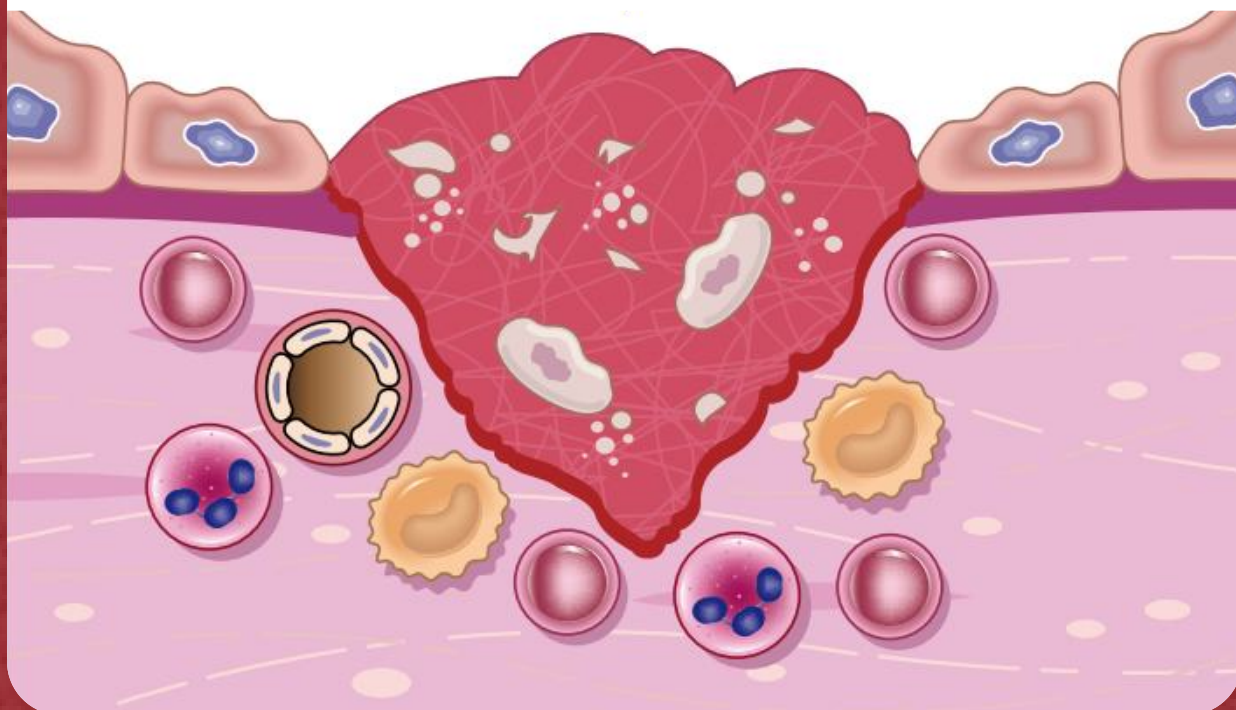


Методичка

Воспаление



1	Воспаление	1
	Определение	1
	Значение	1
	Признаки	1
	Причины	2
	Виды	2
	Этапы	3
2	Пусковые механизмы	5
	Сигналы опасности	5
	Рецепторы	6
	Инфламмасома	7
	Гибель клетки	9
	Стерильное воспаление	11
3	Медиаторы	12
	Общее	12
	Амины	12
	Простагландины	13
	Лейкотриены	14
	Цитокины	15
	Хемокины	16
	Система комплемента	18
	Кинины	19
	Оксиданты	19
4	Сосудистые реакции	21
	Кровоток	21
	Проницаемость	22
	Отек	23
	Экссудат	24
	Боль	27
5	Клетки	28
	Выход лейкоцитов	28
	Нейтрофилы	29
	Фагоцитоз	29
	Нейтрофильные ловушки	31

Макрофаги	31
Другие клетки	32
Вторичная альтерация	33

6 **Завершение** **34**

Разрешение	34
Липидное переключение	34
Эффероцитоз	35
Репарация	36
Заживление	37
Нагноение	39

7 **Хроническое воспаление** **41**

Развитие	41
Клетки очага	42
Гранулема	42
Вялотекущее воспаление	44
Старение	44

Гибель клетки

Выход содержимого

- Воспаление вызывает не сама гибель клетки, а выход ее содержимого
- Разрушение мембраны → выход содержимого наружу → получение DAMP соседними клетками → запуск воспаления
- Если мембрана клетки распалась на замкнутые фрагменты, и макрофаги успели их поглотить до выхода цитоплазмы, то воспаления не будет

Некроз

Некроз – патологический процесс, развивающийся как следствие тяжелого повреждения клетки

- Причины – ишемия, ожог, бактериальные токсины, физические и химические воздействия
- Механизм – денатурация белков → разрушение мембраны → выход ферментов лизосом в цитоплазму → переваривание клетки изнутри → избавление от мертвой клетки
- Содержимое выходит в межклеточное пространство – главный источник DAMP

Клиника



Выход внутриклеточных белков в кровь используют в диагностике. Например, тропонин при повреждении миокарда, трансаминазы при повреждении печени.

Апоптоз

Апоптоз – саморегулируемая гибель клетки по программе самоуничтожения

- Задача – убрать ненужную/поврежденную клетку с наименьшим повреждением окружающих тканей

- Механизм – активация каспаз → расщепление ДНК и белков клетки → сморщивание и распад на окруженные мембраной тельца → выход фосфатидилсерина на наружную поверхность мембраны (метка для фагоцита) → поглощение содержимого макрофагом до того, как оно вышло наружу (эффероцитоз)
- Макрофаг, поглотивший апоптотическую клетку, снижает выработку провоспалительных цитокинов → массовый апоптоз не вызывает воспаление

ВАЖНО

Долгое время насчитывали два механизма гибели клетки – некроз и апоптоз. Сейчас описаны формы, которые внешне идут по некротическому сценарию, но управляются самой клеткой – некроптоз, пироптоз и ферроптоз (гибель от перекисного окисления липидов мембран при избытке железа или активных форм кислорода). Их роль в заболеваниях человека продолжают изучать.

Пироптоз

Пироптоз – гибель зараженной клетки с разрушением мембраны, сопровождающаяся выбросом медиаторов воспаления

- Задача – уничтожить зараженную клетку и запустить в ткани воспаление для уничтожения других зараженных клеток
- Механизм – проникновение микроорганизма в цитоплазму → сборка инфламмасомы → активация каспазы-1 → выработка ИЛ-1 β → расщепление белка пор → выход ИЛ-1 β и других медиаторов через поры → нарушение осмотического равновесия → разрыв мембраны



Некроптоз

- Внешне неотличим от некроза
- Набухание клетки → потеря АТФ → образование активных форм кислорода → разрыв мембраны
- Отличие – некроптоз управляется клеткой, запускается сигналом через рецептор и идет без участия каспаз
- Сигнал – ФНО-альфа – цитокин, который вырабатывают макрофаги в очаге воспаления
- Связывание ФНО-альфа с рецептором → сборка сигнальных белков в комплекс → перемещение конечного белка пути к мембране → образование пор → разрыв мембраны → выход содержимого наружу
- Содержимое выходит наружу → развитие воспаления, как при некрозе

Таб 4.

Виды гибели клеток

Форма	Мембрана	Содержимое клетки	Воспаление
Некроз	Разрывается	Выходит в ткань	Развивается
Апоптоз	Сохраняется, клетка распадается на окруженные мембраной тельца	Остается внутри тельца, поглощается макрофагом	Не развивается
Пироптоз	Образование пор, затем разрыв	Выходит наружу вместе с ИЛ-1 β	Развивается, выраженное
Некроптоз	Образование пор, затем разрыв	Выходит в ткань	Развивается, как при некрозе

Стерильное воспаление

Определение

Стерильное (асептическое) воспаление – воспаление, развивающееся без участия микроорганизмов

- Пусковой фактор – не PAMP, а DAMP из погибших клеток или кристаллы и инородные частицы в ткани
- Панкреатит – активные протеазы выходят из клеток железы и переваривают окружающую ткань
- Ожог, отморожение, ионизирующее излучение, химические вещества – прямое повреждение с некрозом
- Подагра – кристаллы мочевой кислоты
- Атеросклероз – кристаллы холестерина
- Инородные тела – занозы, шовный материал

Примеры

- Инфаркт – клетки гибнут от прекращения кровотока, некроз запускает воспаление

Таб 5.

Сравнительная характеристика показателей острой фазы воспаления

Показатель	О чем говорит	Ограничения
Температура тела	Цитокины дошли до гипоталамуса → смещение установочной точки → системный ответ	• Не указывает на возбудителя/локализацию очага • Снижается на НПВС независимо от того, стих ли процесс
СРБ	Печень получила сигнал ИЛ-6 → уровень отражает текущую интенсивность воспаления	• Растет при любом воспалении, в т.ч. некрозе и травме • При вирусной инфекции повышается слабее, чем при бактериальной
Фибриноген	• Тот же печеночный ответ на ИЛ-6 • Одновременно смещает гемостаз в сторону свертывания	• Отдельно измеряется редко • Чаще оценивается косвенно – по СОЭ
СОЭ	Косвенный признак избытка крупных белков плазмы (фибриногена, глобулинов)	• Меняется медленно • Растет и падает с запаздыванием на дни/недели • Повышается и вне воспаления при диспротеинемии
Сывороточный амилоид А	Ответ печени на ИЛ-1 и ФНО-α	В повседневной практике не используется
Лейкоциты в ОАК	Костный мозг усилил выброс нейтрофилов	• Нейтрофилез характерен для бактериальной инфекции • Лимфоцитоз – для вирусной • Эозинофилия – для аллергии и гельминтозов

Хемокины

Общее

Хемокины – небольшие белки, единственная задача которых указывать направление лейкоциту

- Хемотаксис – движение клетки вдоль градиента концентрации вещества, в сторону его нарастания
- Источник хемокинов – центр очага, поэтому градиент указывает точно на место повреждения

Навигация

- Хемокины крепятся к протеогликанам поверхности эндотелия и межклеточного вещества и остаются в месте выделения

- Образуется «дорожка» из закрепленных хемокинов
- Чем ближе к очагу, тем скопление гуще
- Лейкоцит рецепторами сравнивает, с какой стороны молекул больше, и эту сторону клетки делает передней
- Способ передвижения лейкоцита к очагу – передний край клетки вытягивается в направлении сигнала и подтягивает за собой остальную часть

Избирательность

- Разные хемокины действуют на разные клетки
 - ИЛ-8 привлекает нейтрофилы
 - Эотаксин – эозинофилы
 - Другие хемокины – моноциты, базофилы, лимфоциты



Рис 15. Грануляционная ткань

- Макрофаги очага выделяют ростовые факторы, запускающие ангиогенез

Коллаген

- Фибробласты откладывают временный коллаген III типа, заполняющий дефект
- С пятых суток он замещается коллагеном I типа → рубец становится прочнее
- Матриксные металлопротеиназы расщепляют коллаген, освобождая пути для роста сосудов и обеспечивая перестройку рубца
- По мере созревания рубца сосуды частично заустевают → рубец из красного становится бледным

Ангиогенез

Ангиогенез – образование новых сосудов из существующих, без которого грануляционная ткань нежизнеспособна

- Исходный сосуд расширяется → его базальная мембрана разрушается → эндотелиоциты выселяются в сторону повреждения
- Позади ведущих клеток эндотелий делится → тяж превращается в трубку с просветом, вокруг которой появляется новая базальная мембрана

Стягивание

- Часть фибробластов приобретает свойства гладкомышечных клеток (миофибробласты, способные сокращаться)
- Сокращение уменьшает площадь раны до 50-70% от исходной
- Основное заживление занимает 5-10 суток
- Полная перестройка рубца – до 12 недель

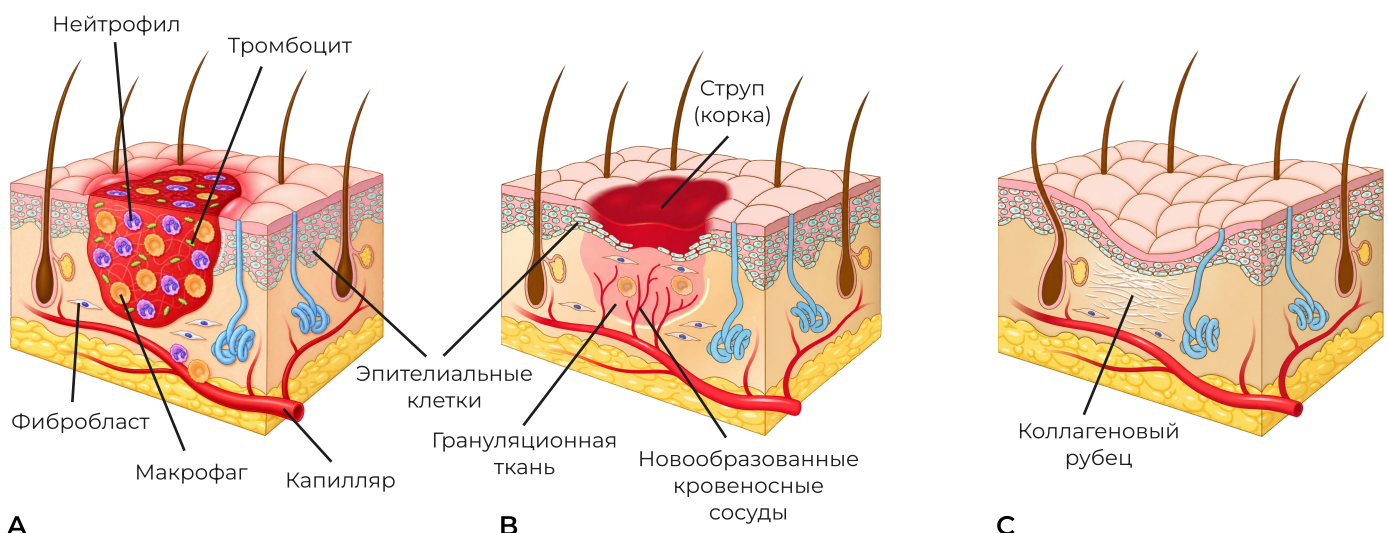


Рис 16. Этапы заживления раны на коже с образованием рубца

А) Воспаление

В) Проплиферация эпителиальных клеток, образование грануляционной ткани за счет роста сосудов и пролиферации фибробластов

С) Ремоделирование с образованием фиброзного рубца

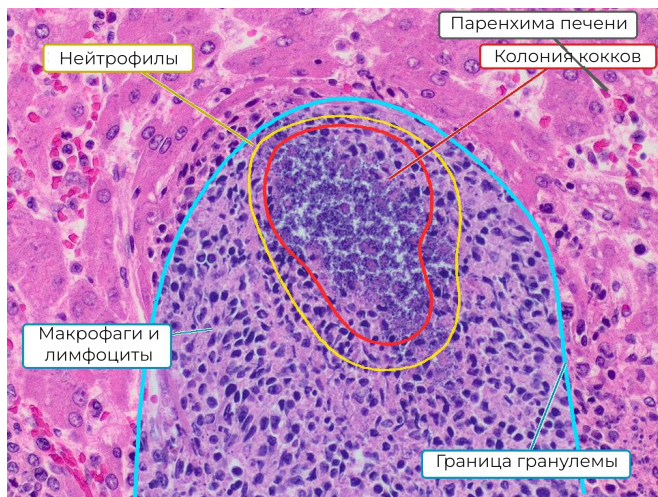


Рис 21. Гистопатология печени с кокками и гранулематозным воспалением

Образование

- Гранулема образуется, когда агент не поддается уничтожению
 - Возбудитель защищен оболочкой, устойчивой к лизосомальным ферментам
 - Частица инертна и слишком велика для фагоцитоза
- Клетки окружают агент и отделяют его от остальной ткани
- Активация макрофагов и Т-лимфоцитов, необходимая для отграничения, повреждает нормальную ткань вокруг очага

Строение

- Эпителиоидные клетки – активированные макрофаги с обильной цитоплазмой и нечеткими границами, внешне напоминающие эпителий
- Скопление эпителиоидных клеток окружено лимфоцитами
- Гигантские многоядерные клетки Лангханса образуются при слиянии активированных макрофагов
- В давних гранулемах по наружному краю появляются фибробласты и соединительная ткань
- Минимальный морфологический критерий – пять и более эпителиоидных макрофагов в одном фокусе

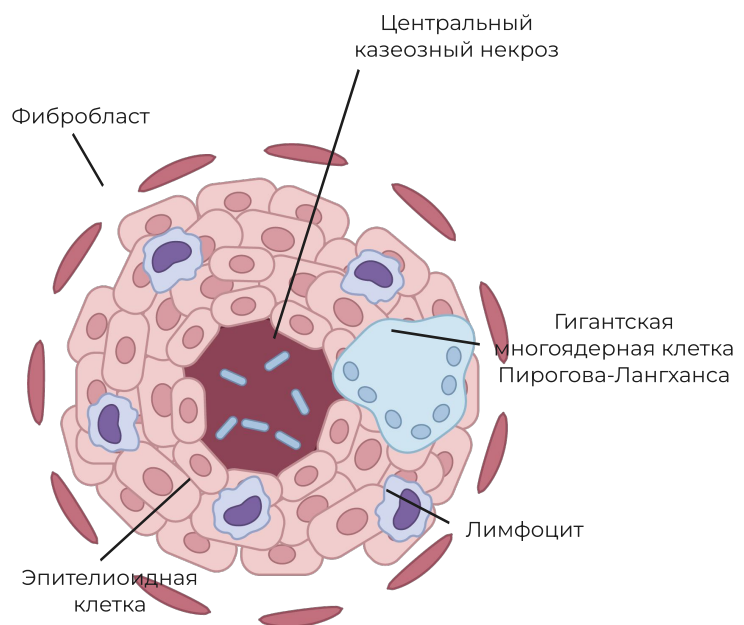


Рис 22. Строение гранулемы

Некроз

- При некоторых инфекциях (например, туберкулез) в центре гранулемы образуется зона некроза
- Причина – сочетание гипоксии в центре очага и повреждения свободными радикалами
- Макроскопически зона имеет вид творожистой массы (казеозный некроз)
- Микроскопически – бесструктурные зернистые эозинофильные массы с полной утратой очертаний клеток
- Гранулемы при болезни Крона, саркоидозе и реакции на инородное тело обычно некроза не содержат

Клиника

Блокаторы ФНО-α заметно улучшили лечение ревматоидного артрита, псориаза и части воспалительных заболеваний кишечника. Но ФНО-α поддерживает существование гранулемы, а его блокада снижает способность макрофагов уничтожать внутриклеточных микроорганизмов. У пациента с ранее зажившим туберкулезным очагом возбудитель выходит из-под контроля Т-лимфоцитов и макрофагов. Поэтому туберкулез исключают до начала такой терапии.