

Zmiany morfologiczne tkanki łącznej w procesie zapalnym

JANUSZ A. MADEJ

Katedra Anatomii Patologicznej, Fizjopatologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Madej J. A.

Morphological lesions of connective tissue during inflammation

Summary

Proper connective tissue is the target of action of inflammation-inducing factors, while the cells of this tissue are the defenders. Therefore, the inflammation represents the complex local reaction of the mesenchymal system and the blood against damaging factors. Generally, the inflammatory process is relevant to inflammatory collagenosis, i.e. the connective tissue disease with various contributions of this protein in the process. Thus the proposed term „inflammatory collagenosis” denotes the particular engagement of connective tissue in the inflammatory process, especially since it takes place upon its territory.

Keywords: inflammation, connective tissue, inflammatory collagenosis

Tkanka łączna jest nie tylko najbardziej rozpowszechnioną tkanką organizmu, ale i najbardziej zróżnicowaną pod względem funkcjonalnym. I tak tkanka łączna właściwa stanowi zrab i ochronę mechaniczną dla innych tkanek i narządów, jest platformą na której zachodzą procesy transportu substancji odżywczych i metabolicznych za pośrednictwem płynu tkankowego i krwi, broni organizm przed patogennymi czynnikami egzo- i endogennymi oraz uczestniczy w naprawie narządów. Ma cechy chemotaktyczne, immunogenne i antygenowe (5). Tkanka ta zawiera komórki i obfitą istotę międzykomórkową – ECM (extracellular matrix), czyli macierz pozakomórkową. ECM składa się z istoty podstawowej, włókien i naczyń krwionośnych. Istota międzykomórkowa działa jak filtr (tzw. sito molekularne) zatrzymujący wiele substancji szkodliwych (14). Niektóre komórki tkanki łącznej biorą udział w fagocytozie ciał obcych, inne zaś w wydzielaniu substancji obronnych. Np. właściwości fagocytozy wynikają z najstarszej metody obrony w rozwoju ewolucyjnym, występującym już u pierwotniaków. Stąd fagocytoza substancji szkodliwych jest pierwowzorem zapalenia u bezkręgowców. Z kolei u kręgowców działanie komórek żernych nasila i uzupełnia odczyn naczyniowy, gdyż ułatwia on przedostawanie się większej ich ilości do miejsca zagrożenia.

Istota podstawowa jest żelem zbudowanym z 7 typów glukozaminoglikanów (GAG), które łączą się z białkami, tworząc proteoglikany (PGAG) oraz z glikoprotein (fibronektyna, laminina, osteopontyna). Wiążą one duże ilości wody, tworząc porowaty żel z istoty podstawowej, co pozwala na transport różnych

cząsteczek i jest podłożem dla ruchu komórek. W istocie podstawowej stale odbywa się krążenie płynu tkankowego, który pochodzi z osocza krwi. Wzrost ilości tego płynu prowadzi do powstania obrzęku, a więc wzrostu odległości między komórkami i włóknami.

Komórkami tkanki łącznej właściwej są fibroblasty, miofibroblasty, melanofory, histiocyty (makrofagi), komórki tłuszczne, plazmocyty oraz komórki napływowe (limfocyty, granulocyty, steatocyty). Większość z tych komórek powstaje i odnawia się w szpiku kostnym krążąc między krwią a tkanką łączną. Tylko fibroblasty, zwane też komórkami siateczki, odnawiają się *in situ*, tj. w tkance łącznej właściwej poprzez proste podwojenie.

Patomorfologia zapalenia

Zapalenie jest definiowane w różny sposób, a mianowicie jako zjawisko fizykochemiczne, biologiczne lub morfologiczne. Zapalenie wg Groniowskiego, czołowego polskiego patomorfologa, jest „ogniskiem, które nagle wybucha lub tli się powoli, płonie dłużej lub krócej i gaśnie, pozostawiając po sobie zniszczenia i zgłiszcząca bądź niewyrównywalne, bądź też łatwe do odbudowania czy naprawy”. Terenem działania bodźca zapaleniotwórczego jest tkanka łączna właściwa, natomiast obrońcami są komórki tej tkanki oraz komórki wywodzące się z niej. W zapaleniu następuje uszkodzenie pierwotne (*alteratio primaria*) tkanki, wyzwolone przez bodziec zapaleniotwórczy, który może być pochodzenia zarówno egzo- jak i endogenego. Zapalenie jest więc złożoną reakcją miejscową, dotyczącą układu mezenchymalnego i naczyniowego

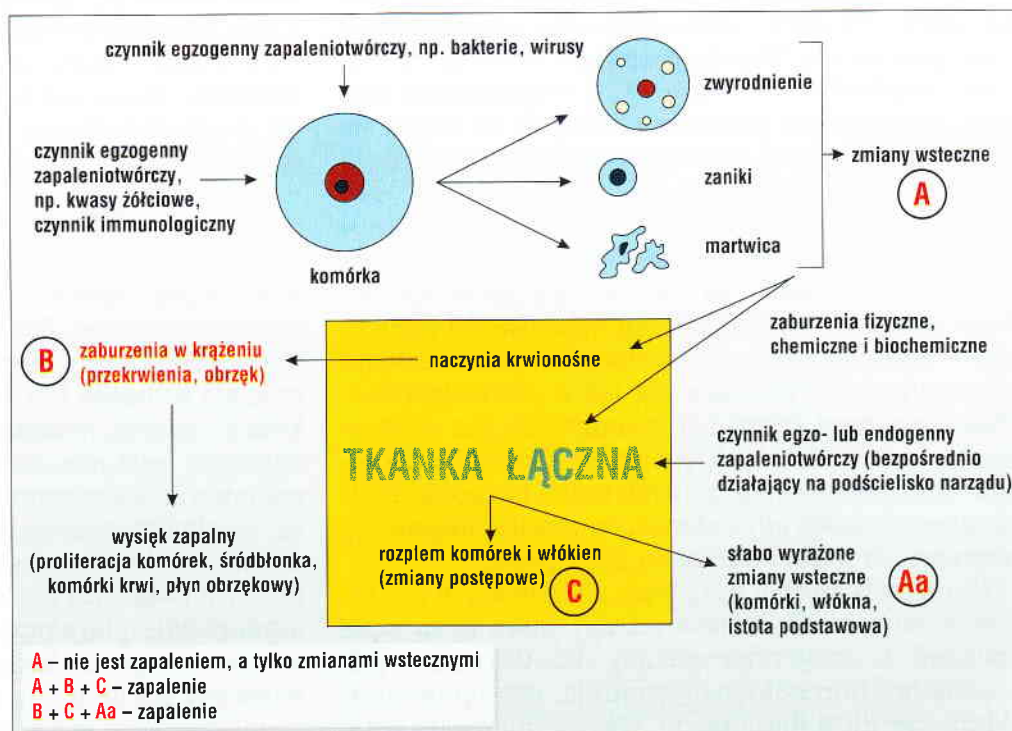
(6). Czasem jest to tylko wzmożenie procesu fizjologicznego, gdyż wielu autorów uważa, że istnieje pojęcie tzw. zapalenia fizjologicznego, np. w cyklu miesięcznym u kobiet dochodzi pod wpływem progesteronu do martwicy *endometrium* z towarzyszącym ostrym zapaleniem zrębu błony śluzowej macicy (8). Innym, mniej dokładnym przykładem jest masowa wędrówka leukocytów w procesie trawienia przez ścianę przewodu pokarmowego.

Zbyt słaby bodziec zapalny może powodować tylko zaburzenia w krążeniu, np. zaczerwienienie skóry po oparzeniu, miejscowe podwyższenie temperatury, a zbyt silny bodziec jest powodem natychmiastowego powstania martwicy. Dopiero na jej obrzeżu może rozwinąć się właściwy odczyn zapalny. Istnieje także pojęcie „strefy dyzorycznej zapalenia”, czyli pasa zaburzeń powierzchni granicznych między naczyniem a otoczeniem. Leży on na obwodzie ogniska zapalnego i manifestuje się obecnością obrzęku białkowego i wtórnym uszkodzeniem mięszu. Strefa ta sama w sobie nie jest jednak zapaleniem. Wynika z tego, że odczyn tkanki na czynnik zapalny jest możliwy wtedy, gdy uszkadza on tkankę, ale nie niszczy jej całkowicie.

Uszkodzenie pierwotne dotyczy z reguły komórek, czyli mięszu narządu (zwyrodnienia, martwice), co nie jest równoznaczne, ale często niesłusznie uznawane za zapalenie. Dopiero zmiany chemiczne i biochemiczne wywołane uszkodzeniem są czynnikiem wyzwalamym zapalenie. Do zmian takich w ognisku zapalnym należy m.in. wzrost ilości tlenu o ok. 80%, mimo że spalanie nie jest prawidłowe (9). Z ogniska zapalnego wychodzi z krwią żylną nie tylko mniej tlenu, ale i dwutlenku węgla. Ponadto dochodzi do gromadzenia się kwasu mlekowego, węglowego, kwasów tłuszczowych, aminokwasów z następowym spadkiem pH oraz zakwaszeniem tkanki (11). Czynniki chemiczne są powodem odczynów, których celem jest usunięcie uszkodzonych komórek, przy której to okazji często usuwany jest bodziec zapalny, np. bakterie, pasożyty. Zapaleniu towarzyszą zaburzenia w krążeniu (*perturbationes circulatoriae*) o pewnej sekwencji kolejnych zdarzeń, tj. niedokrwienie (*ischaemia*), przekrwienie czynne, czyli tętnicze (*hyperaemia activa s. arterialis*), przekrwienie bierne, czyli żylnie (*hyperaemia passiva s. venosa*), przekrwienie mieszane, czy-

li tętniczo-żylnie (*hyperaemia mixta s. arterio-venosa*), zastój krwi (*venostasis*), wydostanie się erytrocytów poza naczynia krwionośne (*erythrorrhagia*), powstawanie zakrzepów w naczyniach żylnych, które mogą być źródłem zatorów i zawałów, co świadczy o szerzeniu się zapalenia także drogą przerzutów oraz obrzęk (*oedema*). Towarzyszy temu wysięk zapalny (*exsudatum*), zmiany wsteczne w komórkach mięszu i w nikłym stopniu w komórkach (np. degranulacja mastocytów) oraz włóknach tkanki łącznej podścieliskowej (*metamorphoses regressivae*), gdzie następuje ich zwyrodnienie (*degeneratio*) i martwica (*necrosis*). Jednocześnie zachodzą zmiany postępowe (*metamorphoses progressivae*), w postaci rozplemu komórek (*proliferatio*) i włókien, zwłaszcza kolagenowych (*fibrosis*), czyli włóknienie. Zaburzenia w krążeniu i zmiany postępowe toczą się właśnie na terenie tkanki łącznej (ryc. 1). Jednocześnie należy dodać, że zapalenie często wiąże się ze zwiększeniem objętości i masy przestrzeni pozakomórkowej – ECM, czyli z akrecją (*acretio*).

W zapaleniu uczestniczą komórki tkanki łącznej i komórki wywodzące się z tej tkanki. Wydzielane przez nie cytokiny, np. interleukiny (IL) – IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 wzmagają odczyn zapalny, przeciwdziałają czynnikom zapaleniotwórczym oraz usuwają destrukcyjne skutki zapalenia (10, 13). Ruch komórek do miejsca zapalenia ukierunkowany jest przez przejściowe wiązanie glikoproteiny błonowej komórki CD44 z osteopontyną i kwasem hialuronowym – składnikami istoty podstawowej ECM. Komórki zabijają i fagocytują bakterie (tzw. hieny materiału zapalnego) oraz uwalniają i wydzielają wiele związków chemicznych, tzw. mediatorów zapalenia (kininy, dopełniacz,



Ryc. 1. Kluczowa rola tkanki łącznej w zapaleniu

TNF i inne). A więc mediatory odczynu zapalnego są substancjami endogennymi, wyzwolonymi po stymulacji przez bodźce zapaleniotwórcze z odpowiednich komórek (1, 12). Ich wpływ na komórki, z których pochodzą, nazywa się działaniem autokrynowym, na komórki z bezpośredniego sąsiedztwa – parakrynowym, a na komórki odległe (drogą krwi) – endokrynowym, z czym łączy się często gorączka i produkcja przez wątrobę tzw. białek ostrej fazy. Jednocześnie należy zaznaczyć, że zapalenie ulega autoregulacji, które polega na uczynnianiu jednego procesu i równocześnie unieczynnianiu procesów o działaniu antagonistycznym. W przeciwnym wypadku zapalenie miało by wyłącznie charakter jednokierunkowy.

Podstawowymi komórkami uczestniczącymi w zapaleniu są komórki krwi, tj. granulocyty, mono- i trombocyty, limfocyty B i T oraz ich subpopulacje, jak również mastocyty, komórki śródbłonka naczyń krwionośnych, makrofagi i fibroblasty. Do mediatorów pozakomórkowych zalicza się peptydy, białka powstałe podczas aktywacji kaskadowych szlaków kininogenazy, dopełniacza, krzepnięcia i fibrynolizy. Uwolnione z błon mastocytów, makrofagów i granulocytów prostaglandyny, leukotrieny i lipoksyny oraz kininy surowicy krwi zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych. Komórki tkanki łącznej i granulocyty wydzielają także wiele cytokin, a zwłaszcza interleukinę 2 (IL-2), które uczestniczą w reperacji uszkodzeń zaistniałych w czasie zapalenia (7, 15).

W zapaleniu uczestniczą w/w czynniki humoralne, a odporność tą zapewniają przeciwciała np. antybakteryjne, antytoksyczne, skierowane przeciwko niektórym komórkom organizmu lub ich składnikom (przeciwciała przeciwwądrowe, przeciwmitchondrialne). Ich producentami są limfocyty i plazmocyty. Z tego wniosek, że czasem między czynnikiem zapalnym a odczynem zapalnym jest jeszcze jedno ogniwo, związane z mechanizmem odporności humoralnej i komórkowej, a więc nie jest to bezpośrednie działanie czynnika szkodliwego na tkanki. Powstaje zapalenie immunologiczne, które może być wywołane przez czynniki zarówno egzogenne (drobnoustroje, ciało obce) jak i endogenne (własne tkanki nabierające cech antygeny – autoimmunizacja), lub gdy w organizmie pojawi się tkanka obca (przeszczep, nowotwór). Czynnikiem zapaleniotwórczym są wytworzone kompleksy antygen-przeciwciała (4).

Skład komórek zapalnych uzależniony jest m.in. od obecności przeciwciał, np. IgG u ludzi. Wywierają one działanie ochronne, ale równocześnie hamują rozwój niezupełnie wykształconych jeszcze mechanizmów immunologicznych noworodka. Brak plazmocytów jest powodem, że w odczynach zapalnych, np. we wrodzonym zapaleniu płuc obserwuje się mieloblasty, mielocyty, erytroblasty i inne komórki szpiku kostnego. Taki zestaw komórek przypomina ogniska krwiotworzenia płodowego w wątrobie i śledzionie.

Zapaleniu ulegają tylko tkanki unaczynione lub wtórnie waskularyzowane (rogówka, zastawki serca). Istotną rolę odgrywa tu stan czynnościowy naczyń krwionośnych (tzw. gra naczyniowa, przepuszczalność) oraz aktywny metabolizm komórek śródbłonka i ich zdolność produkcji wielu biologicznie czynnych substancji. Mają one zdolność zarówno pro- jak i antykoagulacyjne oraz fibrynolityczne. Mogą też unieczyniać serotoninę i bradykininę, produkować prostacyklinę i tlenek azotu (EDGF – endothelium-derived relaxing factor) oraz kurczące naczynia endoteliny i angiotensynę II (2).

Istota podstawowa tkanki łącznej ulega depolimeryzacji, co powoduje, że kwas hialuronowy łączy się z toksynami i neutralizuje je oraz ulega zwyrodnieniu włóknikowatemu, np. pod wpływem kompleksów antygen-przeciwciała. Pojawiają się wówczas kwasochłonne masy, przypominające włóknik, złożone z uszkodzonej i zdepolimeryzowanej istoty podstawowej, rozszczepionych włókien kolagenowych na włókienka siateczki i złogów białek wywodzących się z krwi, np. włóknika, gamma-globulin.

Zmiany wytwórcze mogą czasem polegać na rozplemie komórek nabłonka pokrywowego lub gruczołowego. Powstają polipy i mówi się wówczas o polipowatym zapaleniu, np. błony śluzowej żołądka. Czasem niekontrolowany rozplem komórek na terenie procesu zapalnego doprowadza do powstania tkanki nowotworowej. Może także powstać ziarnina zapalna, niczym nie różniąca się od ziarniny wypełniającej ubytki tkanki, jak rany lub wrzody. Stąd gojenie się ran wykazuje wszystkie cechy zapalenia.

Tylko współdziałanie trzech zmian morfologicznych, tj. zmiany wsteczne (martwica, zwyrodnienie), zaburzenia w krążeniu (zator, zawał) oraz zmiany rozplemowe stanowią pełną definicję zapalenia. Z tego wniosek, że zapalenie obejmuje wszystkie działy patologii, czyli jest ono sumą tych zmian. Dlatego też zdaniem wielu autorów termin zapalenie należy w ogóle wyeliminować z określeń medycznych i zastąpić go składowymi tego procesu. Przewaga jednego z procesów nad dwoma jest podstawą do podziału zapaleń na: zapalenie uszkodzające (*inflammatio alterativa*), zapalenie wysiękowe (*i. exsudativa*) i zapalenie wytwórcze (*i. proliferativa s. productiva*). Wśród nich, zapalenie uszkodzające, zwane też zapaleniem mięszowym (*i. parenchymatosa*) stwarza duże trudności diagnostyczne i interpretacyjne. Jego skutki są najlepiej widoczne w komórkach mięszowych, ale bez zmian proliferacyjnych i zaburzeń w krążeniu nie może być zaliczane do zapaleń.

Białka tkanki łącznej, obok białek osocza, tworzą drugą zasadniczą masę białek pozakomórkowych i są współodpowiedzialne za budowę i funkcję tej tkanki. Tworzą one tzw. macierz pozakomórkową – ECM (*extracellular matrix*) zawierającą włókna kolagenowe, siateczkowe, sprężyste, oksytalony i elauinowe, komórki tkanki łącznej i istotę podstawową, zbu-

dowaną z GAG (glikozaminoglikanów), proteoglikanów (makrocząsteczka białka i GAG) i glikoprotein (fibronektyna, laminina, osteopontyna). Na tym obszarze mamy do czynienia z wieloma zmianami w obrębie włókien kolagenowych, ogólnie zaliczanych do patologii kolagenu.

Włóknienie (*fibrosis*) wynika z nadprodukcji i gromadzenia się białka kolagenowego w przestrzeniach międzykomórkowych, czyli ECM. Odkładanie się kolagenu w tkankach może być wynikiem braku komórek odpowiedzialnych za jego degradację na drodze enzymatycznej i nadmiernej ilości fibroblastów produkujących to białko. Fibroblasty mogą być także dodatkowo aktywowane przez różne czynniki endogenne, np. cytokiny limfocytów lub monocytów, co prowadzi do nadprodukcji tego białka. Na fibroblasty i ekspresję ich genów, odpowiedzialnych za syntezę kolagenu, wpływa również śródbłonkowa endotelina 1 (ET-1), co indukuje włóknienie tkanek. Włóknienie może wystąpić w trzech postaciach jako: zmiana śródmiąższowa, kiedy kolagen gromadzi się w nadmiarze ECM i jest głównie następstwem zapalenia, zmiana wypełniająca ubytek po martwicy i rozpadzie komórek (powstanie blizny) i zmiana okołonaczyniowa.

Zmiany patologiczne mogą dotyczyć wszystkich składników tkanki łącznej lub tylko niektórych z nich. Mogą dominować zmiany jednego składnika, a drugiego dotyczyć w minimalnym stopniu, co utrudnia definicję zapalenia. W procesie zapalnym rośnie aktywność enzymów degradujących (np. kolagenaza) składniki tkanki łącznej jak też enzymów, biorących udział w ich syntezie (np. hydroksylaza lizyny i hydroksylaza proliny). W ostrych zapaleniach jest wzmożony obrót składników łącznotkankowych, ale z przewagą procesów destrukcyjnych. W okresie późniejszym przeważają procesy syntezy nad rozkładem i następują zmiany wytwórcze. W końcu występuje włóknienie, co m.in. wiąże się ze wzmożoną aktywnością hydroksylazy prolinowej i powstaje kolagen o zwiększonej ilości hydroksyproliny i łańcuchach silnie skręconych. Powstają grubsze włókna tworzące zbitą, twardą tkankę o tendencji do wysycania się solami mineralnymi. W niektórych zapaleniach, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, duże znaczenie odgrywają procesy autoimmunizacyjne związane z kolagenem (4, 14). Takie obserwacje świadczą, że proces zapalny w ogólnym pojęciu odpowiada kolagenozie, czyli chorobie tkanki łącznej. Proces toczy się bowiem, jak już wspomniano, w zrębie i ścianie naczyń krwionośnych. Można zatem zaproponować określenie „kolagenoza zapalna”, która miałaby zasięg ogólny, obejmujący wszystkie zapalenia, zwłaszcza wytwórcze, ale o różnym stopniu zaangażowania kolagenu, a nie tylko zapalenia powstałe na podłożu immunologicznym. W odróżnieniu od kolagenoz łącznotkankowych *sensu stricto*, które łączy wspólna cecha, a mianowicie występowanie zwyrodnienia, czyli martwicy włóknikowatej, „kolagenoza zapalna” podkreślałaby fakt szcze-

gólnego zaangażowania się tkanki łącznej w proces zapalny, zwłaszcza, że przebiega ona w jej obrębie. Jednocześnie należy także dodać, że w niektórych kolagenozach, np. twardzinie układowej, uczestniczą endoteliny.

Podsumowanie

Poznanie zmian w składnikach tkanki łącznej biorących udział w procesach zapalnych jest konieczne dla właściwego prowadzenia terapii. Tkanka ta nie jest jeszcze dostatecznie poznana, zwłaszcza pod względem czynnościowym i metabolicznym, gdyż ostatnio uważa się, że składniki jej mają cechy biopolimerów. Podlega ona regulacji hormonalnej i tak np. ACTH przysadki i glikokortykoidy kory nadnerczy, hamując produkcję GAG i osłabiając odpowiedź komórek tkanki łącznej na czynniki zapalne, zmniejszają intensywność procesów zapalnych. Stąd wymienione hormony stosuje się w leczeniu ostrych zapaleń (3).

Odczyn zapalny jest reakcją obronną ustroju i przyczynia się do zniszczenia lub usunięcia czynnika patogennego, a więc z reguły jest zjawiskiem pożytecznym, chociaż w skrajnym przypadku tej obrony tkanki mogą ulec śmierci. Dlatego terapia zapalenia jest jednocześnie walką z jego przyczyną, czyli pomoc naturze w myśl starożytnej sentencji – *medicus curant, natura sanant* (lekarz leczy, ale uzdrawia natura).

Piśmiennictwo

1. Cuervo A.M., Dice J.F.: A receptor for the selective uptake and degradation of proteins by lysosomes. *Science* 1996, 273, 501-503.
2. Ferri C., Bellini C., Deangelis C., Desiati L., Perrone G., Santucci A.: Circulatory endothelin – 1 concentrations in patients with chronic hypoxia. *J. Clin. Path.* 1995, 48, 519-524.
3. Fidler I.J., Ellis L.M.: Chemotherapeutic drugs – more really is not better. *Nature Med.* 2000, 6, 500-502.
4. Goundasheva D.: Some new aspects on the immune inflammatory – neuroendocrine interactions. *Bull. J. Vet. Med.* 1999, 2, 1-8.
5. Hardy J., Bertone A.L., Muir W.: Level haemodynamics, permeability and oxygen metabolism during acute inflammation joints. *Am. J. Vet. Res.* 1998, 59, 1307-1316/
6. Ishida T.: Inflammatory type lesions. Granulomatous inflammation. *J. Vet. Med. Jap.* 1998, 51, 156-157.
7. Jaeschke H., Smith C.W., Clemens M.G., Ganey P.E., Roth R.A.: Mechanism of inflammatory liver injury: adhesion molecules and cytotoxicity of neutrophils. *Toxic. Appl. Pharmac.* 1996, 139, 213-226.
8. Lindberg R.: Chronic inflammatory diseases of the intestines in animals and man. *Svensk. Vet. Tidn.* 1994, 46, 377-384.
9. McClenahan D., Fagliari J., Evanson O., Weiss D.: Role of inflammatory mediators in priming, activation and deformability of bovine neutrophils. *Am. J. Vet. Res.* 2000, 61, 492-498.
10. Mori Y.: Role of cytokines in inflammation in bacterial disease of pigs. *J. Vet. Med. Jap.* 1997, 50, 155-159.
11. Nagase H.: Activation mechanism of matrix metalloproteinases. *Biol. Chem.* 1997, 378, 151-160.
12. Parsons S.L., Watson S.A., Brown P.D., Collins H.M., Steele R.J.C.: Matrix metalloproteinases. *Br. J. Surg.* 1997, 186, 160-166.
13. Persson K., Colditz I.G., Flapper P., Franklin N.A.F., Scow H.F.: Cytokine – induced inflammation in the ovine teat and udder. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1996, 53, 73-85.
14. Rottman J.B.: Key role of chemokines and chemokine receptors in inflammation, immunity, neoplasia and infectious disease. *Vet. Pathol.* 1999, 36, 357-367.
15. Zhou W., McCollum M.O., Levine B.A., Olson M.S.: Inflammation and platelet-activating factor production during hepatic ischaemia/reperfusion. *Hepatology* 1992, 16, 126-1240.