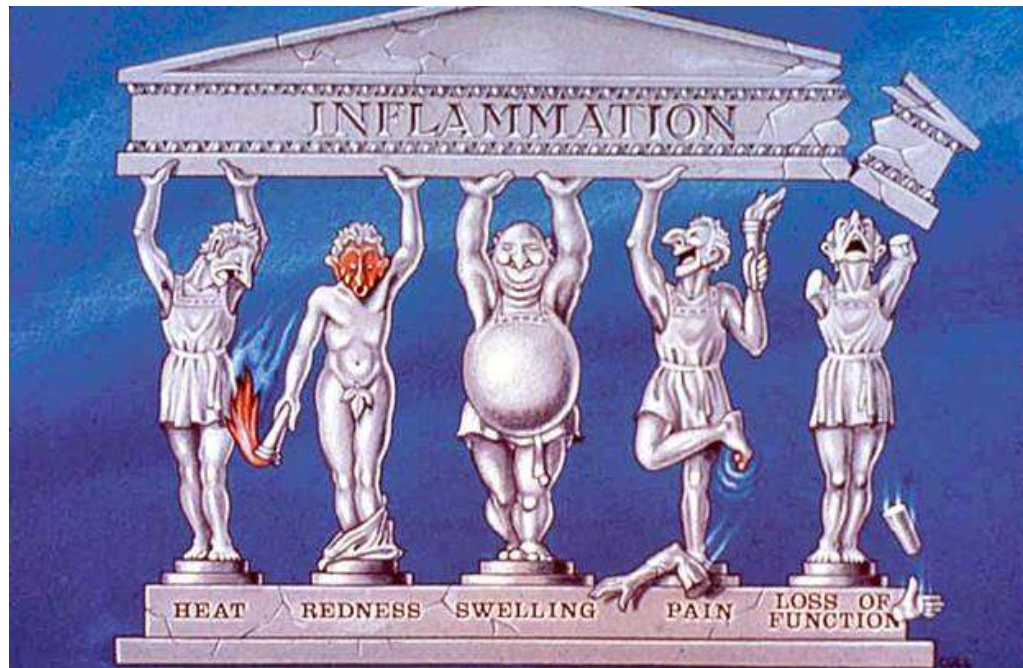


# БИОЛОШКИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ

## 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 микроорганизама:

- 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**

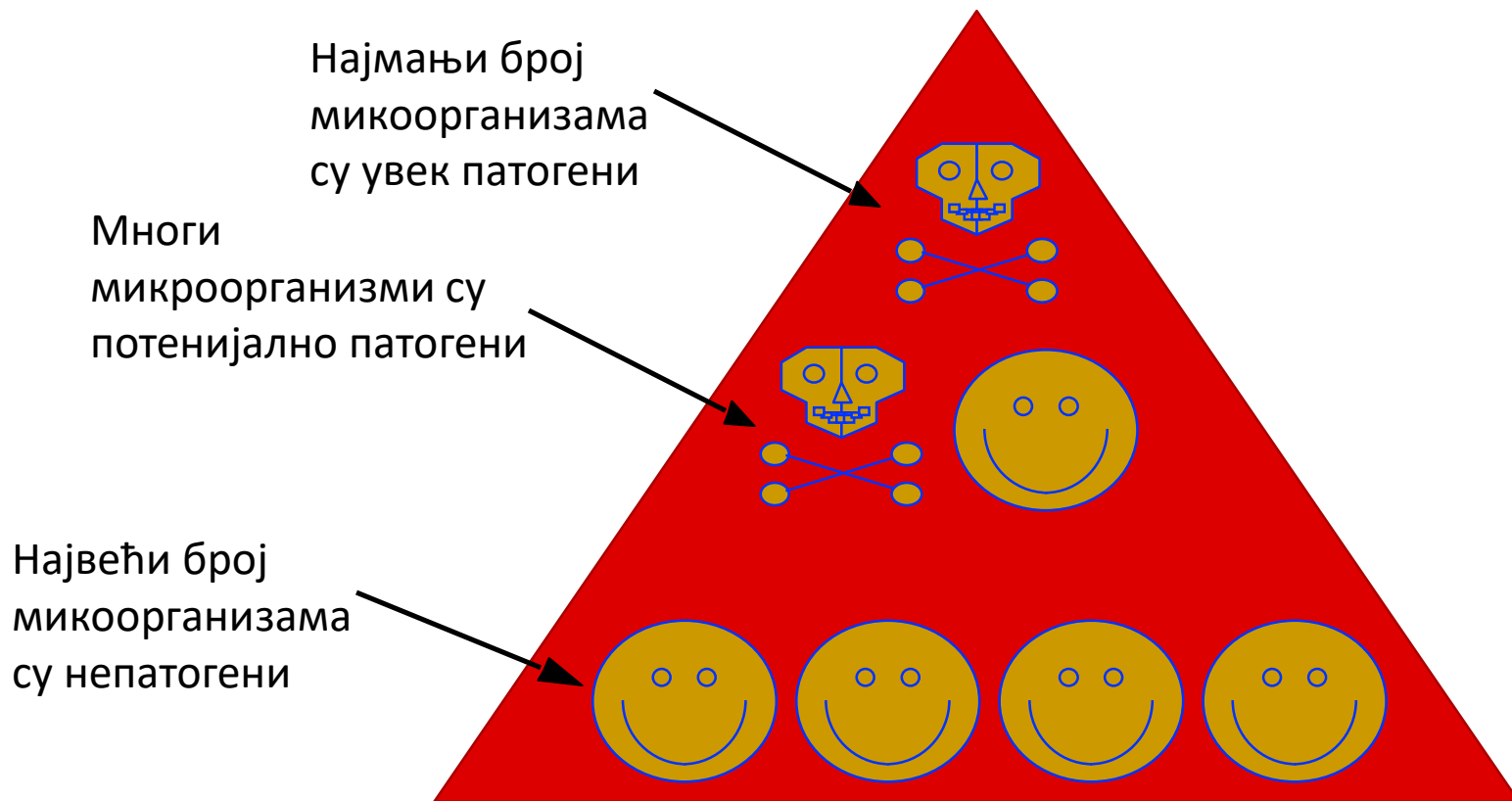
# Подела инфективних узročника према грађи

- **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

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

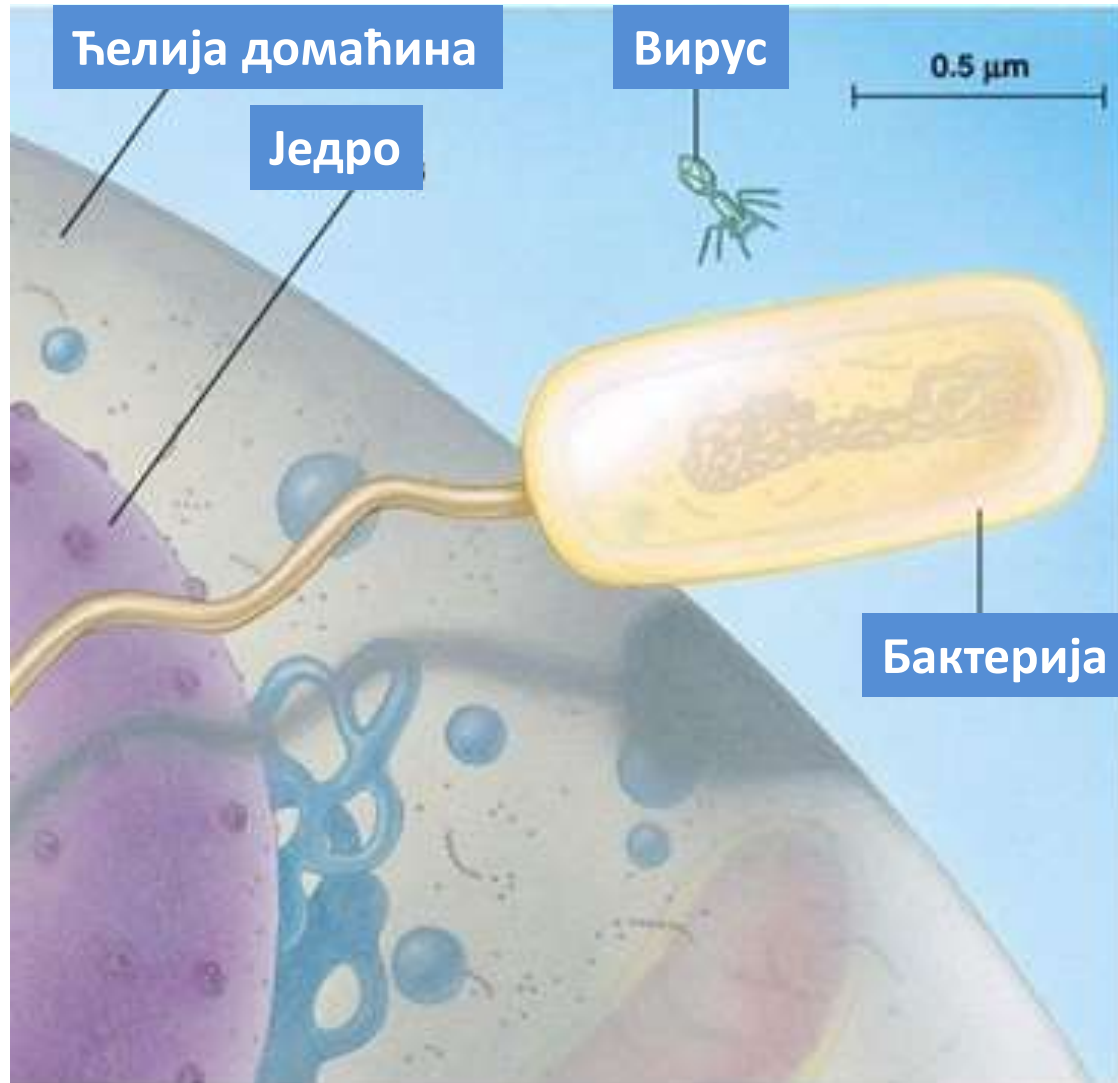
## Инфективност:

**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

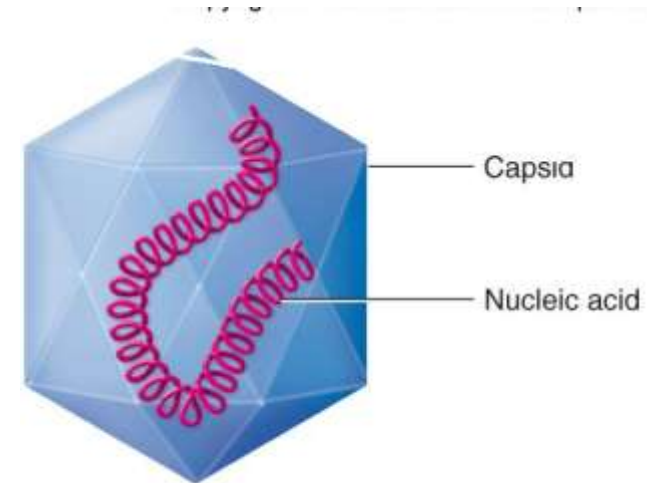
# Механизми вирусних инфекција

Вируси су обавезни интраћелијски паразити

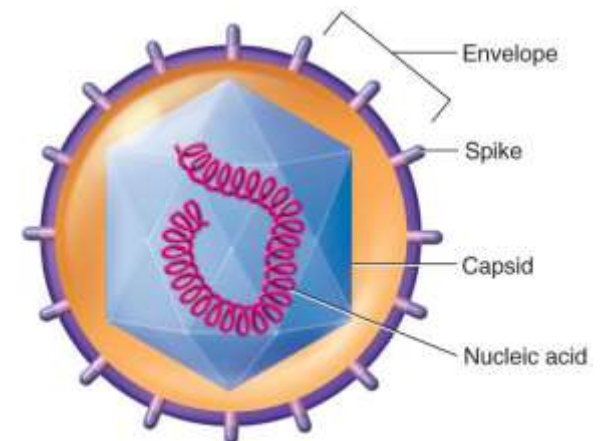
Величина вируса: од 25 до 300 nm

Грађа вирусне честице:

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



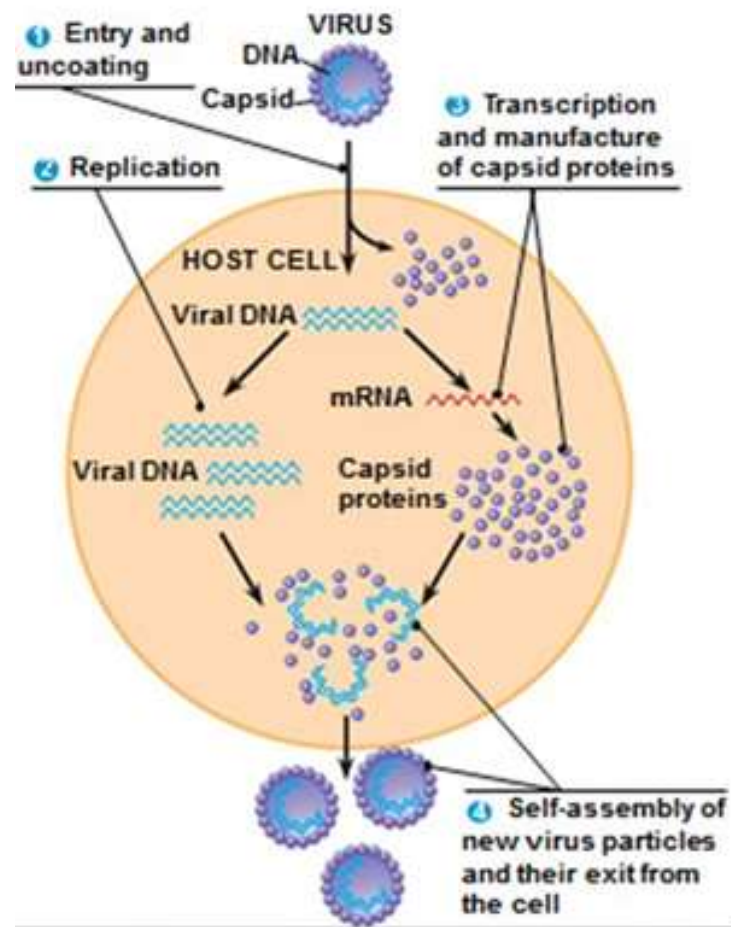
(a) Naked Nucleocapsid Virus



(b) Enveloped Virus

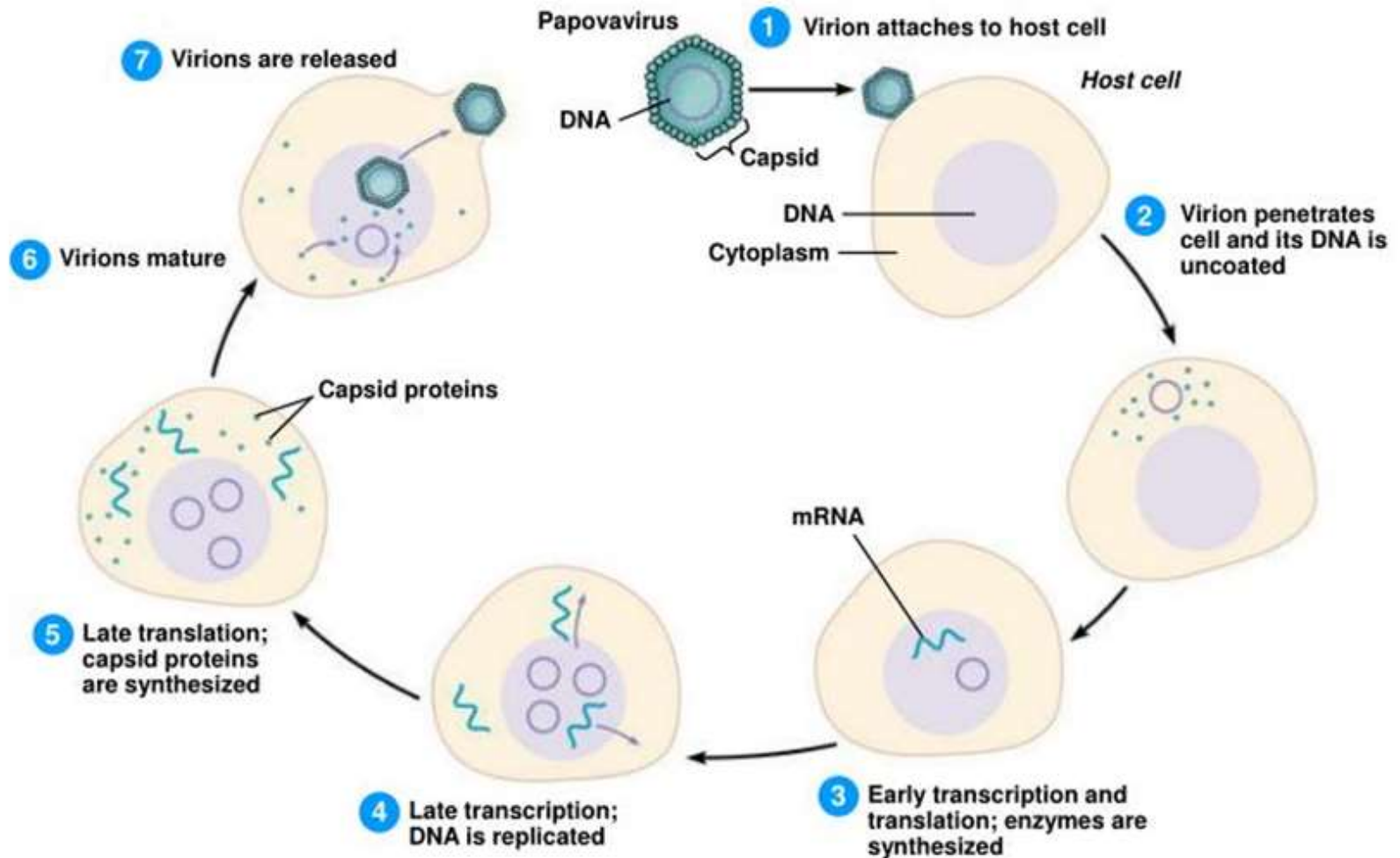
# Репликативни циклус вируса

- 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

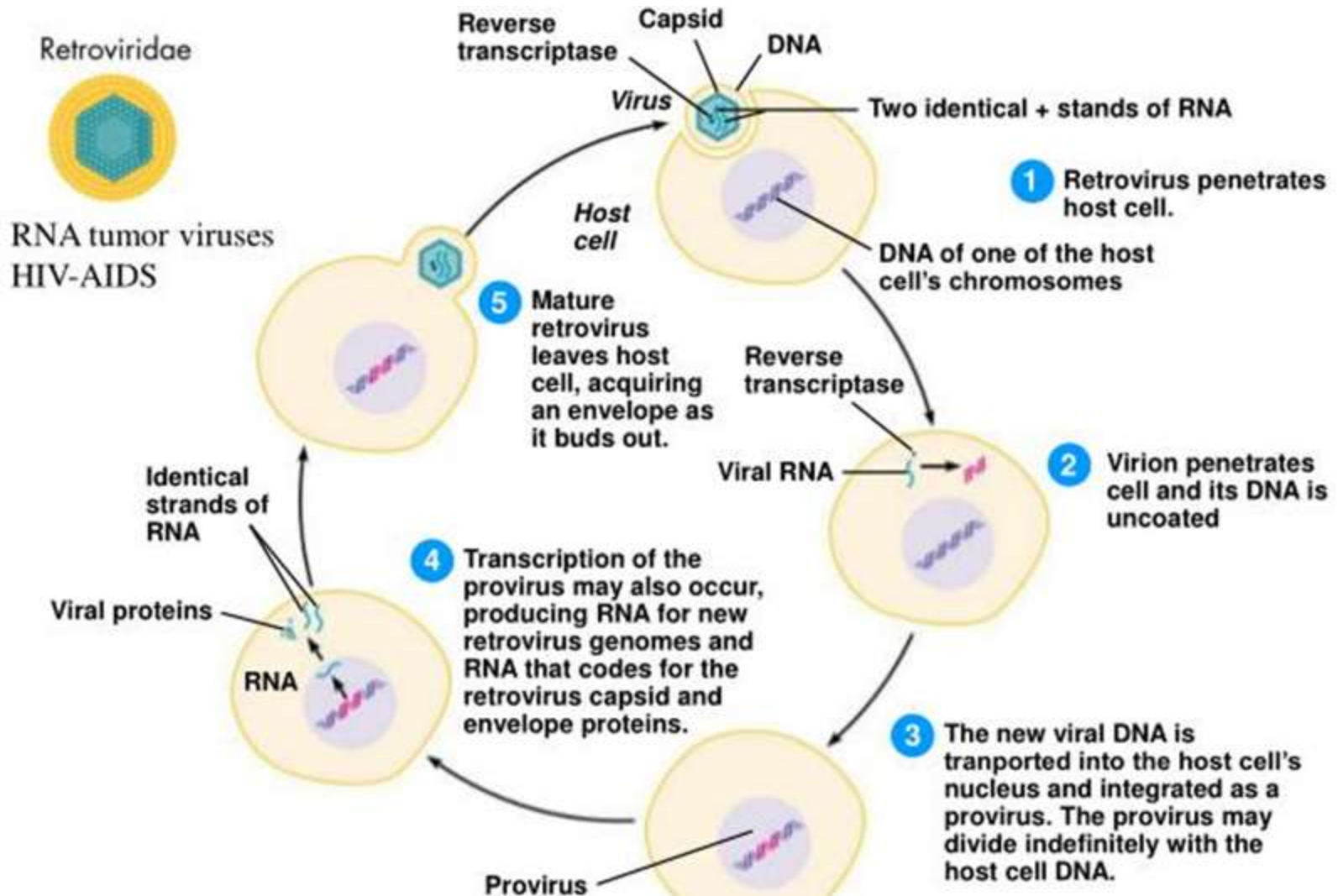




# Мултипликација ДНА вируса



# Мультипликација РНА вируса



# 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.

# Онкогени вируси

Вирус	Облик	Тумор
Хумани папилома вирус (HPV)	DNA	Различити тумори (укључујући генитални карцином)
Хепатитис Б	DNA	Хепатоцелуларни карцином
Epstein-Barr	DNA	Буркитов лимфом, назофарингеални карцином, Хочкинов лимфом
Хепатитис Ц	RNA	Хепатоцелуларни карцином
Хумани херпес вирус 8	DNA	Капошијев сарком
HTLV-1	RNA (ретровирус)	Леукемија (Т ћелијски облик)
HIV вирус	RNA (ретровирус)	Капошијев сарком, цервикални карцином, не-Хочкинов лимфом

# Облици вирусних инфекција

1. Акутне-продуктивне инфекције

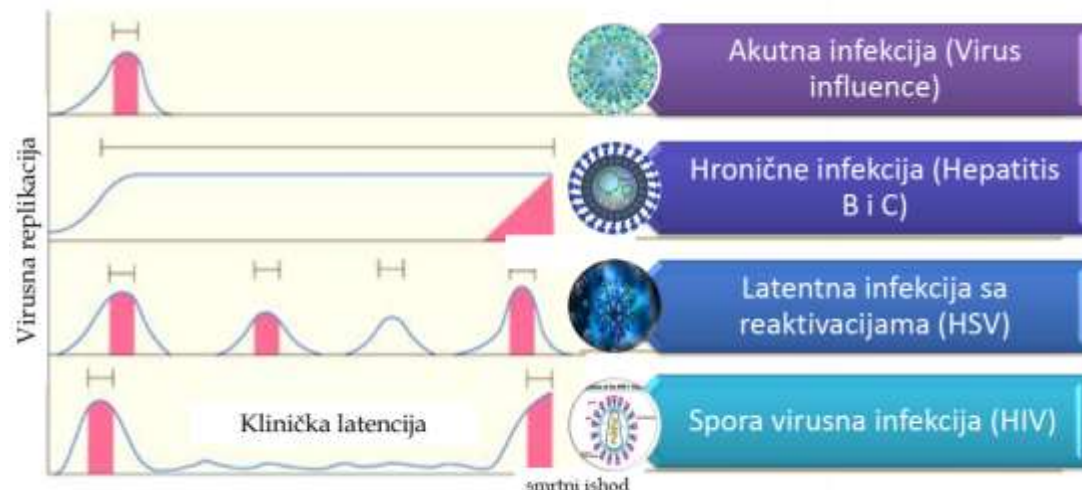
2. Перзистентне инфекције

**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)



# 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 адхеренције бактерија

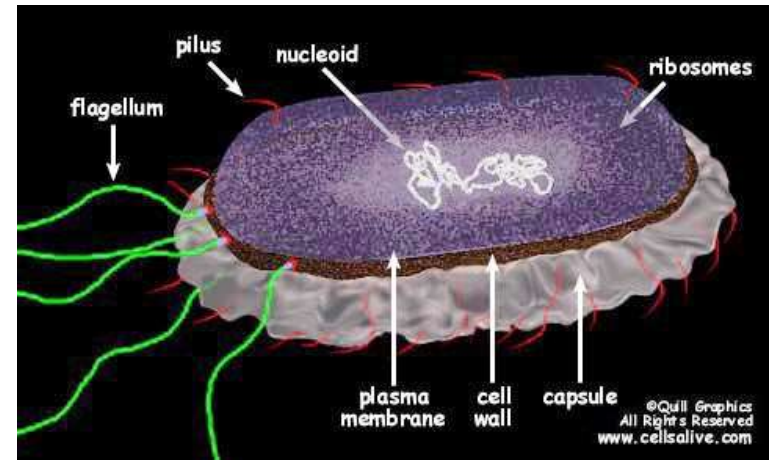
- Специфична реакција између површинских рецептора (на ћелијама домаћина) и адхезивних структура на површини бактерија (**адхезина**).

Примери:

*Streptococcus*: **фимбрије, протеин Ф, липотеихоична киселина**

*E. Coli*: **фимбрије, флагеле**

*P. Aeruginosa*: **флагеле** и **пили**





# Фактори инвазивности бактерија

**Ензими** који омогућају продор патогеног узрочника у околно ткиво нпр. **протеазе, хијалуронидазе, дезокирибонуклеазе, стрептокиназе, стафилокиназе, коагулазе ...**

Мање инвазивне бактерије узрокују локалну инфекцију, а више инвазивне могу довести до сепсе

# Фактори којима избегавају механизме неспецифичне и специфичне одбране организма

Капсула бактерија (*N. Meningitidis*, *Pneumococcus*, *H. Influenzae B*, *Streptococcus*)

*Staphylococcus aureus*:

- **протеин А** неутралише IgG
- **цитолизини** лизирају неутрофилне леукоците и еритроците
- ензим **коагулаза**: настаје тромб који штити бактерију од фагоцитозе и антитела

*Streptococcus*:

избегава фагоцитозу помоћу **М протеина** и **хијалуронске киселине** капсуле, **протеина** који инактивирају или разграђују антитела

*Helicobacter pylori* : ензим уреаза (у желуцу конвертује уреју у амонијак)

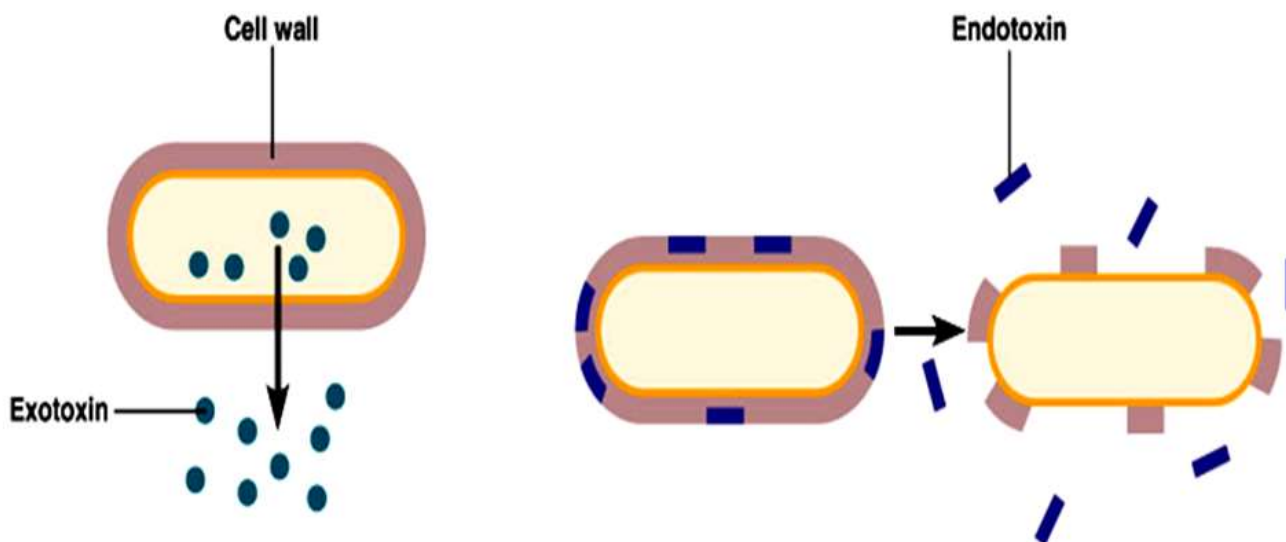
*Gonococcus*: **протеазе** инактивирају **Ig A**

# Фактори вируленције бактерија: токсини

- **Егзотоксини** (производе их углавном Грам позитивне бактерије, ослобађају се секрецијом или приликом њихове лизе)

Нпр. *Staphylococcus aureus* ослобађа: **ентеротоксин В** и **С** (**суперантиген**) који изазива сепсу, **ексфолијатин А** и **В**, друге **ТОКСИНЕ**

- **Ендотоксини** (делови ћелијског зида Грам негативних бактерија, ослобађају се приликом распада ћелијског зида)



# Ендотоксини бактерија

- Ендотоксини су **протеин-липополисахаридни комплекси** који представљају структурну компоненту ћелијског зида Грам негативних бактерија и ослобађају се при распаду ћелијског зида
- Мање су токсични од егзотоксина
- Слаби су антигени

## Функције:

- Синтеза цитокина (IL-1 и TNF- $\alpha$ )
- Грозница
- Сепса
- Активација система комплемента
- Активација В лимфоцита
- Активација XII фактор коагулације → ДИК

# Егзотоксини бактерија

- Егзотоксини су протеини које излучују углавном Грам позитивне, али и неке Грам негативне бактерије (*V. cholerae*).
- Јаки токсини
- Имају афинитет за специфична ткива

## Механизми дејства егзотоксина:

- Оштећење ћелијске мембране и лиза ћелије
- Као **суперантигени** активирају механизме и специфичне и неспецифичне заштите, узрокују ослобађање проинфламаторних цитокина и системске промене. *Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolytic streptococci) продукује 11 различитих суперантигена, а *Staphylococcus aureus* 24.
- Инхибиција синтезе протеина (токсин дифтерије)
- Инхибиција ослобађања неуротрансмитера (ботулински токсин, токсин тетануса)

# 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...).

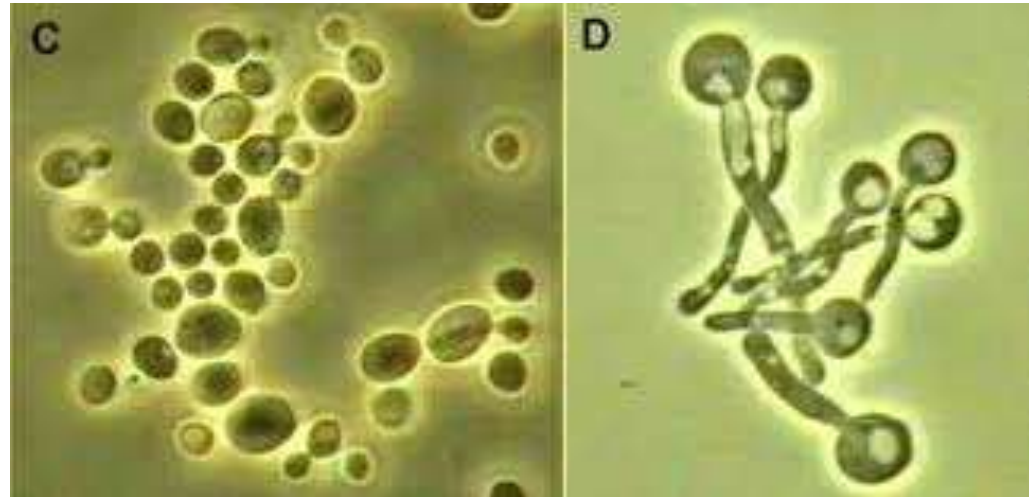
Кандидијаза се осим на оралној слузокожи може појавити на кожи, ноктима и унутрашњим органима (обично се ради о системској инфекцији најчешће код АИДС-а).

## **Фактори вируленције *Candida albicans*:**

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

# Диморфизам *Candida albicans*

- *Candida albicans* је диморфна, налази се у два облика:
  - као једноћелијски квасац (обично код здравих особа)
  - вишећелијска филаментозна гљивица (код инфекција).
- Ова промена је реверзибилна





# Паразитарне инфекције - фактори инвазивности-

## Једноћелијски паразити (протозое)

**Амебе:** прелазак у цисте, који је прилагођен  
За преживљавање у неповољним условима

**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

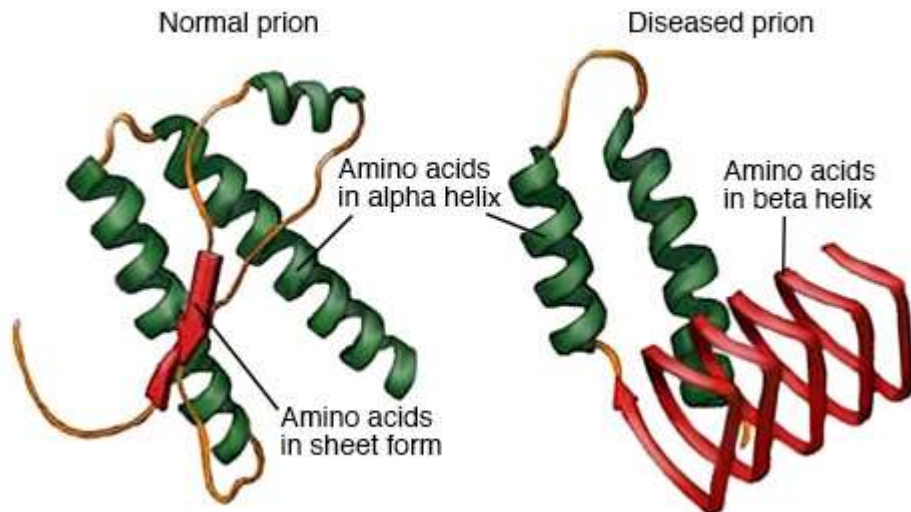
**Евазија:** способност паразита да променом антигенске грађе онемогући препознавање и елиминацију имунским механизмима

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

# Прионске болести

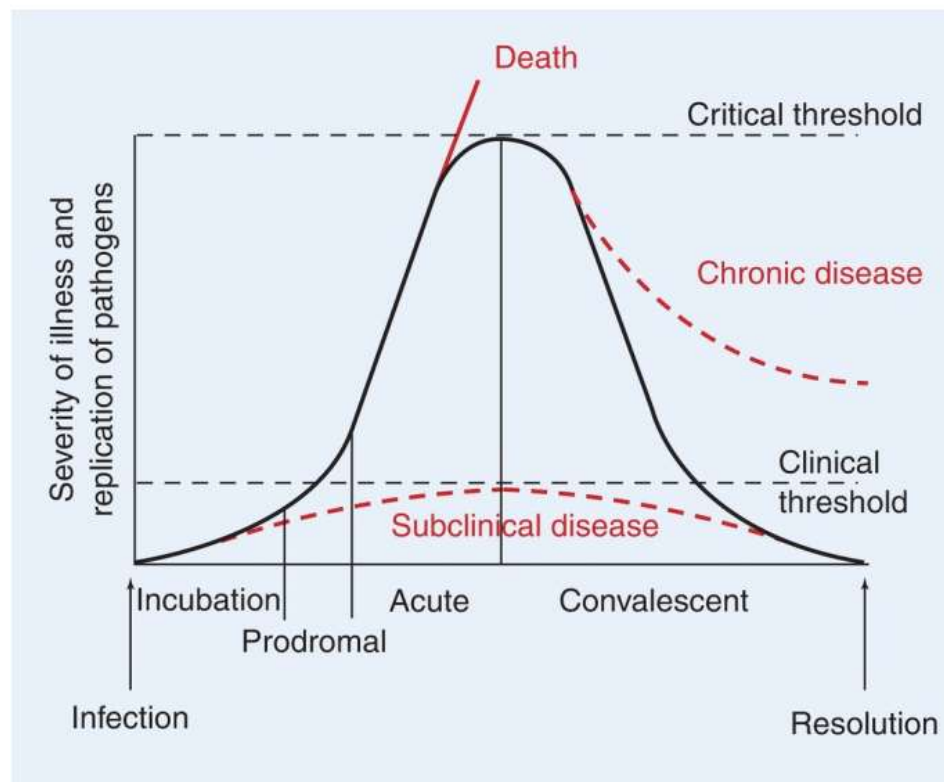
## -Creutzfeldt-Jakobova болест-

- **Приони:** мале инфективне честице, протеинске структуре, кодиране генима домаћина
- Прогресивно неуродегенеративно обољење
- Код животиња: болест лудих крава



# 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:**

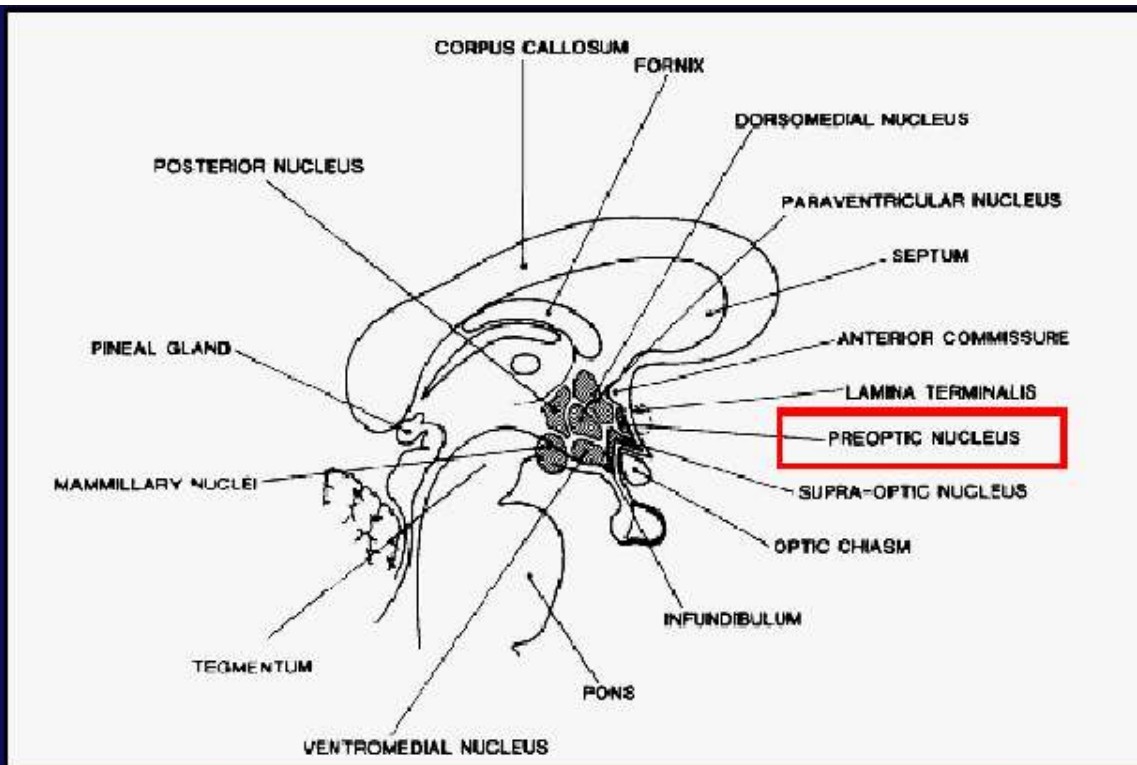
- Оздрављење
- Хронична болест
- Клицоноштво
- Сепса
- Смртни исход

# 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 преоптичкој ареји предњег хипоталамуса



Cooper KE. *Fever and Antipyresis: the Role of the Nervous System*. New York, NY: Cambridge University Press; 1995:145.

# Терморегулација

- Телесна температура има циркадијални ритам ( $36.1^{\circ}\text{C}$  -  $37.4^{\circ}\text{C}$ )
- 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

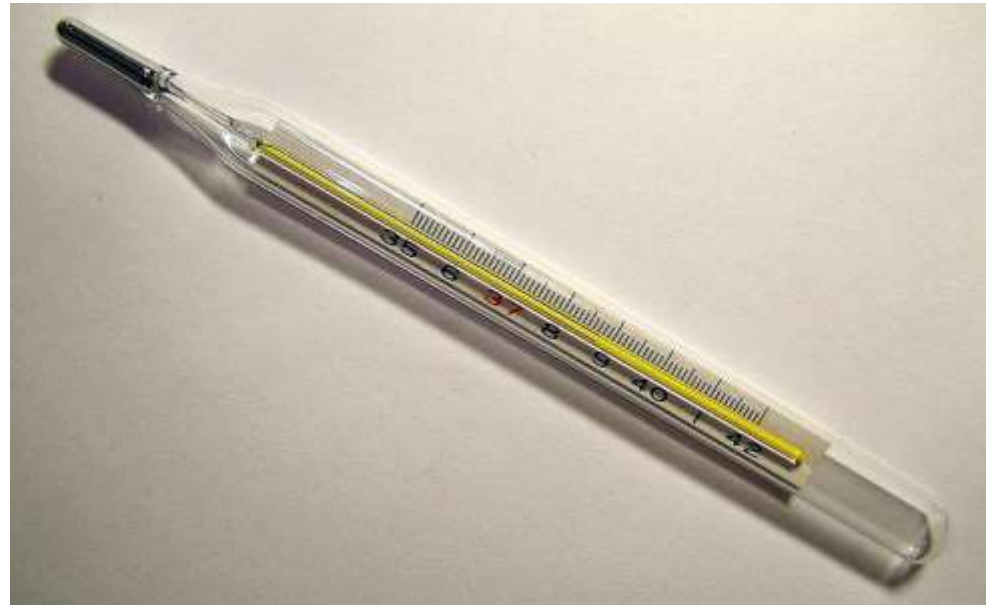
Телесна температура је нижа код старијих особа (стога нису склоне веома високим температурама)



# Мерење телесне температуре

## - распон нормалне температуре -

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



# Реакција домаћина на инфекцију

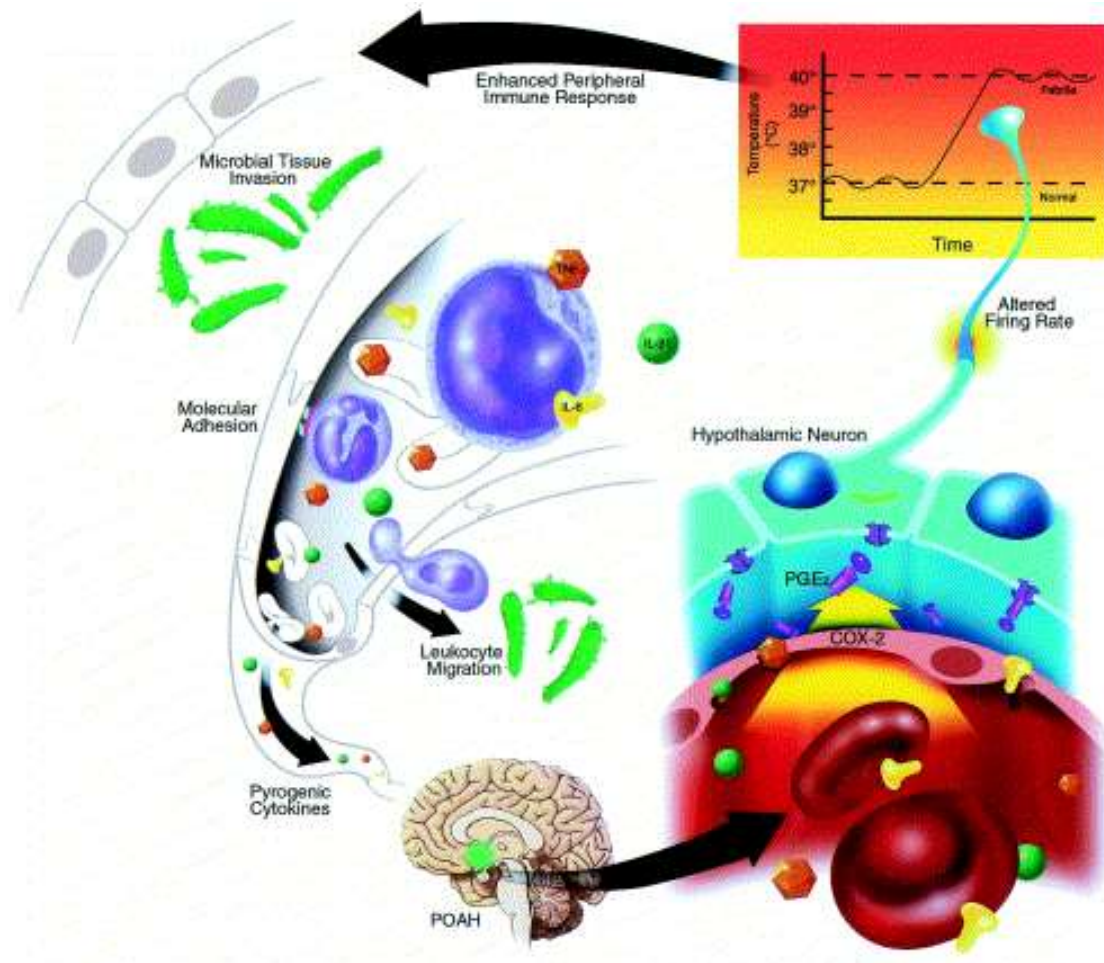
## - Грозница (ендогена хипертермија)-

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



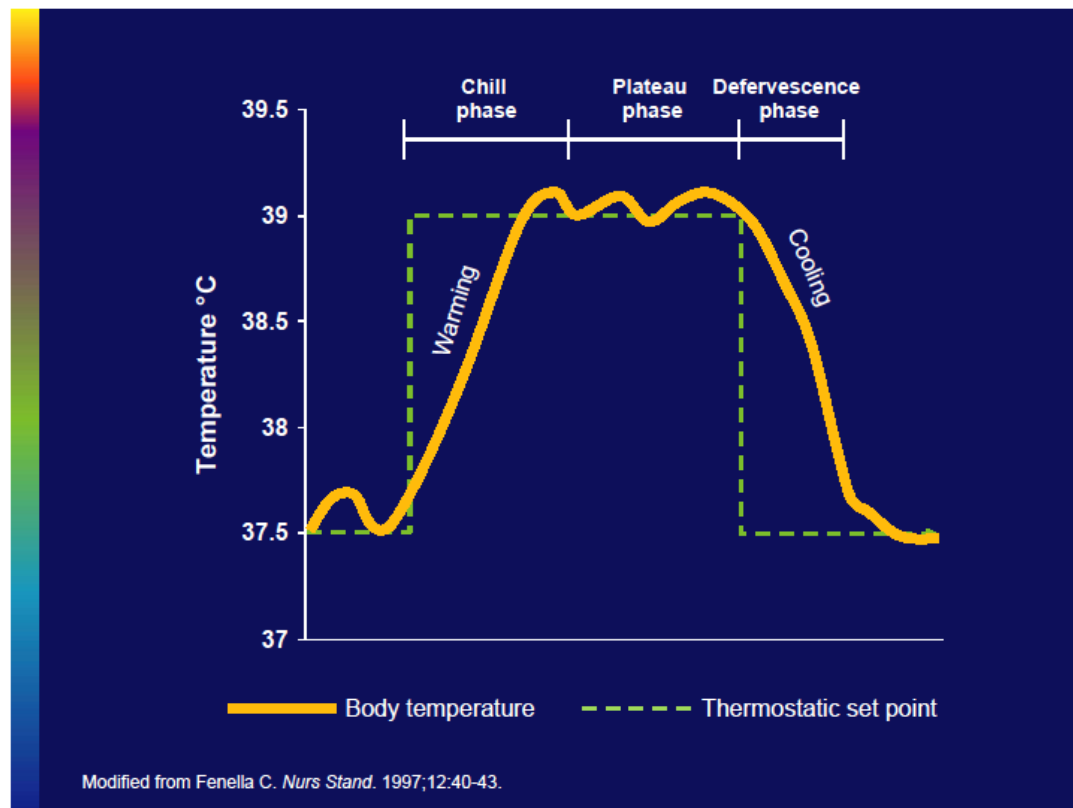
# Патогенеза грознице

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



# Промене у организму у току грознице

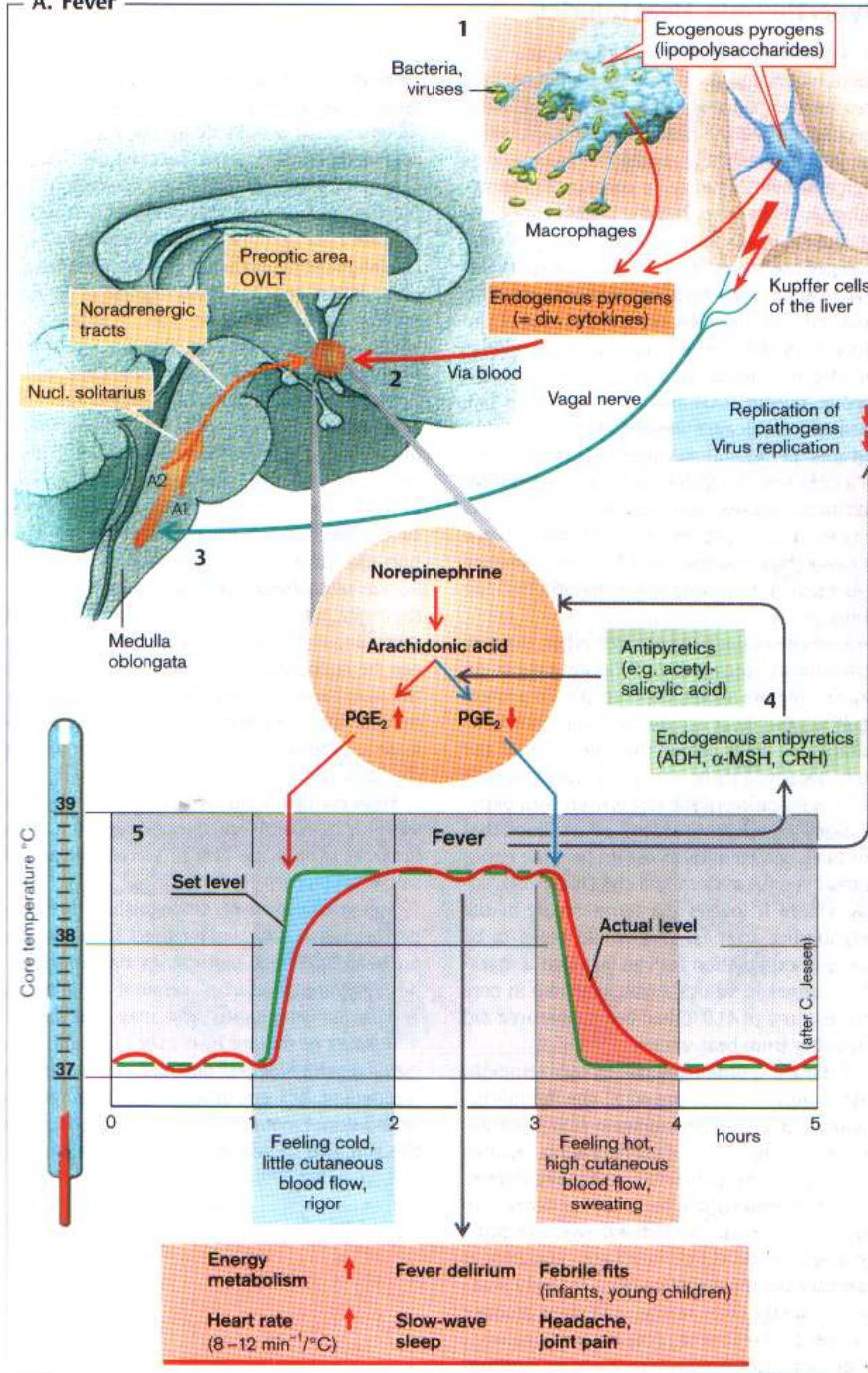
Убрзани метаболички процеси:

- повећана разградња протеина и негативан биланс азота
- повећана разградња масти и концентрација масних киселина у крви
- повећана разградња угљених хидрата, смањене резерве гликогена и нагомилавање пирогрођане и млечне киселине

# 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)

# A. Fever



# 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
- $\alpha$ 1-кисели гликопротеин

## НЕГАТИВНИ

Смањење концентрације

- Албумини
- Трансферин

# *C reaktivni protein (CRP)*

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

Неспецифични маркер запаљења

Синтезу *CRP* у јетри стимулише IL-6

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

## **Функција *CRP*:**

- Директно подстиче фагоцитозу
- Делује као опсонин
- Активира комплемент
- Ослобађање цитокина
- Апоптоза

## ***CRP* се повећава код:**

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

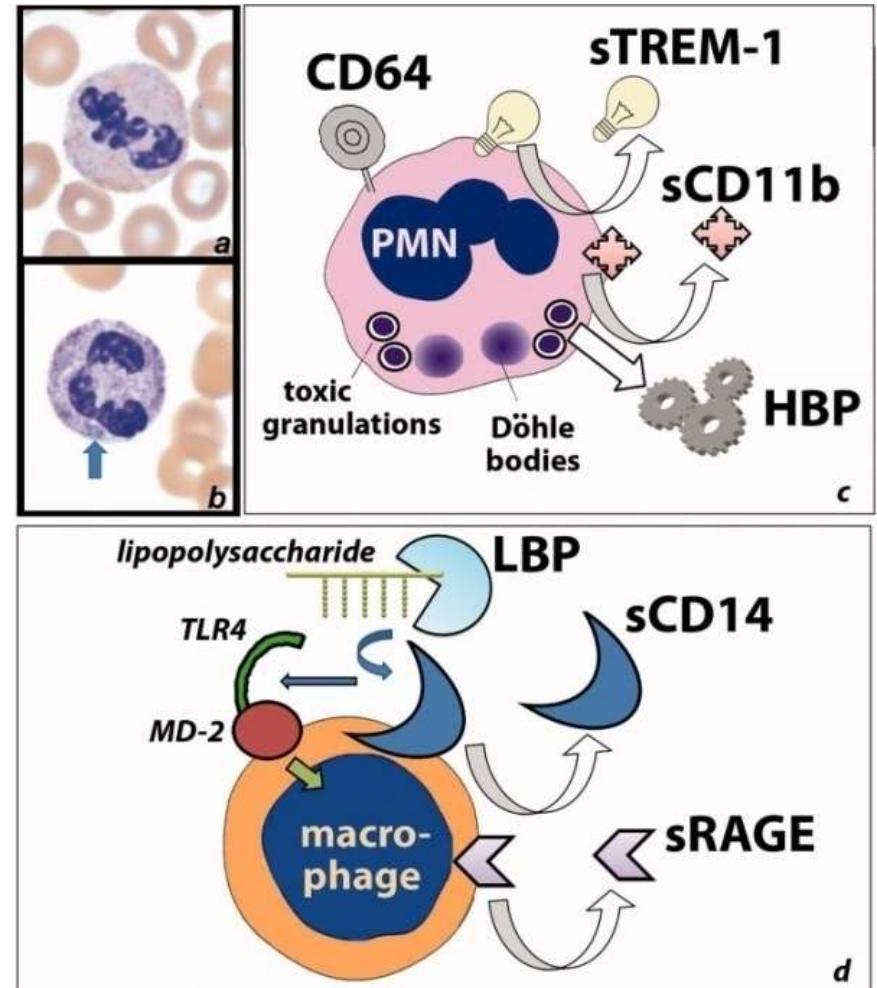
# Прокалцитонин

- 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:

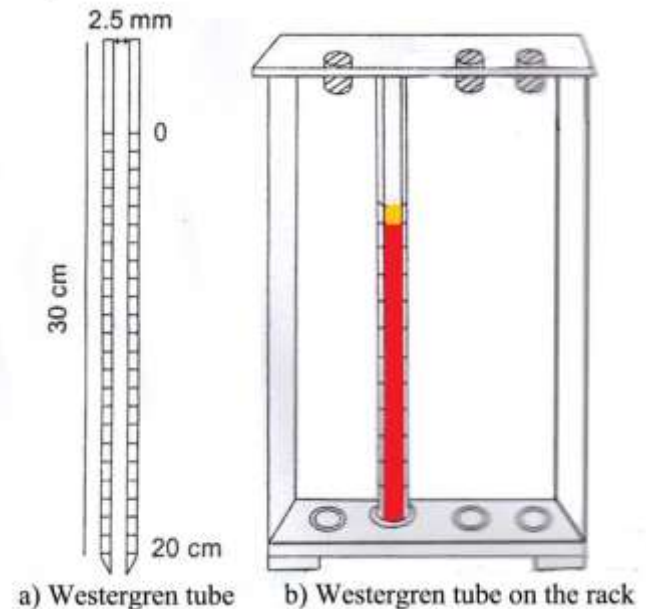
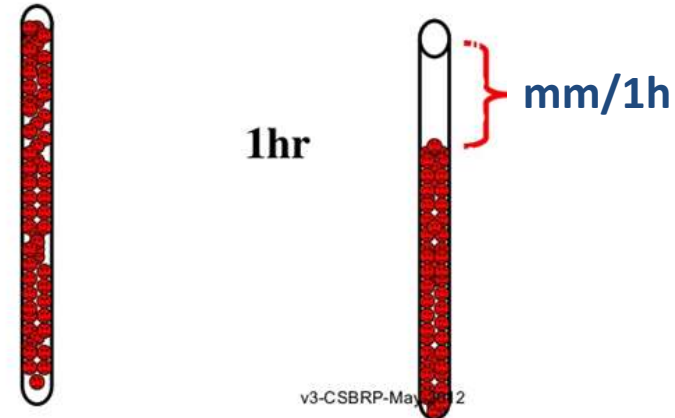
**Мушкарци: 2-10 mm/1h**

**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  $\gamma$  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)

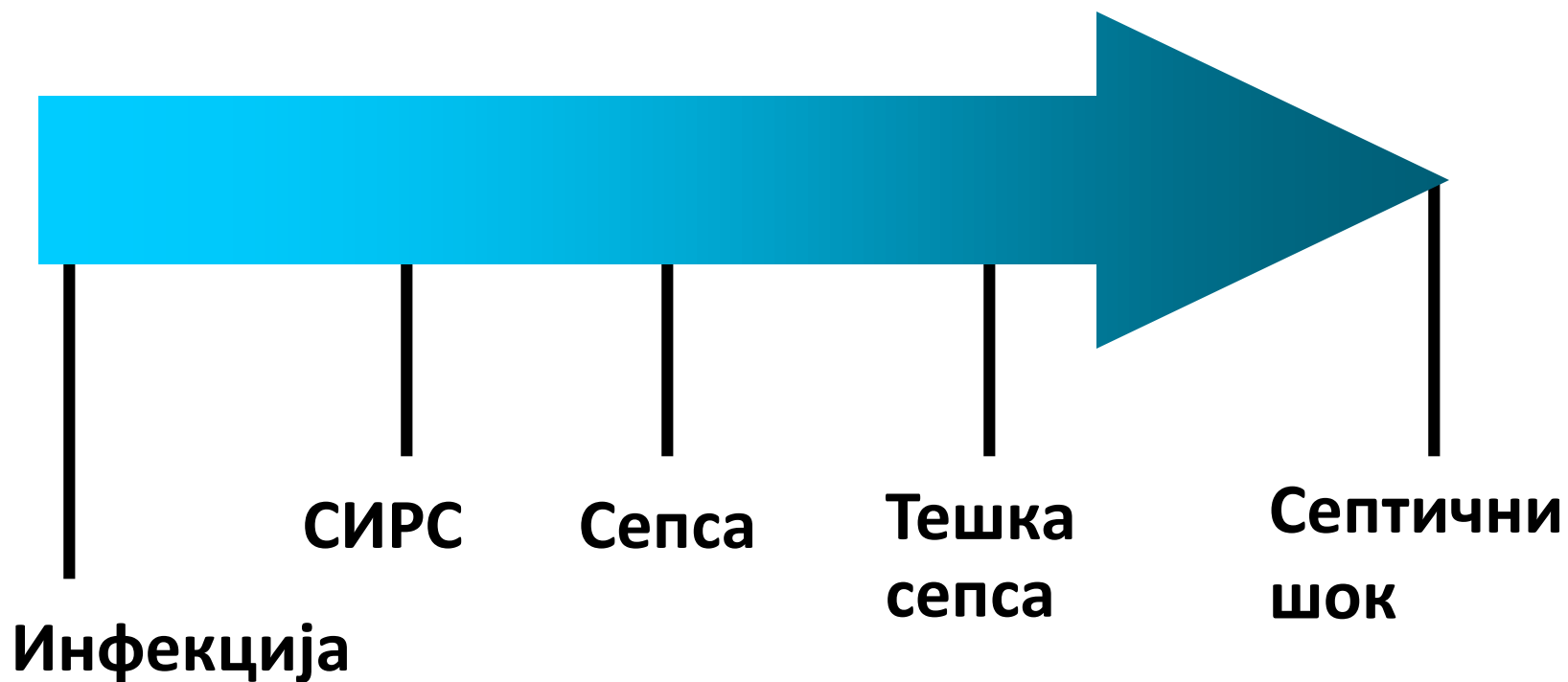
**СЕПТИЧНИ ШОК**- сепса праћена хипотензијом (сistolни артеријски притисак  $< 90\text{ mmHg}$ )

**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

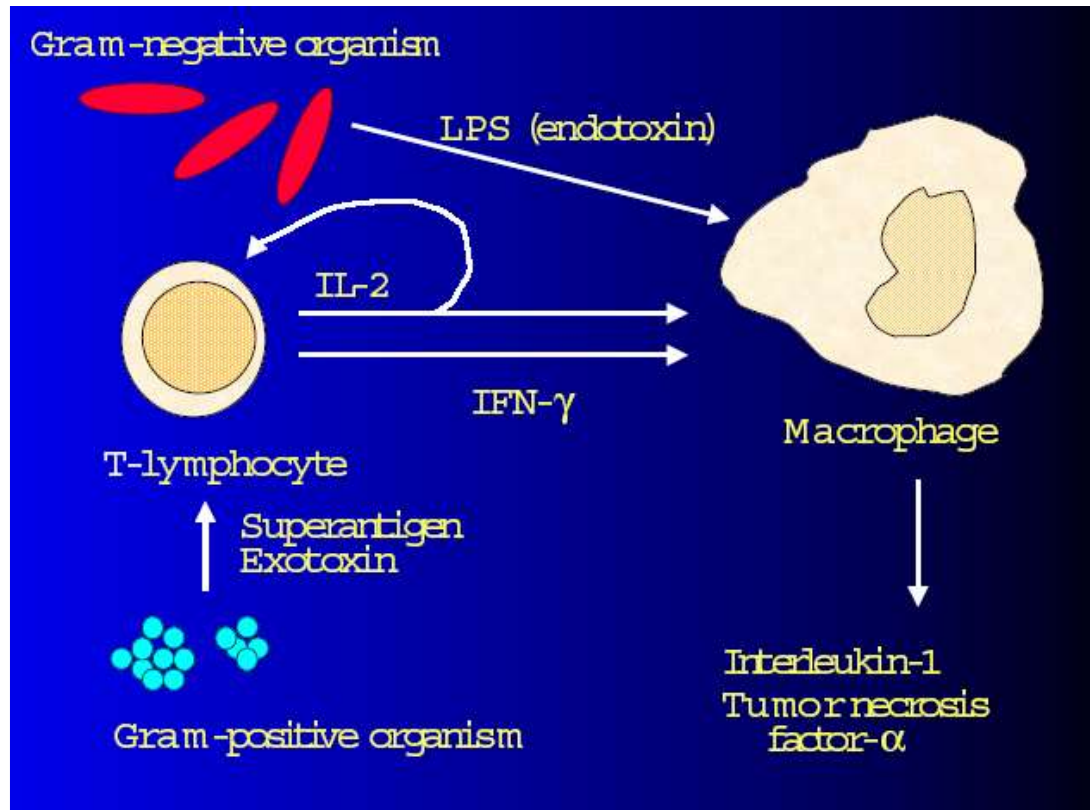
## Грам негативне бактерије

- липополисахариди ћелијског зида

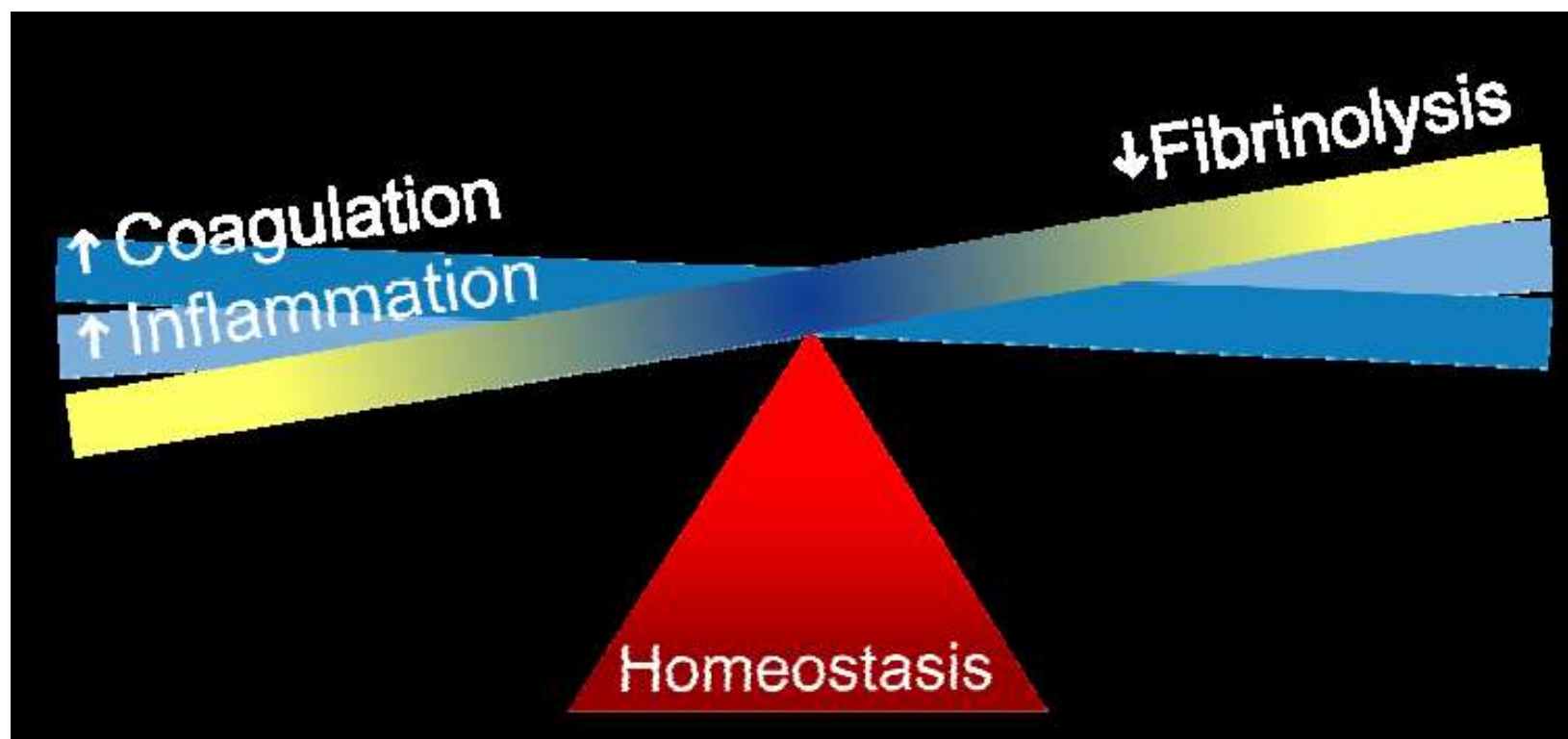
## Грам позитивне бактерије

- Егзотоксини  
(**суперантигени**)

Нпр. стафилококни  
ентеротоксини



# Поремећај коагулације у тешкој сепси



# Улога активисаног протеина C

## **Антиинфламаторно дејство:**

- Инхибише производњу инфламаторних цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6)
- Ограничава котрљање (*rolling*) моноцита и полиморфонуклеара на оштећеном ендотелу

## **Антитромботичко дејство:**

- Инактивише факторе Va и VIIIa, ограничавајући стварање тромбина

## **Фибринолитичко дејство**

# Септични шок

## – Постојање Тешке сепсе + Хипотензија:

- систолни артеријски притисак  $< 90 \text{ mmHg}$ ,
- средњи артеријски притисак  $< 65 \text{ mmHg}$ ,
- или смањење систолног притиска за  $> 40 \text{ mmHg}$

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

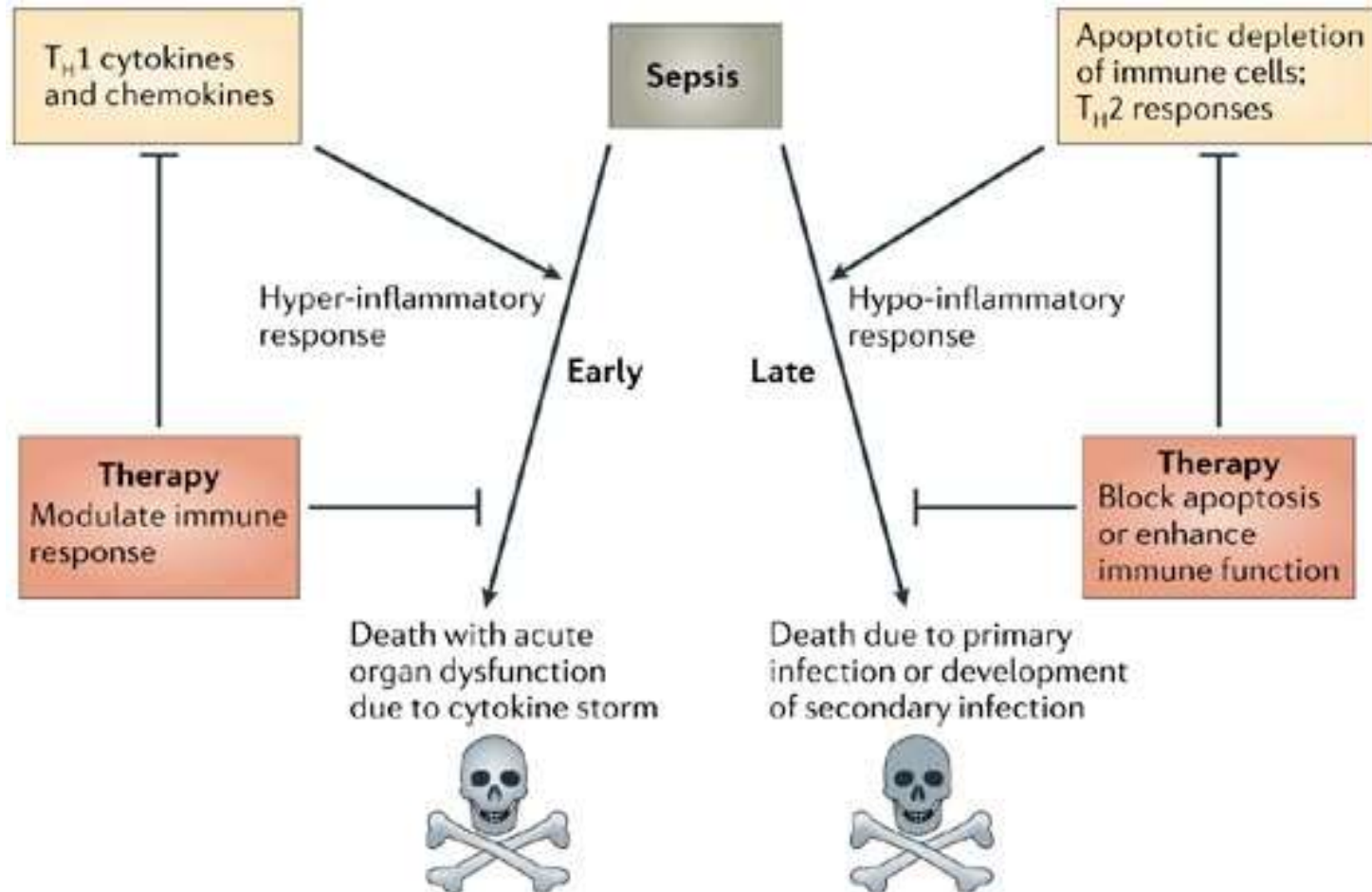
## – Компензаторни механизми-

### 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)



# Имунски одговор и смртни исход у септичном шоку



# 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

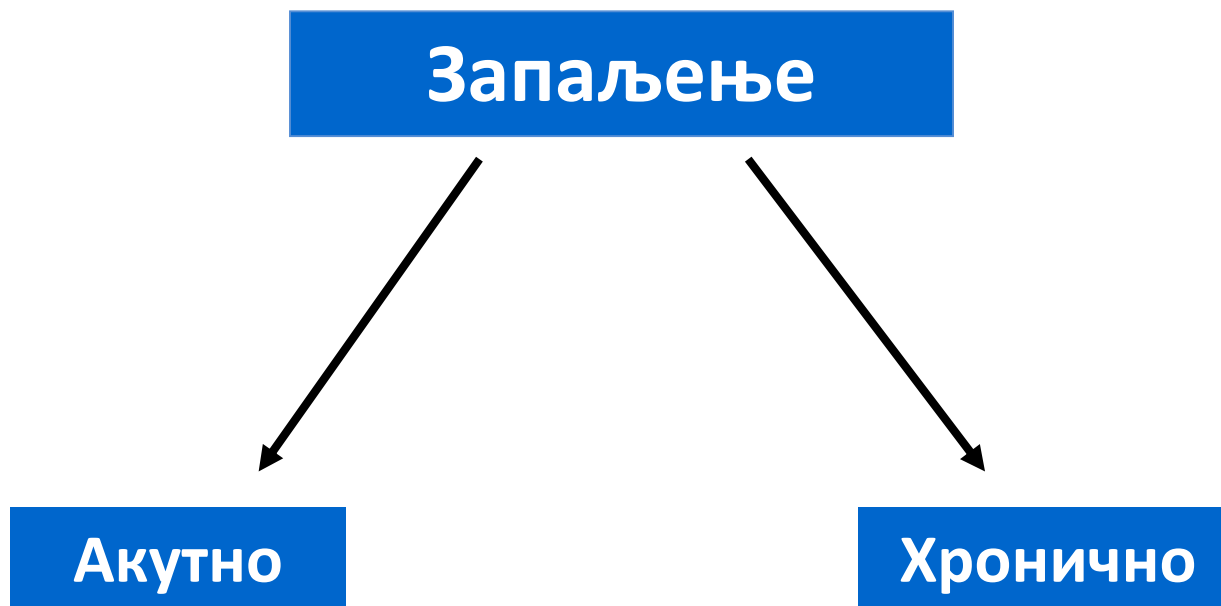
- Према трајању (акутно, субакутно и хронично запаљење)
- Према узрочницима (етиолошка класификација)
- Према патолошким променама у ткиву (патолошка класификација)
- Према локализацији у органима

# 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**



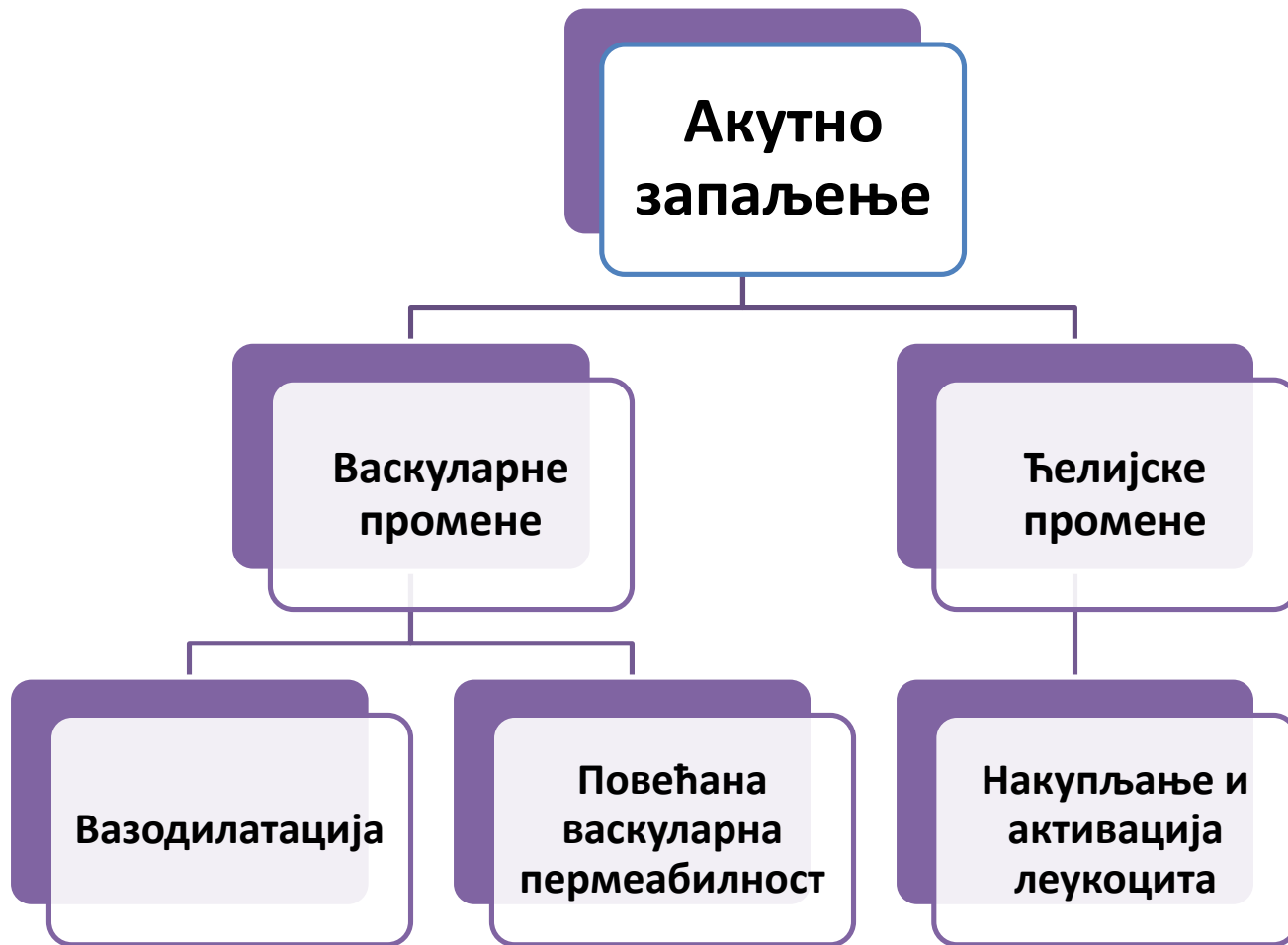
**Заступљеност ћелија у запаљењу:**

I фаза запаљења: полиморфонуклеарни леукоцити

II фаза запаљења: моноцити (макрофази)

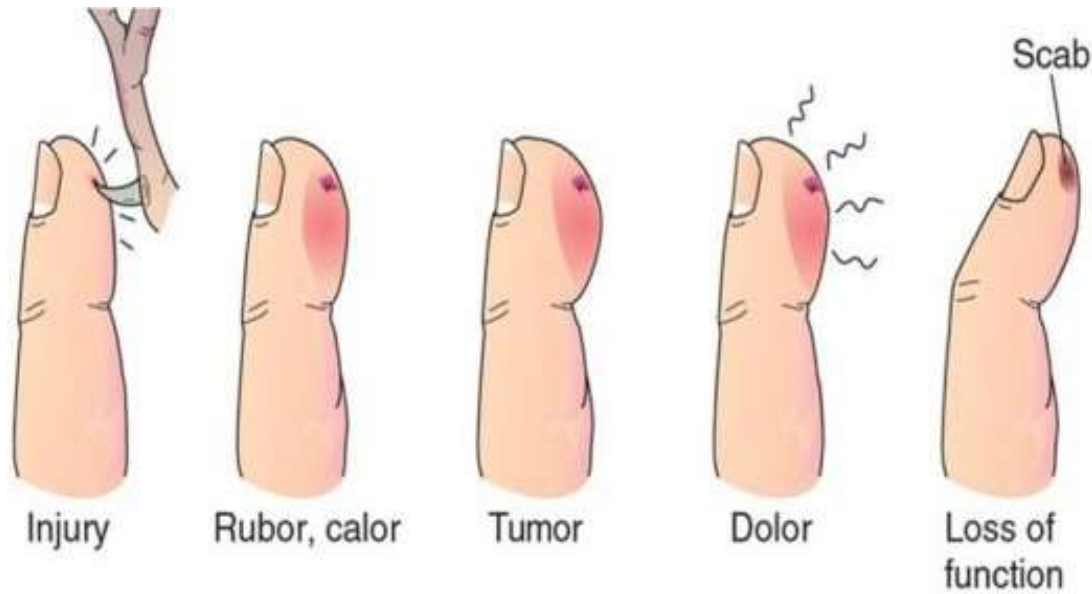
Хронично запаљење: макрофаги, лимфоцити и плазмоцити

# Акутна запаљењска реакција



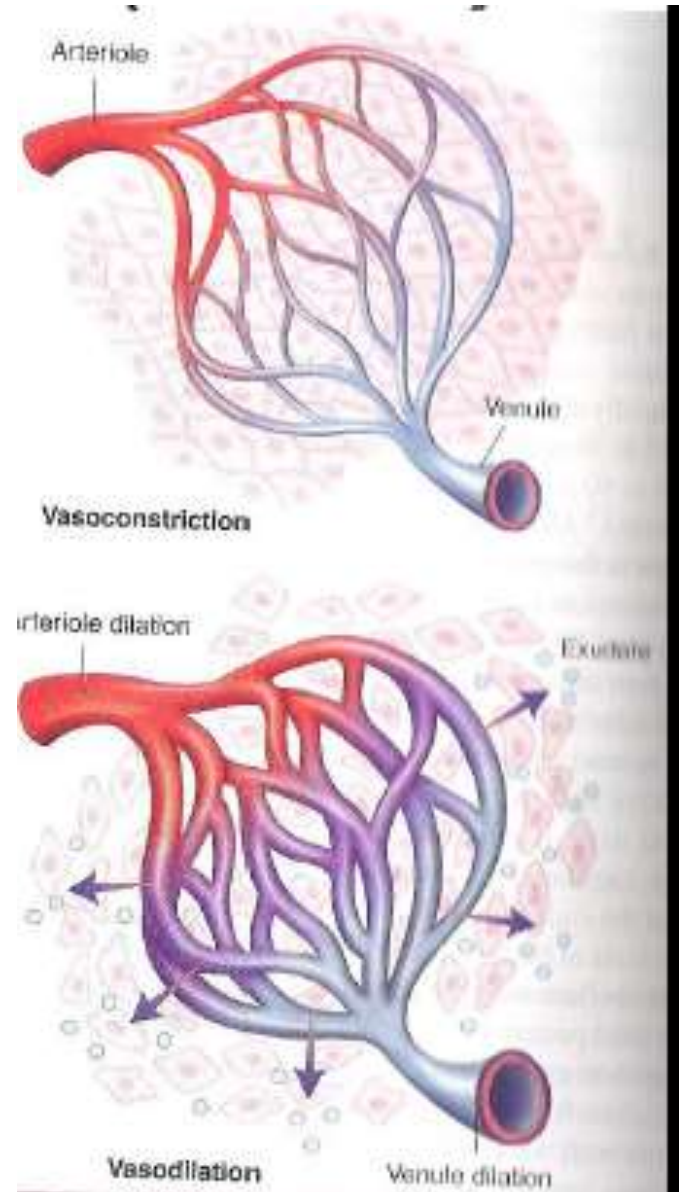
# Основне локалне манифестације акутног запаљења

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



# Васкуларни одговор у запаљењу

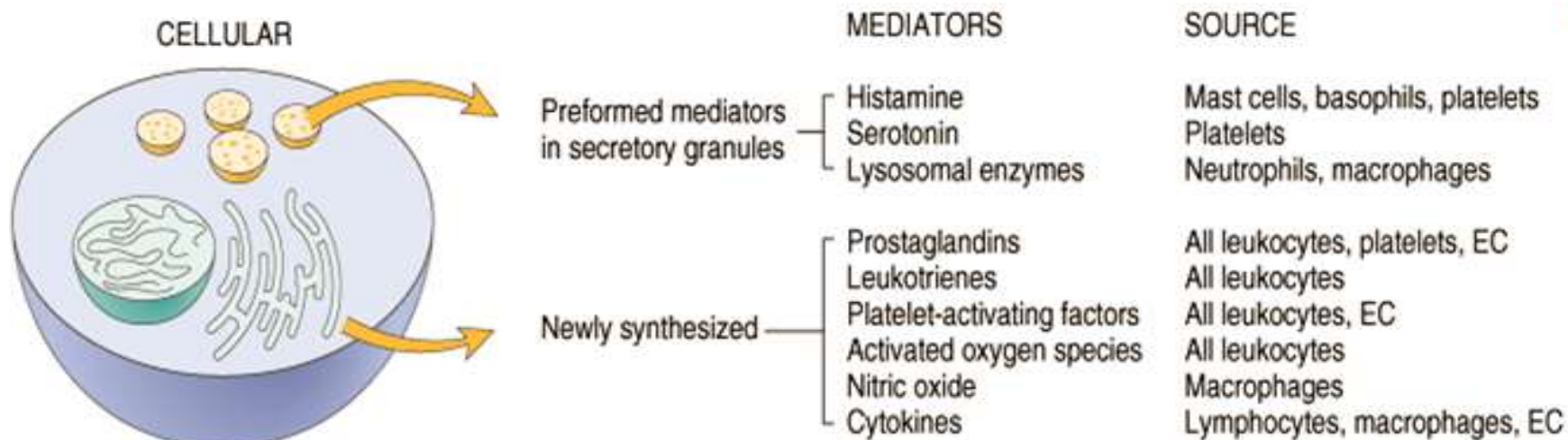
- Пролазна вазоконстрикција (секунде)
- Вазодилатација (артериоле, венуле; минуте)
- Повећана васкуларна пермеабилност



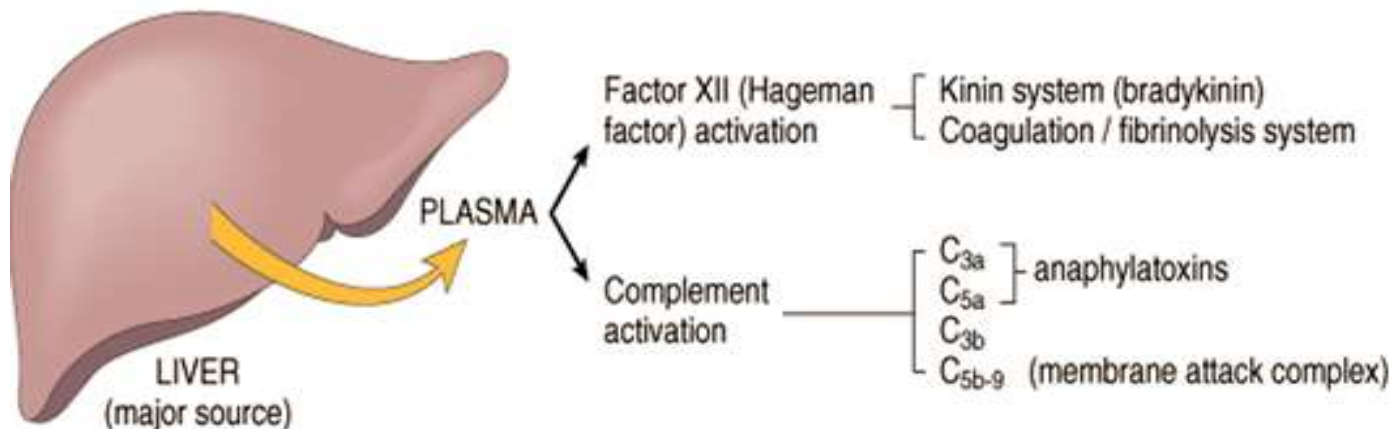


# Медијатори запаљенске реакције

1.



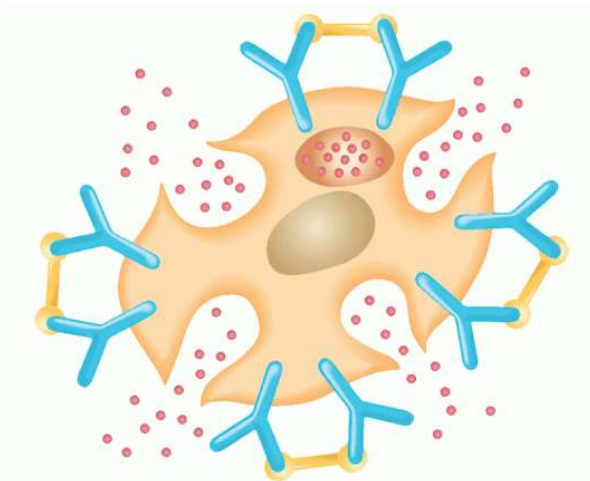
2.



# Преформирани медијатори

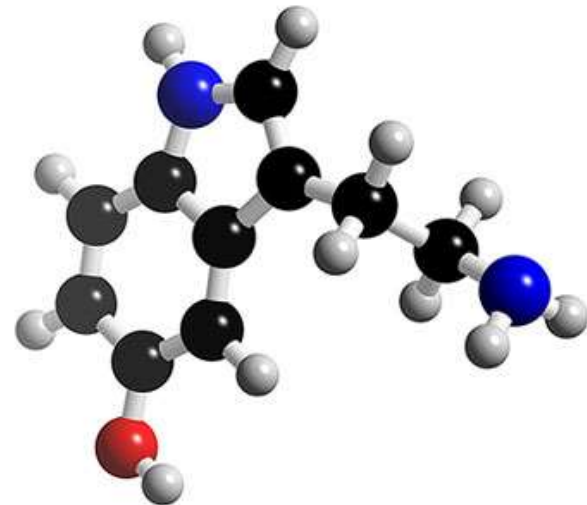
## Хистамин

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



## Серотонин

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

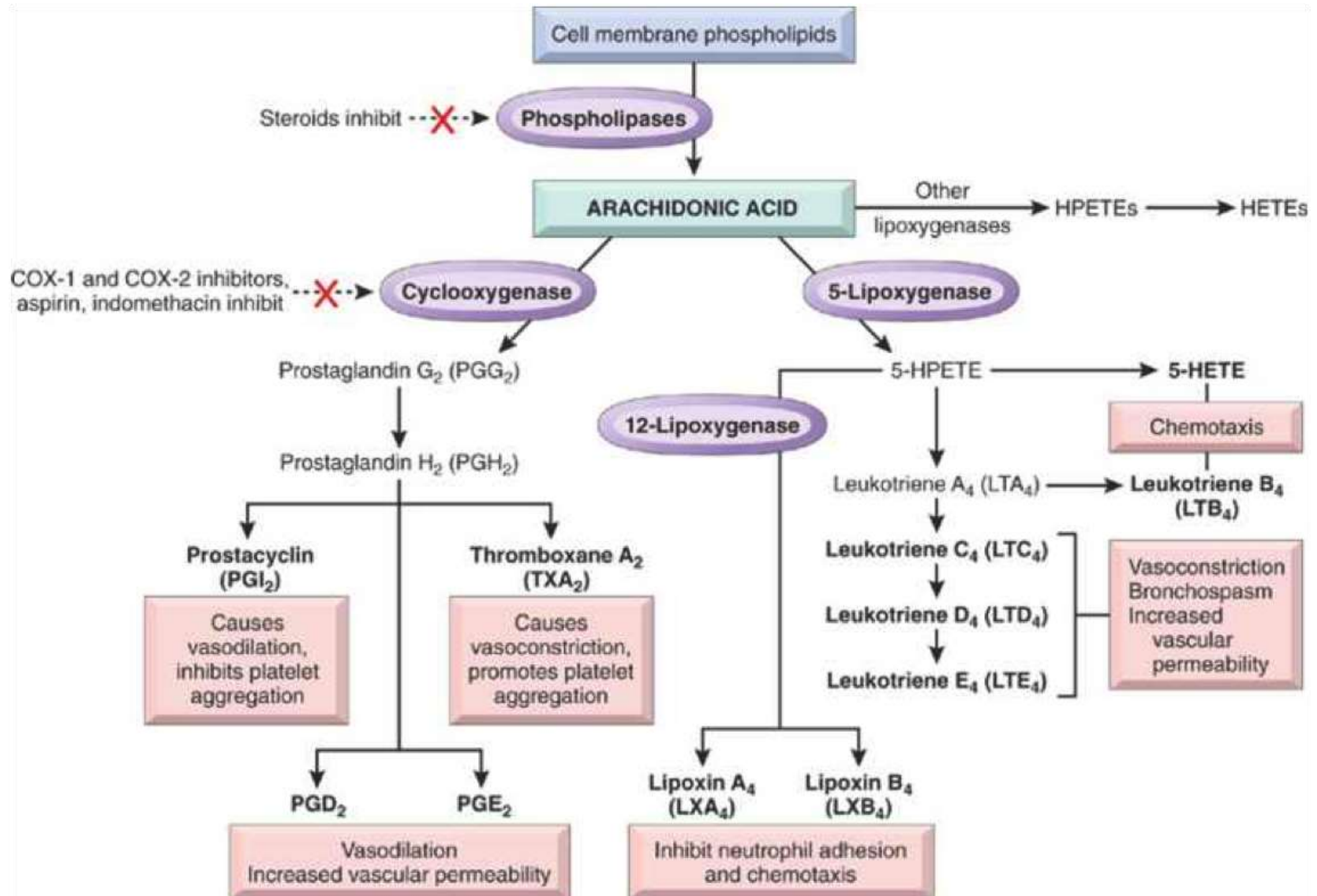


# Лизозомални ензими

- **Киселе протеазе**
- **Неутралне протеазе**
  - Еластаза
  - Колагеназа
  - Катепсин
- **Антипротеазе**
  - $\alpha$ 1-антитрипсин
  - $\alpha$ 2-микроглобулин

# Новосинтетисани медијатори

## - метаболити арахидонске киселине-



# Новосинтетисани медијатори

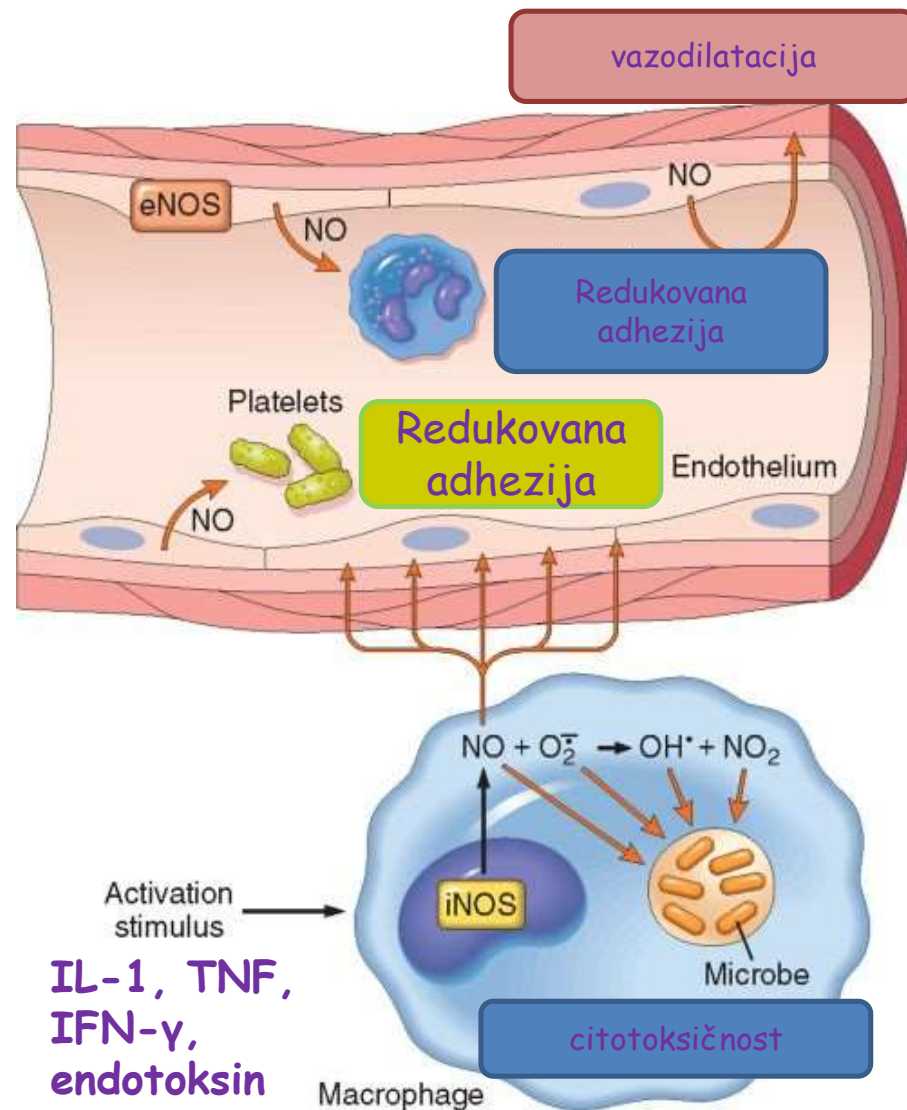
## Реактивни облици кисеоника (ROS)

- $O_2^{\circ-}$  (Супероксид анјон радикал)
- $H_2O_2$  (Водоник пероксид)
- $HO^{\circ}$  (Хидроксилни радикал)
- **Ниска концентрација:**  
појачана експресија цитокина и адхезивних молекула
- **Висока концентрација:**
  - 1) оштећење ендотелних ћелија
  - 2) активација протеаза и инактивација антипротеаза
  - 3) оштећење других ћелијских типова

# Новосинтетисани медијатори

## -Азотни оксид (NO)-

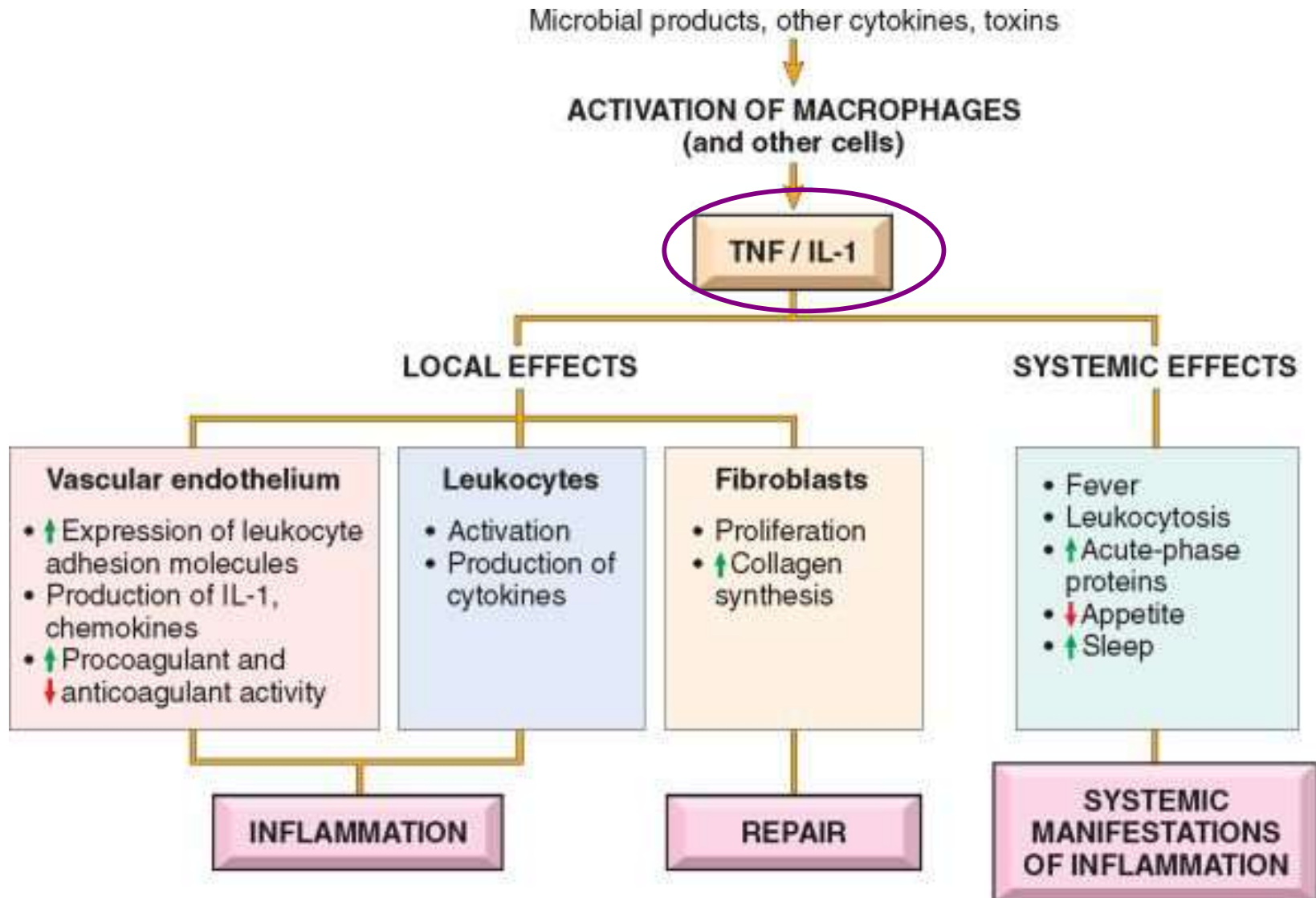
- Вазодилатор
- Продукује се деловањем NO синтазе из Л-аргинина





# Новосинтетисани медијатори

## -Цитокини-



# Цитокини као медијатори запаљенске реакције

## Подела:

### 1. Проинфламаторни цитокини:

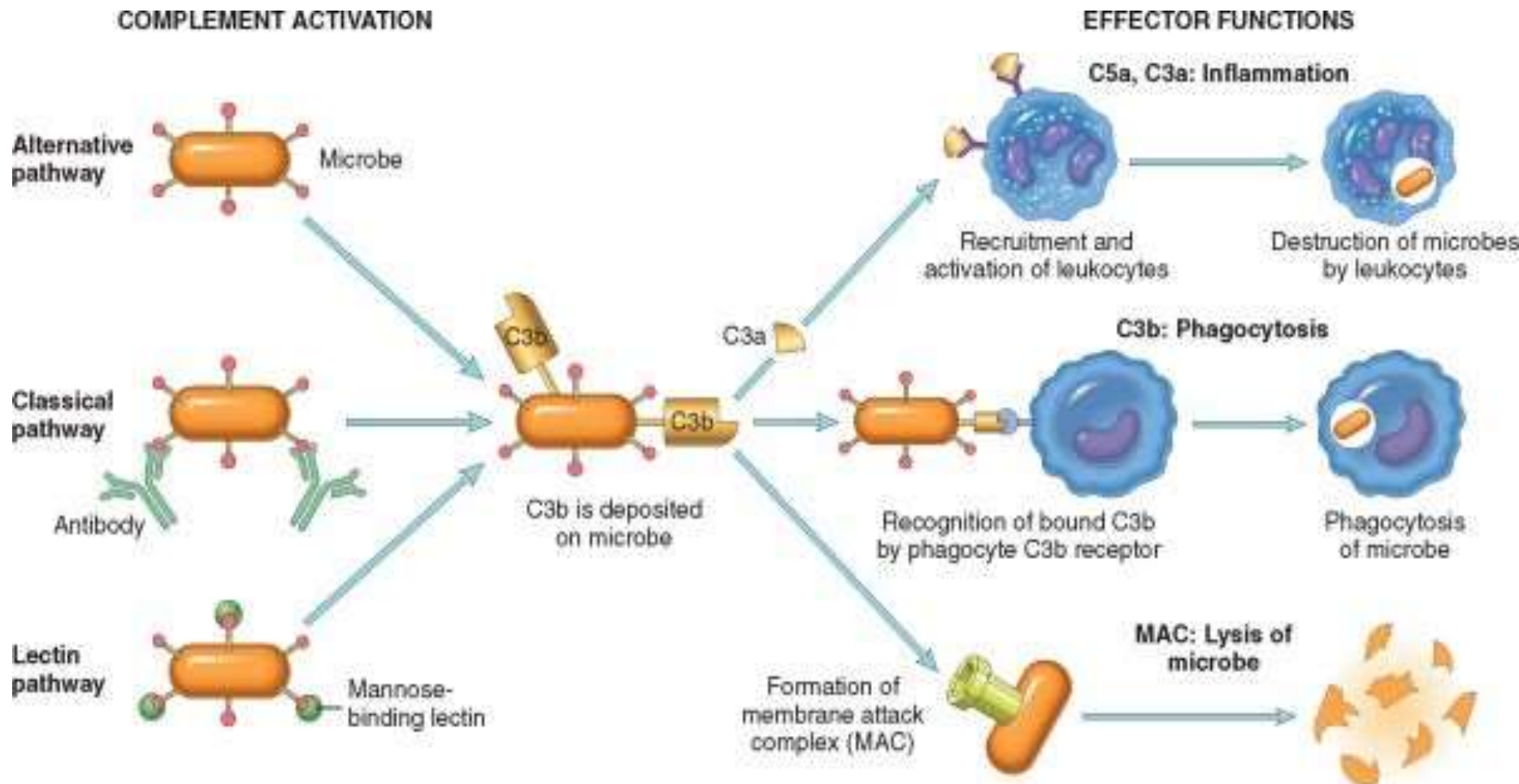
- $\text{TNF}\alpha$ , IL1, IL6

### 2. Антиинфламаторни цитокини:

IL-10 - инхибише стварање проинфламаторних цитокина



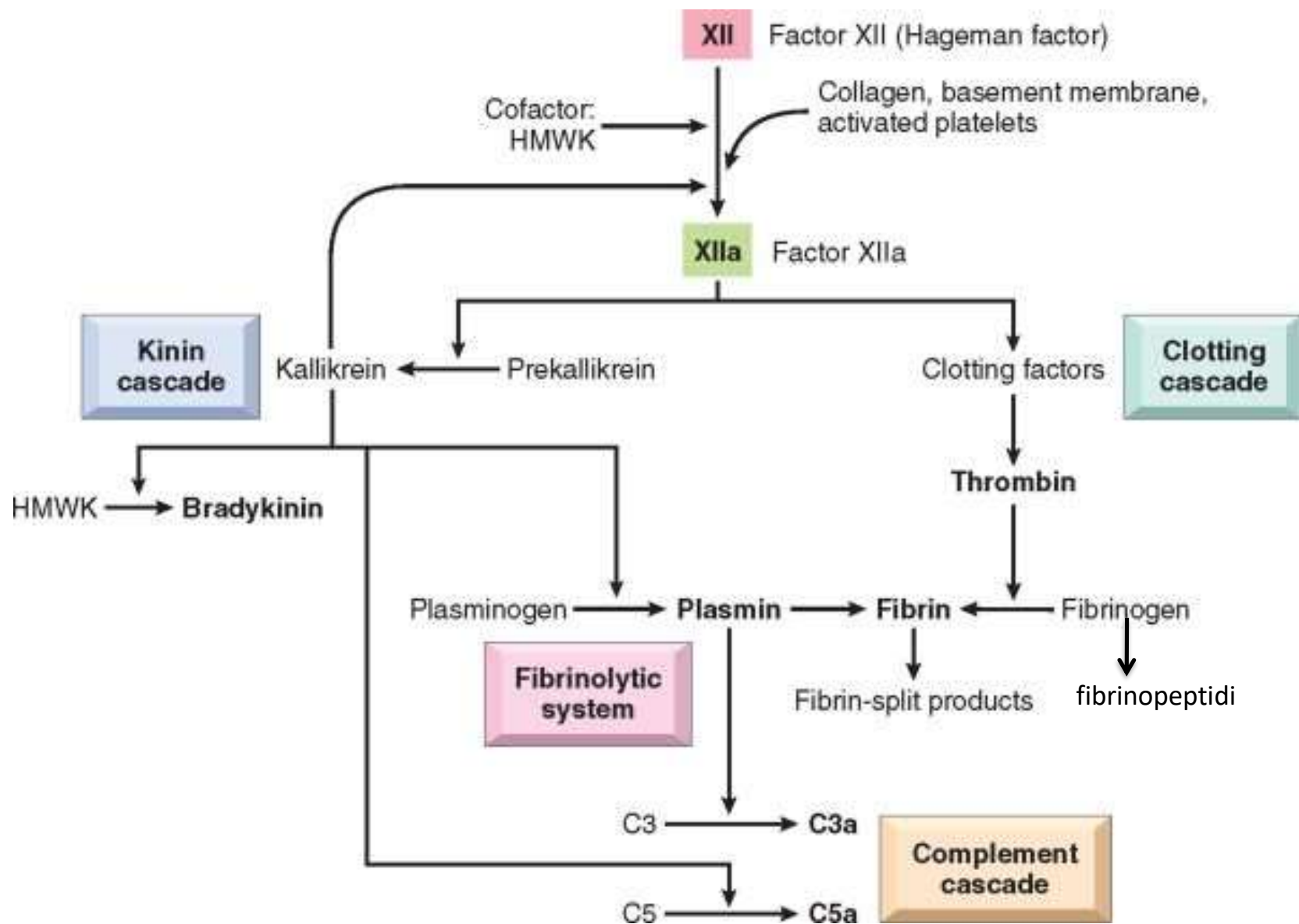
# Систем комплемента



# 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

# Кинински систем и коагулација

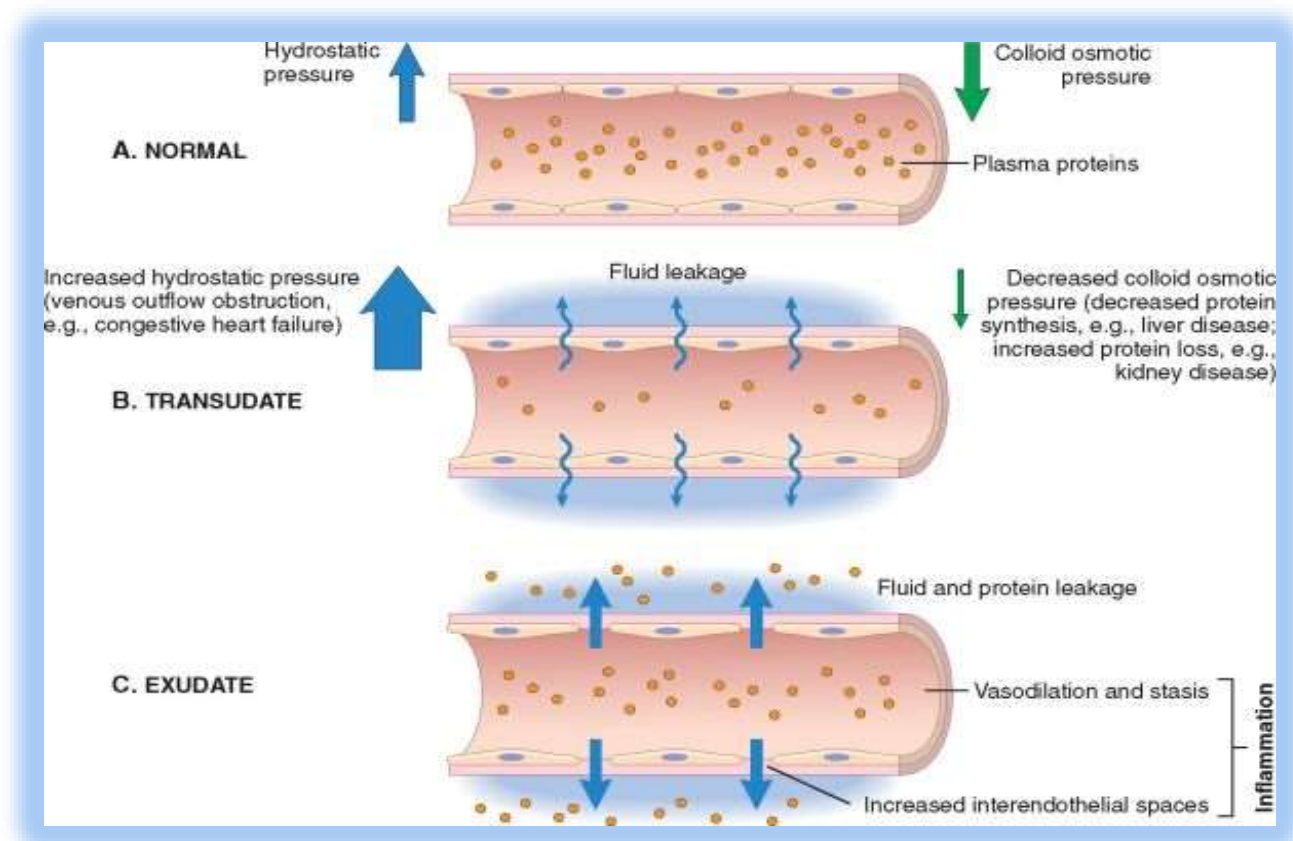


# Промене пропустљивости крвних судова

## - 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

**Псеудомембранозно 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).





# Ћелијска и ткивна реакција у акутном запаљењу

- Ендотелне ћелије
- Леукоцити
- Тромбоцити

## Ћелије у везивном ткиву:

- мастоцити
- макрофагне ћелије
- фибробласти

## Компоненте

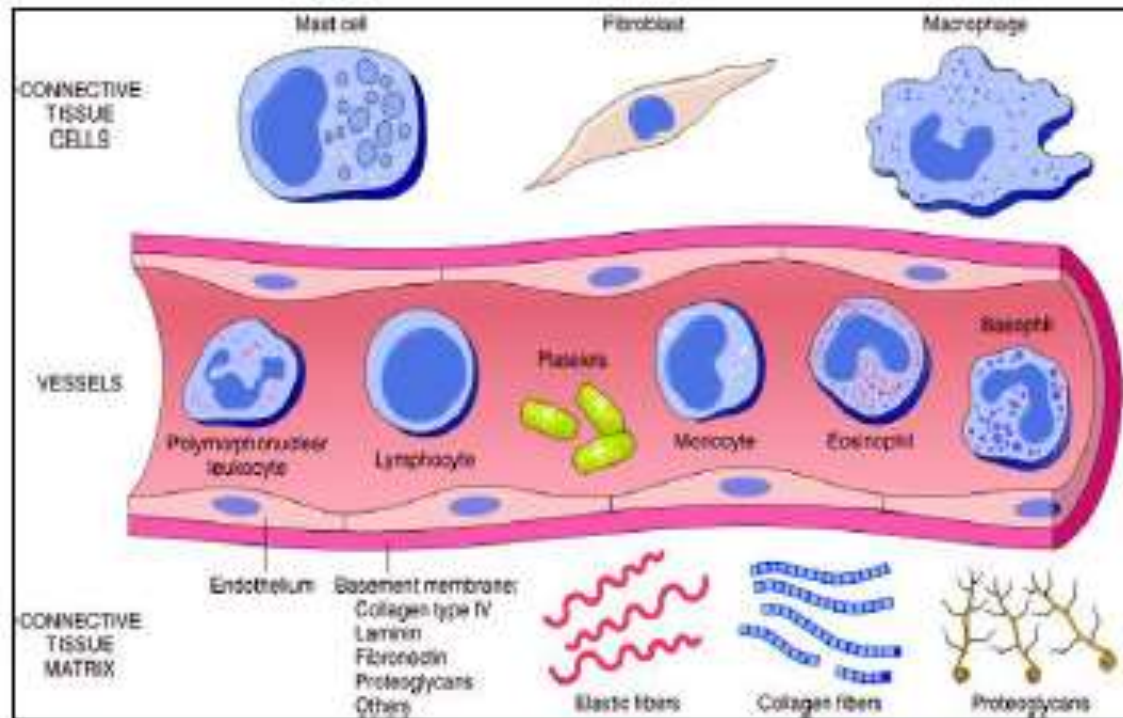
## екстрацелуларног матрикса:

Колаген

Еластин

Гликопротеини

Протеоглигани

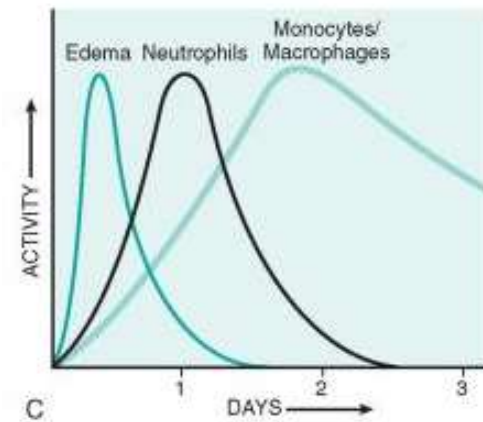


# Ендотелне ћелије

- Селективно пермеабилна баријера за ендогене и егзогене инфламаторне стимулусе
- Регулација екстравазације леукоцита (експримирају адхезионе молекуле и рецепторе)
- Регулација и модулација имунског одговора



# 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:

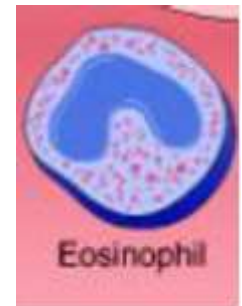
- Т лимфоцити производе лимфокине
- В лимфоцити производе антитела



## 4. Еозинофилни леукоцити:

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

Функције: фагоцитоза и производња антихистамина

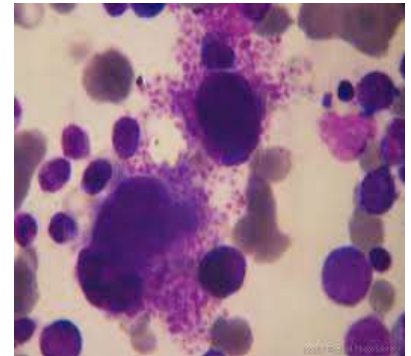


# Ћелијска реакција у акутном запаљењу

**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.



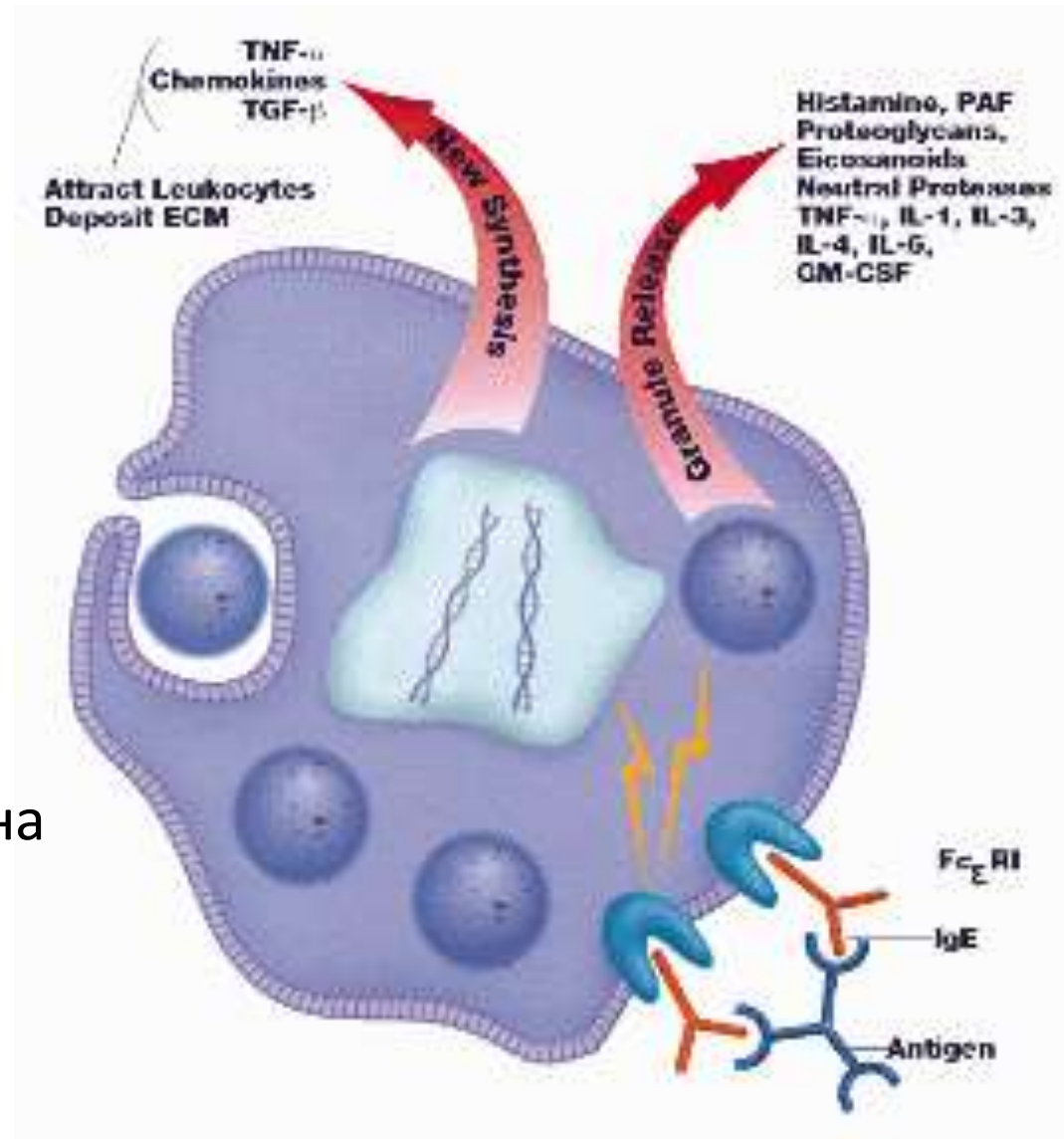
# Мастоцити

## Активација мастоцита:

хистамин  
протеоглигани  
простагландини  
ПАФ  
протеазе  
цитокини

## Стимулација мастоцита:

- синтеза: цитокина и хемокина



# 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



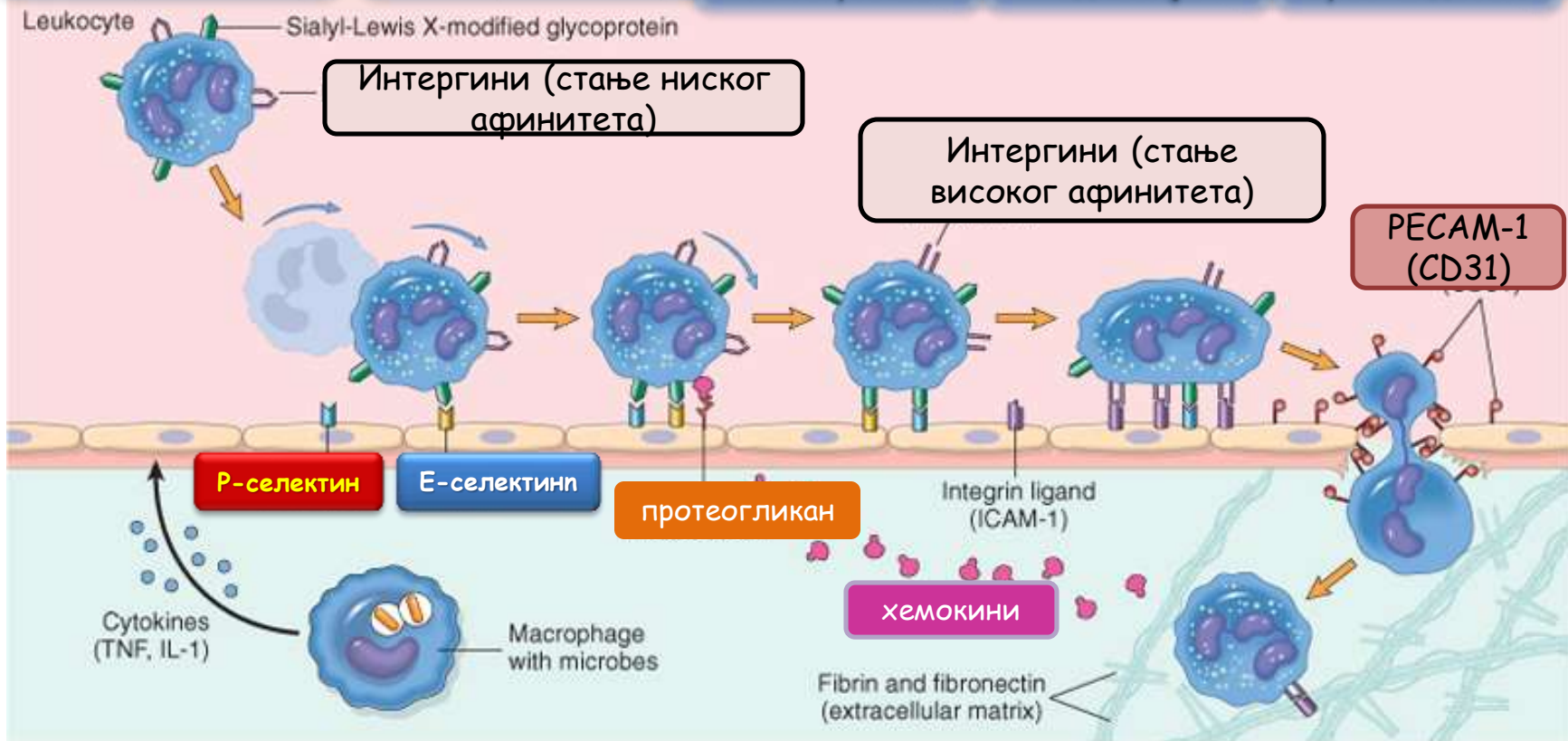
Маргинација

Котрљање

Активација  
интегринае

Стабилна  
адхезија

Миграција  
кроз ендотел





# Исход акутног запаљења

## 1. Резолуција

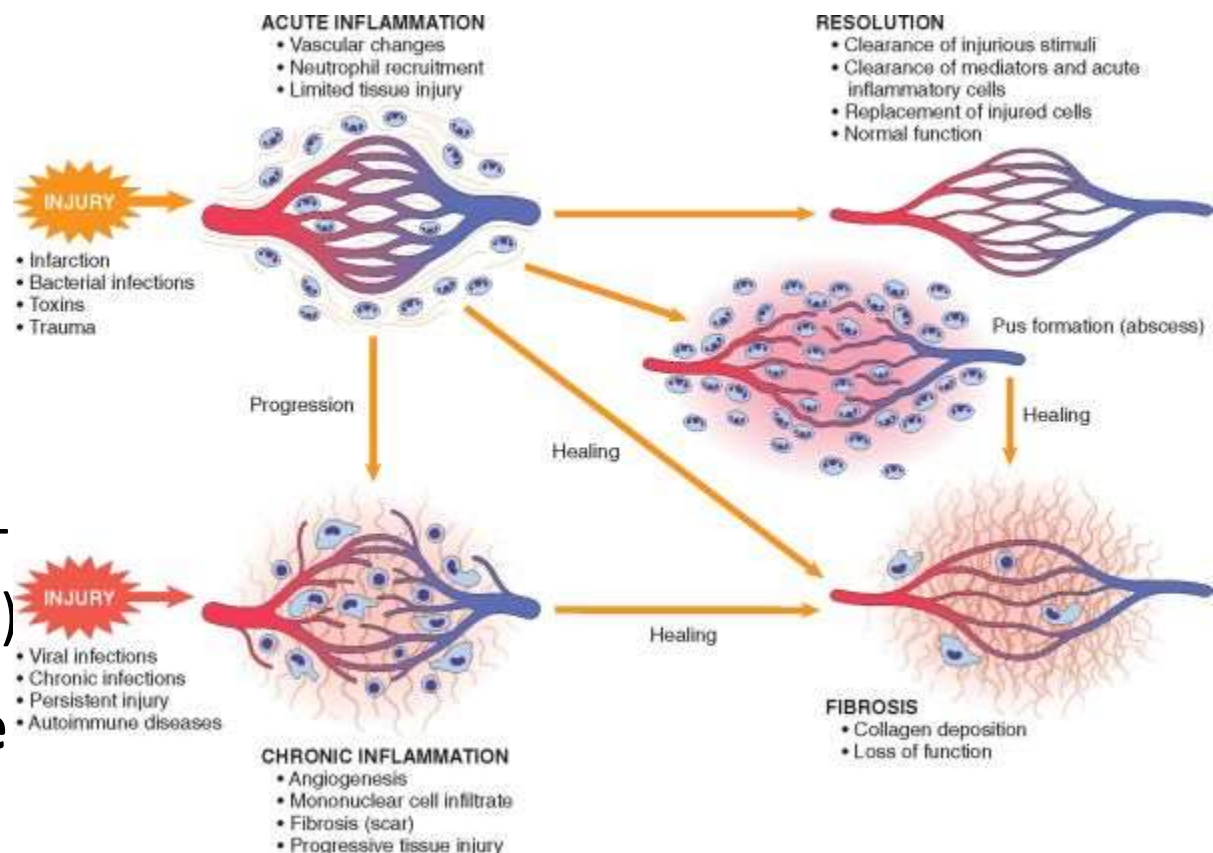
(не долази до оштећења ткива или регенарација ткива ако је дошло до оштећења)

## 2. Организација

(пролиферација везивног ткива и фиброза-ожиљак)

## 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
- Јављају се следећи процеси:
  - имунски одговор
  - фагоцитоза
  - некроза
  - зарастање
- Карактеристике:
  - доминирају: **моноцитно/макрофагне ћелије, лимфоцити, плазмоцити**
  - долази до деструкције ткива
  - репарација оштећеног ткива фиброзним ткивом (ожилјак) и ангиогенеза
  - пролиферативни** процеси доминирају



# Узроци хроничног запаљења

- **Перзистентне инфекције**
  - Организми обично мале токсичности који изазивају реакцију касне преосетљивости
  - *Mycobacterium tuberculosis* и *Treponema pallidum* узрокују грануломатозну реакцију
- **Продужено излагање потенцијалним токсичним агенсима**
  - Егзогени агенси (нпр. силицијум диоксид узрокује силикозу)
  - Ендогени узрочници (нпр. атеросклерозу изазива оксидисани LDL)
- **Аутоимуност**
  - Хроничне инфламаторне болести (реуматоидни артритис, мултипла склероза)
- **Преосетљивост**
  - Хронична алергијска болест (нпр. бронхијална астма)

# Ћелије хроничног запаљења

- **Макрофаги**

Акумулација макрофага настаје као резултат континуираног изласка моноцита из циркулације и локалне пролиферације на месту инфламације

Полуживот ткивних макрофага је неколико месеци или година полуживот моноцита у крви је око 1 дан

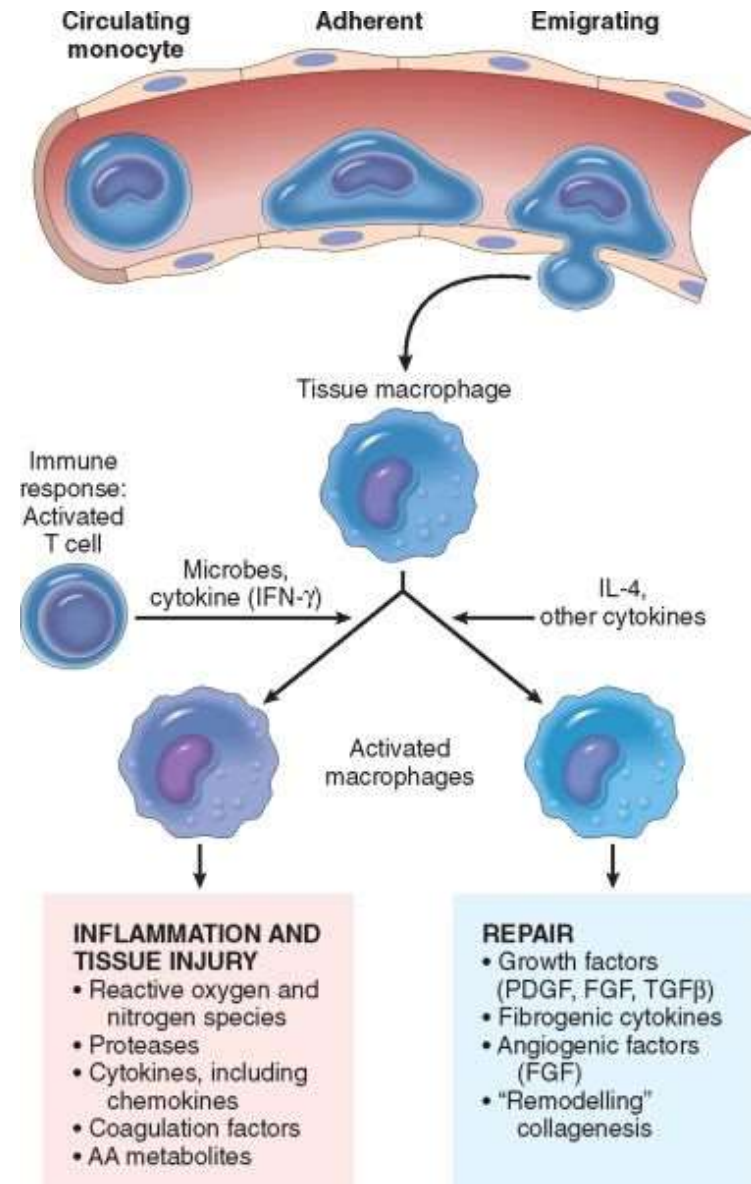
- **Лимфоцити**

Макрофаги (АПЋ) приказују антиген Т лимфоцитима и стимулишу Т ћелијски одговор

Активисани Т лимфоцити преко IFN- $\gamma$  покрећу моноците из циркулације

- **Плазмоцити**

- **Еозинофилни гранулоцити**



# 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- $\gamma$  и други запаљенски медијатори

# Облици хроничног запаљења

## 1. Хронично агрануломатозно запаљење

- Алергијске реакције (bronхијална 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)

# Грануломатозно запаљење

Акумулација великог броја макрофага и њихова агрегација-  
**грануломи**

**1. Инфективни грануломи**

**2. Неинфективни грануломи**

Грануломи око страног тела

Грануломи непознатог узрока (саркоидоза)

# Грануломатозно запаљење

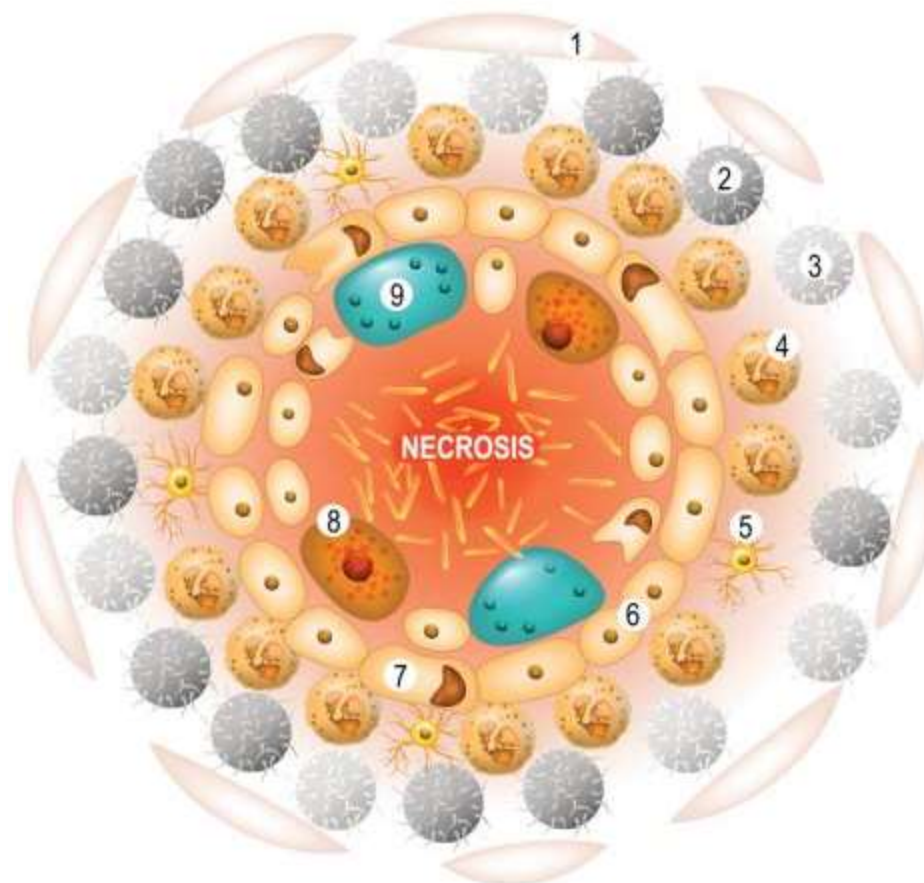
Настаје услед присуства агенса који се не могу уклонити или посебно резистентних узрочника:

- када су макрофаги успешно фагоцитовали агенс али је он остао у њима
- када се јавља одговор активисаних Т лимфоцита

Разликују се грануломи:

- Грануломи епителоидних ћелија
- Грануломи око страног тела
- **Епителоидне** ћелије: активирани макрофаги, велике ћелије са обилном, бледом пенастом цитоплазмом
- **Џиновске** настају фузијом макрофага, имају периферно постављена једра

# Гранулом



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

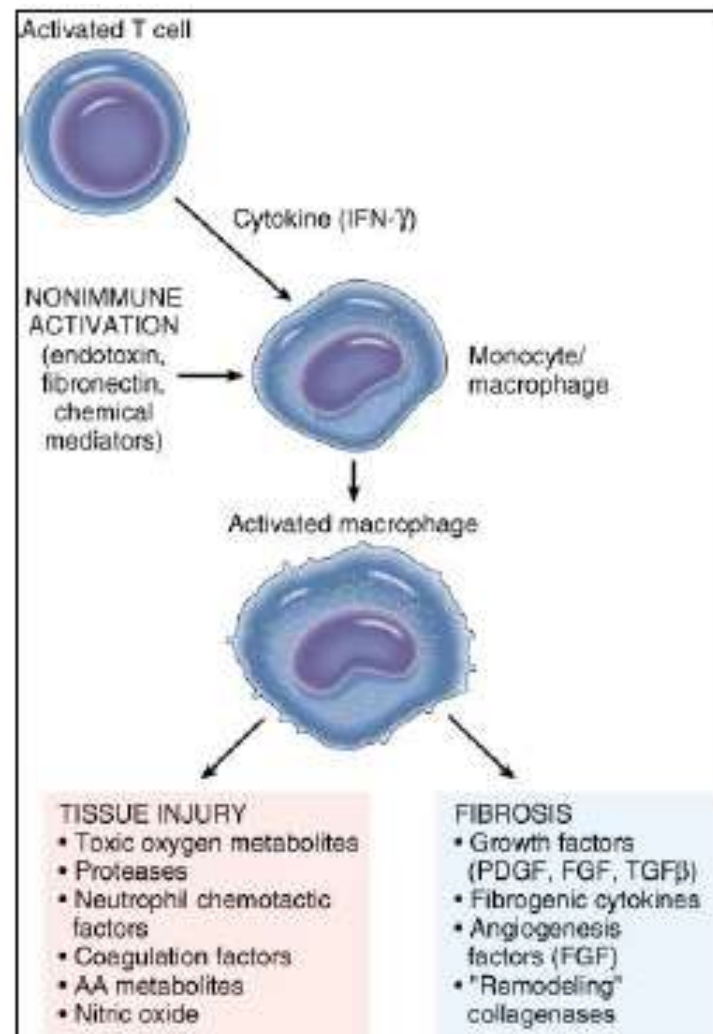
4. Neutrophil  
5. Dendritic cell  
6. Epithelioid cell

7. Macrophage  
8. Foam cell  
9. Giant cell

# Грануломатозно запаљење

## Патогенеза:

- Макрофаги фагоцитују антиген и презентују за CD4+T лимфоцитима који ослобађају цитокине (углавном  $\text{INF-}\gamma$ )
- $\text{INF-}\gamma$  доводи до трансформације макрофагних ћелија у **епителоидне и џиновске ћелије**
- **Активисани макрофаги секретују IL-12, IL-1, TNF** који активирају нове CD4+T лимфоците

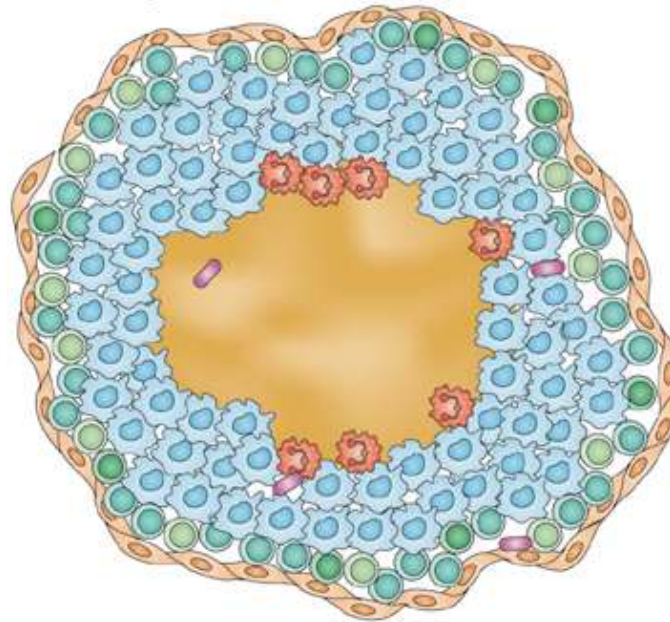




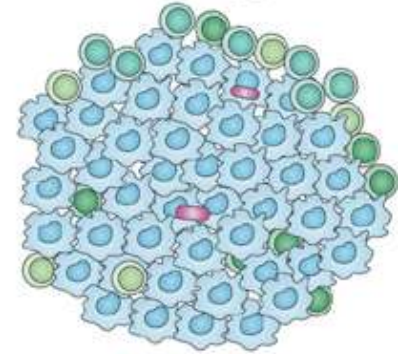
# Грануломатозно запалење

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

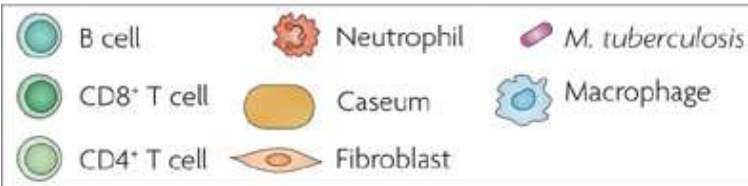
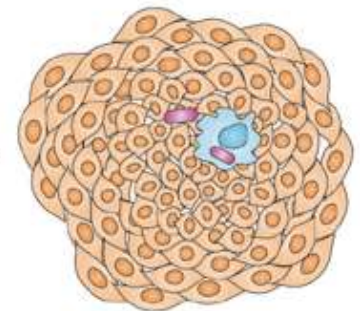
**a** Caseous granuloma



**b** Non-necrotizing granuloma



**c** Fibrotic granuloma



**KPAJ!**