

# ZÁNĚT

**Marta Kalousová**

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky  
1.LF UK a VFN Praha

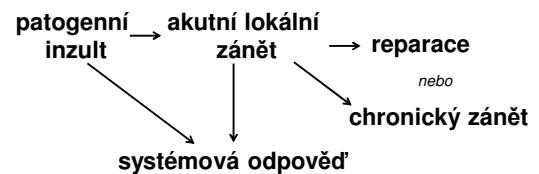
## Zánět

- **Reakce organismu na patogenní inzult**
- Fylogeneticky a ontogeneticky nejstarší obranný mechanismus

## Příčiny zánětu

- **Biologické faktory** – infekce – bakterie, viry, plísně
- **Chemické faktory** – jedy, žraviny
- **Fyzikální faktory** – popáleniny
- **Mechanické faktory** – poranění
- **Tkáňová ischemie a nekróza**

## Zánět



## Klasické znaky zánětu

- **Calor**
- **Rubor**
- **Tumor**
- **Dolor**
- **Funcio laesa**

## Akutní lokální zánět

- Uvolnění **mediátorů zánětu**
- Nejdříve krátce vazokonstrikce, pak **vazodilatace, zvýšení vaskulární permeability, exsudace tekutin**
- **Migrace leukocytů, fagocytóza**, respirační vzplanutí neutrofilů, role **ROS** (reactive oxygen species)
- Aktivace **komplementu, koagulace, fibrinolýzy a kininového systému**
- *Později:* zapojení **specifické imunity** – Ag-Ab, T- lymfocyty
- **Cíl** – ohraničit, zničit a eliminovat patogenní agens, *reparace poškození*

### Chronický zánět

- Možná perzistence cizorodého materiálu
- Přítomnost lymfocytů, monocytů a plazmatických buněk (*x neutrofilů u akutního zánětu*)
- **Trvalá produkce mediátorů zánětu**
- Depozita kolagenu a fibrinogenu, **fibrotizace** (mediátor TGFβ) - jizvení

### Systémová zánětová odpověď (SIRS)

- **Teplota** >38 °C *nebo* <36 °C
- **Počet leukocytů** >12,000/μL *nebo* <4,000/ μL *nebo* >10% nezralých forem
- **Tachykardie** >90/min
- **Dech** >20/min *nebo* pCO<sub>2</sub><32 mm Hg

### Systémová zánětová odpověď (SIRS)

- Zvýšení reaktantů akutní fáze
- Uvolnění glukokortikoidů
- **Sepsis** = SIRS infekční etiologie
- Možná progresse do **septického šoku**
  - Hypotenze
  - Hypoperfuze (→ multiorganové selhání)

### Mediátory zánětu

- „**Alarmíny**“ – DAMPs
- **Vazoaktivní aminy** – histamin, serotonin
- **Eikosanoidy** – deriváty kyseliny arachidonové – prostaglandiny, prostacyklin, tromboxany, leukotrieny
- **Cytokiny**
- **Reaktivní formy kyslíku a dusíku**
- **Komplement, koagulace, fibrinolytický a kininový systém**

### Alarmíny

- „**Alarmíny**“ = **DAMPs** – **damage-associated molecular patterns** – uvolnění z poškozených buněk (nekrotických ne apoptických) - HMGB1, EN-RAGE (S100A12), S100A8/S100A9, interleukiny (IL-1α), HSP, nucleosomy, ATP...

**PAMPs** – **pathogen-associated molecular patterns** – mikrobiální struktury – dsRNA a DNA, bakteriální protein flagellin, β-glukan a α-mannan – komponenty buněčné stěny hub, lipopolysacharid (G-), lipoteichoová kys. (G+), peptidoglykan

### Alarmíny

- **PRRs** – **pattern recognition receptors** – receptory pro DAMPs a PAMPs – regulace imunitní odpovědi - ↑ nebo ↓, buněčné smrti nebo diferenciaci...
  - **Toll like receptors (TLR)** → NFκB → produkce cytokinů – např. IL1β ... (synergické působení DAMPs a PAMPs)
  - **RAGE** – receptor for advanced glycation end-products
  - **Nod-like receptors (NLRs)** – receptory v cytozolu

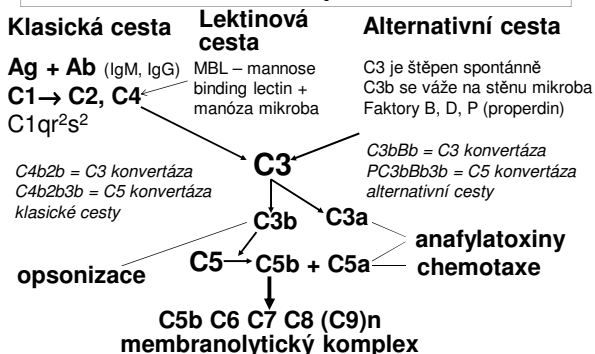
### Cytokiny

- Např. **IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$**  a další
- Produkovány hlavně aktivovanými makrofágy a T-helpery po stimulaci imunokomplexy nebo mikrobiálními produkty
- Stimulace hypotalamického termoregulačního centra → **horečka**
- **Vliv na syntézu reaktantů akutní fáze v játrech**
- **Aktivace komplementu**, opsonizace
- **Stimulace myelopoézy** a uvolnění leukocytů z kostní dřeně
- **Zvýšená syntéza proteinů tepelného šoku (HSP)**– fungují jako chaperony (ovlivňují konfiguraci nově syntetizovaných proteinů)

### Komplement

- **Součást vrozené imunity**, „alexine“
- Komplex >25 proteinů a jejich fragmentů
  - Plazmatické proteiny (hlavně  $\beta$  globuliny, některé jsou proteázy)
  - Proteiny serózy
  - Buněčné membránové receptory
- **Kaskádová aktivace** – amplifikace odpovědi, rychlá inaktivace

### Aktivace komplementu

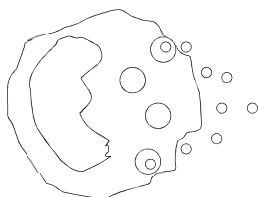


### Komplement

- **Přítomnost inhibitorů**
  - C1 inhibitor (klasická cesta)  
*chybění C1 inhibitoru – hereditární angioedém*
  - Faktory H a I (alternativní cesta)  
*mutace faktoru H – hemolyticko-uremický syndrom*
- **Role komplementu v autoimunitních chorobách**

### Buňky zapojené v zánětu

- **Neutrofilly** – akutní zánět
- **Monocyty – makrofágy** – fagocytóza
- **Lymfocyty** – Ig, chronický zánět
- Endotelové buňky
- Eosinofily
- Žírné buňky
- Trombocyty
- ...



### Fagocytóza

- Rozpoznání materiálu
- Chemotaxe
- Adheze
- Ingesce    *opsonizace – spolupráce s Ab a C*
- Intracelulární rozložení materiálu

**Monocyty-makrofágy** (mononukleáry), **neutrofilly** a omezeně eosinofily (polymorfonukleáry)

### Bactericidní aktivita uvnitř buněk

- **Obsah lyzozomů**  
(lyzozym, laktoferin, kolagenáza, elastáza, myeloperoxidáza, další enzymy) → fagolyzosom
- **Respirační vzplanutí**  
↑ konzumpce kyslíku, oxidace glukózy (pentózový cyklus – glukóze-6-fosfátdehydrogenáza), aktivace NADPH oxidáza, následně produkce peroxidu vodíku a FR (free radicals – volné radikály)  
*deficit NADPH oxidázy – chronická granulomatózní nemoc*

### Respirační vzplanutí

- Aktivace **NADPH oxidázy**  
 $\text{NADPH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
- Uvolnění **železa** ze zásob – **Fentonova reakce**  
tvorba hydroxylového radikálu  
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}\cdot + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$
- **Myeloperoxidáza** z fagolyzosomů  
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HClO} \rightarrow \text{chloraminy}$   
 $\text{HClO} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{HO}\cdot + \text{Cl}^- + \text{O}_2$
- **Syntéza NO** – indukce NOS II (iNOS) účinkem cytokinů a mikrobů  
arginin → citrulin + NO → OONO<sup>-</sup> (peroxynitrit)  
vazodilatace, antimikrobiální účinky

### Reakce akutní fáze

- **Fyziologická reakce na jakýkoli inzult či patologický stav** (*buněčné poškození a reparaace, metabolická aktivace buněk*)
  - **zánět** – lokální nebo systémový
  - **trauma** (včetně operace)
  - **přítomnost nádoru**
  - extrémní fyzická aktivita, akutní infarkt myokardu, po porodu...
- Buňky uvolňují mediátory a signální molekuly (např. cytokiny), které ovlivňují syntézu proteinů v játrech – **reaktanty akutní fáze**

### Reaktanty akutní fáze (RAF)

| Pozitivní RAF                        | Zvýšení | Proteiny  | Rychlost změny     |
|--------------------------------------|---------|---|--------------------|
| <b>Časné RAF</b>                     | 100 x   | CRP, SAA, procalcitonin   | 6-10 hod           |
| <b>RAF se střední dobou odpovědi</b> | 2-4 x   | α-1-antitrypsin, α-1-antichymotrypsin, kyselý α-1-glykoprotein (orosomukoid), haptoglobin, fibrinogen | 12-36 hod          |
| <b>Pozdní RAF</b>                    | 50 %    | ceruloplasmin, C3, C4   | 48-72 hod          |
| <b>Negativní RAF</b>                 | Snížení | albumin, prealbumin, transferin   | dle biol. poločasu |

### Reaktanty akutní fáze

- **Inhibitory proteáz** (*proteázy uvolněny z leukocytů*)  
– α-1-AT (*elastáza, kolagenáza*), α-1-ACHT (*katepsin*), haptoglobin (*katepsin*), α-2-makroglobulin
- **Scavengery** – haptoglobin (*Hb*), SAA (*cholesterol*), ceruloplasmin (*volné radiály*)
- **Imunoregulace** – CRP, orosomukoid
- **Reparace poškozené tkáně** – orosomukoid (→ růst fibroblastů)
- **Koagulační faktory** - fibrinogen

### C-reaktivní protein (CRP)

- **MW:** 135 000
- **Referenční interval (dospělí):** <8 mg/L
- **Elektroforéza:** β-2
- **Poločas:** 24 hod
- **Význam:** schopnost vázat C-polysacharid buněčné stěny *Streptococcus pneumoniae* (→ název C-reaktivní)  
– váže polysacharidy a další komponenty mikrobů → aktivace komplementu

### C-reaktivní protein (CRP)

| Snížení | Zvýšení   |
|---------|---|
|         | Reakce akutní fáze <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteriální infekce</li> <li>• Autoimunitní choroby</li> <li>• Operace</li> <li>• Akutní infarkt myokardu</li> <li>• Tumor</li> </ul> |

### Prokalcitonin

- **MW:** 13 000
- **Struktura:** 116 amino acids
- **Tvorba:**
  - Fyziologicky produkován C buňkami štítné žlázy, prekurzor kalcitoninu
  - U generalizovaných bakteriálních infekcí tvořen též v dalších buňkách – monocyty, makrofágy a neuroendokrinní buňky, není přeměňován na kalcitonin

### Procalcitonin

- **Referenční interval:** 0,0-0,5 µg/L
- **Poločas:** 24 hod, zvýšení během 2-3 hod
- **Význam:** Zvýšen u generalizovaných bakteriálních, mykotických a protozoálních infekcí, mírně též u popálenin, po OP, u polytraumat

### Imunoglobuliny - protilátky

- **Syntéza:** plazmatické buňky
- **Elektroforéza:**  $\beta$ - $\gamma$
- **Význam:**
  - Tvorba po antigenní stimulaci, schopny vázat antigen, proti kterému jsou namířeny
  - Vazba komplementu
  - Vazba neutrofilních leukocytů a makrofágů
  - Aktivace fagocytózy

### Imunoglobulins - protilátky

- **5 tříd - IgA, IgD, IgE, IgG, IgM**
- **Struktura:**
  - 2 těžké řetězce ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\mu$ )
  - 2 lehké řetězce ( $\kappa$ ,  $\lambda$ )

### Imunoglobuliny - IgA

- **MW:** 160 000, dimer
- **Referenční interval (dospělí):** 0,9-3,0 g/L
- **Elektroforéza:**  $\beta$ - $\gamma$
- **Význam:**
  - protilátky slizniční imunity
  - zvýšení u slizničního zánětu a onemocnění jater

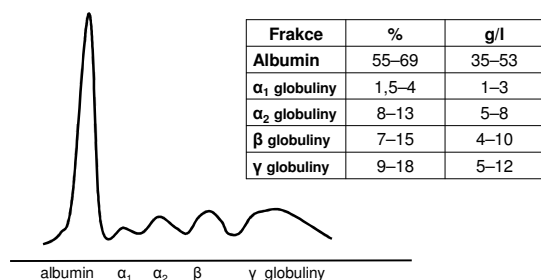
### Imunoglobuliny - IgG

- **MW:** 150 000, monomer
- **Referenční interval (dospělí):** 8,0-18,0 g/L
- **Elektroforéza:**  $\gamma$
- **Význam:**
  - pozdní protilátky
  - zvýšeny především u chronického zánětu

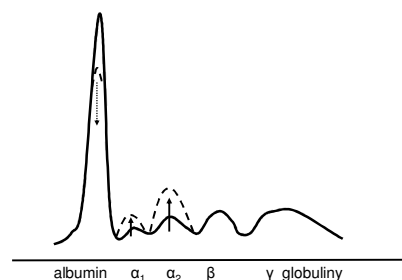
### Imunoglobuliny - IgM

- **MW:** 900 000, pentamer
- **Referenční interval (dospělí):** 0,6-2,5 g/L
- **Elektroforéza:**  $\beta$ - $\gamma$
- **Význam:**
  - časně protilátky
  - zvýšení u akutního zánětu

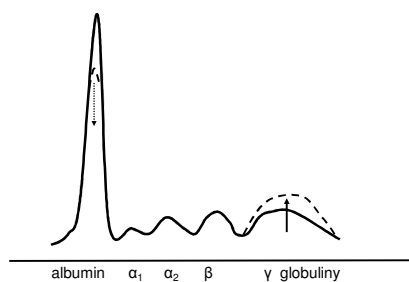
### Elektroforéza plazmatických proteinů



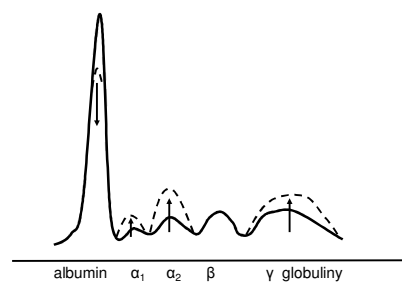
### ELFO – akutní zánět



### ELFO – chronický zánět



### ELFO – chronický aktivní zánět



### Metabolické změny během zánětu

- **Komplexní neuroendokrinní odpověď**
  - Role cytokinů a hormonů – katecholaminy, ACTH → steroidy, ADH, STH, inzulin...
- Nezávisí na charakteru inzultu, ale na jeho intenzitě
- Ovlivněny stavem před inzultem – věk, komorbidity atp.
- **Stresové hladovění** – hypermetabolismus
  - Hyperkatabolismus během systémové zánětlivé odpovědi
  - (*anabolismus v rekonvalescenci*)

### Metabolické změny během zánětu

- Zvýšená vaskulární permeabilita → hypalbuminémie (extravaskulární leak) → edémy
- **Proteolýza** – degradace strukturálních proteinů
- AMK pro syntézu RAF, cytokinů, komplementu, Ab, reparační procesy, glukoneogenezi
- Zvýšená utilizace glutaminu imunitním systémem; argininu (prekursor NO); větvené AMK hlavní substrát pro svaly
- **Glukoneogeneze** → hyperglykémie; inzulinová rezistence
- **Lipolýza** → volné MK pro glukoneogenezi (→ inzulinová rezistence), pro syntézu TAG (→ steatóza)

### Zánět

- **Fyziologický obranný mechanismus**

### Zánět

- *Ale může se stát patologickým...*
- Chronický zánět – vztah k nádorům
- Ateroskleróza – mikrozánětlivý proces
- ...