# Тема: Воспаление (2 лекции)

Цель: способствовать формированию теоретических знаний по типовому патологическому процессу воспалению. Показать значение воспаления как, биологическое значение воспаления. Раскрыть основные механизмы развития воспаления, патофизиологические принципы противовоспалительного лечения.

Время лекции – 2 лекции по 1 астрономич. часу.

Основные вопросы:

Местные и общие признаки воспаления.

Теории воспаления.

Этиология воспаления.

Патогенез воспаления: -Альтерация ткани: виды, проявления, значение.-Медиаторы воспаления, виды, характеристика.-Расстройства нейрогуморальной регуляции, крово- и лимфообращения в ткани при воспалении. Реакции сосудов микроциркуляторного русла в воспалённой ткани.-Экссудация и экссудаты.-Эмиграция лейкоцитов.

Пролиферация, как завершающая стадия воспаления

Патофизиологические принципы противовоспалительного лечения

Воспаление (inflammatio от лат. inflammare — воспламенять) — реакция организма на местное повреждение, характеризующаяся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией и пролиферации. Очаг воспаления характеризуется пятью внешними признаками: краснотой (rubor), припухлостью (tumor), повышением температуры, или жаром (calor), болезненностью, или болью (dolor), и нарушением функций (functio laesa). Эти признаки особенно хорошо определяются, когда очаг воспаления находится на наружных покровах.

 Основные теории воспаления:

Согласно клеточной (аттракционной, нутритивной) теории Р. Вирхова воспаление заключается в нарушении жизнедеятельности клеточных элементов в ответ на раздражение, развитии дистрофических изменений, состоящих в появлении в клетках белковых зерен и глыбок, притяжении (аттракции) питательного (нутритивного) материала из жидкой части крови, возникновении вследствие этого мутного набухания цитоплазмы, характерного для воспаления.По сосудистой теории Ю. Конгейма воспаление состоит в первую очередь в расстройствах кровообращения, приводящих к экссудации и эмиграции и обусловливающих последующие клеточные (дистрофические) изменения

Особенно большой вклад в изучение воспаления внес И. И. Мечников (1892). Он положил начало сравнительной патологии воспаления, теории клеточного и гуморального иммунитета, учению о фагоцитозе и сформулировал биологическую (фагоцитарную) теорию воспаления. Согласно ей основным и центральным звеном воспалительного процесса является поглощение фагоцитами инородных частиц, в том числе бактерий. Проанализировав воспалительную реакцию у животных видов, стоящих на разных ступенях эволюционного развития, И. И. Мечников показал ее усложнение в филогенезе. И. И. Мечников впервые установил связь воспаления с иммунитетом, в механизмах которого фагоцитоз также играет существенную роль.В. Менкин (1938) пришел к выводу о ведущей роли биохимических сдвигов в патогенезе воспаления. Он предложил ряд специфических для воспаления веществ, опосредующих различные воспалительные феномены, — некрозин, экссудин, лейкотоксин, пирексин и др.

*Этиология воспаления.*Причиной воспаления может быть любой фактор, способный вызвать тканевое повреждение. Различают флогогены внешние и внутренние. Чаще встречается воспаление, вызванное экзогенными агентами. В свою очередь, внешние флогогены по своей природе могут быть биологическими (чаще всего инфекционными — бактерии, риккетсии, вирусы, грибки, животные-паразиты), физическими (механическая, термическая, лучевая энергия), химическими (кислоты, щелочи, боевые отравляющие вещества, скипидар, кротоновое и горчичное масла и т. д.). Внутренними причинами воспаления чаще всего являются очаг некроза ткани, гематома, образовавшиеся камни, отложение солей, иммунные комплексы и др.

 *Патогенез воспаления.*

Первичная альтерация является результатом повреждающего воздействия самого воспалительного агента, поэтому ее выраженность при прочих равных условиях (реактивность организма, локализация) зависит от свойств флогогена.

Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь высвободившихся внеклеточно лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Их источником служат активированные иммигрировавшие и циркулирующие фагоциты, отчасти — резидентные клетки.

Альтеративные явления при воспалении включают тканевой распад и усиленный обмен веществ (“пожар обмена”), приводящие к ряду физико-химических изменений в воспалительной ткани — накоплению кислых продуктов (ацидоз, или Н+-гипериония), увеличению осмотического давления (осмотическая гипертензия, или гиперосмия), повышению коллоидно-осмотического, или онкотического давления (гиперонкия.

Изменения осмотического и онкотического давления и ацидоз являются важным фактором экссудации и соответственно воспалительного отека.

Все известные медиаторы воспаления по происхождению можно разделить на гуморальные (образующиеся в жидких средах — плазме крови и тканевой жидкости) и клеточные. К первым относятся производные комплемента, кинины и факторы свертывающей системы крови, ко вторым — вазоактивные амины, производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды), лизосомальные факторы, цитокины (монокины), лимфокины, активные метаболиты кислорода, нейропептиды. В то время как все гуморальные медиаторы являются предсуществующими, т.е. имеются в виде предшественников до активации последних, среди клеточных медиаторов можно вьщелить как предсуществующие (депонированные в клетках в неактивном состоянии) — вазоактивные амины, лизосомальные факторы, нейропептиды, так и вновь образующиеся (т. е. продуцируемые клетками при стимуляции) — эйкозаноиды, цитокины, лимфокины, активные метаболиты кислорода.

Из гуморальных медиаторов воспаления наиболее важными являются производные комплемента. Непосредственное отношение к воспалению имеют его фрагменты С5а, С3а, С3b и комплекс С5b—С9. При этом С5а и в меньшей степени С3а являются медиаторами острого воспаления. СЗb опсонизирует патогенный агент и соответственно способствует иммунной адгезии и фагоцитозу. Комплекс С5b—С9 ответствен за лизис микроорганизмов и патологически измененных клеток. Источником комплемента является плазма крови и в меньшей мере тканевая жидкость. Активные компоненты комплемента высвобождают не только гистамин и гранулоцитарные продукты, но и интерлейкин-1, простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, и синергистически взаимодействуют с простагландинами и веществом Р. угнетают эмиграцию нейтрофилов, модулируют распределение макрофагов, стимулируют миграцию и митогенез Т-лимфоцитов и секрецию лимфокинов. Они также усиливают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена

Активация *фактора Хагемана* запускает не только процесс кининообразования, но и свертывания крови и фибринолиза.

Эйкозаноиды являются центральным медиаторным звеном воспалительной реакции. Главными эффектами *эйкозаноидов* при воспалении являются влияния на лейкоциты ПГ, Ткс и особенно ЛТ являются мощными хематтрактантами и играют, таким образом, важную роль в механизмах самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации.

Источниками гистамина являются базофилы и тучные клетки. Серотонин (нейромедиатор) у человека кроме незначительного количества в тучных клетках содержится также в тромбоцитах и энтерохромаффинных клетках. Гистамин играет дуалистическую роль как в отношении сосудов, так и клеток. Через Н2-рецепторы он расширяет артериолы, а через H1-рецепторы суживает венулы и, таким образом, повышает внутрикапиллярное давление. Через H1 -рецепторы гистамин стимулирует, а через Н2-рецепторы угнетает эмиграцию и дегрануляцию лейкоцитов. При обычном течении воспаления гистамин действует преимущественно через Н2-рецепторы на нейтрофилах, ограничивая их функциональную активность, и через H1 -рецепторы на моноцитах, стимулируя их.

Основным источником лизосомальных ферментов в очаге воспаления являются фагоциты — гранулоциты и моноциты-макрофаги. Вывобождение лизосомального содержимого осуществляется в ходе их хемотаксической стимуляции, миграции, фагоцитоза, повреждения, гибели. Главными компонентами лизосом у человека являются нейтральные протеиназы— эластаза, катепсин G и коллагеназы, содержащиеся в первичных, азурофильных, гранулах нейтрофилов .Повышение проницаемости сосудов под влиянием лизосомальных ферментов происходит за счет лизиса субэндотелиального матрикса, истончения и фрагментации эндотелиальных клеток и сопровождается геморрагией и тромбозом.

Благодаря также способности лизосомальных ферментов активировать системы комплемента, калликреин-кининовую, свертывания и фибринолиза, высвобождать цитокины и лимфокины, воспаление развертывается и самоподдерживается в течение длительного времени.

Важнейшим свойством неферментных катионных белков, содержащихся как в азурофильных, так и в специфических гранулах нейтрофилов, является их высокая микробицидность. Катионные белки адсорбируются на отрицательно заряженной мембране бактериальной клетки путем электростатического взаимодействия. В результате этого нарушаются проницаемость и структура оболочки и наступает гибель микроорганизма. Цитокины повышают сосудистую проницаемость (неитрофилзависимым путем), адгезию и эмиграцию лейкоцитов. Действие цитокинов вызывает также ряд метаболических эффектов, лежащих . в основе общих проявлений воспаления — лихорадки, сонливости, анорексии, изменения обмена веществ, стимуляции гепатоцитов к усиленному синтезу белков острой фазы, активации системы крови и т. д. Цитокины взаимодействуют между собой, с простагландинами, нейропептидами и другими медиаторами.

К медиаторам воспаления относится также ряд лимфокинов — полипептидов, продуцируемых стимулированными лимфоцитами. Наиболее изученными из лимфокинов, модулирующих воспалительный ответ, являются фактор, угнетающий макрофаги, макрофагактивирующий фактор, интерлейкин-2. Лимфокины координируют взаимодействие нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, регулируя таким образом воспалительную реакцию в целом.

Роль активных метаболитов кислорода в воспалении состоит, с одной стороны, в повышении бактерицидной способности фагоцитов и, с другой стороны, — в их медиаторной и модуляторной функциях. Медиаторная роль активных метаболитов кислорода обусловлена их способностью вызывать перекисное окисление липидов, окисление белков, углеводов, повреждение нуклеиновых кислот.

Нейропептиды: вещество Р, кальцитонин-генсвязанный пептид, нейрокинин А. повышают проницаемость сосудов, и эта их способность во многом опосредована медиаторами, происходящими из тучных клеток.

Расстройства кровообращения и микроциркуляции в воспаленной ткани1. Кратковременный спазм артериол, сопровождающийся побледнением ткани. 2. Артериальная гиперемия, обусловленная расширением артериол под непосредственными сосудорасширяющими эффектами медиаторов воспаления: нейропептидов, ацетилхолина, гистамина, брадикинина, простагландинов и др. 3. Венозная гиперемияиз-за: нарушения реологических свойств крови и собственно ее циркуляции. Сюда относятся повышение вязкости крови вследствие ее сгущения, обусловленного экссудацией, потери альбуминов, увеличения содержания глобулинов, изменения коллоидного состояния белков; усиление сопротивления кровотоку в результате краевого стояния лейкоцитов, набухания и агрегации эритроцитов; тромбообразование вследствие активации свертывающей системы крови; нарушение характера кровотока — замедление тока крови в осевой зоне, уменьшение краевой плазматической зоны; изменения сосудистой стенки, которые включают потерю сосудистого тонуса вследствие паралича нервно-мышечного аппарата сосудов; снижение эластичности сосудистой стенки; набухание эндотелия и повышение его адгезивности, в результате чего просвет сосудов сужается, создаются условия для прилипания лейкоцитов к эндотелию; тканевые изменения, состоящие в сдавлении венул и лимфатических сосудов отечной, инфильтрированной тканью; снижении упругости соединительной ткани.4. Стаз, который может развиться в некоторых разветвлениях сосудов воспаленной ткани. Распространенный стаз характерен для острого, быстро развивающегося, например гиперергического, воспаления.

*Экссудация и экссудаты.*Механизм экссудации включает три основных фактора: 1) повышение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления и в ряде случаев самого воспалительного агента; 2) увеличение кровяного (фильтрационного) давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии; 3) возрастание осмотического и онкотического давления в воспаленной ткани в результате альтерации и начавшейся экссудации и, возможно, снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации.

Ведущим фактором экссудации является повышение проницаемости сосудов. Оно, как правило, является двухфазным и включает немедленную и замедленную фазы. Первая возникает вслед за действием воспалительного агента, достигает максимума на протяжении нескольких минут и завершается в среднем в течение 15—30 мин, когда проницаемость может возвращаться к норме (в том случае, если сам флогоген не оказывает прямого повреждающего влияния на сосуды). Вторая фаза развивается постепенно, достигает максимума через 4—6 ч и длится иногда до 100 ч в зависимости от вида и интенсивности . По отношению к сосудистой проницаемости медиаторы воспаления могут быть разделены на две группы: 1) прямодействующие, влияющие непосредственно на эндотелиальные клетки, вызывая их контракцию, — гистамин, серотонин, брадикинин, С5а, С3а, лейкотриены С4 и D4; 2) нейтрофилзависимые, эффект которых опосредуется лейкоцитарными факторами. В зависимости от качественного состава различают следующие виды экссудатов: серозный, фибринозный, гнойный, гнилостный, геморрагический, смешанные. С экссудатом из тока крови в очаг выходят продукты обмена, токсины, т. е. очаг воспаления выполняет дренажную элиминативную функцию. С другой стороны, вследствие свертывания лимфы в очаге, выпадения фибрина, значения экссудата в усугублении венозного застоя и тромбирования венозных и лимфатических сосудов он участвует в задержке в очаге микробов, токсинов, продуктов обмена.

Выход лейкоцитов в воспаленную ткань -Эмиграция (emigratio; от лат. emigrare— выселяться, переселяться) — выход лейкоцитов из сосудов в ткань. Осуществляется путем диапедеза главным образом через стенку венул. Эмиграция лейкоцитов в очаг является ключевым событием патогенеза воспаления. Лейкоциты служат основными эффекторами воспаления. Внеклеточные бактерицидный и литический эффекты лейкоцитарных продуктов и фагоцитоз играют решающую роль в борьбе с флогогеном. Механизм эмиграции состоит в явлении хемотаксиса (И. И. Мечников). Пусковым моментом активации фагоцитов является воздействие на рецепторы, часто специфические, их клеточных мембран разнообразных хемотаксических агентов, высвобождаемых микроорганизмами или фагоцитами, а также образующихся в ткани в результате действия воспалительного агента или под влиянием самих фагоцитов.Наиболее важными из хематтрактантов являются фрагменты комплемента,, фибринопептиды и продукты деградации фибрина, калликреин, проактиватор плазминогена, фрагменты коллагена, фибронектин, метаболиты арахидоновой кислоты, цитокины, лимфокины, бактериальные пептиды, продукты распада гранулоцитов.

В результате связывания хематтрактантов с рецепторами и активации ферментов плазматической мембраны в фагоците развивается дыхательный (респираторный, метаолический) взрыв, состоящий в резком повышении потребления кислорода и образовании активных его метаболитов. Этот процесс не имеет отношения к обеспечению фагоцита энергией. Он направлен на дополнительное вооружение фагоцита высокореактивными токсическими веществами для более эффективного уничтожения микроорганизмов. Наряду с дыхательным взрывом в фагоците происходит ряд других изменений. Они включают повышенную выработку особых мембранных гликопротеинов, определяющих адгезивность фагоцита, понижение поверхностного натяжения мембраны и изменение коллоидного состояния участков цитоплазмы (обратимый переход из геля в золь), что создает условия для образования псевдоподий; активацию актиновых и миозиновых микрофиламентов, лежащую в основе миграции; усиленную секрецию с выделением веществ, облегчающих прикрепление лейкоцита к эндотелию, таких, как лактоферрин, катионные белки, фибронектин, интерлейкины.

Лейкоциты выходят из осевого тока крови в плазматический. Этому способствует нарушение реологических свойств крови, замедление кровотока, изменение его характера, в частности уменьшение краевой плазматической зоны. Вследствие возрастания адгезивных свойств не только лейкоцитов, но прежде всего и главным образом эндотелиальных клеток происходит приклеивание лейкоцитов к эндотелию — развивается феномен краевого стояния лейкоцитов (рис.).

Первоначальный контакт лейкоцитов с эндотелием является весьма непрочным, так что под влиянием кровотока они могут перекатываться по поверхности фибринной пленки, однако контакт быстро упрочивается. Определенное значение здесь придается электростатическим силам.

Занявшие краевое положение лейкоциты выпускают псевдоподии, которые проникают в межэндотелиальные щели, и таким образом “переливаются” через эндотелиальный слой. Повышенные сосудистая проницаемость и ток жидкости из сосуда в ткань играют роль способствующих факторов эмиграции: чем они сильнее, тем легче для лейкоцита прохождение сосудистой стенки.

Оказавшись между эндотелиальным слоем и базальной мембраной, лейкоцит выделяет лизосомальные протеиназы, растворяющие ее, а также катионные белки, изменяющие коллоидное состояние базальной мембраны (обратимый переход из геля в золь), что обеспечивает повышенную проходимость ее для лейкоцита. Иммигрировавшие лейкоциты отделяются от наружной поверхности сосудистой стенки и амебоидными движениями направляются к центру очага воспаления, что определяется градиентом концентрации хемотаксических веществ в очаге.

Первоначально среди лейкоцитов экссудата в очаге острого воспаления преобладают гранулоциты, в основном нейтрофилы, а затем — моноциты-макрофаги. Позже в очаге накапливаются лимфоциты. Нейтрофилу достаточно 3—12 мин, чтобы пройти эндотелий, появление гранулоцитов в очаге может наблюдаться уже к 10-й мин от начала воспаления.. Гранулоциты фагоцитируют бактерии или иные инородные тела и частицы отмирающих клеточных элементов, параллельно осуществляя внеклеточную поставку ферментов, катионных белков, активных метаболитов кислорода.

Моноциты обычно преобладают в очаге острого воспаления спустя 16—24 ч. и достигают пика, как правило, на 3-и сут.. В очаге воспаления наблюдаются постепенное превращение иммигрировавших моноцитов в макрофаги и созревание последних, в процессе которого объем цитоплазмы и органелл в ней увеличивается. Моноциты-макрофаги также являются источником медиаторов воспаления (ферментов, активных метаболитов кислорода, цитокинов), фагоцитируют бактерии, но имеют преимущественное значение в фагоцитозе останков погибших клеток, в частности нейтрофилов. В настоящее время выделен ряд хемотаксических пептидов из моноцитов человека для нейтрофилов, которым может принадлежать роль в механизме саморегуляции лейкоцитарной реакции очага воспаления.

Клеточный состав экссудата в большой мере зависит от характера и течения воспалительного процесса, в свою очередь определяемых воспалительным агентом и состоянием реактивности организма.

*Восстановительные процессы в воспаленной ткани. пролиферация.*

Пролиферация (proliferatio; от лат. proles — потомство, ferre — создавать). Под воспалительной пролиферацией понимают размножение местных клеточных элементов в очаге воспаления. Пролиферация, развивается с самого начала воспаления наряду с явлениями альтерации и экссудации, но становится преобладающей в более поздний период процесса, по мере стихания экссудативно-инфильтративных явлений. Первоначально она в большей мере выражена на периферии очага. Важнейшим условием прогрессирования пролиферации является эффективность очищения очага воспаления от микроорганизмов или другого вредного агента, продуктов альтерации тканей, погибших лейкоцитов (раневое очищение). Ведущая роль в этом принадлежит макрофагам — гематогенного (моноциты) и тканевого (гистиоциты) происхождения. Раневое очищение происходит главным образом путем внеклеточной деградации поврежденной ткани, а также за счет фагоцитоза. Оно осуществляется под регуляторным влиянием цитокинов с помощью таких ферментов, как протеогликаназа, коллагеназа, желатиназа. Пролиферация происходит главным образом за счет мезенхимальных элементов стромы, а также элементов паренхимы органов Основными клеточными элементами, ответственными за репаративные процессы в очаге воспаления, являются фибробласты. Они продуцируют основное межклеточное вещество — гликозаминогликаны, а также синтезируют и секретируют волокнистые структуры — коллаген, эластин, ретикулин. В свою очередь, коллаген является главным компонентом рубцовой ткани. Процесс пролиферации находится под сложным гуморальным контролем. Решающее значение здесь имеют опять-таки макрофаги. Они являются основным источником фактора роста фибробластов — термолабильного белка, стимулирующего пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Макрофаги также усиливают привлечение фибробластов в очаг воспаления. Важную роль в этом играет секретируемый макрофагами фибронектин, а также интерлейкин-1. В свою очередь, макрофаги опосредуют регуляторное влияние на фибробласты и пролиферацию в целом Т-лимфоцитов. Последние же активируются протеиназами, образующимися в очаге воспаления в результате распада ткани. Важную роль в пролиферативных явлениях играют кейлоны — термолабильные гликопротеины Механизм их действия состоит в инактивации ферментов, участвующих в редупликации ДНК. Одним из основных источников кейлонов являются сегментоядерные нейтрофилы.

Другие клетки и медиаторы могут модулировать репаративный процесс, воздействуя на функции фибробластов, макрофагов и лимфоцитов. Существенное значение в регуляции репаративных явлений имеют также реципрокные взаимоотношения в системе коллаген — коллагеназа, стромально-паренхиматозные взаимодействия (Д. Н. Маянский). Пролиферация сменяется регенерацией. Последняя не входит в комплекс собственно воспалительных явлений, однако непременно следует им и трудно от них отделима. Она состоит в разрастании соединительной ткани, новообразовании кровеносных сосудов, в меньшей степени — в размножении специфических элементов ткани. При незначительном повреждении ткани происходит относительно полная ее регенерация. При образовании дефекта он заполняется вначале грануляционной тканью — молодой, богатой сосудами, которая впоследствии замещается соединительной тканью с образованием рубца.