

A heveny gyulladás patológiája

Gyulladás (lobosodás)

Inflammatio (phlogosis)

Mediátorait, egyes részleteit a kórélettani előadások tartalmazzák

Általános jellegzetességek

Károsító behatásra létrejövő védekező reakció

Jellemzői

- Hirtelen kezdődik
- Néhány napig tart
- Az extravascularis térben gyulladásos izzadmány (exsudatum) képződik, mely plazmafehérjékből, sejtörmelékből, neutrophil granulocytákból álló folyadék; fajsúlya > 1020

Célja a károsító tényező eliminálása és az elpusztult sejtek, szövetek pótlása

Okai

- Fertőzések: baktérium, vírus, gomba
- Fizikai behatás: trauma, UV-sugárzás, egyéb ionizáló sugárzás, hideg, égés, fagyás
- Kémiai behatás: irritáló, ill. maró anyagok
- Elhalt szövet
- Immunológiai (túlérzékenységi) reakció

Kimenete

- Nyom nélkül gyógyul
- Kötőszövetképződéssel gyógyul (**fibrosis**)
- Súlyosbodik
- Idültté válik
- Halállal végződik

Nevezéktana:

-”itis”; meningitis, arthritis, myocarditis, stb.

Kivétel: tüdőgyulladás: pneumonia

A gyulladásos reakció elindulása

- A szöveti macrophagokon, a dendriticus sejteken speciális receptorok, melyek a fertőző ágenshez, az elhalt sejtekhez kötődnek
- Pl. a PRR-ek (Pattern Recognition Receptors) a baktériumok PAMP-jaihoz (Pathogén-Associated Molecular Patterns) kötődnek → gyulladásos mediátorok termelődését indítja el
- Fontosabb mediátorok: a citokinek (TNF-alfa, IL-1), a kemokinek (ICAM-1, VCAM-1) és a nitrogén oxid

TNF és IL-1 hatásai

Lokális

- Aktiválják a microvascularis endothelsejteket és a neutrophil granulocytaikat
- A neutrophilek felhalmozódnak a capillarisekban és a venulákban, majd
- a behatás helyére emigrálnak

Szisztémás

- Láz, bágyadtság
- A máj acut fázis fehérjét szekretál
- A csontvelőből neutrophilek dobódnak a keringésbe, a véráramban granulocytosis

Ha a véráramot citokinek árasztják el

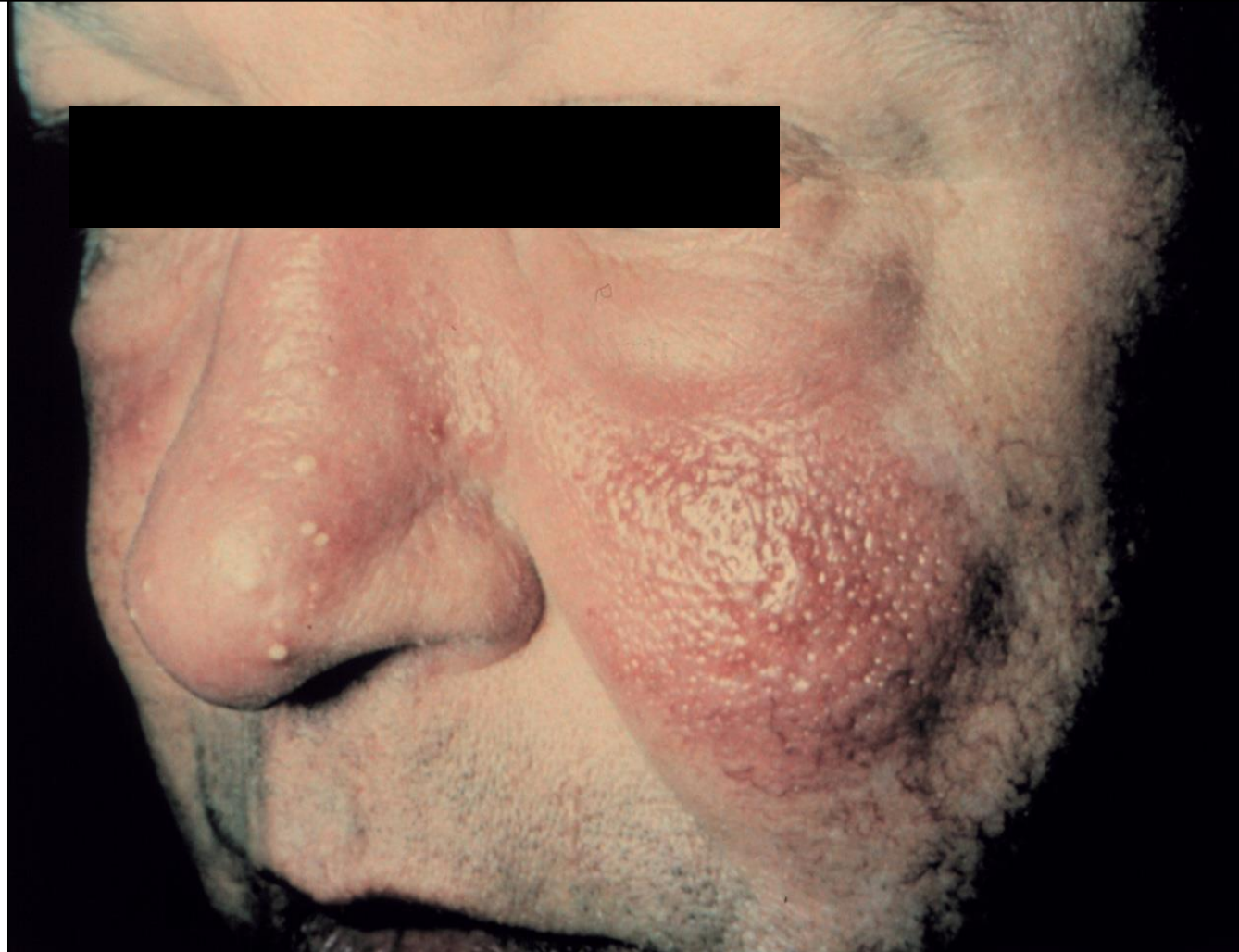
- A myocardium összehúzódásai gyengülnek
- Immunsuppressio
- Az endothel thrombosisra való hajlama fokozódik, DIC jelentkezhethet

BAKTÉRIUMOK OKOZTA HEVENY GYULLADÁS

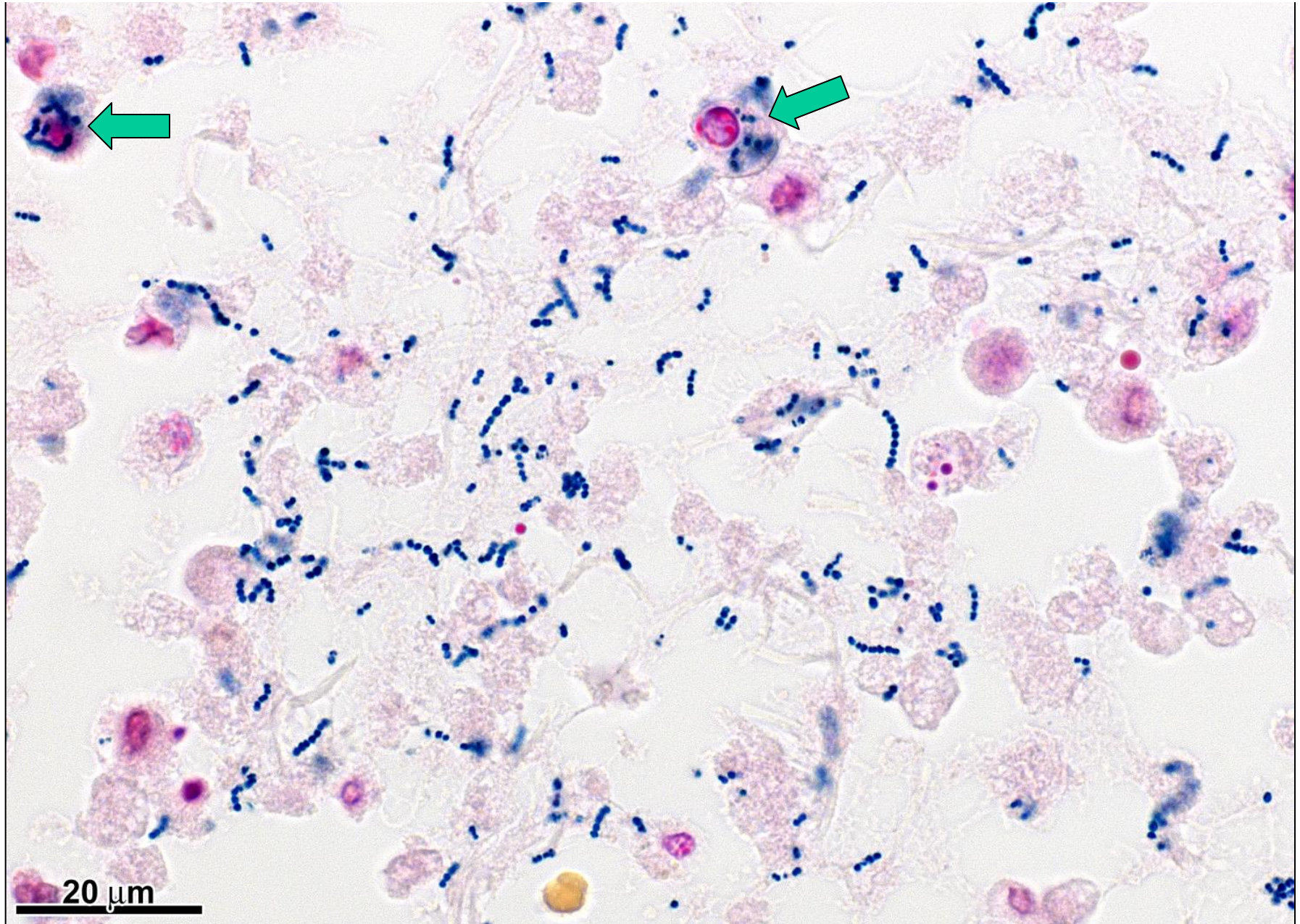
- A baktériumok az extravascularis kötőszövetbe hatolva toxinjaikkal és enzimeikkel szövetkárosodást hoznak létre
- A károsodás körül gyulladásos válaszreakció: izolálja és elpusztítja a baktériumokat, és elindítja a károsodott szövetek pótlását
- A válaszreakcióban a neutrophilek, plazmafehérjék és a mikrocirkuláció erei (arteriolák, kapillárisok, venulák) vesznek részt

A bakteriális gyulladás klasszikus tünetei (Celsus, Kr. e. 30?
– Kr. u. 38?; Róma)

rubor: vörös elszíneződés, **tumor:** duzzanat, **calor:**
melegség, **dolor:** fájdalom;
functio laesa: a működés zavara (R. Virchow)



Gyulladásos exsudatum: extra- és intracellularisan (nyíl) elhelyezkedő baktériumok (kék)



A tüneteket a gyulladásos exsudatio okozza

A kórokozók az extravascularis térben szaporodnak

Rubor, calor:

Vasodilatatio az arteriolákban és a venulákban (hyperaemia activa); a fokozott véráramlás nagyszámú ng-t szállít a baktériumok elpusztítására

Tumor:

A venulákban spasmus jelentkezik, hatására fokozódik a permeabilitás a kapillárisokban és a venulákban: fehérjében gazdag plasmafolyadék áramlik az extravascularis térbe

Dolor, functio laesa:

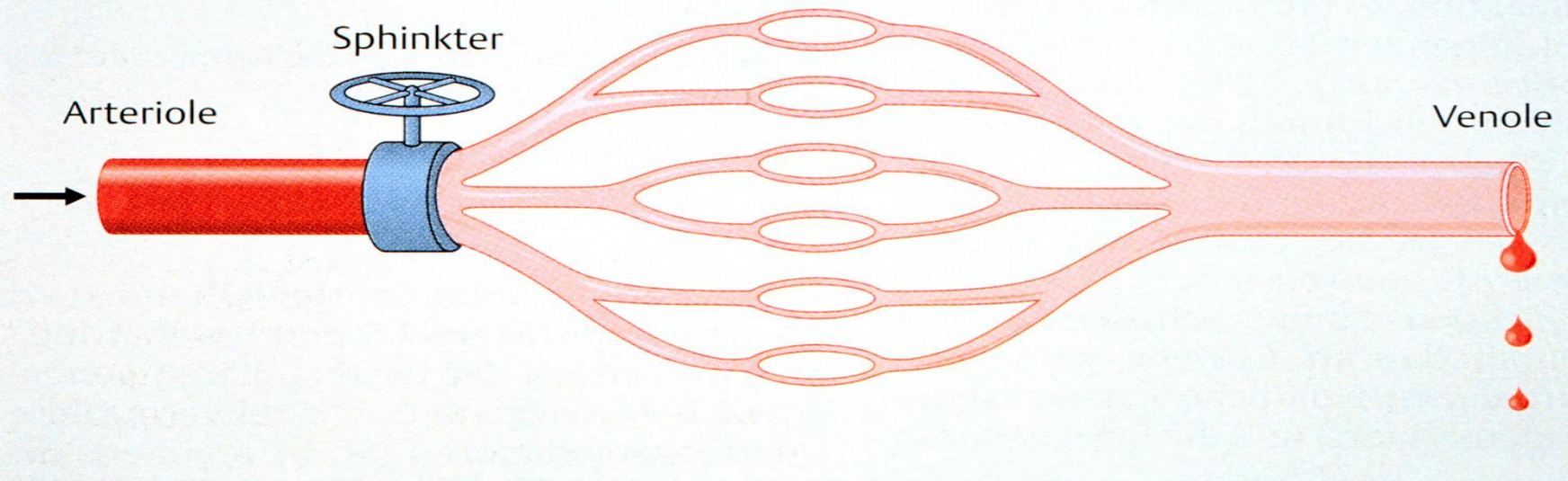
a ng-k kivándorolnak az extravascularis térbe

➔ bekebelezik és elpusztítják a baktériumokat, eközben szövetkárosodást idéznek elő

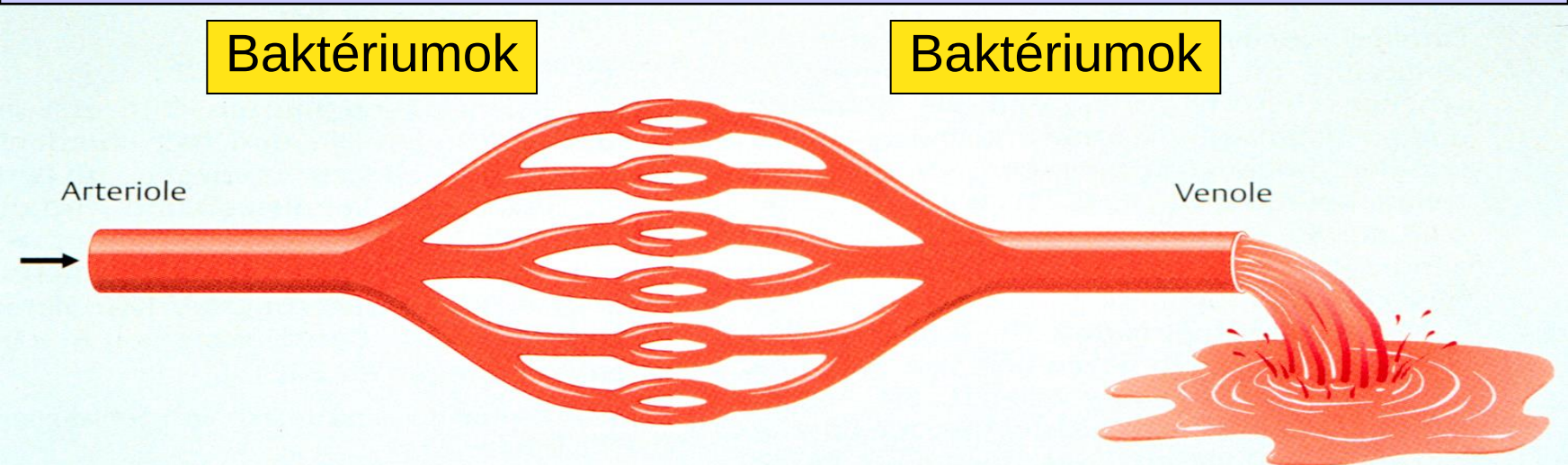
Patkányban kísérletesen előidézett egyoldali gennyes vesegyulladás.
A gyulladásos vizenyő a vesét megnagyobbította



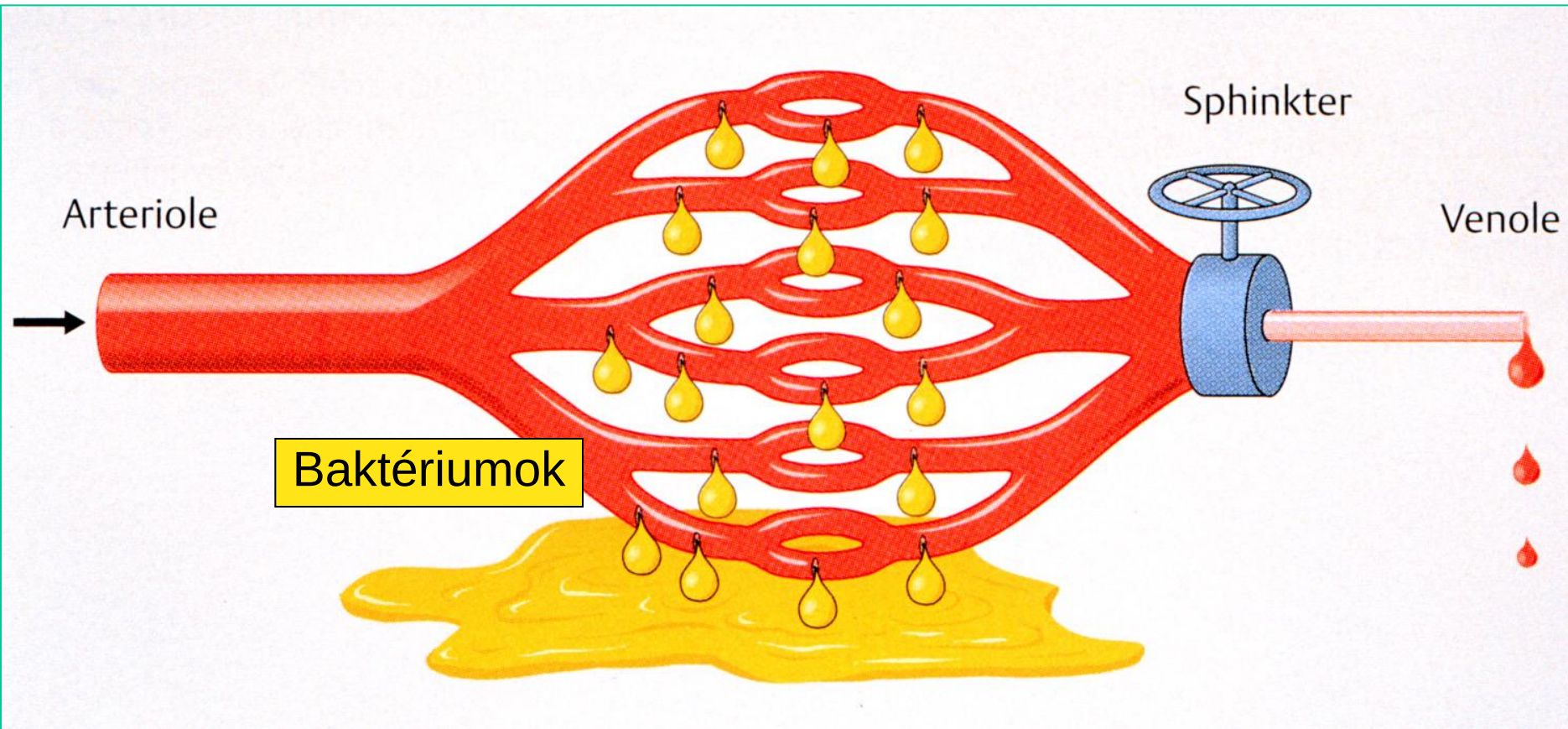
Élettani helyzet



Gyulladás: hyperaemia activa



Gyulladásos exsudatio: a permeabilitás ↑

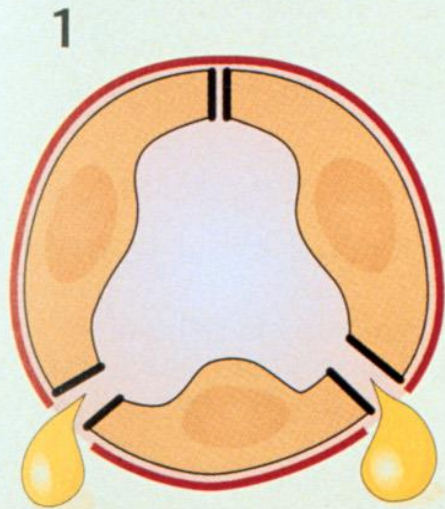


Permeabilitás ↑:

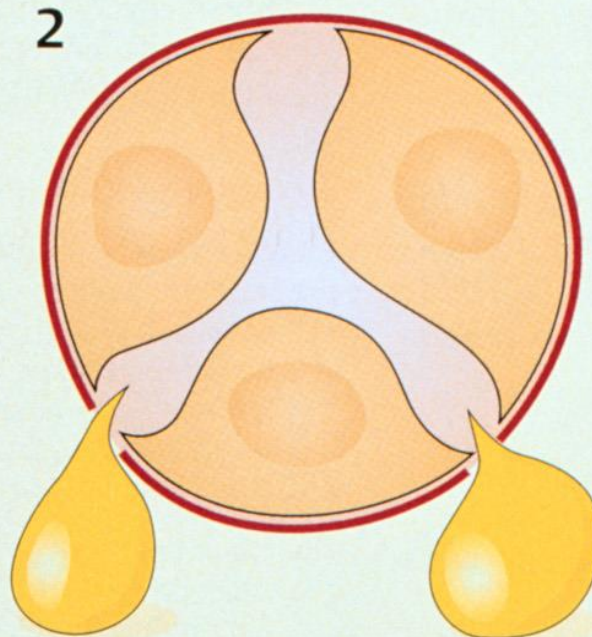
endothel összehúzódása, duzzadása: érkárosodás **nincs**
érfal töredeződése/elhalása: érkárosodás **van**

A

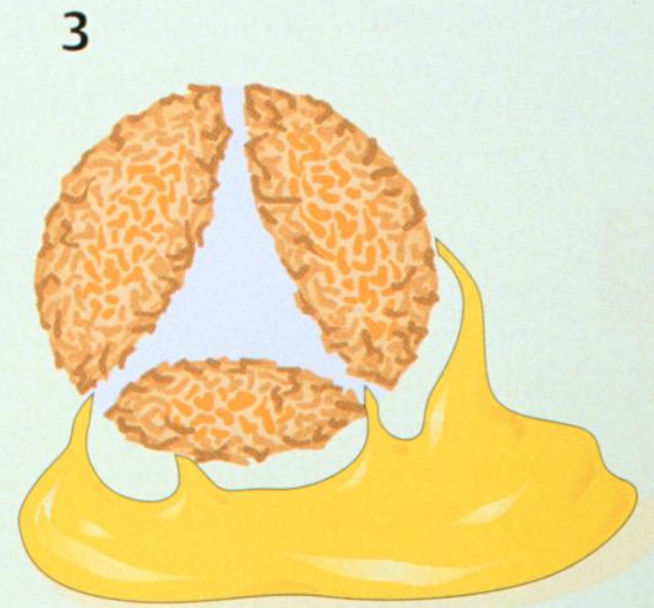
Endothelschäden bei den Permeabilitätsstörungen



Endothelkontraktion

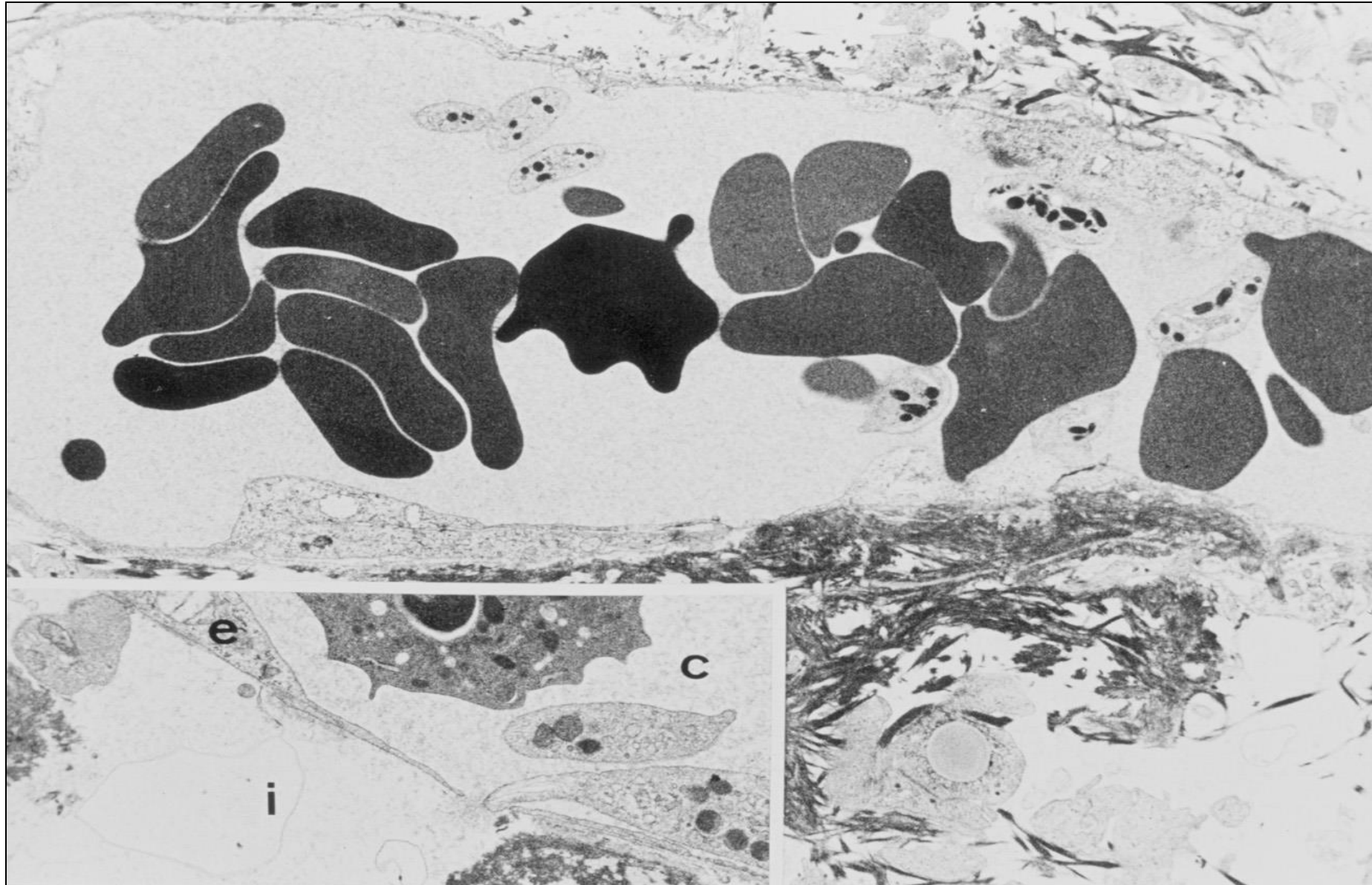


Endothelschwellung



Endothelnekrose

Endothel-contractio → interendothelialis rések
Mediátor: hisztamin; C3a, C5a; leukotrién-C4, -D4, -E4; PAF



Érfal töredeződés/necrosis

- Gram-neg. bakteriális fertőzésben érfalhoz tapadt ng-k hozzák létre

A baktériumok elpusztítására a ng-k elhagyják az ér pályát: emigratio

- 1) A permeabilitás fokozódása miatt a vvt-k koncentrálódnak, a viszkozitás fokozódik, a keringés lelassul (**stasis**)
- 2) A ng-k széli pozícióba kerülnek (**marginatio**); az endothelen tovagördülnek, majd az endothelhez tapadnak (**adhaesio**)
- 3) A ng-k az interendothelialis junctiót megnyitják és átvándorolnak az érfalon

Az emigratio a ng-k és az endothelsejtek közötti kölcsönhatások során valósul meg

Kemotaktikus hatásra a ng-k aktiválódnak: IL-1↑, TNF↑

Ezek a molekulák aktiválják az endothelsejteket, melyek adhaesiós molekulákat (VCAM-1, ICAM-1, stb.) termelnek

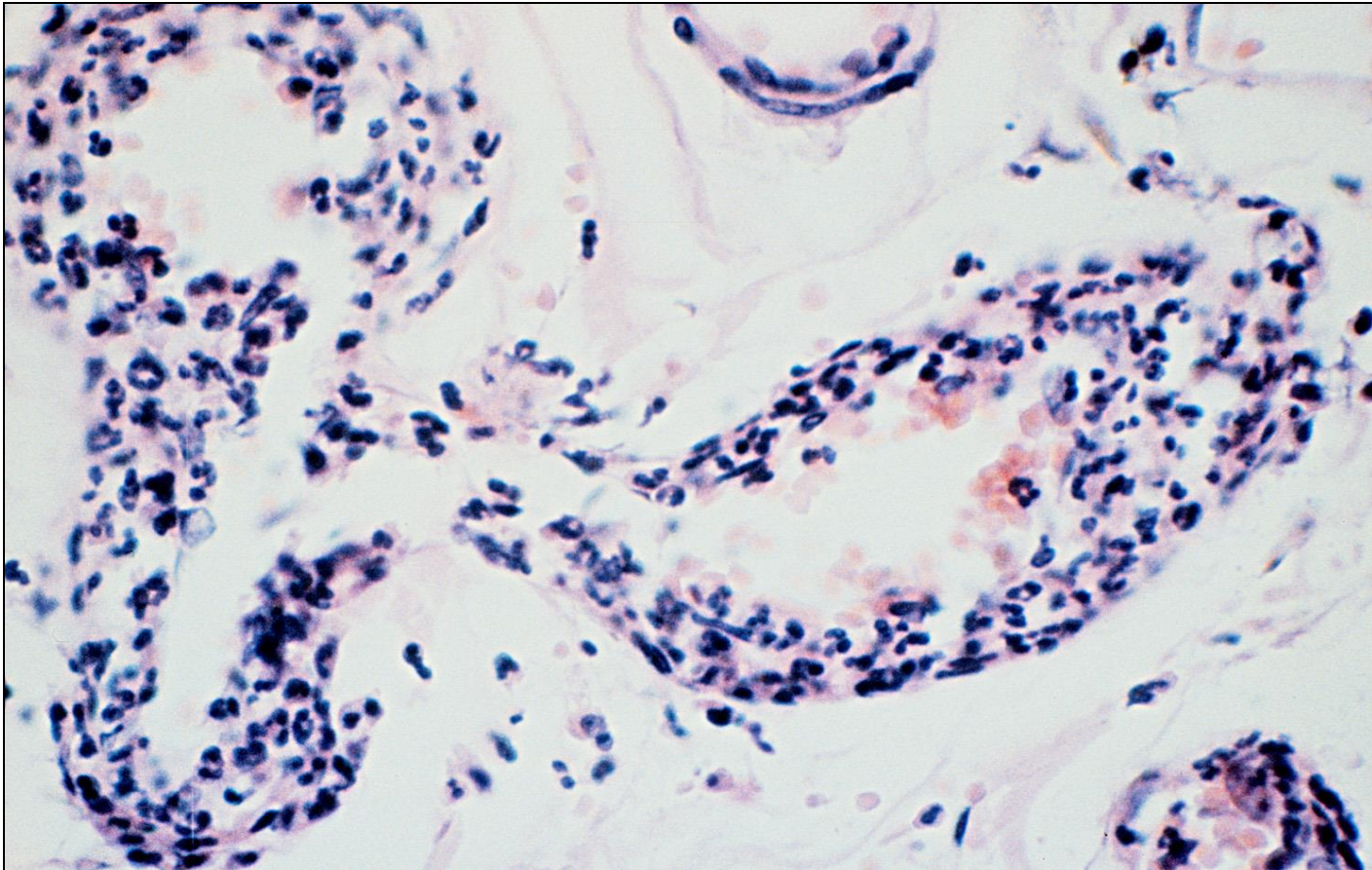
Az adhaesiós molekulák a ng-k felszínén lévő integrin molekulákhoz kötődnek → a ng-k az endothelhez rögzülnek

VLA-4
LFA-1 és Mac-1

VCAM-1
ICAM-1

Neutrophil gr.

Endothelsejt



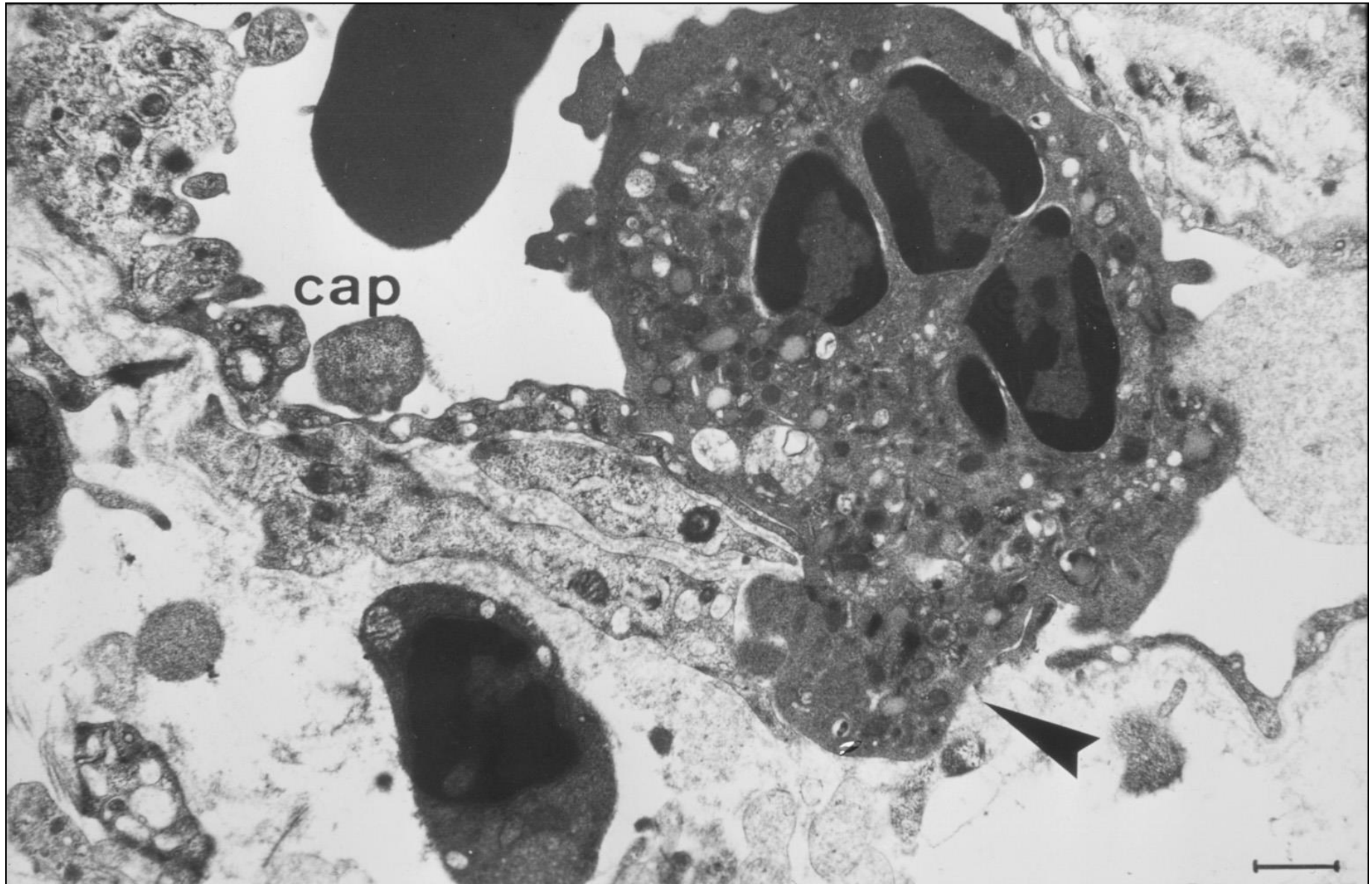
Miután a ng-k kitapadtak az endothelsejtekhez,
mindkét sejtfeleség PECAM-1-et fejez ki (Platelet
Endothelial Cell Adhesion Molecule)

ng-PECAM-1//PECAM-1-endothel



A ng-k az interendothelialis junctiót megnyitják és
átvándorolnak az érfalon

A granulocyta állabával (nyílhegy) az extravascularis térbe nyomul



Granulocyták az extravasculáris térben

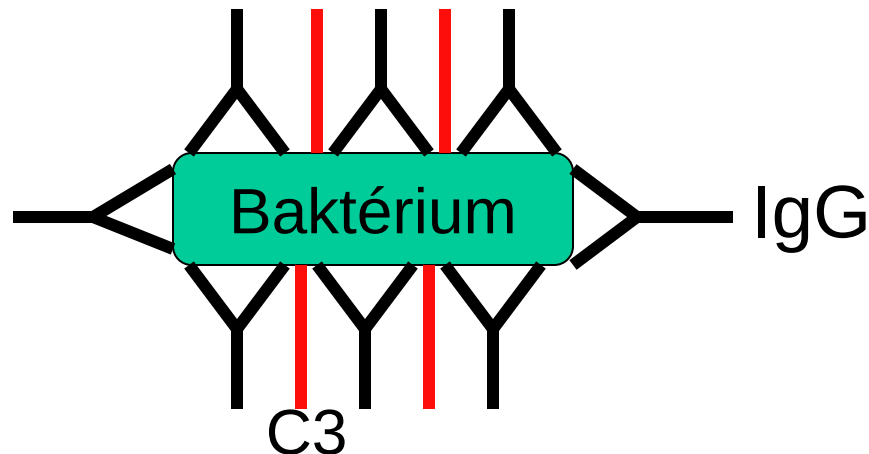
Chemotaxissal a baktériumok irányába vándorolnak

A baktériumokat bekebelezik (**phagocytosis**),
elpusztítják,
lebontják

A phagocytosis során a ng-kból toxikus anyagok jutnak a mikrokörnyezetbe →
szövetkárosodás

Baktériumok felismerése

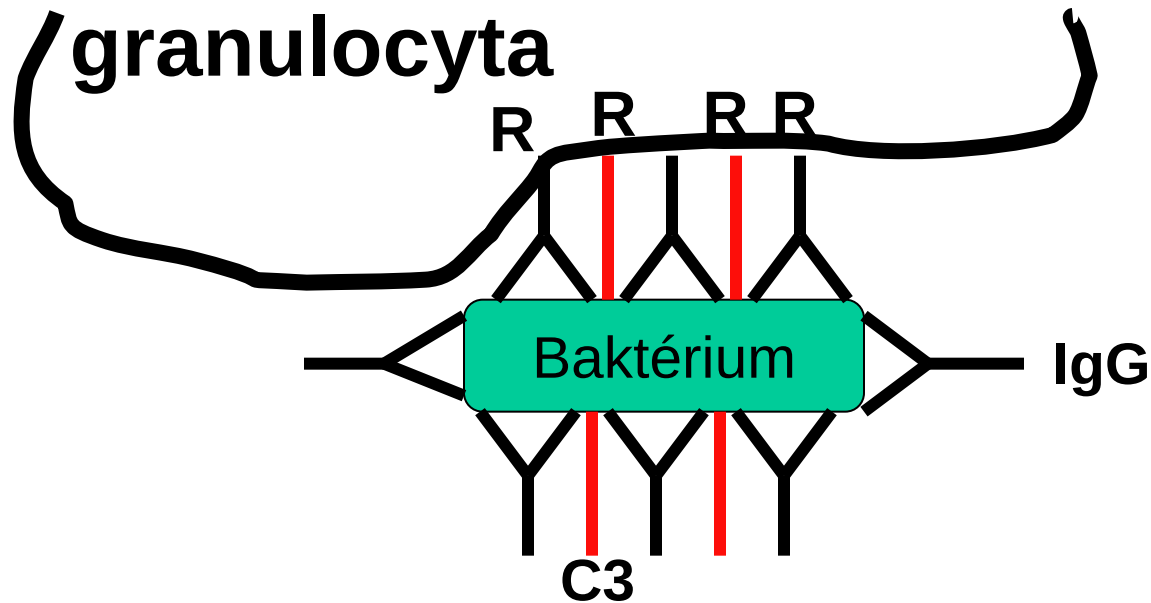
- Opszonin (IgG Fc-R és C3b-R) és egyéb, pl. „toll-like” receptorokkal
- A phagocytosist elősegíti az opszonizáció („habzsolt” phagocytosis)
- **Feltétel: korábbi, kiállott bakteriális fertőzés**
- A szérumban baktérium-specifikus IgG ellenanyag (opszonin) kering
- Opszonizáció: az ismét bejutott baktériumokra a specifikus IgG, továbbá komplement molekulák (C3) kötődnek



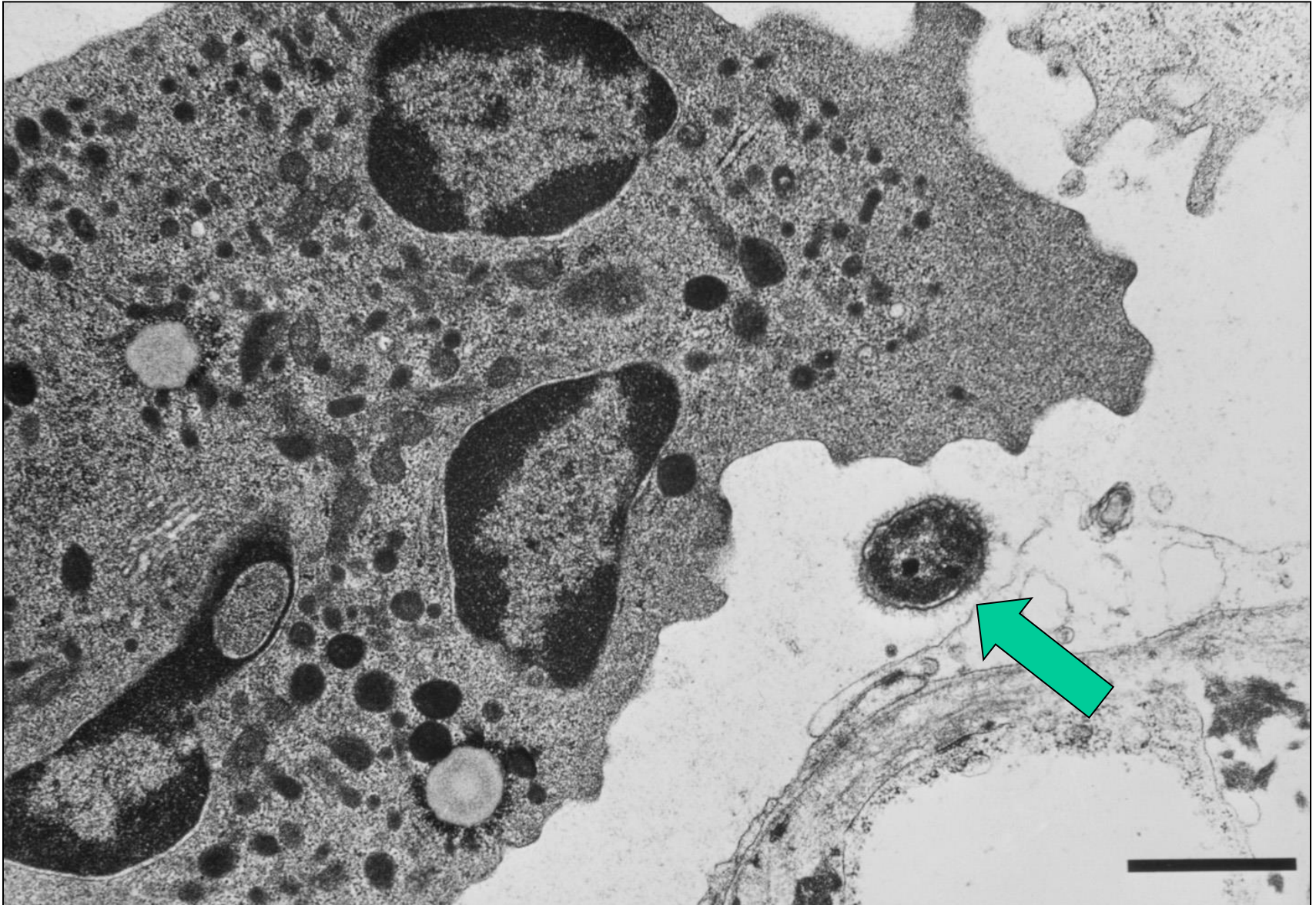
A neutrophilek IgG Fc-R és C3b-R receptoraikkal a specifikus IgG és C3 molekulákhoz kötődnek



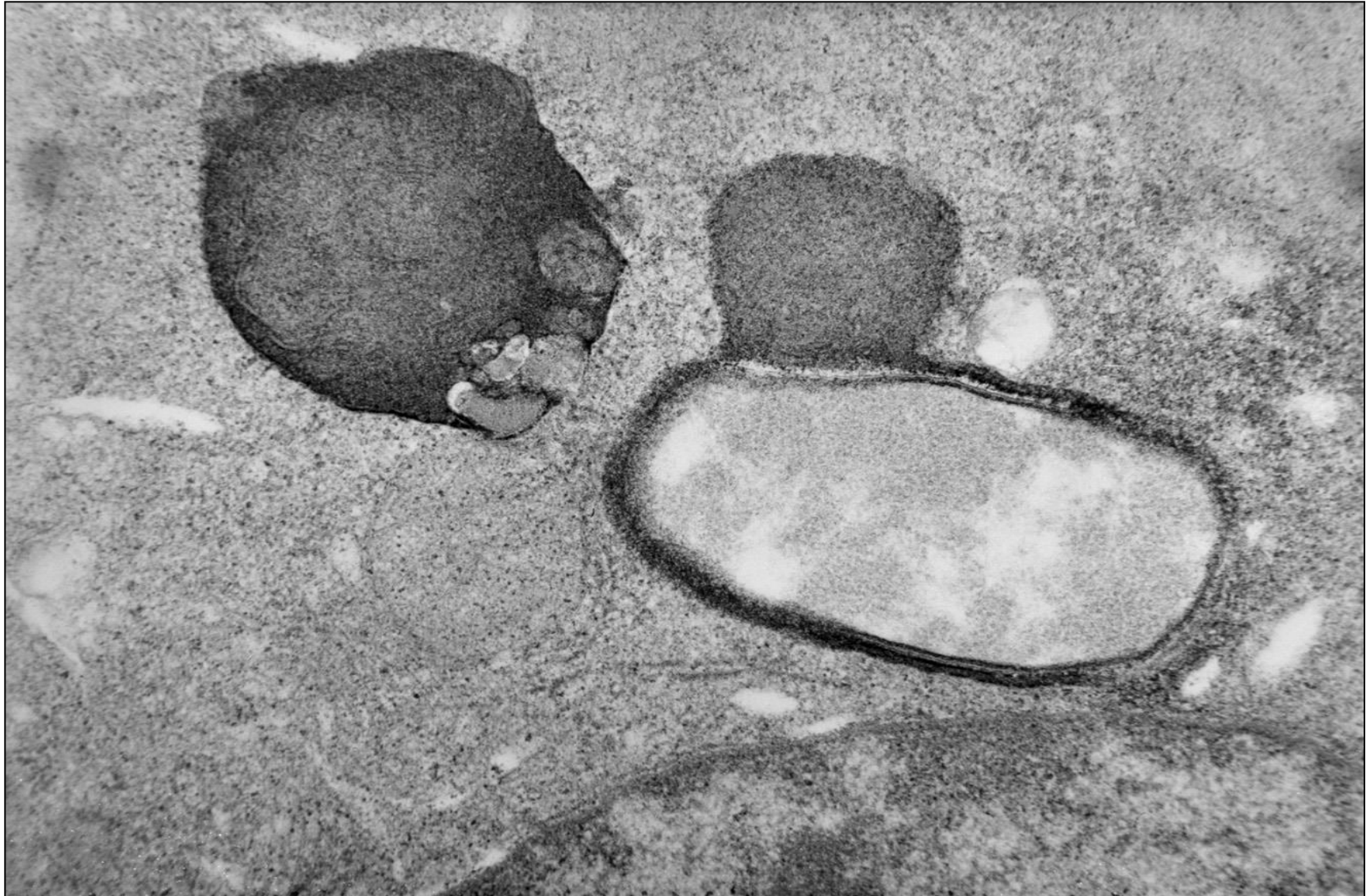
a baktériumok a neutrophilek sejtmembránjával kontaktusba kerülnek, majd bekebeleződnek



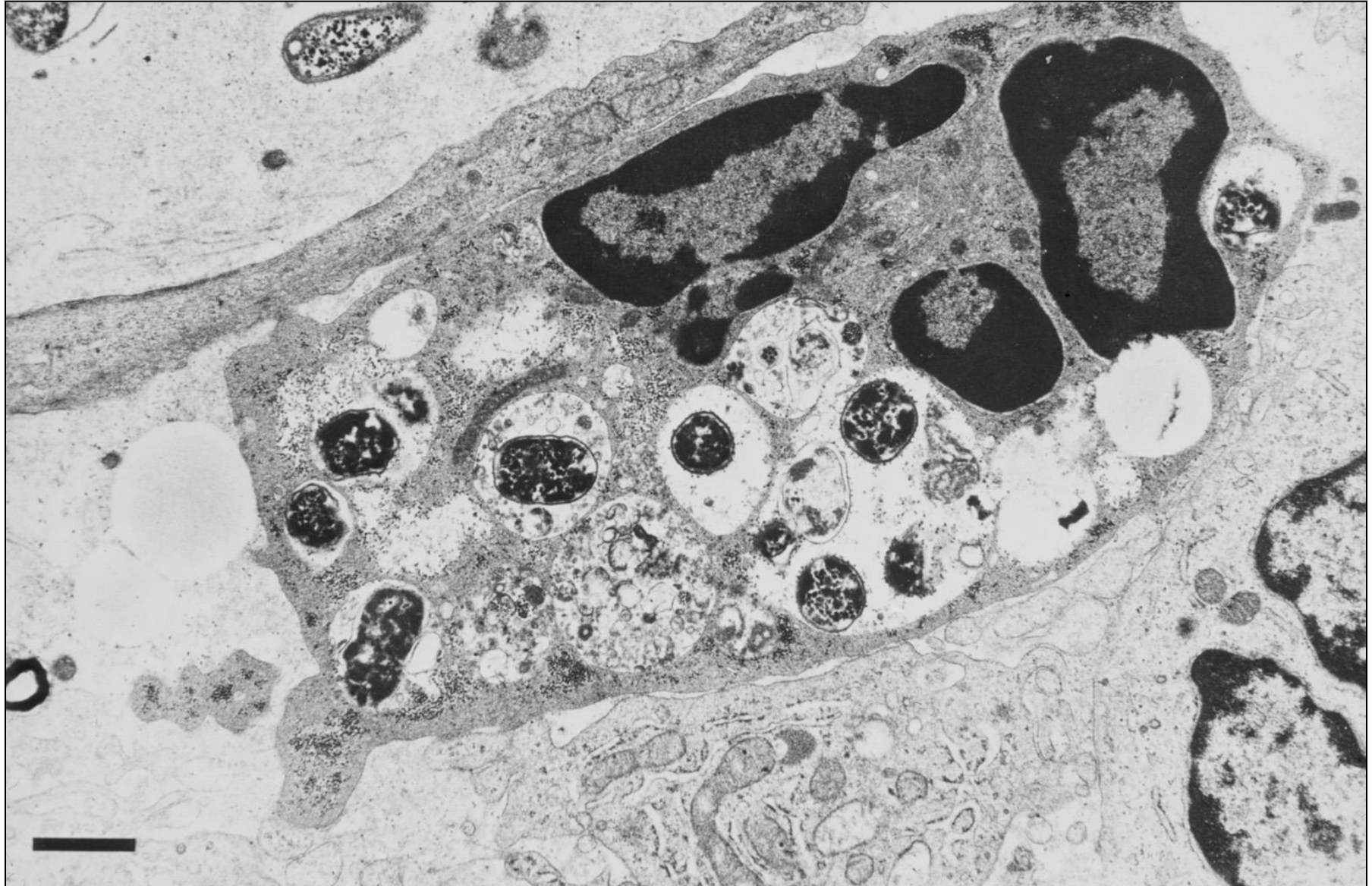
Az opszonizált baktériumot (nyíl) a neutrophil receptoraival felismeri és phagosomába kebelezi



A lysosoma és a phagosoma egybeolvadnak.
A képen phagolysosoma kialakulása látszik savanyú
foszfátáz enzimhisztokémiai reakcióval



A phagolysosomákban a mieloperoxidáz kloridionok jelenlétében a baktériumot megölő HOCl-t állít elő



A megölt kórokozókat a lysosomális enzimek megemésztik

A phagocytosis során a ng-kból szövetkárosító anyagok jutnak ki

- Lysosomális proteázok: elasztáz, kollagenáz
- Toxikus szabad O-gyökök (H_2O_2 , $\text{OH}\cdot$, HOCl)

A szérumban, a szöveti folyadékban anti-proteázok
 α -1-antitripszin: a granulocyta-eredetű elasztáz semlegesítése

α -1-antitripszin-hiányállapot (autoszómális recesszív):
tüdőemphysema és májcirrhosis

A gyulladás megszűnése

- A ng-k elpusztítják a baktériumokat
- A gyulladásos mediátorok felhígulnak, a ng-emigratio leáll
- A szövettörmelékét macrophagok phagocytálják → nyirokerek révén a regionális nyirokcsomókba szállítják
- Fibrinolysis
- A károsodott sejtek/szövetek regenerációja, vagy kötőszövettel való pótlása
- Az értágulat megszűnik

SEPSIS (laikus neve – „vérmérgezés”)

- A szervezetben valahol bakteriális gyulladás zajlik, és ennek mediátorai - szabályozatlanul és felfokozott módon – a véráram révén szisztémás gyulladásos betegséget hoznak létre
- A gyulladásos góc baktériumai gyakran a véráramban is megjelennek (pozitív haemocultura)
- A halálozás magas

Klinikai elnevezése

- Kórokozó szerint: pl. methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) sepsis
- A kiindulás helye szerint: pl. urosepsis
- A klinikai szituáció szerint: pl. „kanül” sepsis, puerperális (gyermekágyi) sepsis

Súlyos sepsisben a véráramot elárasztó citokinek (TNF, IL-1, IL-6) **szeptikus shock**-ot eredményeznek:

- Szisztémás vasodilatatio, következményes artériás hypotensio a megfelelő folyadékpótlás ellenére
- Kiterjedt endothelkárosodás és –aktiváció, granulocytá kitapadás; DIC
- A szövetek hypoperfusioja többszervi elégtelenséget okoz

A többszervi elégtelenség jellegzetességei

- Laktát acidosis
- KIR: tudatzavar
- Tüdő: ARDS → arteriás hypoxaemia; nehéz, szapora légzés (dyspnoea)
- Szív: csökkent kontraktilitás
- Vesék: acut tubularis károsodás → oliguria
- Belek: paralitikus ileus (bélhangok nem hallhatók)
- Májkárosodás (plazma összbilirubin > 70 mmol/l)

A sepsis diagnosztikus kritériumai az ágy mellett (legalább kettő)

- Szapora légzés (> 22 légvétel/min)
- Alacsony vérnyomás (szisztolés ≤ 100 Hgmm)
- Megváltozott tudatállapot

A kezelés pillérei

- *Antibiotikus terápia*
- *A bakteriális fertőzés megkeresése és antibiotikus és/vagy sebészi ellátása*
- *A vérnyomás biztosítása i.v. folyadékpótlással és presszorokkal*
- *A szöveti hypoxia csökkentése O_2 lélegeztetésével*

SZISZTÉMÁS GYULLADÁSOS VÁLASZREAKCIÓ SZINDRÓMA (SIRS)

Citokin vihar által előidézett szisztémás gyulladásos válaszreakció kimutatható bakteriális fertőzés nélkül

Okai

- Súlyos szövetkárosodás traumában (pl. közlekedési baleset), égéskor
- Heveny pancreatitis
- Diffúz ischemia

A ng-ák funkciózavara (endothelhez tapadás, phagolysosoma képzés, ölés)

Genetikai vagy szerzett okú; a bakteriális fertőzésekkel szembeni fogékonyság növekszik

Szerzett okok (pathomechanizmus nem ismert pontosan):

- Diabetes, leukaemia, immunhiányos állapot, haemodialysis
- Csontvelői granulopoiesis károsítása: kemoterápiás és más gyógyszerek, radioaktív sugárzás

neutropenia (<1000 sejt/mm³)

agranulocytosis (<200 sejt/mm³)

Következmény: halálos bakteriális fertőzés napokon belül