

Záněť

POMOCNÍK I POTÍŽISTA

Všichni to známe: při práci či sportu se drobně poraníme – zarazíme si třísku, odřeme se, popálíme se. Zanedlouho poškozené místo zčervená, zduří, začne více bolet, posléze může začít hnisat. Prostě záněť.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

JAKO ZÁNĚT SE OZNAČUJE komplexní reakce na porušení integrity organismu, jejímž účelem je lokalizace poškození, ochrana proti infikování poškozeného místa a posléze zhojení.

Záněť mohou vyvolávat nejen infekční mikroorganismy, ale také poranění způsobená např. chemickými škodlivinami nebo fyzikálními vlivy (teplota, UV záření), nebo třeba nedokrvením (ischemií) tkáně. Zánětlivá reakce je zpravidla lokalizována do místa poškození a jeho blízkého okolí, ale někdy může být celotělová. Klasickými projevy lokálního zánětu popsanými už antickým lékařem Celsem jsou zčervenání (**rubor**), otok

i některé molekuly uvolněné z poškozených buněk (např. ATP, jaderné proteiny). Signalizace těmito receptorovými systémy vede k uvolňování řady mediátorů zánětu, jako jsou histamin, serotonin, prostaglandiny, leukotrieny, peptid bradykinin či oxid dusnatý.

V okolí poškozené tkáně se pak rychle aktivuje systém srážení (koagulace) krve a senzitivují se místní nervová zakončení (bolest). Následně se lokálně změní regulace teploty, zvýší se adhezivita povrchu výstelky místních cév, takže se na ní zachycují krevní bílé krvinky (hlavně **neutrofilní granulocyty**, ale později i mo-

„Chronické zánětlivé choroby jsou velmi často spojeny také s projevy duševní deprese.“

(**tumor**), bolestivost (**dolor**) a zvýšení místní teploty (**calor**); nověji k nim slavný Rudolf Virchow přidal ještě ztrátu nebo poškození funkce (**functio laesa**). Záněť určité tkáně či orgánu se česky odborně označuje slovem s koncovkou -itida (nephritida, apendicitida, vaskulitida...)

Zánětlivá reakce bývá obvykle omezena na několik dní, většinou odezní bez následků a poraněné místo se kompletně zhojí. Někdy se ovšem problém zánětlivou reakcí vyřešit nedaří, popřípadě selhávají regulační mechanismy a záněť se stává patologicky chronickým. Vede pak k postupné destrukci postižené tkáně a jejímu nahrazování vazivem.

Zánětlivé reakce typicky zahajují tkáňové žírné buňky, **makrofágy** a **dendritické buňky**. Ty pomocí svých povrchových receptorů rozeznávají jako „signály nebezpečí“ rozličné mikrobiální produkty, ale

a jiných cizorodých částic), během krátké doby hynou a jejich pozůstatky odstraňují další fagocytující buňky, zejména makrofágy. Odumřelé neutrofilny ve větším množství tvoří hnis.

Při větším rozsahu zánětlivé reakce se cytokiny produkované v místě zánětu dostávají do krevního oběhu a stimulují v játrech produkci sérových proteinů akutní fáze, jako je tzv. C-reaktivní protein (CRP) a komplementové proteiny C3 a C4. Tyto proteiny fungují jako významné opsoniny (označují buňky nebo částice určené k fagocytóze) a účastní se aktivace komplementové kaskády.¹ CRP se též váže na nukleoproteiny, které se uvolňují při rozpadu tkání, a napomáhá jejich odstranění fagocytózou. Při zánětu se zvyšuje i jaterní syntéza některých sérových transportních proteinů (ceruloplazmin, feritin) a antimikrobiálních peptidů (hepcidin). Zánětlivé cytokiny a mediátory uvolněné během rozsáhlejší nebo dlouhodobější zánětlivé reakce stimulují v kostní dřeni tvorbu dalších leukocytů (hlavně neutrofilních granulocytů) a jejich vyplavování do krve.

Součástí zánětlivé reakce je také aktivace antigenně specifických složek imunity. Antigeny uvolněné z mikroorganismů v místě zánětu se spolu s buňkami prezentujícími antigen (dendritické buňky, makrofágy) dostávají do místních uzlin, tam během několika dní stimulují aktivaci a terminální diferenciaci různých typů T-lymfocytů, jakož i aktivaci specifických klonů B-lymfocytů a jejich přeměnu v plazmocyty sekretující protilátky.

Zralé efektorové Th1 buňky pak migrují cévami do místa zánětu a svými produkty stimulují makrofágy, které zvyšují svoji fagocytární a cytotoxickou aktivitu, a tím pomáhají odstraňovat mikroorganismy a zbytky poškozených tkání. Protilátky jsou důležité hlavně pro opsonizaci mikroorganismů a aktivaci komplementu.

SYSTÉMOVÁ ODPOVĚĎ ORGANISMU

V případě rozsáhlejšího nebo dlouhodobějšího lokálního zánětu dochází k výrazným celotělovým reakcím. Ty mohou nastat i po proniknutí většího množství mikroorganismů (**septický šok**) nebo alergenů (**anafylaktický šok**) do krevního oběhu. V obou případech jde o akutní, život ohrožující situace. Dochází při nich k hromadnému uvolnění mediátorů (cytokiny, kininy, složky komplementu, histamin aj.) z krevních leukocytů. Ty způsobí rozšíření periferních cév vedoucích k silnému poklesu krevního tlaku, až k oběhovému selhání.

Systémovým projevem zánětu je horečka. Ta je způsobena stimulací hypothalamového centra termoregulace prostaglandinem E2, jehož syntézu indukují



NEBYT ZÁNĚTŮ, mohl být Jára Cimrman (vyznačen šipkou) ještě o něco slavnější. „Přihlásil se již na 2. olympiádu v Paříži roku 1900 jako skokan, sprinter, diskař, vzpěrač a maratonec. V poslední chvíli však onemocněl zánětem žil, zánětem středního ucha, zánětem slepého střeva a zánětem plic, a tak sledoval olympijské soutěže jen jako velmi zanicený divák.“ (Ze semináře ke hře *Posel z Liptákova*.)

Ilustrace The Illustrated London News, volné dílo

prozánětlivé cytokiny (zejména TNF α , IL-1 a IL-6). Zvýšení teploty aktivuje metabolické pochody v imunitních buňkách a nepříznivě ovlivňuje množení některých mikroorganismů. Dalšími dobře známými systémovými projevy působení prozánětlivých cytokinů na nervový systém jsou únava, malátnost, ztráta chuti k jídlu a ospalost.

NÁPRAVA ŠKOD

Jakmile vymizí primární příčina zánětlivé reakce (poškození tkáně způsobené mikroorganismy či fyzikální škodlivinou), je potřeba tuto poměrně nebezpečnou obrannou reakci utlumit a zahájit reparaci poškozeného místa.

V místě zánětu se zapíná syntéza jiných mediátorů – lipoxinů, resolvinů a protektinů stimulujících ukončení zánětlivé reakce. Potlačují syntézu prozánětlivých cytokinů a inhibují také migraci krevních neutrofilů do místa zánětu, a naopak stimulují další infiltraci monocytů a makrofágů. Tyto buňky jsou důležité pro konečné vyčištění místa zánětu od poškozených buněk a jejich fragmentů, zejména od odumřelých neutrofilů. Fagocytóza apoptických neutrofilů (stejně

jako jiných apoptických buněk) stimuluje makrofágy k sekreci **protizánětlivých cytokinů**, zejména TGF- β , který hraje důležitou roli i v procesech obnovy postižených tkání. Proteázy sekretované neutrofilny a makrofágy se uplatňují i při štěpení a inaktivaci prozánětlivých cytokinů a chemokinů, a přispívají tak k redukci prozánětlivých stimulů.

Všechny tyto procesy vedou k eliminaci poškozených buněk, utlumení zánětlivé odpovědi, aktivaci tvorby nových cév (angiogeneze), regeneraci a remodelaci tkání. V ideálním případě se plně obnoví stav před zahájením zánětu, popřípadě zůstane malá jizva.

Akutní záněť, který se nepodaří včas zcela ukončit, se může přeměnit na záněť chronický. Ten je typický také pro mnohé autoimunitní choroby (viz minulý díl seriálu). Chronické zánětlivé procesy cév jsou rovněž příčinou aterosklerózy vedoucí k závažným kardiovaskulárním onemocněním. Velkým nebezpečím u chronického zánětu je tzv. fibrotizace tkáně: zánětem poškozená tkáň je nahrazována vláknitým vazivem a ztrácí svoji fyziologickou funkci.

Poněkud paradoxní roli hraje zánětlivá reakce u nádorů – ve většině případů vytváří pro nádorové buňky spíše příznivé prostředí. Uplatňují se tam totiž právě ony mechanismy pozdních fází zánětu, kdy se zvláště makrofágy snaží napomáhat růstu a prokrvení tkáně, stejně jako kdyby to byla zdravá, hojící se tkáň.

SOUVISLOSTI CHRONICKÝCH ZÁNĚTŮ

Stále více pozornosti se v poslední době věnuje tomu, že mnoho seniorů trpí jakýmsi celkovým chronickým mírným zánětlivým stavem organismu charakterizovaným hlavně zvýšenou hladinou cytokinu interleukinu-1 β (IL-1 β). Tento stav je spojen se zvýšeným rizikem řady vážných onemocnění vyššího věku (kardiovaskulárních, nádorových, metabolických, neurodegenerativních). Zdá se, že příčinou je aktivace proteinového komplexu v cytoplazmě makrofágů zvaného inflamazom, který produkuje IL-1 β . Tuto aktivaci způsobují některé produkty metabolismu nukleových kyselin registrované inflamazomem jako „signály nebezpečí“. Dobrá zpráva je, že tuto aktivaci poněkud tlumí kofein.²

Ukazuje se, že tento celkový mírně zánětlivý stav stárnoucího organismu zřejmě poměrně výrazně souvisí s obezitou. Imunitní systém totiž považuje nadbytečný tuk za signál nebezpečí a „patříčně“ na to reaguje aktivací zánětlivých mechanismů. Výsledkem této chronické chybné reakce je mj. ztráta citlivosti buněk na inzulín (diabetes 2. typu) a zvýšená ateroskleróza.

Sport a zdravá tělesná námaha snižují riziko vzniku onoho nepříznivého celotělového mírně zánětlivého stavu organismu, zřejmě i proto, že omezují obezitu. Na druhé straně extrémní tělesná námaha je spojena s velmi výrazným zvýšením některých zánětlivých cytokinů – jedna studie např. ukázala, že po absolvování maratónu vzroste hladina IL-6 až stonásobně a výrazně vzroste i množství leukocytů v krvi (což je také klasický parametr celotělové zánětlivé reakce).³ Při posuzování těchto poněkud paradoxních výsledků je ovšem třeba vzít v úvahu, že za určitých okolností může mít IL-6 spíše protizánětlivé účinky, neboť stimuluje produkci protizánětlivých faktorů, jako jsou cytokiny IL-1ra a IL-10.⁴

Chronické zánětlivé choroby jsou velmi často spojeny také s projevy duševní deprese. Důvodem je evidentně působení zánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-6, TNF α) na mozková centra. Je známo, že i u mani-depresivních poruch korelují manické stavy s poklesem, kdežto deprese se vzrůstem hladiny těchto cytokinů, a že podávání protizánětlivých léků u některých pacientů trpících depresemi jejich stav zlepšuje. Mnohé vážné depresivní stavy mohou zřejmě souviset s obtížně diagnostikovatelnými infekcemi nebo autoimunitami vyvolávajícími zánětlivé odpovědi. ●

1) O komplementu podrobněji v prvním dílu seriálu (Vesmír 95, 590, 2016/10).
2) Furman D. et al., Nat. Med., DOI: 10.1038/nm.4267.
3) Suzuki K. et al., Med. Sci. Sports Exerc., DOI: 10.1249/01.MSS.000048861.57899.04.
4) Scheller J. et al., Biochim. Biophys. Acta., DOI: 10.1016/j.bbamer.2011.01.034.