

# Zánět, hojení a reparační.

Michal Hendrych

# Zánět

- ▶ Uniformní obranná a reparativní odpověď organismu na poškození tkáně.
- ▶ Hlavní komponenty zánětu:
  - ▶ Reakce cév (dilatace cév se zvýšením permeability)
  - ▶ Buněčná odpověď (aktivace mediátorů zánětu a jejich migrace do místa zánětu)
- ▶ **Zánětlivá odpověď:**
  - Rozpoznání patogenní noxy
  - Aktivace, zmnožení a migrace leukocytů
  - Odstranění patogenní noxy
  - Regulace zánětlivé odpovědi
  - Zhojení (případně reparace postižené tkáně)
- ▶ **Východiska akutního zánětu:**
  - Eliminace patogenní noxy, zastavení zánětlivé reakce a reparace a restituce tkáně
  - Nepodaří-li se odstranit patogenní noxu zánět přechází do chronicity
  - Extenzivní destrukce tkáně s jizvením

# Akutní zánět

## Stimuly vedoucí k rozvoji akutního zánětu:

- ▶ Infekce (bakteriální, virová, mykotická, parazitární)
- ▶ Trauma, fyzikální a chemické vlivy
- ▶ Nekróza tkáně (ischemie tkáně)
- ▶ Cizí tělesa
- ▶ Imunitní reakce (=hypersenzitivní reakce) proti nepatogenním částicím či vlastním tkáním (patologická reakce)

# Makroskopické projevy akutního zánětu (Celsovy znaky)

- ▶ Rubor (zarudnutí)
- ▶ Calor (zvýšená teplota)
- ▶ Dolor (bolestivost)
- ▶ Tumor (otok)
- ▶ Functio laesa (ztráta funkce poškozené tkáně)

# Počáteční stádium akutního zánětu

## ► Reakce cév

- *vasodilatace* - chemické mediátory vedou k dilataci cév a zpomalení toku krve (např. histamin) - projeví se jako *erytém* a *stáza*

## ► Zvýšená permeabilita cév a tvorba na proteiny bohatého exudátu

- Spuštěna histaminem, kininy, ... → rozšíření meziendoteliálních prostorů (zvýšená prostupnost stěny cév → proteiny)

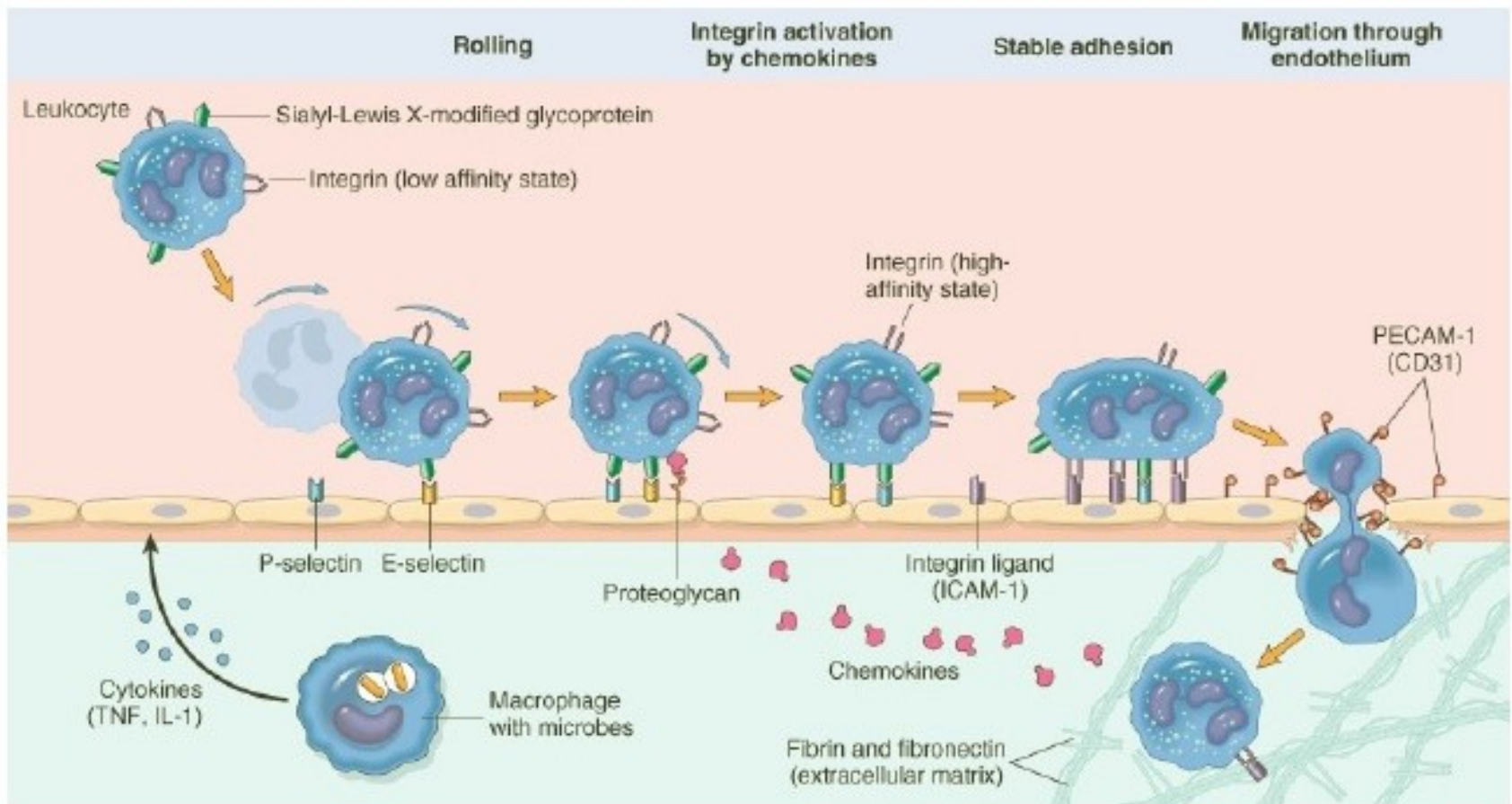
## ► Tvorba buněčného exudátu

- Leukocyty se kumulují v cévách v místě zánětu a migrují skrz zvýšeně permeabilní stěnu cév do tkání - aktivované se podílí na eliminaci patogenu
- Neutrofily převažují v počátečních fázích zánětu, později nahrazeny makrofágy.

## ► Reakce lymfatických cév

- Zvýšení toku lymfy, reaktivní lymfangitida, lymfadenitida

# Proces migrace leukocytů



# Efektorová funkce leukocytů

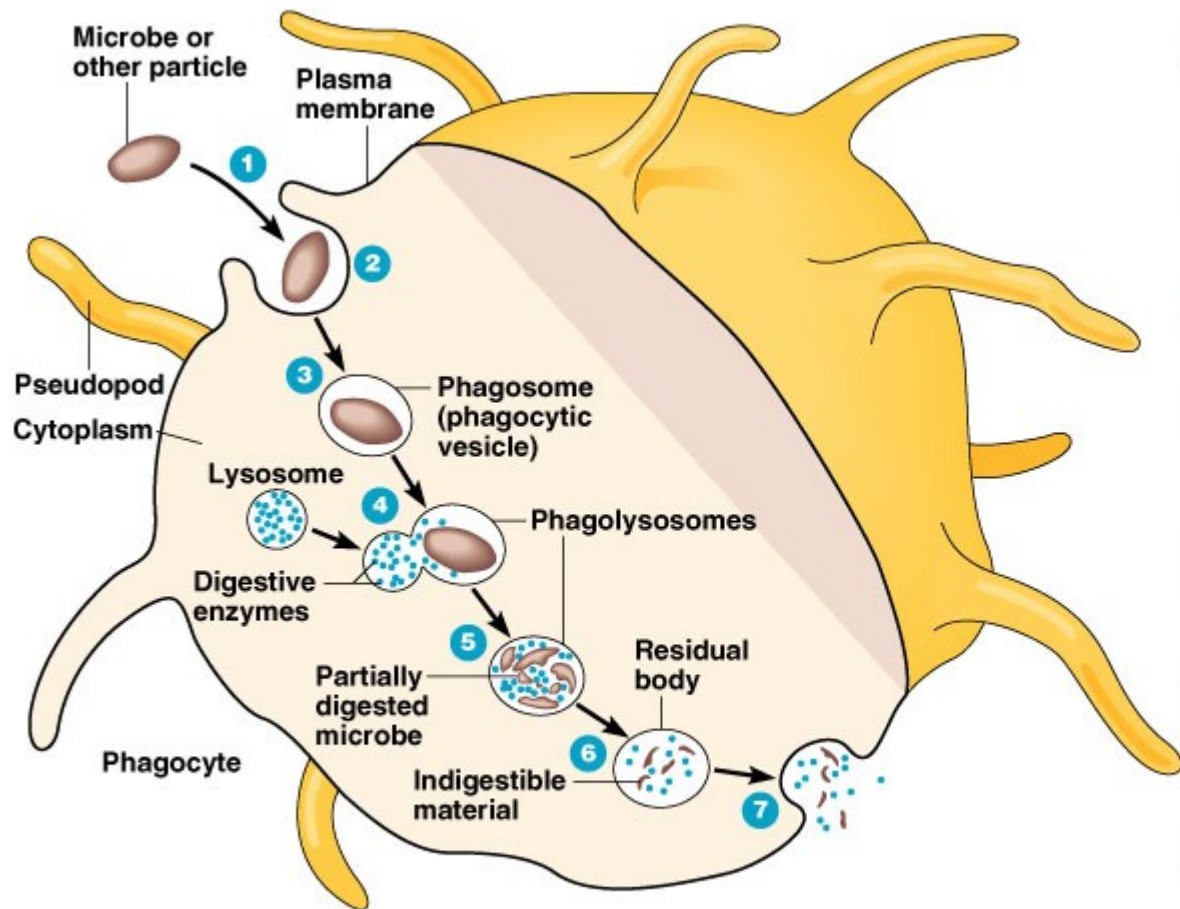
- ▶ Leukocyty eliminují mikroby a mrtvé buňky fagocytózou (s následnou destrukcí ve fagolysosomech)
- ▶ Destrukce způsobená volnými radikály (ROS, NOS) generovanými aktivovanými leukocyty a lysosomálními enzymy
- ▶ Enzymy a ROS mohou být vyplaveny do extracelulárního prostoru
- ▶ Při zánětu dochází k poškození i normálních tkání (patologické následky zánětu)

# Fagocytóza

- ▶ Rozpoznání cizorodého antigenu a jeho navázání na leukocyt
- ▶ Pohlcení s následným vytvořením fagocytické vakuoly (fagozomu)
- ▶ Zabíjení a rozložení pohlceného materiálu



# Fagocytóza

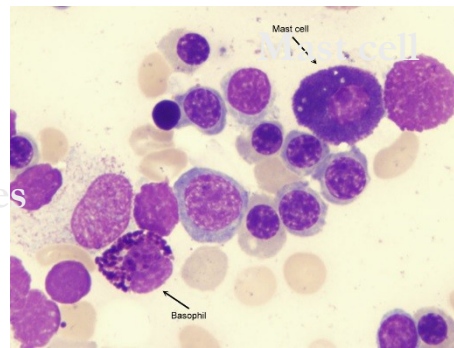
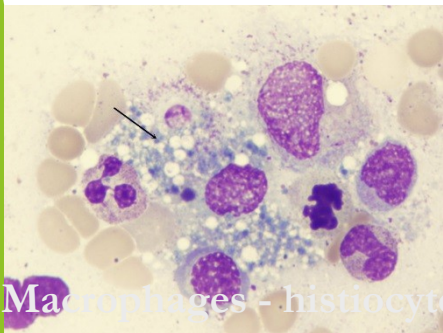
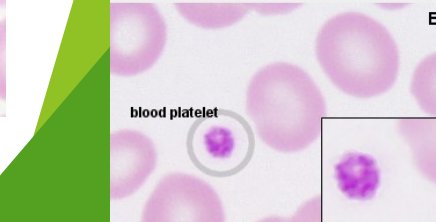
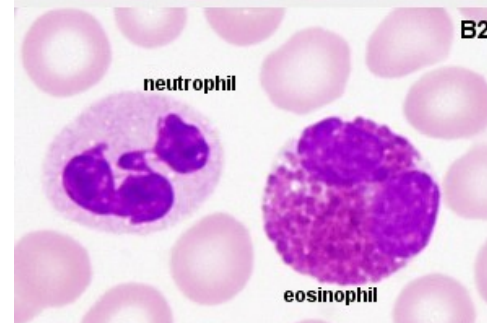
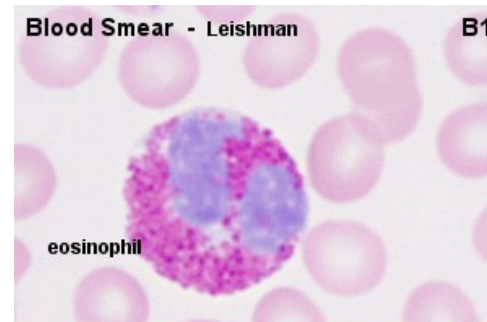
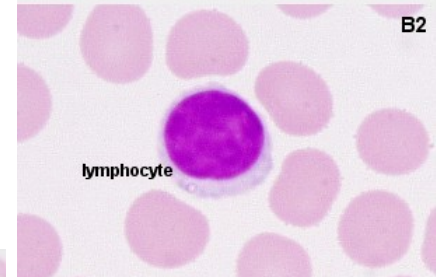
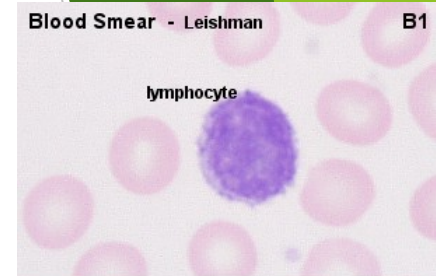


- 1 Chemotaxis and adherence of microbe to phagocyte.
- 2 Ingestion of microbe by phagocyte.
- 3 Formation of a phagosome.
- 4 Fusion of the phagosome with a lysosome to form a phagolysosome.
- 5 Digestion of ingested microbe by enzymes.
- 6 Formation of residual body containing indigestible material.
- 7 Discharge of waste materials.

**(a) Phases of phagocytosis**

# Buňky účastníci se zánětu - součást buněčného exsudátu

- ▶ Leukocyty
  - ▶ Neutrofily
  - ▶ Eozinofily, bazofily
  - ▶ Lymfocyty
  - ▶ Plazmatické buňky
  - ▶ Makrofágy
  - ▶ Mastocyty
- ▶ Destičky
- ▶ Fibroblasty
- ▶ Erytrocyty



# Zánět - mikroskopické projevy

## ▶ ALTERACE:

- ▶ regresivní změny až nekróza

## ▶ EXSUDACE:

- ▶ výstup krevních tekutin, bílkovin a formovaných elementů krevních z cév

# Zánět - mikroskopické projevy

## ▶ PROLIFERACE:

- ▶ proliferace fibroblastů a kapilár
- ▶ tvorba granulační tkáně a vaziva

## ▶ IMUNITNÍ REAKCE:

- ▶ prezentace antigenu
- ▶ reakce T a B-lymfocytů
- ▶ produkce plazmatických buněk, specifických protilátek
- ▶ tvorba paměťových buněk

# Klasifikace zánětu:

- ▶ akutní
- ▶ chronický
  
- ▶ nespecifický
- ▶ specifický (granulomatózní)

# Záněty NESPECIFICKÉ

## Klasifikace:

- ▶ alterativní:
  - ▶ převládá alterace/poškození tkáně
  - ▶ ***infekční hepatitidy, prionózy [Creutzfeld-Jacob, BSE], difterická myokarditis***
- ▶ exsudativní:
  - ▶ nejčastější, v popředí exsudace
  - ▶ povrchové a hluboké
  - ▶ ***Serózní, fibrinózní, nehnisavý, hnisavý, gangrenózní***
- ▶ proliferativní:
  - ▶ převládá produkce vaziva

# Alterativní zánět (nekróza jater)

kopie



# Exsudativní zánět

- ▶ dle topografie zánětlivých změn:
  - ▶ povrchový (sliznice, serózní blány, kůže)
  - ▶ hluboký (intersticiium)
- ▶ dle složení exsudátu:
  - ▶ serózní
  - ▶ fibrinózní
  - ▶ nehnisavý
  - ▶ hnisavý
  - ▶ gangrenózní



# Exsudativní záněť

## ▶ serózní:

- ▶ vodnatý charakter exsudátu

- ▶ málo bílkovin (fibrinogenu)

- ▶ na sliznicích - katarální (hlen)

- ▶ odeznívá utlumením exsudace

- ▶ příklady:

- ▶ **povrchový: katarální appendicitida**

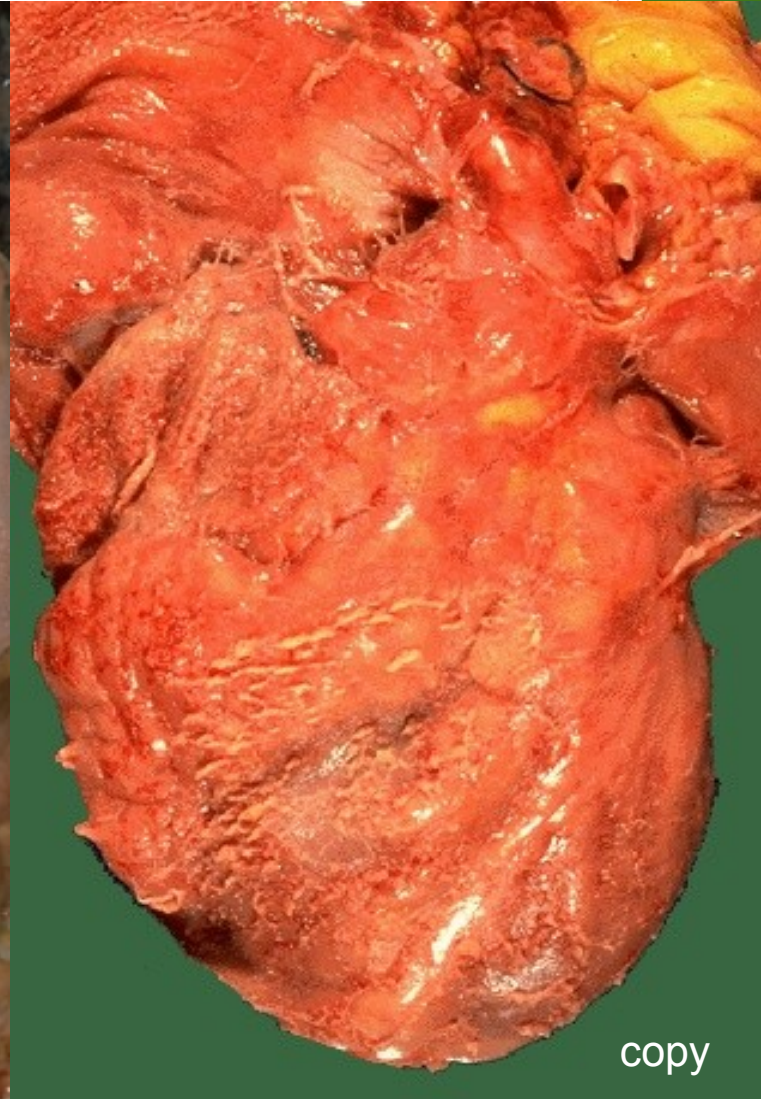
- ▶ **hluboký: urtikarie (kopřivka)**

# Exsudativní zánět

- ▶ fibrinózní:
  - ▶ příměs fibrinogenu - fibrinu
    - ▶ makro žlutošedavé nálety/pablány
    - ▶ mikro eozinofilní jemná vlákna
  - ▶ hojení komplikovanější (produktivní zánět)
  - ▶ příklady:
    - ▶ povrchový na serózách:
      - ▶ fibrinózní perikarditida (při urémii) = cor villosum, hirsutum
    - ▶ povrchový na sliznicích (**PABLÁNY**):
      - ▶ pablánové záněty
    - ▶ hluboký:
      - ▶ revmatická horečka

# Povrchový fibrinózní zánět seróz (cor villosum)

(Povrchový fibrinózní zánět na serózách)



# Exsudativní fibrinózní zánět sliznic

## Klasifikace dle rozsahu poškození sliznice:

- × **krupózní**
  - ⇒ malé postižení sliznice, pablána volně lene k povrchu  
(krupozní pneumonie)
- × **difterický**
  - ⇒ hlubší nekróza sliznice, po odtržení pseudomembrány dochází ke krvácení a vzniku vředu  
(pseudomembranozní kolitida)
- × **escharotický**
  - ⇒ extenzivní hluboká nekróza  
(nekrotizující tracheitida u chřipky)

# Exsudativní zánět

## ▶ nehnisavý:

### ▶ exsudát tvořený chronickým zánětlivým infiltrátem

(lymfocyty, plazmatické buňky = mononukleární/lymfoplasmocytický zánětlivý infiltrát)

## Příklady:

### ▶ Intersticiální pneumonie

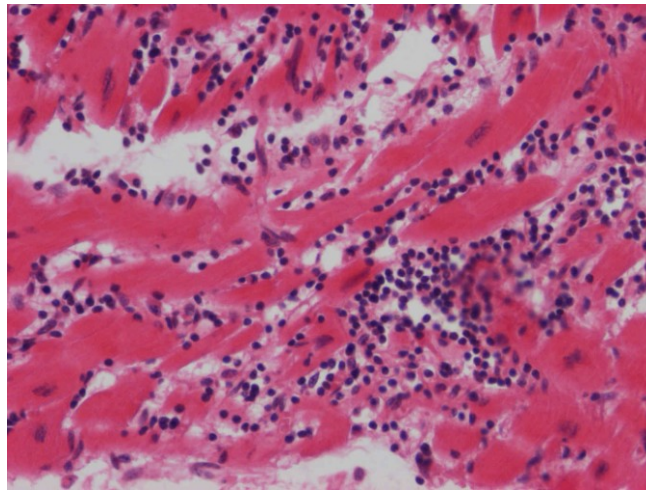
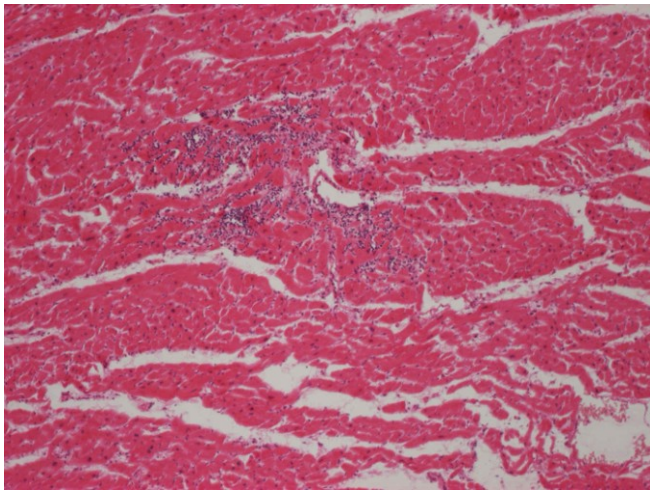
- *infekční (virové, způsobené drobnými intracelulárními bakteriemi (*Mycoplasma pneumoniae*) či mykotickými organismy (*Pneumocystis carinii*))*

- *idiopatické (v.s. autoimunitní)*

### ▶ Intersticiální myokarditida

### ▶ Hashimotova lymfocytární tyreoiditida (autoimunitní)

# Nehnisavá - lymfoplazmatická - intersticiální myokarditida



# Exsudativní zánět

## x hnisavý:

⇒ PRODUKCE HNISU:

exsudát bohatý na neutrofilny

⇒ MAKROSKOPICKY:

produkce hnisu na povrchu či akumulace ve tkáni s tvorbou abscesů

⇒ Hojí se zastavením produkce hnisu a/nebo produktivním zánětem

⇒ příklady:

▶ **superficiální zánět mening:**

▶ hnisavá meningitida

▶ **superficiální zánět sliznic:**

▶ katarální hnisavá bronchopneumonie

▶ **hluboký (intersticiální):**

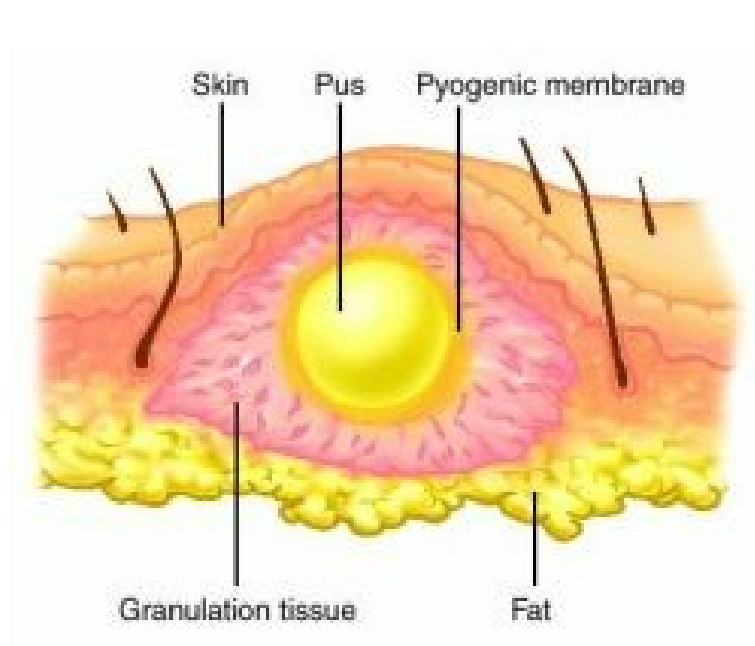
▶ flegmona (příklad - flegmonózní apendicitida)

▶ absces

# Absces, flegmóna

## Absces

= ohraničený hluboký hnisavý zánětlivý proces



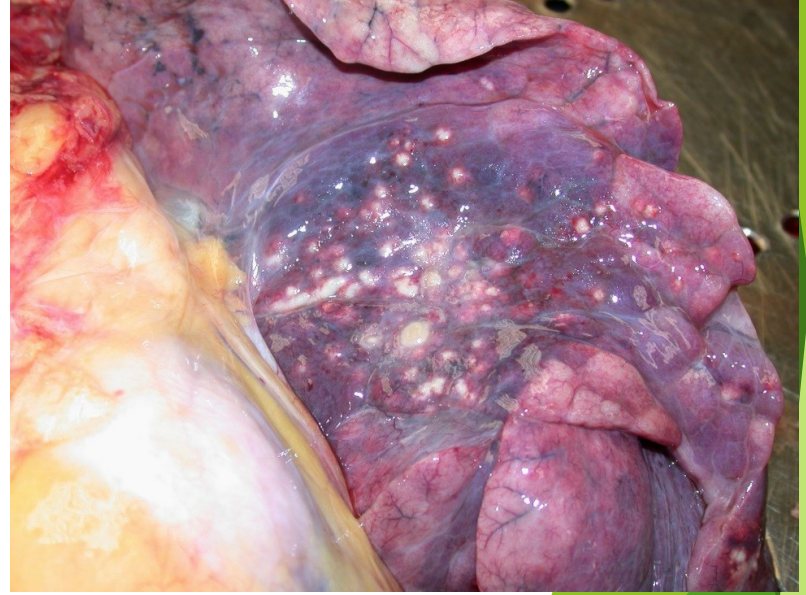
## Flegmóna

= difúzní (neohraničený) hluboký hnisavý zánětlivý proces





Povrchový hnisavý zánět:  
hnisavá meningitida a abscedující  
bronchopneumonie



# Exsudativní zánět

## ▶ Gangrenózní:

- ▶ nekrotické ložisko sekundárně prostoupené hnilobnými bakteriemi
- ▶ příklad: gangrenózní cholecystitida

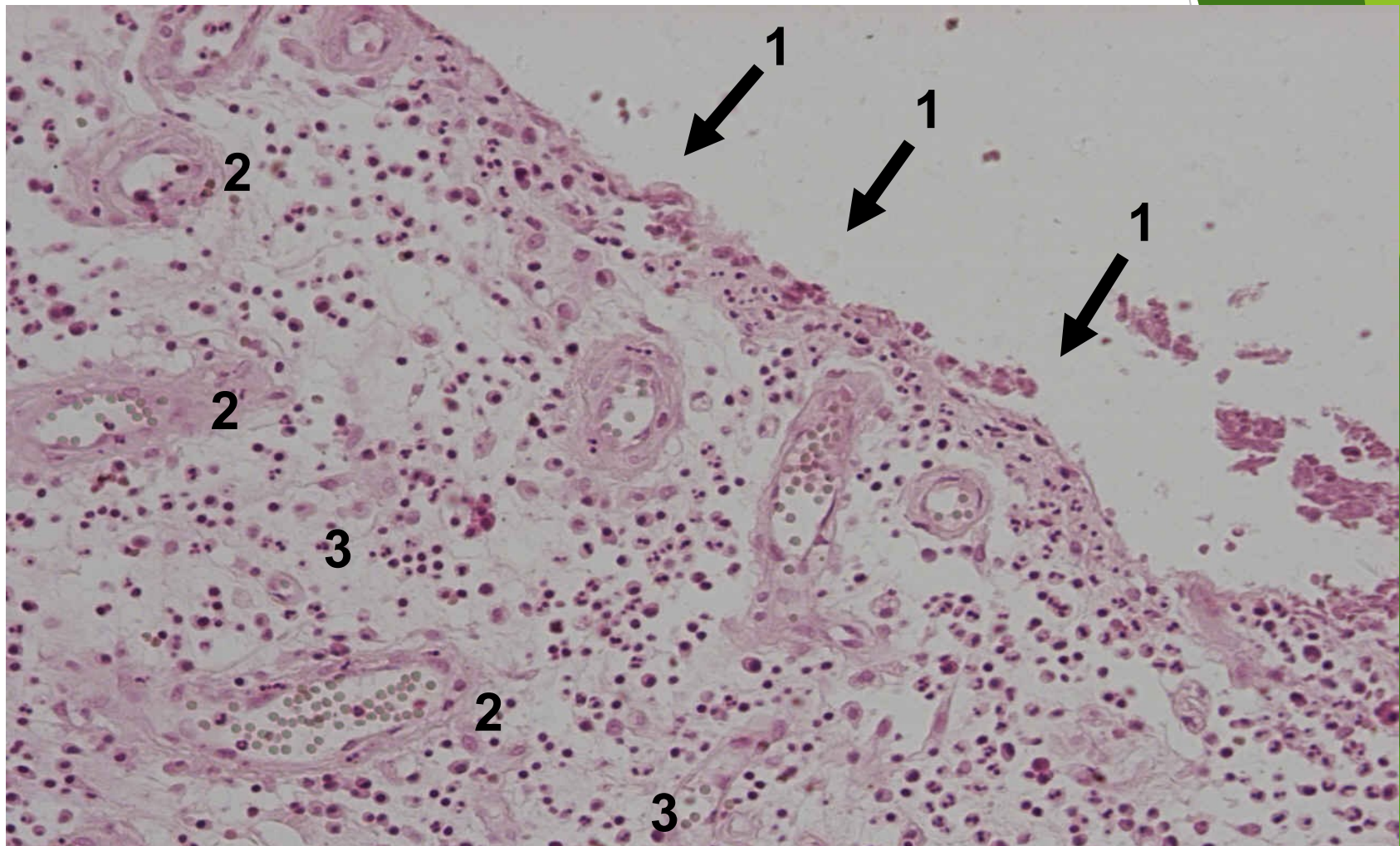
# Proliferativní zánět

- ▶ Tvorba granulační tkáně a fibrotizace v průběhu hojení (reparace) defektů (rány, regresivní změny, .....).
- ▶ Poškození tkáně → granulační tkáň → jizva
- ▶ Často je proliferace výrazná u chronickém zánětu
- ▶ Primární proliferativní záněty
  - ▶ Fibromatosis - palmární, plantární, penilní

# Granulační tkáň

- ▶ **mladé kolagenní vazivo vyplňující rány, vředy, fraktury, organizace trombu, hematomu**
- ▶ **Makroskopicky:**
  - ▶ **fragilní, živě červené granulace (četné klíčky kapilár)**
- ▶ **Mikroskopicky:**
  - ▶ **fibrinové vlákna**
  - ▶ **zánětlivá reakce**
  - ▶ **fibroblasty, myofibroblasty**
  - ▶ **produkce kolagenních vláken**
  - ▶ **proliferace kapilár - angiogeneze**
  - ▶ **tvorba extracelulární matrix + tkáňová remodelace, retrakce - tvorba zralé jizvy**

# Granulační tkáň



- 1 povrch
- 2 proliferace cév
- 3 tkáň prostoupená zánětlivým infiltrátem

# Chronický zánět

- ▶ Chronický zánět vzniká z akutního, pokud nedochází k odstranění vyvolávající příčiny akutního zánětu (například chronická osteomyelitida,...)
- ▶ Primární chronický zánět
- ▶ Rezistence infekčního patogenu k fagocytóze a intracelulární destrukci (tbc, lepra, brucelóza,...)
- Reakce na cizí těleso
- Některé autoimunitní záněty
- Specifické nemoci nejasné etiologie (IBD,...)
- Primární granulomatózní nemoci (sarkoidóza, ....)

# Chronický zánět

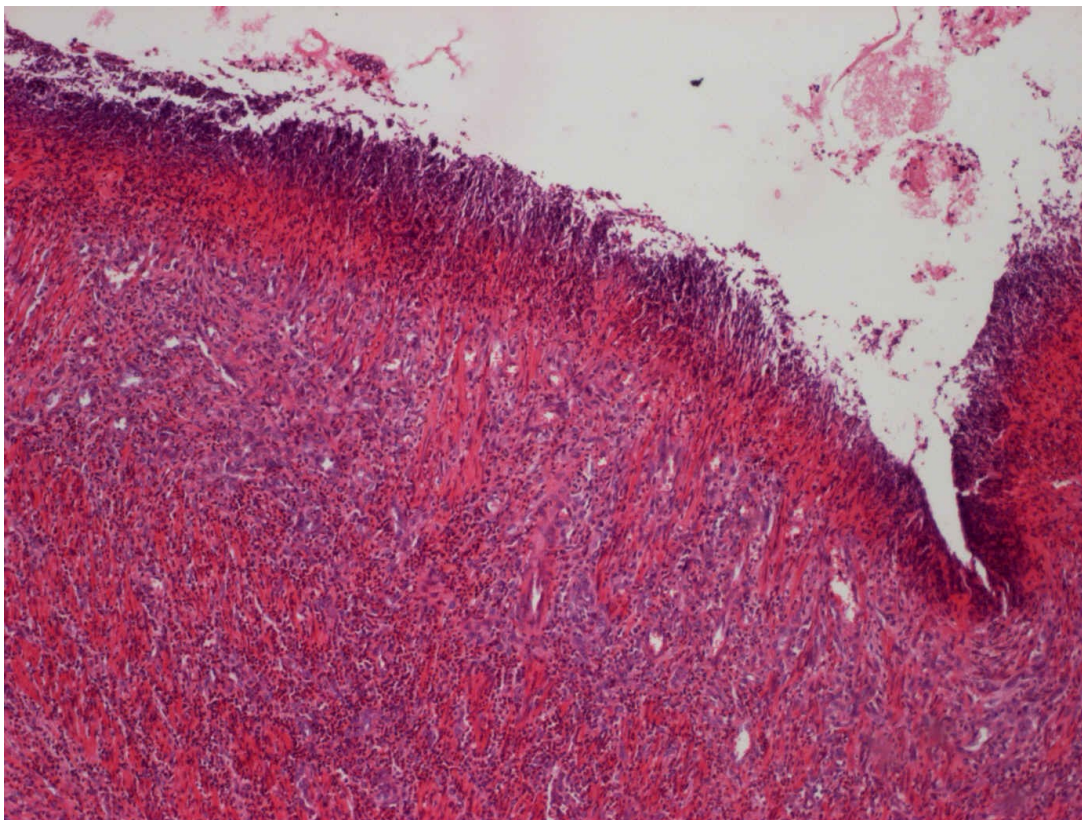
- ▶ **Dlouho trvající zánětlivá odpověď na perzistující stimulus**  
→ aktivní zánět + tkáňové poškození + hojení
- ▶ **Infiltrace makrofágy, plasmatickými buňkami a lymfocyty**
- ▶ **Destrukce tkáně (produkty leukocytů zánětlivého infiltrátu)**
- ▶ **Reparace (proliferace nových cév a fibroza)**

# Makroskopický vzhled chronického zánětu

- ▶ Chronický vřed
- ▶ Chronický absces
- ▶ Granulomatózní zánět
- ▶ Fibróza



# Chronický peptický vřed žaludku



# Mikroskopické znaky chronického zánětu

- ▶ Minimální exsudace
- ▶ Produkce granulační tkáně zrající do fibrózní tkáně
- ▶ Kontinuální destrukce tkáně + regenerace + reparace
- ▶ Chronická zánětlivá celulizace
  - Makrofágy, plasmatické buňky, lymfocyty, eozinofily, mastocyty

# Granulomatózní (specifický) zánět

- ▶ Historická klasifikace zánětu:
  - ▶ „nespecifický“ /negrulomatózní zánět
    - ▶ běžný mikrobiologický obraz, např. hnisavý zánět
  - ▶ „specifický“/granulomatózní
    - ▶ mikroskopický obraz typický pro původce
- ▶ Agregované makrofágy neschopné odstranit příčinu → transformace do epiteloidních a mnohojaderných buněk → granulom
- ▶ Opožděný typ hypersenzitivity (T-lymfocyty, makrofágy, někdy eozinofily)
- ▶ Granulom typu z cizích těles x imunitní granulom

# Granulomatózní zánět

- ▶ Agregáty aktivovaných makrofágů (epiteloidních buněk)
- ▶ Neimunitní granulomy (reakce na přítomnost cizích těles)
- ▶ Imunitní granulomy
  - Nekrotizující (tbc)
  - Bez nekrózy (sarkoidóza)
- ▶ Perzistentní T-lymfocytární odpověď
- ▶ Tuberkulóza - prototype granulomatózního zánětu

# Příklady nemocí provázených granulomatózním zánětem

Informativní  
slide

Nemoc	Původce	Tkáňová reakce
<b>Tuberkulóza</b>	<i>Mycobacterium tbc</i>	Kaseifikační granulom
<b>Lepra</b>	<i>Mycobacterium leprae</i>	Ne-kaseifikační granulom
<b>Syfilis</b>	<i>Treponema pallidum</i>	Gumata: ohraničené histiocytárním a plazmocytárním infiltrátem s centrální nekrózou.
<b>Nemoc z kočičího škrábnutí</b>	G- bakterie	Granulom s centrální nekrózou s neutrofilý
<b>Sarkoidóza</b>	Neznámá etiologie	Ne-kaseifikační granulom s četnými aktivovanými makrofágy
<b>Granulomy typu z cizích těles</b>	Odpověď na přítomnost cizího tělesa (endogenní (keratin, nekrotická kost, cholesterol krystaly) a exogenní (šicí materiál, talek, asbest), chemikálie (beryllium)	Obrovskobuněčné granulomy
<b>Crohnova nemoc (IBD)</b>	Imunitní reakce na vlastní antigeny i střevních bakterií	Ne-kaseifikační granulom ve stěně střeva + chronický zánětlivý infiltrát

# Tuberkulóza

## ▶ etiologie

- ▶ *Mycobacterium tuberculosis*

- ▶ Barvení - Ziehl-Neelsen, acido-rezistentní bakterie , kultivace nebo PCR

## ▶ tuberkulózní granulom - základní morfolgie:

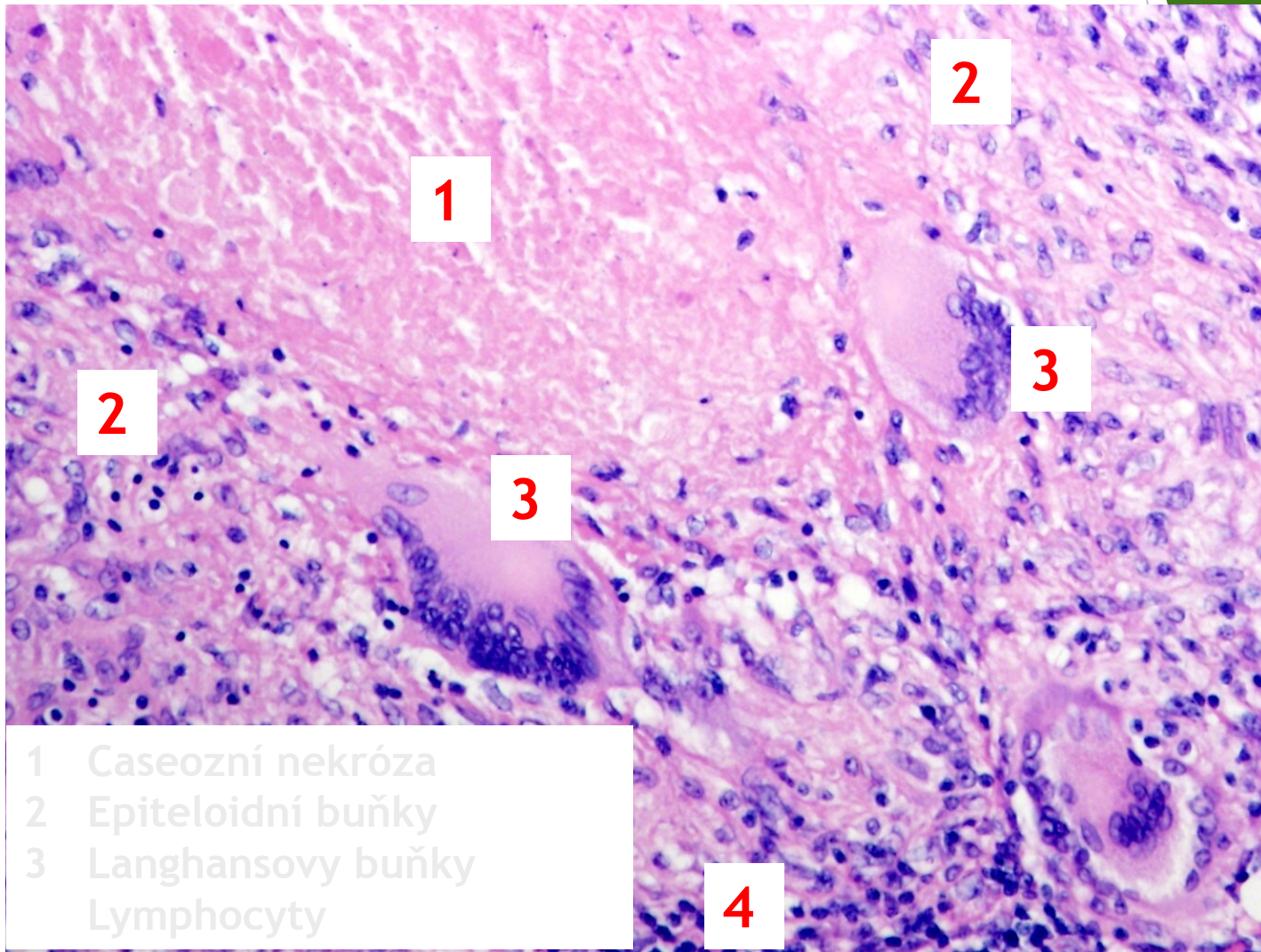
- ▶ centrální kaseózní nekróza (s bazofilními jadernými fragmenty)

- ▶ epiteloidními makrofágy

- ▶ mnohojaderné Langhansovy obrovské buňky (vznikají fúzí makrofágů)

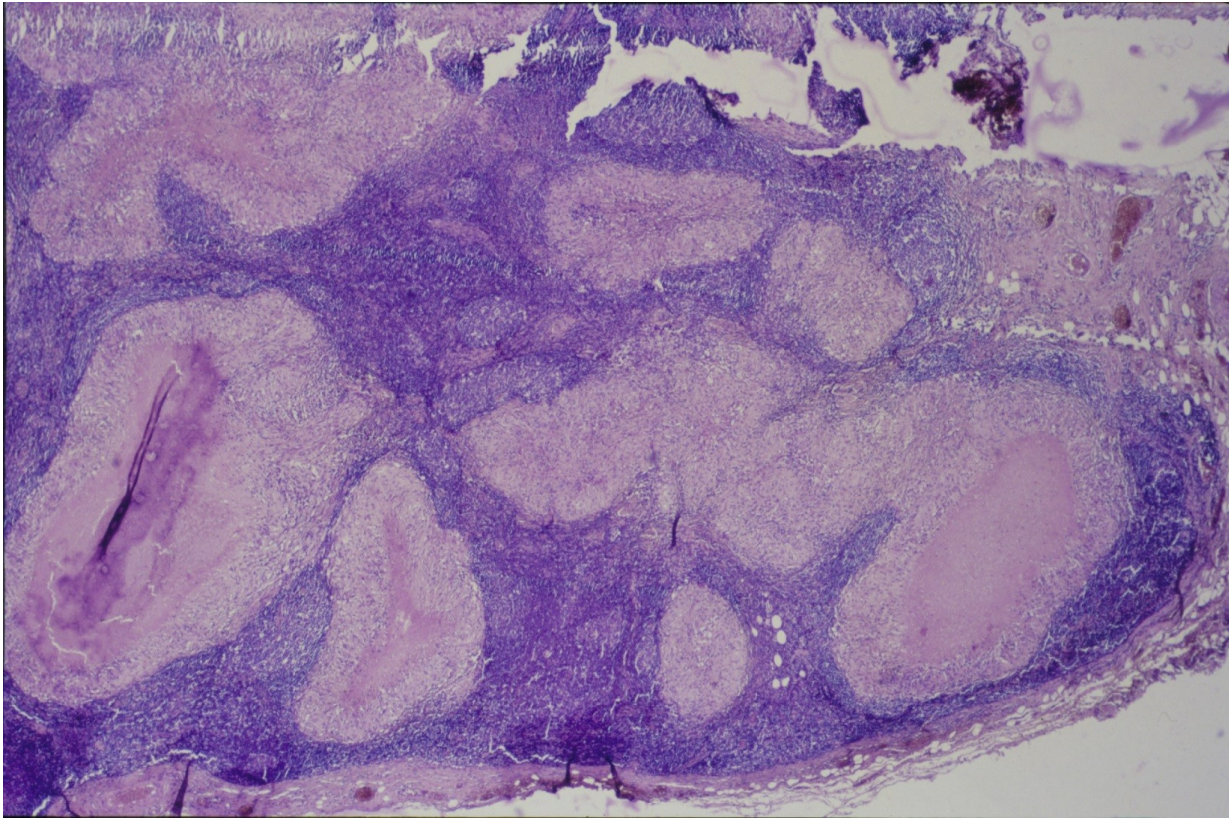
- ▶ okraj tvořený T-lymfocyty

# Tuberkulózní granulom



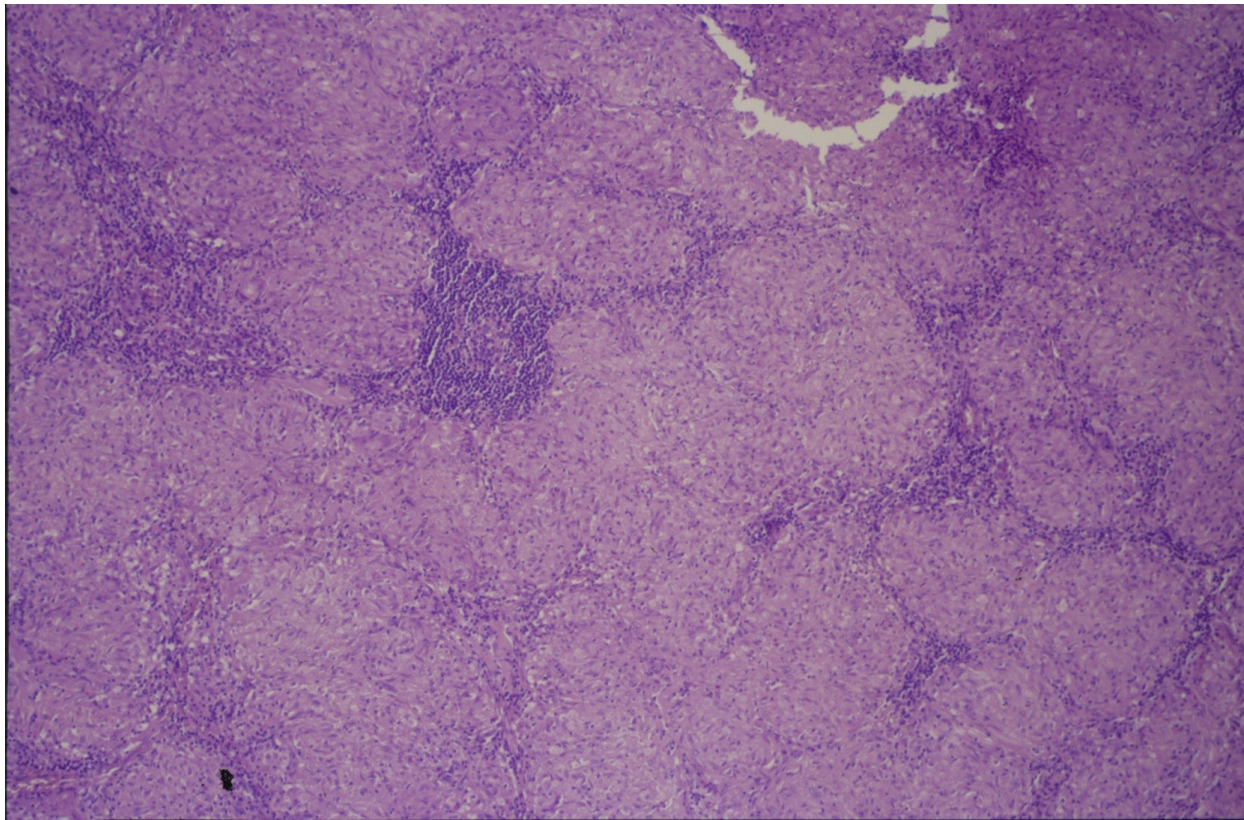
- 1 Caseózní nekróza
- 2 Epiteloidní buňky
- 3 Langhansovy buňky
- Lymphocyty

Granulomatózní - hnisavá lymfadenitida -  
onemocnění z kočičího škrábnutí.

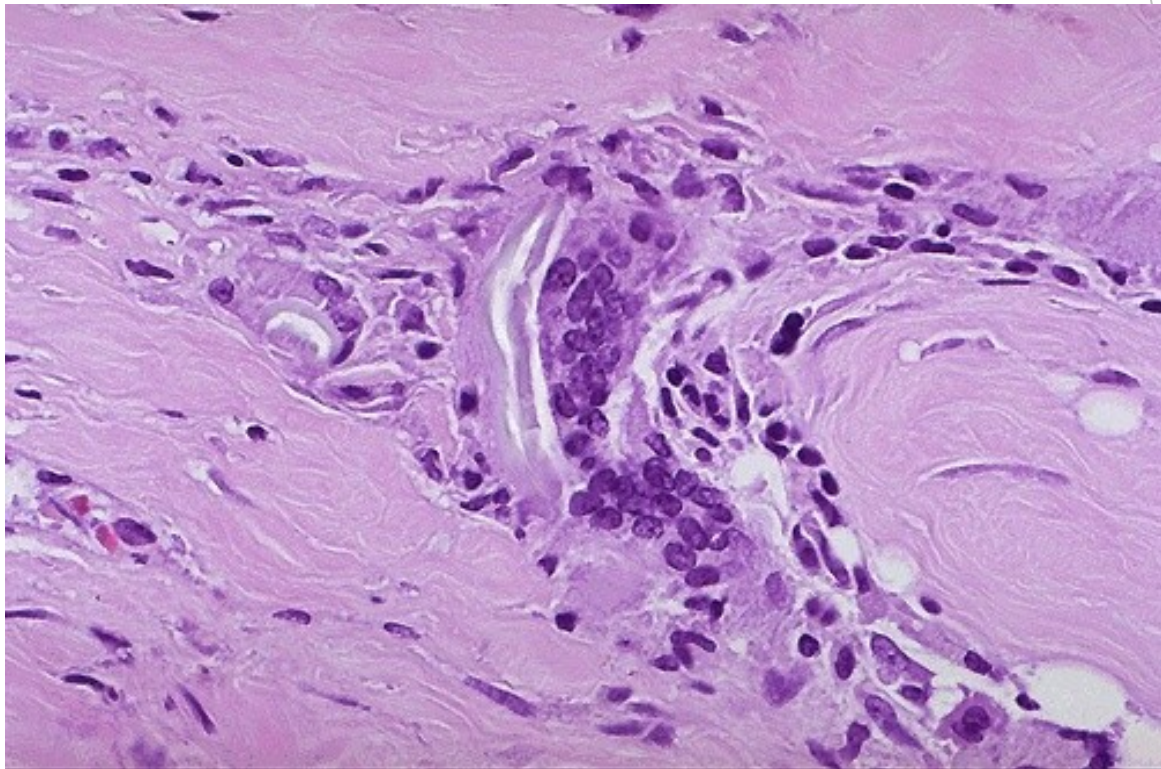




# Sarkoidóza lymfatické uzliny



Granulomatozní obrovskobuněčná reakce  
typu kolem cizích těles.



# Progresivní změny

## ▶ Hojení defektů tkáně

- ▶ Regenerace
- ▶ Reparace
  - ▶ V průběhu hojení se regenerace a reparace často kombinují

## ▶ Tkáňová adaptace na změnu podmínek

- ▶ Hypertrofie: nárůst velikosti buňky
- ▶ Hyperplazie: zmnožení buněk
- ▶ Kombinovaná hypertrofie a hyperplazie
- ▶ Metaplazie: transformace diferencovaných buněk z jednoho buněčného typu do jiného: nastává především u epitelálních a mesenchymálních buněk, častá asociace s zvýšeným rizikem vzniku malignity (příklad- spinocelulární karcinom asociovaný se skvamózní metaplazií v bronších)

# REGENERACE

- ▶ **Nahrazení poškozené tkáně identickou tkání (morfologicky i funkčně)**
- ▶ **Dle regenerační schopnosti tkáně:**
  - ▶ **Labilní tkáně**
    - ▶ Epiteliální buňky kůže, střeva,...., kostní dřev,....
    - ▶ Stálá regenerace z progenitorových buněk (rychlý náhrada starých či poškozených buněk)
  - ▶ **Stabilní**
    - ▶ Játra, ledviny (epiteliální buňky proximálního tubulu), buňky hladké svaloviny
    - ▶ Regenerace v případě poškození tkáně
  - ▶ **Permanentní (postmitotické)**
    - ▶ Neurony, buňky srdeční svaloviny
    - ▶ Terminálně diferencované buňky bez možnosti dělení za normalních podmínek, při poškození nahrazení nedochází k regeneraci

# REPARACE

- ▶ Nahrazení poškození tkáně granulační tkání, postupně vyzrívající do vazivové jizvy (fibrózní vazivo)
- ▶ Může ovlivnit funkčnost orgánu
  - ▶ Jizva po infarktu myokardu
  - ▶ Fibróza plic, cirhóza,...

# Komponenty tkáňového hojení

## ► Fibronektin

(v brzkých stádiích se uplatňuje jako nosič či lepidlo pro jiné extracelulární molekuly a buňky; přitahuje fibroblasty a makrofágy, váže a propojuje kolagenní vlákna a proteoglykany)

## ► Proteoglykany a elastin

(stabilizuje tkáň v průběhu reparace)

## ► Kolagen

(strukturální podpora, odolává tenzi a tahu, různé typy kolagenu se uplatňují v průběhu vyžívání jizvy)

# Faktory ovlivňující regeneraci a reparaci

- ▶ Fysiologická variabilita (např., věk, cévní zásobení, růstové faktory)
- ▶ Celkové zdraví jedince; stav imunitního systému; psychologický/emotivní/duševní stav
- ▶ Přítomnost komorbidit (příklady):
  - Diabetes mellitus
  - Porucha perfuze
  - Hematologické nemoci
  - Rakovina (lokální a systémový efekt)
  - Inkontinence
  - Alzheimerova nemoc
  - Neurologické poruchy
  - Imobilita
- ▶ Kouření, alkohol, kofein, drogy a jiné látky
- ▶ Lokální nebo systémové; přítomnost cizích těles
- ▶ Typ tkáně
- ▶ Medikace (např., prednison, chemoterapie, radiační terapie)
- ▶ Vitamínové karence

# Fáze hojení ran

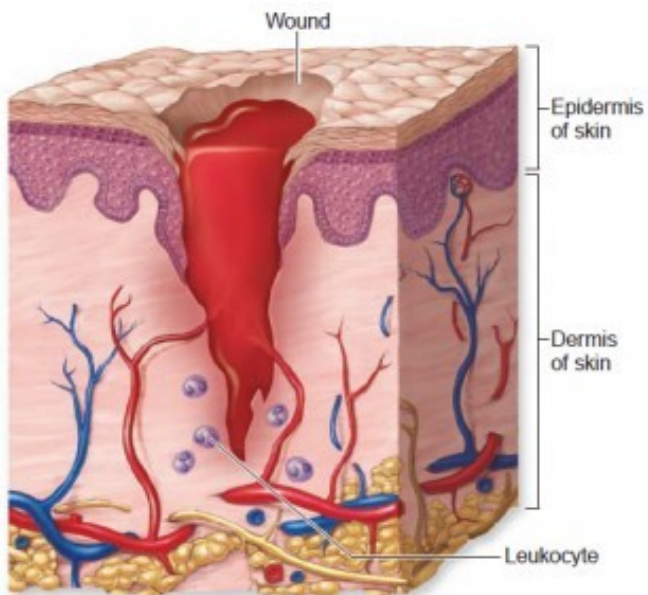
- ▶ Hemostáza a degenerace
- ▶ Zánět
- ▶ Proliferační a migrační fáze
- ▶ Remodelace a maturace
- Kontrakce rány
- Tkáňová regenerace
- Reparace tkáně (formace jizvy)



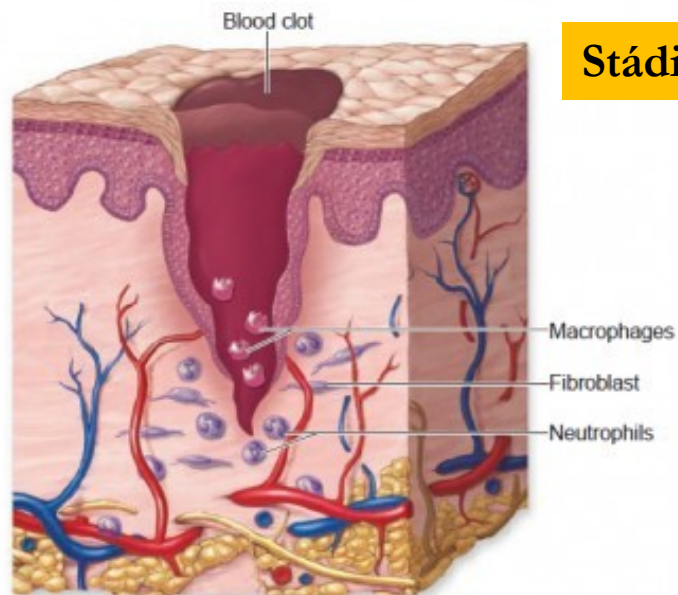
# Fáze hojení rány

- ▶ Krvácení, tvorba volně lnuocí sraženiny
- ▶ Uvolnění destičkových mediátorů (produkce růstových faktorů, atrakce zánětlivé infiltrace)
- ▶ Proliferace a migrace fibroblastů, epiteliálních buněk a cévních endotelií
- ▶ Produkce fibronektinu, proteoglykanů, elastinu, kolagenu fibroblasty
- ▶ Tvorba extracelulární matrix (=sít' pro endoteliální a parenchymální buňky)
- ▶ Tvorba granulační tkáně
- ▶ Remodelace a maturace (snížení neovaskularizace a proliferace fibroblastů; transformace fibroblastů v myofibroblasty s následnou kontrakcí tkáně)
- ▶ Formace vazivové jizvy

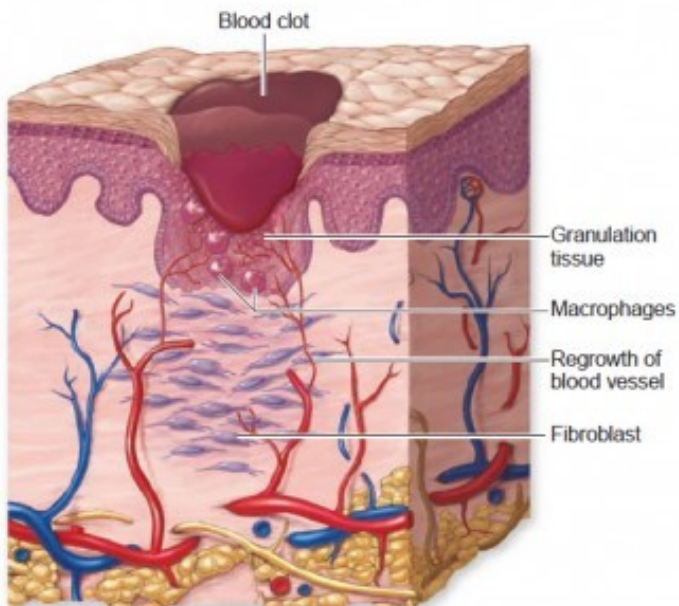
# Stádia hojení rány



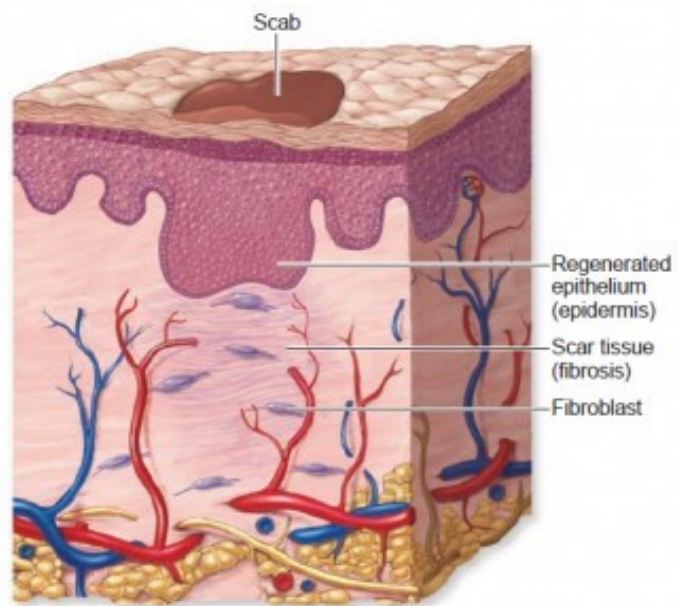
① Cut blood vessels bleed into the wound.



② Blood clot forms, and leukocytes clean wound.



③ Blood vessels regrow, and granulation tissue forms.



④ Epithelium regenerates, and connective tissue fibrosis occurs.

- ▶ **Primární hojení** - *per primam*; po těsném přiblížení okrajů rány, minimální produkce granulační tkáně vyžívající v tenkou jizvu.
- ▶ **Sekundární hojení**- *per secundam*; okraje rány spojeny produkcí granulační tkáně.
- ▶ **Terciální hojení** - *per tertiam*; dochází k němu po chirurgickém uzavření rány po několika dnech po poranění.



Keloid – hypertrofická tkáň jizvy  
z důvodu excesivní produkce  
kolagenu

# Hojení kostní fraktury



## Inflammation

Soon after a fracture occurs, a hematoma forms at the injury site. Macrophages and inflammatory leukocytes move into the damaged area to scavenge debris and begin producing the pro-inflammatory agents that initiate healing.

## Soft callus

Inflammation triggers cell division and the growth of new blood vessels. Among the new cells, chondrocytes secrete collagen and proteoglycans, creating fibrocartilage that forms the soft callus.

## Hard callus

Through endochondral ossification and direct bone formation, woven bone replaces the soft callus to create a hard callus around the broken fragments of bone.

## Remodeling

Over time, mechanically strong, highly organized cortical bone replaces the weaker, disorganized woven bone. Because it is continually remodeled, bone is the only tissue to heal without a scar.

## ► **Kosterní svalovina**

- Přetnutý sval regeneruje buď růstem z nepoškozených myoblastů nebo z tzv. satelitních svalových buněk nacházejících se v pojivové tkáni a představující regenerační rezervu kosterních svalů.
- Reparace - produkcí granulační tkáně vyzávající v jizvu nahrazující poškozené svalové vlákna

## ► **Periferní nerv**

- Přetětí periferního nervu následuje degenerace myelinu a axonální fragmentace
- Proliferace Schwannových buněk s tvorbou “vodících tubulů“ pro axony vyrůstající z nepoškozených těl neuronů
- Adekvátní mikrochirurgické sešití může vést k reinervace

► **Poškození šlachy**

- Regenerace proliferací tenoblastů z okrajů rány
- Reparace následkem produkce proliferace cév a fibroblastů z okolní pojivové tkáně

► **Poškození ligamenta**

- Hojení prochází klasickými fázemi (krvácení, zánět, reparace a remodelace)
- Některé se hojí špatně

## ► **Poškození chrupavky a hojení**

- Hojení chrupavky je zpravidla velmi pomalé a záleží na vzdálenosti od periostu.
- Kloubní chrupavka postrádá vaskularizaci, vyživovaná difúzí z periostu
- Hojení fibrózní jizvou, nebo k hojení nedochází

## ► **Poškození synoviální membrány**

- Krvácení, hypertrofie, hyperplazie synoviálních buněk a infiltrace kulatobuněčným zánětlivým infiltrátem

## ► **Degenerace meziobratlového disku**

- Degenerativní změny přibývají s věkem
- Vyhřeznutí disku



Děkuji Vám za pozornost ...