

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра патологической анатомии им. проф. П. Г. Подзолкова
(наименование кафедры)

Рецензия д.м.н, проф. Кириченко Андрея Константиновича
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 1 года обучения

по специальности патологическая анатомия

Крюченкова Екатерина Евгеньевна
(ФИО ординатора)

Тема реферата:

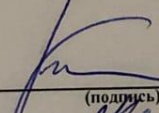
«Общие вопросы воспаления»

Основные оценочные критерии

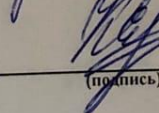
№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5 (отлично)

Дата: «16» сентября 2019 год

Подпись рецензента


(подпись)

Подпись ординатора


(подпись)

Кириченко А.К.
(ФИО рецензента)

Крюченкова Е.Е.
(ФИО ординатора)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.
ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ»**

КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ИМ. ПРОФ. П.Г. ПОДЗОЛКОВА

**РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:
«Общие вопросы воспаления»**

ВЫПОЛНИЛА: врач-ординатор 1 года обучения Крюченкова Е.Е

ПРОВЕРИЛ: д.м.н., проф. Кириченко А.К

КРАСНОЯРСК , 2019г

Воспаление

Воспаление (inflammatio) — это сложная, комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, вызванное действием различных агентов.

Воспаление — реакция, выработанная в процессе филогенеза, имеет защитно-приспособительный характер. Она направлена на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани.

Причины воспаления: физические, химические и биологические факторы.

Физические факторы:

- травма (разрезы, уколы, укусы, ушибы, вибрация, воздействие шума, сдавление);
- ионизирующая, ультрафиолетовая радиация;
- электрическая энергия;
- высокие (огонь) и низкие (холод) температуры.

Химические факторы:

- кислоты;
- щелочи;
- минеральные и органические вещества;
- эндогенные токсины (желчные кислоты, продукты азотистого обмена).

Биологические факторы:

- вирусы;
- бактерии;
- грибы;
- животные паразиты;
- циркулирующие в крови антитела и активированные иммунные комплексы.

Морфология воспаления. Процесс воспаления един и складывается из трех фазовых компонентов — альтерации, экссудации и пролиферации.

Стадии:

Альтерация

Экссудация

Пролиферация

Альтерация

Альтерация — повреждение ткани, которое морфологически проявляется различного вида дистрофией и некрозом. Повреждение может развиваться непосредственно под воздействием болезнетворного фактора, либо опосредовано — нейрогуморальным путем. В эту фазу воспаления происходит выброс биологически активных веществ — **медиаторов воспаления**. Это пусковой механизм воспаления.

Томас Люис в 1927 выяснил основные факторы, которые участвуют в развитии острого воспаления (рис. 1). Сильное проведение по коже предплечья тупым предметом вызывает тройной ответ: 1) в течении 1 минуты появляется красная полоса по линии раздражения в результате расширения артериол, капилляров и венул в участке повреждения; 2) одновременно появляется разлитое покраснение в окружающей повреждение ткани в результате вазодилатации; и 3) формируется волдырь из-за экссудации жидкости по линии повреждения. Люис доказал, что вазодилатация в окружающей повреждение ткани (“вспышка”, второстепенный признак воспаления) возникает из-за действия местного аксон-рефлекса, а главные компоненты острого воспаления — красная линия и волдырь — независимы от нервных связей в ткани. Люис продемонстрировал, что местное введение гистамина вызывает реакцию, эквивалентную красной линии и волдырю. Это открытие положило основу для понимания роли химических медиаторов при остром воспалении (таблица 1).

Красная линия и волдырь образуются в результате действия химических медиаторов; зона покраснения образуется в результате возникновения аксон-рефлекса.

Таблица 1

Медиаторы острого воспаления

Медиатор	Вазодилатация	Увеличение проницаемости		Хемотаксис	Опсонизация	Боль
		Немедленное	Отсроченное			
Гистамин	+	+++	—	—	—	—
Серотонин	+	+	—	—	—	—
Брадикинин	+	+	—	—	—	+++
Комплемент 3a	—	+	—	—	—	—
Комплемент 3b	—	—	—	—	+++	—
Комплемент 5a	—	+	—	+++	—	—
Простагландины	+++	+	+	+++	—	+
Лейкотриены	—	+++	+	+++	—	—
Лизосомальные протеазы	—	—	++ ¹	—	—	—
Кислородные радикалы	—	—	++ ¹	—	—	—

¹Протеазы и содержащие кислород свободные радикалы, высвобождающиеся из нейтрофилов, вызывают отсроченное повышение проницаемости в результате их повреждающего действия на эндотелиальные клетки.

Исследования после экспериментов Люиса показали, что гистамин является одним из многих медиаторов острого воспалительного ответа. Было обнаружено большое количество других медиаторов, но точная роль каждого из них в воспаленной ткани неизвестна; об их действии *in vivo* можно только догадываться на основе их активности *in vitro*.

Вазоактивные амины: гистамин и серотонин, высвобождаются из тканевых базофилов и тромбоцитов. У человека гистамин играет более важную роль, чем серотонин; он

действует главным образом на вены, которые имеют H_1 гистаминовые рецепторы. Оба эти амина вызывают вазодилатацию и увеличение проницаемости и, вероятно, являются главными агентами, действующими в начальном периоде острого воспалительного ответа. Уровень гистамина уменьшается быстро, в пределах часа после начала воспаления.

Система кининов: брадикинин, конечный продукт системы кинина, формируется в результате действия калликреина на белок-предшественник в плазме (крупномолекулярный кининоген). Калликреин существует в виде неактивной формы (прекалликреин) в плазме и активируется активированным XII фактором (фактор Хагемана) системы свертывания крови. Брадикинин увеличивает сосудистую проницаемость и раздражает болевые рецепторы.

Система свертывания крови: обратите внимание, что система свертывания, ведущая к образованию фибрина, также активируется фактором Хагемана (активированный фактор XII). Фибринопептиды, которые образуются в катаболизме фибрина (фибринолиз), также вызывают увеличение сосудистой проницаемости и являются хемотаксинами для нейтрофилов.

Система комплемента: C5a и C3a, которые образуются при активации комплемента, вызывают увеличение сосудистой проницаемости, стимулируя выброс гистамина тканевыми базофилами. C5a — мощный хемотаксический агент для нейтрофилов и макрофагов. C3b — важный опсонин. C5a активирует липоксигеназный комплекс метаболизма арахидоновой кислоты.

Метаболиты арахидоновой кислоты: арахидоновая кислота — ненасыщенная жирная кислота, содержащая 20 атомов углерода, найденная в фосфолипидах клеточных мембран нейтрофилов, тканевых базофилов, моноцитов и других клеток. При высвобождении арахидоновой кислоты фосфолипазами запускается ряд сложных реакций, в результате чего образуются простагландины, лейкотриены и другие медиаторы воспаления (рис. 2).

Помните, что LTC₄, LTD₄ и LTE₄ раньше обозначались как медленно реагирующая субстанция анафилаксии (MPC-A).

Факторы нейтрофилов: протеазы и токсические кислородосодержащие свободные радикалы, образующиеся в нейтрофилах, как предполагается, вызывают эндотелиальное повреждение, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости.

Другие медиаторы и ингибиторы: существует множество других химических медиаторов острого воспаления, которые здесь не описаны, потому что они играют или незначительную, или сомнительную роль. Существуют также и ингибиторы воспаления, но они недостаточно изучены; возможные ингибирующие факторы включают ингибитор эстеразы C1 (ингибирует систему комплемента) и α_1 -антитрипсин (ингибирует протеазы).

Медиаторы плазмы крови и клеточного происхождения взаимосвязаны. Действие медиаторов опосредовано рецепторами на поверхности эффекторных клеток. Из этого следует, что смена одних медиаторов другими во времени обуславливает смену клеточных форм в зоне воспаления — от полиморфно-ядерного лейкоцита для фагоцитоза до фибробласта, активируемого цитокинами макрофага, для репарации.

Экссудация

Экссудация — это сложный процесс формирования воспалительного выпота, источниками которого могут быть кровь, лимфа и местные клетки ткани, в которой развивается воспалительный процесс. Основные компоненты воспалительного выпота имеют гематогенное происхождение.

Формирование воспалительного выпота, который носит название **экссудат**, происходит в результате микроциркуляторных и клеточных реакций.

Экссудат обязательно состоит из двух частей:

—жидкой части, в состав которой входит вода, плазменные белки — альбумины, глобулины, фибриноген, минеральные соли, и
—клеточной части, в состав которой входят как клетки гематогенного происхождения — нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, гистиоциты, эритроциты, так и клетки местной ткани — макрофаги, эпителиальные, мезотелиальные клетки.

Соотношение жидкой и клеточной части, а также преобладание тех или иных клеточных форм при различных формах воспаления будет различным.

Экссудация — фаза, быстро следующая за альтерацией и выбросом медиаторов. Существует два главных компонента этой фазы воспалительного ответа:

—микроциркуляторные изменения;
—клеточные реакции.

Микроциркуляторные изменения:

Вазодилатация и стаз: первое изменение в микроциркуляции — преходящая и незначительная вазоконстрикция, которая затем сменяется выраженной дилатацией артериол, капилляров и венул. Вазодилатация вызывает начальное увеличение кровотока в воспаленной области (гиперемия). Затем развивается стаз, который характеризуется резким снижением кровотока.

Увеличение проницаемости: проницаемость капилляров и венул зависит от состояния межклеточных стыков (пор) между эндотелиальными клетками сосудов. Через поры в норме могут проходить маленькие молекулы ($MW < 40000$). Путем пиноцитоза осуществляется селективный перенос больших молекул через капилляр в интерстициум. В нормальном капилляре жидкость выходит из микроциркуляторного русла в ткани под влиянием капиллярного гидростатического давления и возвращается обратно под влиянием осмотического давления коллоидов плазмы. В норме, жидкость, которая проникает в ткани из микроциркуляторного русла, является ультрафильтратом плазмы (табл. 2).

Таблица 2

Различия между экссудатом и транsudатом

	Ультрафильтрат плазмы	Трансудат	Экссудат	Плазма
--	--------------------------	-----------	----------	--------

Сосудистая проницаемость	Нормальная	Нормальная	Повышенная	—
Содержание белков	Следы	0-15 г/л	15-60 г/л ¹	60-70 г/л ¹
Типы белков	Альбумины	Альбумины	Все ²	Все ²
Фибрин	Нет	Нет	Есть	Нет (фибриноген)
Относительная плотность	1.010	1.010-1.015	1.015-1.027	1.027
Клетки	Нет	Нет	Воспаления	Крови

¹Содержание белка в экссудате зависит от уровня белка в плазме. У пациентов с низким уровнем белка в крови содержание белка в экссудате может быть ниже 15 г/л

²Все — альбумины, глобулины, комплемент, иммуноглобулины, белки фибринолитической системы, системы свертывания и др.

При остром воспалении наблюдается немедленное (но реверсивное) увеличение проницаемости венул и капилляров, благодаря активному сокращению филаментов актина в эндотелиальных клетках, приводящее к расширению межклеточных пор. К такому же результату может приводить прямое повреждение эндотелиальных клеток токсическими агентами. Через сосуды с нарушенной проницаемостью могут проникать большие количества жидкости и крупномолекулярные белки. Эти изменения проницаемости вызываются различными химическими медиаторами (табл. 1).

Экссудация жидкости: переход большого количества жидкости из кровотока в интерстициальную ткань вызывает припухлость (воспалительный отек) ткани. Увеличение перехода жидкости из микроциркуляторного русла в ткани из-за увеличения сосудистой проницаемости называется **экссудацией**. Состав экссудата приближается к составу плазмы (табл. 2); он содержит большое количество белков плазмы, включая иммуноглобулины, комплемент и фибриноген, ввиду того, что эндотелий с повышенной проницаемостью больше не предотвращает проникновение в ткани этих больших молекул. Фибриноген при остром воспалительном экссудате быстро преобразуется в фибрин под влиянием тромбопластинов тканей. Фибрин может обнаруживаться микроскопически в экссудате в виде розовых нитей или пучков. Макроскопически фибрин наиболее хорошо виден на воспаленной серозной оболочке, поверхность которой изменяется от нормальной блестящей до шероховатой, желтоватой, покрытой пленкой и коагулированными белками.

Экссудацию необходимо отличать от транссудации (табл. 2). **Транссудация** — это процесс увеличенного перехода жидкости в ткани через сосуды с нормальной проницаемостью. Сила, под влиянием которой происходит переход жидкости из кровотока в ткани, обусловлена увеличением гидростатического давления или уменьшением осмотического давления коллоидов плазмы. Транссудат имеет состав, аналогичный составу ультрафильтрата плазмы. В клинической практике идентификация отечной жидкости (транссудат или экссудат) имеет большую диагностическую ценность, так как она обеспечивает определение причин нарушений, например, при исследовании перитонеальной жидкости (при асците).

Экссудация обеспечивает снижение активности повреждающего агента путем:

—разведения
—увеличения

оттока

его;
лимфы;

—наводнения плазмой, содержащей многочисленные защитные белки типа иммуноглобулинов и комплемента.

Увеличение лимфатического дренажа способствует переносу повреждающих агентов в регионарные лимфатические узлы, облегчая таким образом защитный иммунный ответ. Иногда при заражении вирулентными микроорганизмами этот механизм может стать причиной их распространения и возникновения лимфангита и лимфаденита.

Клеточные реакции:

Типы вовлеченных клеток: острое воспаление характеризуется активной эмиграцией воспалительных клеток из крови в область повреждения. Нейтрофилы (полиморфноядерные лейкоциты) доминируют в ранней стадии (в первые 24 часа). После первых 24-48 часов в очаге воспаления появляются фагоцитирующие клетки макрофагальной системы и иммунологически активные клетки типа лимфоцитов и плазматических клеток. Однако нейтрофилы остаются преобладающим типом клеток в течение нескольких дней.

Краевое стояние нейтрофилов: в нормальном кровеносном сосуде клеточные элементы сосредоточены в центральном осевом потоке, отделяясь от эндотелиальной поверхности зоной плазмы (рис. 3). Это разделение зависит от нормального тока крови, которое возникает под действием физических законов, влияние которых приводит к накоплению самых тяжелых клеточных частиц в центре сосуда. Так как скорость кровотока в расширенных сосудах при остром воспалении уменьшена, распределение клеточных элементов нарушается.

Эритроциты формируют большие агрегаты (“монетный столбик” из эритроцитов) (так называемый “слажд”-феномен).

Лейкоциты перемещаются к периферии и вступают в контакт с эндотелием (маргинация, краевое стояние), на котором многие из них **адгезируются**. Это происходит в результате увеличения экспрессии (появления на поверхности клеток) различных молекул адгезии клеток (CAM, cell adhesion molecules) на лейкоцитах и эндотелиальных клетках. Например, экспрессия бета 2 интегринов (комплекс CD11-CD18), которые включают в себя лейкоцитарный функциональный антиген-1 (LFA-1, leukocyte function antigen-1), увеличивается из-за влияния таких хемотаксических факторов как C5a (“анафилатоксин”) комплемента, и лейкотриена B₄ ЛТВ₄. Синтез комплементарных CAM-молекул на эндотелиальных клетках аналогично регулируется действиями интерлейкина-1 (IL-1) и TNF (фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor), который выявляется и вне опухолей); они включают ICAM 1, ICAM 2 и ELAM-1 (эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов, endothelial leukocyte adhesion molecule).

Эмиграция нейтрофилов: адгезированные нейтрофилы активно покидают кровеносные сосуды через межклеточные щели и проходят через базальную мембрану, попадая в интерстициальное пространство (эмиграция). Проникновение через стенку сосуда длится 2-10 минут; в интерстициальной ткани нейтрофилы двигаются со скоростью до 20 мкм/мин.

Хемотаксические факторы (таблица 1): активная эмиграция нейтрофилов и направление движения зависят от хемотаксических факторов. Факторы комплемента C3a и C5a (образующие в комплексе анафилатоксин) — мощные хемотаксические агенты для нейтрофилов и макрофагов, как и лейкотриен ЛТВ₄. Взаимодействие между рецепторами

на поверхности нейтрофилов и этими "хемотаксинами" увеличивает подвижность нейтрофилов (путем увеличения притока ионов Ca^{2+} в клетку, который стимулирует сокращение актина) и активирует дегрануляцию. Различные цитокины оказывают активирующую роль в процессах развития иммунного ответа.

Эритроциты попадают в воспаленную область пассивно, в отличие от активного процесса эмиграции лейкоцитов. Они выталкиваются из сосудов гидростатическим давлением через расширенные межклеточные щели вслед за эмигрирующими лейкоцитами (**диapedез**). При тяжелых повреждениях, связанных с нарушением микроциркуляции, в очаг воспаления может попадать большое количество эритроцитов (геморрагическое воспаление).

Иммунный фагоцитоз (В) намного эффективнее неспецифического (А). Нейтрофилы имеют на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и факторам комплемента. Макрофаги обладают такими же свойствами.

1. Распознавание — первым этапом фагоцитоза является распознавание повреждающего агента фагоцитарной клеткой, которое происходит или непосредственно (при распознавании больших, инертных частиц), или после того, как агент покрывается иммуноглобулинами или факторами комплемента (C3b) (**опсонизация**). Облегченный опсоном фагоцитоз — механизм, участвующий в иммунном фагоцитозе микроорганизмов. IgG и C3b — эффективные опсоны. Иммуноглобулин, который обладает специфической реактивностью по отношению к повреждающему агенту (специфическое антитело) — наиболее эффективный опсонин. C3b образуется непосредственно в очаге воспаления путем активации системы комплемента. На ранних стадиях острого воспаления, прежде чем развивается иммунный ответ, доминирует неиммунный фагоцитоз, но по мере развития иммунного ответа он замещается более эффективным иммунным фагоцитозом.

2. Поглощение — после распознавания нейтрофилом или макрофагом чужеродная частица поглощается фагоцитарной клеткой, в которой формируется ограниченная мембраной вакуоль, названная фагосомой, которая при слиянии с лизосомами образует фаголизосому.

3. Разрушение микроорганизмов — когда повреждающим агентом является микроорганизм, он должен быть убит, прежде чем произойдет гибель фагоцитирующей клетки. В процессе разрушения микроорганизмов участвуют несколько механизмов.

Пролиферация

Пролиферация (размножение) клеток является завершающей фазой воспаления. В очаге воспаления наблюдается пролиферация камбиальных клеток соединительной ткани, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов, а также клеток местной ткани, в которой разворачивается процесс воспаления — мезотелиальных, эпителиальных клеток. Параллельно наблюдается клеточная дифференцировка и трансформация. В-лимфоциты дают начало образованию плазматических клеток, моноциты — гистиоцитам и макрофагам. Макрофаги могут быть источником образования эпителиоидных и гигантских клеток (клетки инородных тел и клетки типа Пирогова-Лангханса).

Камбиальные клетки соединительной ткани в дальнейшем могут дифференцироваться в фибробласты, продуцирующие белок коллаген и гликозаминогликаны. Вследствие этого очень часто в **исходе** воспаления разрастается волокнистая соединительная ткань.

Регуляция воспаления

Регуляция воспаления осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов.

Известно, что некоторые гормоны усиливают воспалительную реакцию — это, так называемые,

провоспалительные гормоны (минералокортикоиды, соматотропный гормон гипофиза, гипофизарный тиреостимулин, альдостерон). Другие, наоборот, уменьшают ее. Это **противовоспалительные гормоны**, такие как глюкокортикоиды и адренокортикотропный гормон (АКТГ) гипофиза. Их противовоспалительный эффект успешно используется в терапевтической практике. Эти гормоны блокируют сосудистый и клеточный феномен воспаления, ингибируют подвижность лейкоцитов, усиливают лимфоцитоллиз.

Холинергические вещества, стимулируя выброс медиаторов воспаления, действуют подобно **провоспалительным** гормонам, а **адренергические**, угнетая медиаторную активность, ведут себя подобно **противовоспалительным** гормонам.

На выраженность воспалительной реакции, темпы ее развития и характер влияет **состояние иммунитета**. Особенно бурно воспаление протекает в условиях антигенной стимуляции (сенсibilизации). В таких случаях говорят об иммунном, или аллергическом, воспалении.

Список литературы:

1. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2010.
2. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. В 3 т. Том 1. Логосфера, 2016. Перевод изд. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Vinay Kumar, et al., 8th ed. — ISBN 978-5-98657- 053-2.
3. Патологическая анатомия: учебник: / под ред. В. С. Паукова М.М. гэотар-медиа, 2015-1 Общая патология.
4. Патологическая анатомия: Учебник. В 2 Т. Пальцев М. М. Аничков М.М. Медицина, 2000. ISBN 5-25-04185-X

