

4. A heveny gyulladás patológiája I.

A HEVENY GYULLADÁS PATOLÓGIÁJA

Gyulladás (lobosodás) - inflammatio (phlogosis)

ÁLTALÁNOS JELLEGZETESSÉGEK

Károsító behatásra létrejövő védekező reakció

Jellemzői

- Hirtelen kezdődik
- Néhány napig tart
- Az extravasculáris térben gyulladásos izzadmány (exsudatum) képződik, mely plazmafehérjékből, sejttörmelékből, neutrophil granulocytaiból 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 dendritikus 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
- A kötődés 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 microvasculáris endothelsejteket és a neutrophil granulocytaikat
- A neutrophilek felhalmozódnak a capillarisokban és a venulákban, majd
- a behatás helyére emigrálnak

Szisztémás

- Láz, bágyadtság
- A máj akut fázis fehérjéket 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 jelentkezhet

BAKTÉRIUMOK OKOZTA HEVENY GYULLADÁS

- A baktériumok az extravasculáris 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)

A tüneteket a gyulladásos exsudatio okozza

- **Rubor, calor:** Vasodilatatio az arteriolákban és a venulákban (hyperaemia activa); a fokozott véráramlás nagyszámú neutrophilt szállít a baktériumok elpusztítására
- **Tumor:** A venulákban spasmus jelentkezik, hatására fokozódik a permeabilitás a kapillárisokban és a venulákban: fehérjében gazdag plazmafolyadék áramlik az extravasculáris térbe
- **Dolor, functio laesa:** neutrophilek vándorolnak ki az extravasculáris térbe ⇒ bekebelezik és elpusztítják a baktériumokat, eközben szövetkárosodást idéznek elő

A permeabilitás fokozódása létrejöhet

- Az endothel összehúzódásával, duzzadásával; morfológiailag kimutatható érkárosodás: Ø; megnyílnak az interendothelialis rések (mediátor: hisztamin; C3a, C5a; leukotrién-C4, -D4, -E4; PAF).

4. A heveny gyulladás patológiája I.

- Az érfal töredeződése/elhalása során. Az érfalhoz tapadt neutrophilek hozzák létre

A granulocyták a baktériumok elpusztítására elhagyják az érpályát: emigratio

- A permeabilitás fokozódása miatt a vvt-k koncentrálnak, a viszkozitás fokozódik, a keringés lelassul (**stasis**)
- A neutrophilek széli pozícióba kerülnek (marginatio); az endothelen tovaagódnak, majd az endothelhez tapadnak (**adhaesio**)
- A neutrophilek állábaikkal az interendothelialis junctiót megnyitják és átvándorolnak az érfalon

Az emigratio a granulocyták és az endothelsejtek közötti kölcsönhatások során valósul meg

- Kemotaktikus hatásra a neutrophilek aktiválódnak: IL-1 $\uparrow$, TNF $\uparrow$
- Ezek a molekulák aktiválják az endothelsejteket, melyek adhaesió molekulákat (VCAM-1, ICAM-1, stb.) termelnek
- Az adhaesió molekulák a neutrophilek felszínén lévő integrin molekulákhoz kötődnek $\rightarrow$ a neutrophilek az endothelhez rögzülnek.
- Miután a neutrophilek kitapadtak az endothelsejtekhez, mindkét sejtfeleség PECAM-1-et fejez ki (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule) és a neutrophilek az interendothelialis junctiót megnyitva átvándorolnak az érfalon

Granulocyták az extravasculáris térben

- Kemotaxisal a baktériumok irányába vándorolnak
- A baktériumokat felismerik, bekebelezik, elpusztítják, majd lebontják
- A phagocytosis során a ng-kból toxikus anyagok jutnak a mikrokörnyezetbe $\rightarrow$ szövetkárosodás

A baktériumok felismerése

Opszonin receptorokkal (IgG Fc-R és C3b-R) és egyéb, pl. „toll-like” receptorokkal

A phagocytosis elősegíti az opszonizáció („habzsolt” phagocytosis)

- Feltétel: korábbi, kiállott bakteriális fertőzés. A szérumban baktérium-specifikus IgG ellenanyag (opszonin) kering
- Opszonizáció: A szervezetbe ismét bejutott baktériumokra a specifikus IgG, továbbá komplement molekulák (C3) kötődnek
- Majd a neutrophileken lévő IgG Fc-R és C3b-R receptorok a baktérium-specifikus IgG, ill. a C3 molekulához kötődnek

A baktériumok bekebelezése és elpusztítása

- A baktériumok a neutrophilek sejtmembránjával kontaktusba kerülnek, majd phagosomába bekebeleződnek. A lysosoma és a phagosoma egybeolvadnak. A phagolysosomákban a mieloperoxidáz klórionok jelenlétében a kórokozót 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 (H₂O₂, 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 $\Rightarrow$ 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, granulocyta kitapadás; DIC
- A szövetek hypoperfusioja többszervi elégtelenséget okoz

A többszervi elégtelenség jellegzetességei

- Laktát acidosis
- KIR: tudatzavar
- Tüdő: ARDS $\Rightarrow$ artériás hypoxaemia; nehéz, szapora légzés (dyspnoea)
- Szív: csökkent kontraktilitás
- Vesék: acut tubularis károsodás $\Rightarrow$ oliguria
- Belek: paralitikus ileus (bélhangok nem hallhatók)

4. A heveny gyulladás patológiája I.

- Májkárosodás (plasma 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 O₂ 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 NEUTROPHIL GRANULOCYTÁK FUNKCIÓZAVARA (endothelhez tapadás, phagolysosoma képzés, ölés)

Genetikai vagy szerzett okú; a bakteriális fertőzésekkel szembeni fogékonyság növekszik

Szerzett okok:

- Diabetes, immunhiányos állapot, haemodialysis (pathomechanizmus nem ismert pontosan); leukaemia
- Csontvelői granulopoiesis károsodik kemoterápiás és más gyógyszerek, ill. radioaktív sugárzás hatására. Előbb neutropenia (<1000 sejt/mm³), majd agranulocytosis (<200 sejt/mm³) alakul ki. Következmény: napokon belül halálos bakteriális fertőzés