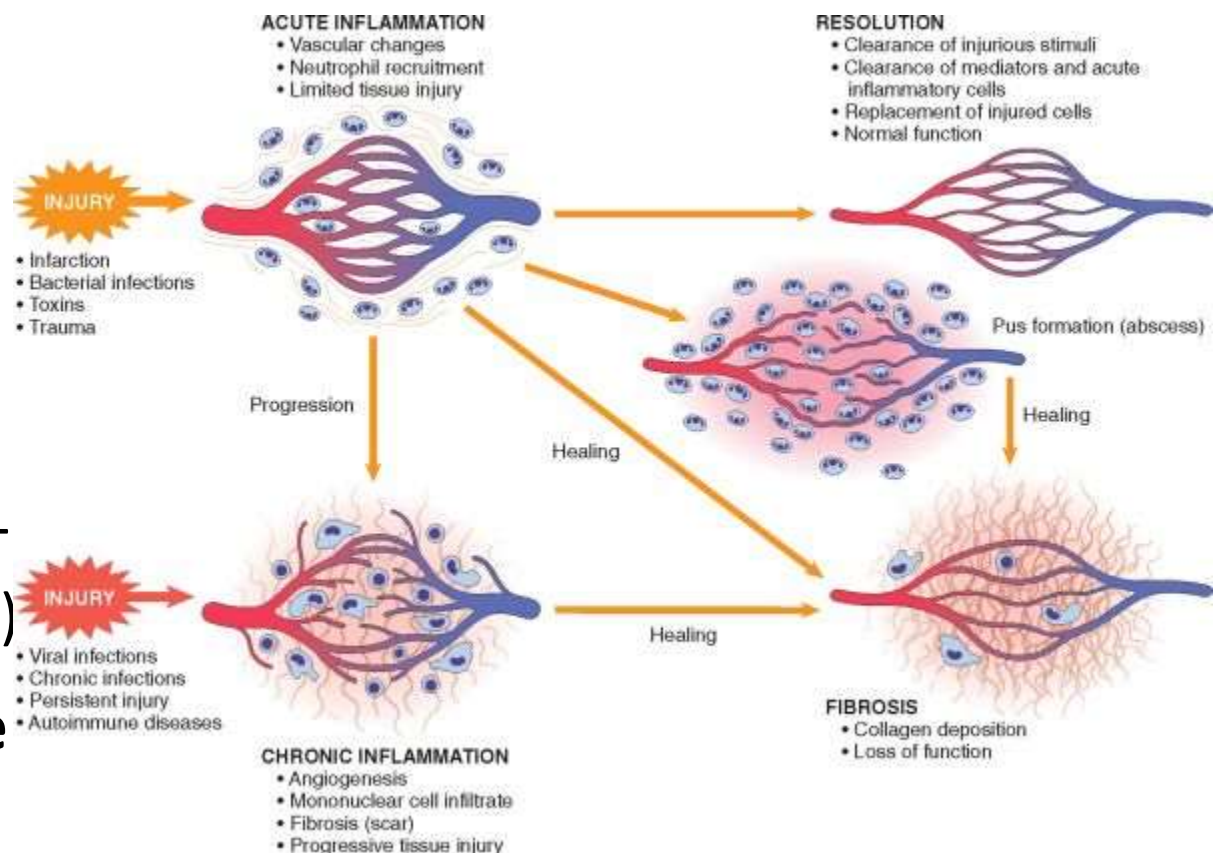
(не долази до оштећења ткива или регенарација ткива ако је дошло до оштећења)

2. Организација

(пролиферација везивног ткива и фиброза-ожилјак)

3. Хронично запаљење

4. Компликације (нпр. абсцес)



Хронично запаљење

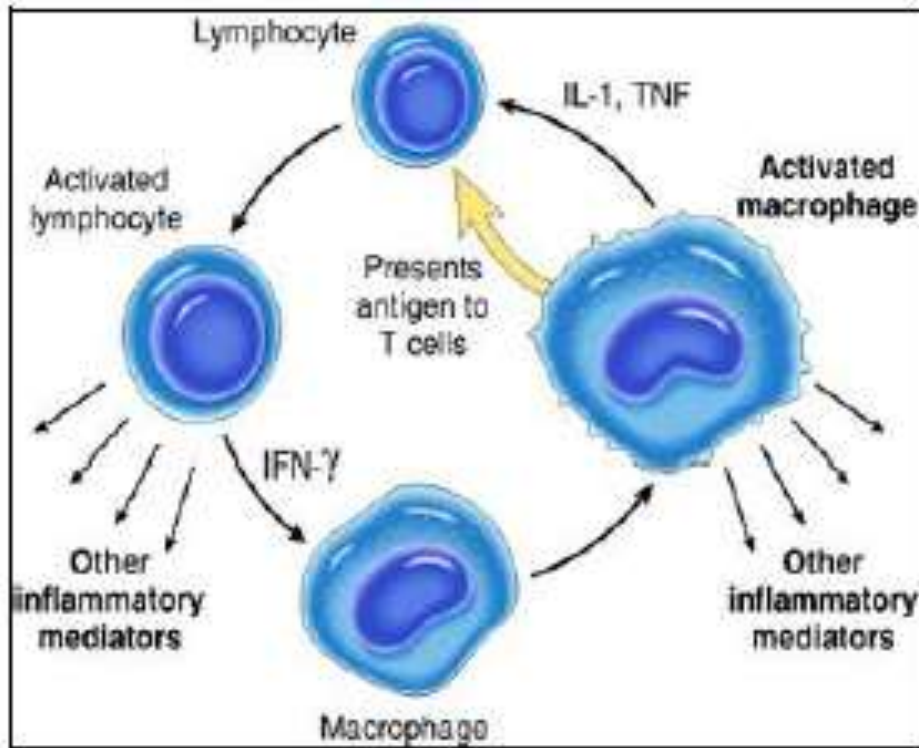
- Постепени настанак, слабији интензитет, дужи ток (неколико недеља, месеци)
- Настаје из акутног запаљења или као *de novo* процес
- Карактеристике:
 - доминирају: **моноцитно/макрофагне ћелије, лимфоцити, плазмоцити**
 - **пролиферативни** процеси доминирају
 - долази до деструкције ткива
 - репарација оштећеног ткива фиброзним ткивом (ожиљак) и ангиогенеза

Узроци хроничног запаљења

- **Перзистентне инфекције** (нпр. *Mycobacterium tuberculosis*)
- **Продужено излагање потенцијалним токсичним агенсима**
 - Егзогени агенси (нпр. силицијум диоксид узрокује силикозу)
 - Ендогени узрочници (нпр. атеросклерозу изазива оксидисани LDL)
- **Аутоимуност** (реуматоидни артритис, мултипла склероза)
- **Преосетљивост** (нпр. бронхијална астма)

Хронично запаљење

- интеракција лимфоцита и макрофага-



Лимфоцити и макрофаги
утичу једни на друге.

Активисани макрофаги: IL-1, TNF
(активирају лимфоците) и
други запаљенски медијатори

Активисани лимфоцити: IFN- γ и
други запаљенски медијатори

Облици хроничног запаљења

1. Хронично агрануломатозно запаљење

- Алергијске реакције (бронхијална астма)
- Хроничне вирусне инфекције (херпес)
- Хроничне аутоимунске болести (реуматоидни артритис, Кронова болест)
- Хронична хемијска интоксикација (алкохолни хепатитис)

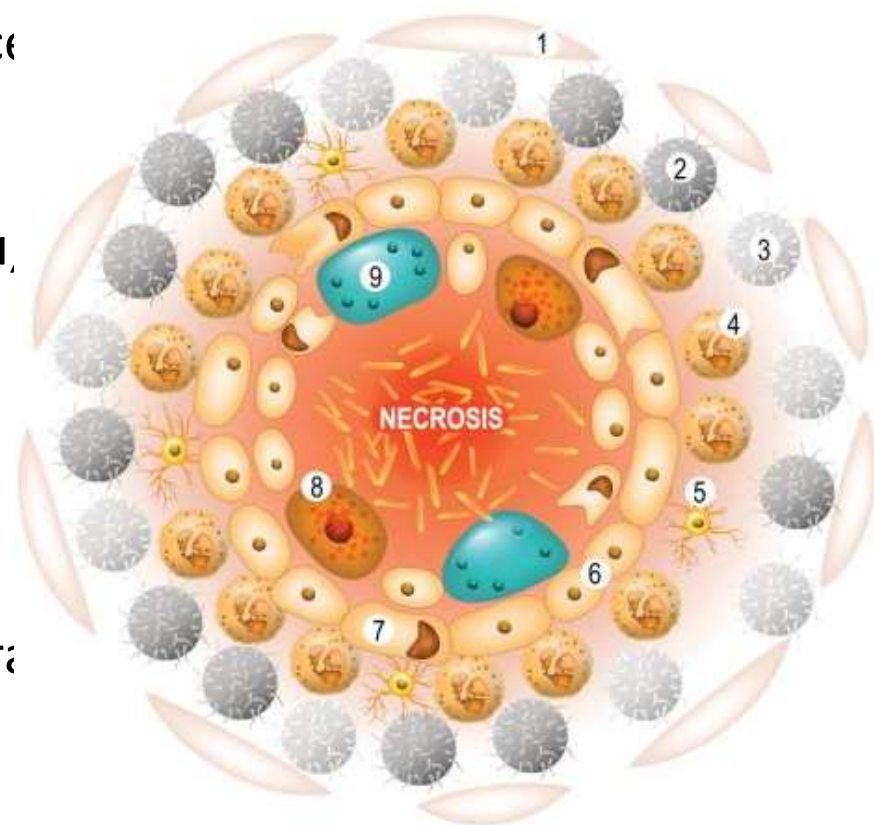
2. Хронично грануломатозно запаљење (настају грануломи)

- Бактеријске инфекције (туберкулоза, лепра, сифилис)
- Гљивичне инфекције (Histoplasma, Blastomycosis)
- Неоргански елементи (силицијум диоксид)
- Страна тела
- Идиопатски (саркоидоза)

Хронично специфично запаљење

- Грануломатозно запаљење-

- Посебан облик **хроничног запаљења**
- Настаје услед присуства агенса који се не могу уклонити или посебно резистентних узročника
- Доминирају лимфоцити, плазмоцити, моноцити и макрофази
- Групице измењених макрофага (**епителоидне и џиновске ћелије**) окружене лимфоцитима и фибробластима
- Акумулација великог броја макрофага и њихова агрегација- **грануломи**: **инфективни и неинфективни**
- **Плућни туберкули** – пример хроничног грануломатозног запаљења.



1. Fibroblast
2. T-cell
3. B-cell

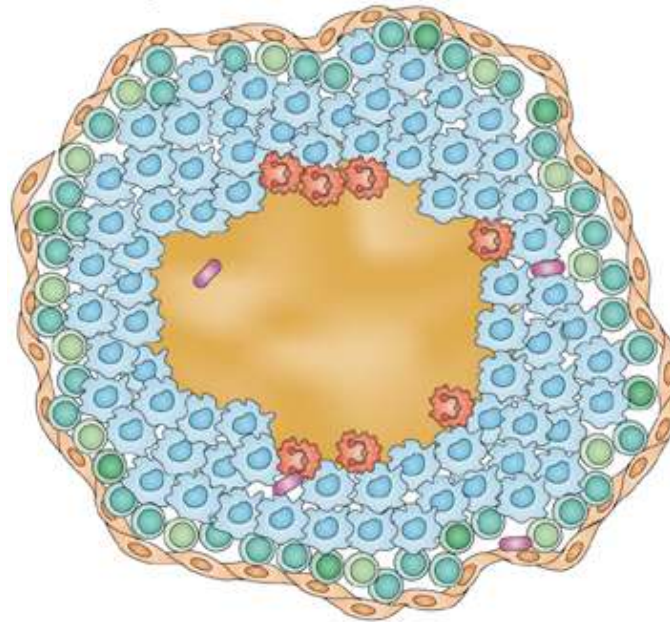
4. Neutrophil
5. Dendritic cell
6. Epithelioid cell

7. Macrophage
8. Foam cell
9. Giant cell

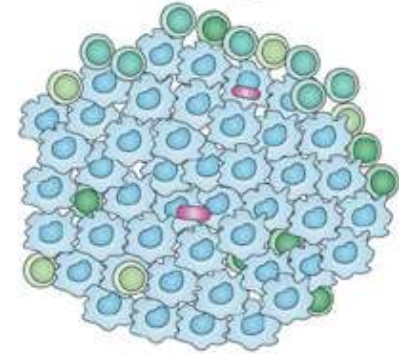
Грануломатозно запалење

Може имати
централну казеозну
некрозу (ТБЦ) или
не (саркоидоза)

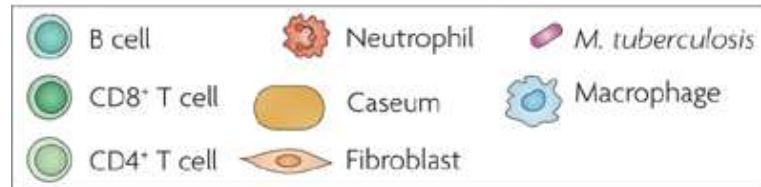
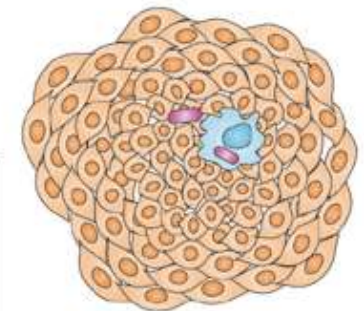
a Caseous granuloma



b Non-necrotizing granuloma



c Fibrotic granuloma



KPAJ!