

ВОСПАЛЕНИЕ.

(греч. – *Phlogosis*; лат. - *Inflammatio*)

История учения о воспалении насчитывает многие годы, но, к сожалению, до сих пор нет единого мнения о его существовании.

Одни исследователи считают, что ВОСПАЛЕНИЕ-это

ЗАЩИТНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ:

- 1)Д.Е. Альперн, 1965-«Воспаление-защитная реакция на повреждение».
- 2)А.М. Чернух, 1979-«Воспаление-это возникшая в ходе эволюции реакция живых тканей на местное повреждение».
- 3)Д.С. Саркисов, 1993-«Воспаление типовая защитная, компенсаторно-приспособительная реакция организма».
- 4)В.С. Пауков, В.В. Серов, 1995-«В настоящее время большинство специалистов считают, что воспаление-это защитно –приспособительная, гомеостатическая реакция».
- 5)Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К.Хитров,1997
- 6)В.А . Фролов,1999
- 7)М.А. Пальцев,2007-«Значение воспаления двойственное. С точки зрения биологической эта реакция носит защитно-приспособительный характер. С точки зрения клинической воспаление-это болезнь».

Вторая группа авторов считает, что ВОСПАЛЕНИЕ-это

ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС:

- 1)О.В. Молотков, С.В. Ефременков, В.В. Решедько,1999-«Воспаление относится к типическим патологическим процессам».
- 2)Ю.С. Свердлов, 2000-«Воспаление-развивающийся в месте повреждения реактивный патологический процесс».
- 4)Н.Н. Зайко, 2002-«Воспаление-типический патологический процесс».
- 5)Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, 2006
- 6)Н.А. Клименко, С.Э. Бармина, 2012-«Воспаление относится к числу наиболее распространённых патологических процессов».
- 7)Н.Л.Богущ,2019-«Воспаление-типовой патологический процесс».

Согласно третьей точке зрения ВОСПАЛЕНИЕ-ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС И ЗАЩИТНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

- 1) В.А. Войнов, 1997-«Воспаление-типовой патологический процесс, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция».
- 2) В.Г. Овсянников, 1997-«Воспаление-выработанный в ходе эволюции типовой патологический процесс... С общебиологической точки зрения воспалительная реакция выработана в ходе эволюции и поэтому является защитно-приспособительной».
- 3) А.И. Воложин, Д.Н. Маянский, 1998-«Воспаление-это возникший в ходе эволюции типовой патологический процесс, заключающийся в преимущественно защитной реакции организма на различные болезнетворные воздействия».
- 4) А.Ш. Зайчик, А.П. Чурилов, 1999-«Воспаление-типовой патологический процесс... Защитная роль воспаления неоспорима».
- 5) Ф.И. Висмонт, 2006-«Воспаление-типовой патологический процесс, сформировавшийся в процессе эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных флорогенных факторов».
- 6) В.А. Черешнев, В.В. Давыдов, В.В. Черешнева, 2009-«Воспаление- сложный типовой патологический процесс, который имеет преимущественно адаптивное значение... Защитно-компенсаторно-приспособительное значение воспаления.»
- 7) А.А. Ярилин, Н.К. Хитров, 2009-«Воспаление, являясь приспособительной реакцией, объединяет в себе защитные и повреждающие составляющие и служит основой многих заболеваний... Проявления воспаления стереотипны. что и делает его типовым патологическим процессом».
- 8) П.Ф. Литвицкий, 2015-«Воспаление-типический патологический процесс. Характеризуется развитием как патогенных, так и адаптивных реакций».
- 9) В.Н. Цыган, 2018-«Воспаление –один из самых распространённых патологических процессов, играющий защитную роль».

Основываясь на триаде изменений в организме на действие повреждающего фактора: дизадаптация-повреждение-компенсация, логично считать, что

ВОСПАЛЕНИЕ-это типовой защитно-компенсаторный процесс, возникающий в ответ на воздействие разрушающего патогенного (флогогенного) фактора, направленный на ликвидацию агента и восстановление поврежденной ткани, *сопровождающийся явлениями альтерации, экссудации и пролиферации.*

Этиология

Любой повреждающий агент, по силе и длительности превосходящий адаптационные возможности ткани, может вызвать воспаление.

Все факторы (флогогены) принято делить на *экзогенные* и *эндогенные*.

К *экзогенным* относятся микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы); животные организмы (простейшие, черви, насекомые), химические вещества (кислоты, щелочи), механические (инородные тела, травма) и термические воздействия (холод, тепло), лучевая энергия (рентгеновские, радиоактивные, ультрафиолетовые лучи).

Эндогенными являются факторы, возникающие в самом организме в результате иного заболевания. Например, воспаление может возникнуть как реакция на опухоль, желчные или мочевые камни; образовавшийся в сосудах тромб. Причиной воспаления могут стать комплексы антиген-антитело, если они фиксируются в каком-либо органе.

Механизмы воспаления

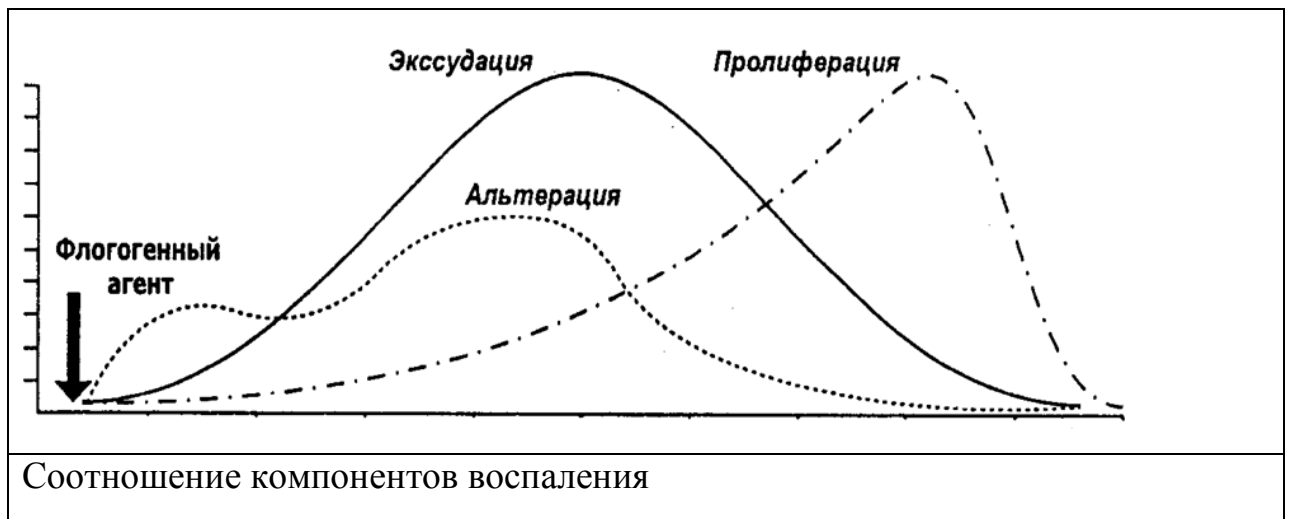
Воспаление развивается складывается из следующих компонентов:

I. Альтерации – alteratio

II. Экссудации – exsudatio

III. Пролиферации – proliferatio

Компоненты воспаления тесно взаимосвязаны между собой, взаимно дополняют и переходят друг в друга, между ними нет четких границ, поэтому их не обозначают как фазы или стадии.



Альтерация -

(*alteratio*; лат. изменение, от *altero*, *alteratum* изменять, делать иным) — общее название изменений клеток, тканей и органов, сопровождаемых нарушением их жизнедеятельности.

Альтерация – первое и непосредственное следствие повреждающего действия флогогенного фактора и инициальное звено механизма развития воспаления.

Выделяют *первичную* и *вторичную* альтерацию.

Первичная альтерация (повреждение) обусловлена прямым контактом флогогена с тканью.

Вторичная альтерация (*самоповреждение*), как компонент воспаления, характеризуется изменениями:

1. структур;
2. метаболизма;
3. физико – химических свойств;
4. спектра биологически активных веществ (БАВ) (образованием медиаторов воспаления);
5. функций.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Проявляются различными видами *дистрофий* (гиалиново-капельная, гидропическая, жировая, мукоидное и фибриноидное набухание) и *некрозом*.

Структурные нарушения наблюдаются как в паренхиматозных клетках, так и в строме тканей и органов.

ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Для характеристики метаболизма при воспалении применяется термин «пожар обмена». Это означает, что:

1. обмен веществ в очаге воспаления резко повышен
2. «горение» происходит не до конца, а с образованием недоокисленных продуктов.

А. Изменение метаболизма углеводов выражается в преобладании гликолиза, активации гликогенолиза, накоплении лактата и пирувата, приводящее к формированию метаболического ацидоза.

Б. Изменение метаболизма липидов характеризуется доминированием липолиза над реакциями их синтеза.

В. Изменение обмена белков, проявляется преобладанием протеолиза над процессами протеосинтеза.

Физико – химические изменения в очаге воспаления

1. АЦИДОЗ-обусловленный накоплением избытка недоокисленных соединений, нарушением их оттока, а также истощением щелочных буферных систем.

2. ГИПЕРОСМИЯ-повышение осмотического давления в результате высвобождения при первичной альтерации внутриклеточного калия, увеличение количества ионов водорода вследствие накопления недоокисленных продуктов.

3. ГИПЕРОНКЦИЯ-повышение онкотического давления, обусловленное усилением гидролиза макромолекул и накоплением в очаге воспаления полипептидов и других онкотически активных соединений.

4. СНИЖЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО ЗАРЯДА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КЛЕТОК в результате повреждения клеточных мембран и ионного дисбаланса во внеклеточной жидкости.

5. СНИЖЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО НАТЯЖЕНИЯ МЕМБРАН КЛЕТОК вследствие значительного увеличения в очаге воспаления поверхностно активных веществ (фосфолипидов, высших жирных кислот, ионов К и Са).

В ходе первичной и вторичной альтерации высвобождается большое количество биологически активных веществ (БАВ), которые названы «медиаторами (посредниками) воспаления», реализующими возникновение и поддержку различных воспалительных явлений.

«Медиаторы воспаления» разделяют по происхождению на 2

типа: 1) гуморальные-происходящие из тканевой жидкости и плазмы крови;

2) клеточные-источником которых являются клетки различных тканей, в том числе крови (лейкоциты, тромбоциты);

К гуморальным медиаторам относятся активные компоненты четырёх систем: комплемента, калликреин-кининовой, свёртывающей и фибринолиза, которые действуют во взаимосвязи. Пусковым фактором запуска цепи этих систем является вызванная повреждением ткани активация фактора XII свёртывания крови (фактора Хагемана). Активированный фактор Хагемана запускает калликреин-кининовую систему и внутренний механизм каскада свёртывания крови, активация которых включает фибринолиз.

Клеточные медиаторы:

Вазоактивные амины-гистамин и серотонин – являются одними из основных клеточных медиаторов воспаления. Их источником являются тучные клетки, базофилы и тромбоциты. Гистамин расширяет артериолы. Серотонин же в физиологической концентрации вызывает спазм сосудов, в очаге воспаления количество его резко возрастает, и он сосуды расширяет.

Лизосомальные ферменты-основным их источником являются фагоциты.

Лизосомальные ферменты освобождаются при дегрануляции, повреждении и гибели клеток, лизируют микроорганизмы, вызывают деструкцию внеклеточного матрикса и усиливают вторичную альтерацию.

Нейропептиды содержатся в С-волоках афферентных нервов и высвобождаются при раздражении нервных окончаний.

Ацетилхолин-высвобождается в очаг воспаления в значительных количествах при раздражении окончаний парасимпатических нервов.

Метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)-их источником при воспалении являются лейкоциты, тучные клетки, эндотелиоциты, тромбоциты. Арахидоновая кислота высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран при действии фосфолипаз, которые активируются флогогеном и некоторыми медиаторами.

Цитокины синтезируются преимущественно моноцитами/макрофагами и лимфоцитами.

Активные формы кислорода (АФК)-высокореактивные соединения, образующиеся в результате неполного восстановления кислорода. АФК (супероксид-анион, пероксид водорода, гидроксильный радикал и др.) образуются в фагоцитах при активации фермента НАДФН-оксидазы. Генерация АФК сопряжена с метаболическим (дыхательным, окислительным) «взрывом» в стимулированных фагоцитах. АФК необходимы для разрушения

фагоцитированного материала в лизосомах, а при высвобождении из нейтрофилов и макрофагов оказывают деструктивное действие на внеклеточно расположенные микроорганизмы.

Активные формы азота- к ним относят оксид азота, диоксид азота, пероксинитрит и другие его соединения. Они, как и АФК, являются цитотоксическими медиаторами повреждения.

«

«МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ»

Функции Медиаторы	Микробицидность	Вазодилатация	Повышение проницаемости	Активация хемотаксиса	Стимул. фагоцитоза	Активация фибробластов
КЛЕТОЧНЫЕ:						
Вазоактивные:						
Гистамин		+	+	+	+	+
Серотонин		+ -	+	+	+	+
Ферменты лизосом	+		+	+	+	+
Нейропептиды:						
вещество Р		+	+	+		
нейрокинин А		+	+	+	+	+
Нейромедиаторы:						
Ацетилхолин		+		+		
Эйкозаноиды		+ -	+	+		
Цитокины				+	+	+
Активные формы O ₂	+		+		+	
Активные формы N	+	+		-		

ГУМОРАЛЬ- НЫЕ:						
Комплемент	+	+	+		+	
Кинины	+	+	+			+
Тромбин						+

АНТИМЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ:

При развитии воспаления высвобождаются вещества, которые предупреждают избыточное накопление и поступление в кровотока медиаторов – *антимедиаторы воспаления*.

- Антимедиаторы воспаления нейтрализуют медиаторы путем снижения их образования, освобождения из клеток, связывания или разрушения.
- Соотношение медиаторов и антимедиаторов воспаления во многом определяет особенности формирования, развития и завершения воспалительного процесса.
- Среди антимедиаторов наиболее важное место занимают ферменты, разрушающие медиаторы воспаления:
 - гистаминаза, разрушающая гистамин;
 - карбоксипептидазы, вызывающие распад кининов;
 - эстеразы, ингибирующие компоненты комплемента;
 - простагландиндегидрогеназа, разрушающая простагландины.

Важную роль в доставке этих антимедиаторов в очаг воспаления играют эозинофилы. Они поглощают антигены и иммунные комплексы, а также выделяют практически весь набор антимедиаторных ферментов.

Антипротеазы плазмы крови тормозят образование кининов.

Антимедиаторной активностью обладают глюкокортикоиды:

- ⊗ стабилизируют мембраны клеток,

- ⊗ снижают выработку кининов и простагландинов,
- ⊗ ослабляют вторичную альтерацию и экссудацию,
- ⊗ но тормозят пролиферацию.

ЭКССУДАЦИЯ

(*exsudatio*; *экс-* + *лат. sudo, sudatum- потеть*) — процесс перемещения богатой белком жидкости, часто содержащей форменные элементы крови, из мелких вен и капилляров в окружающие *воспаленные* ткани и полости организма.

Это проявление быстро следует за альтерацией и выбросом медиаторов.

Последовательность событий при экссудации:

1. сосудистые реакции;
2. экстравазация жидкости;
3. маргинация лейкоцитов;
4. эмиграция лейкоцитов;
5. таксис лейкоцитов;
6. фагоцитоз флогогена

Сосудистые реакции при воспалении

1. Спазм сосудов (ишемия)

в результате высвобождения при альтерации БАВ с сосудосуживающим эффектом.

2. Артериальная гиперемия

3. Венозная гиперемия

4. Стаз

Механизмы артериальной гиперемии

I. Нейрогенный

- увеличение высвобождения парасимпатическими нервными окончаниями ацетилхолина;
- повышение чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину в условиях избытка внеклеточного содержания ионов K^+ и H^+ .

II. Гуморальный

Расширение сосудов под действием медиаторов воспаления

III. Миопаралитический

Уменьшение базального тонуса артериол

Механизмы венозной гиперемии

Возникает в расширенных венулах и посткапиллярах при замедленном токе крови.

I. Изменения реологических свойств крови и ее циркуляции:

- краевое стояние лейкоцитов;
- повышение вязкости крови вследствие ее сгущения, обусловленного экссудацией, потерей альбуминов, увеличения содержания глобулинов, изменениями коллоидного состояния белков;
- набухание и агрегация эритроцитов;
- тромбообразование (вследствие активация свертывающей системы крови), ведущее к сужению просвета венул.

II. Изменения сосудистой стенки:

- потеря сосудистого тонуса вследствие паралича нервно-мышечного аппарата сосудов;
- снижение эластичности сосудистой стенки;
- набухание эндотелия и повышение его адгезивности, в результате чего просвет сосудов суживается, создаются условия для адгезии лейкоцитов к эндотелию.

III. Тканевые изменения:

- сдавление венул и лимфатических сосудов экссудатом;
- снижение упругости соединительной ткани .

Механизмы стаза

I. Паралич нервно-мышечного аппарата сосудистой стенки

II. Нарушение кровообращения в очаге воспаления

Таким образом, при продолжающемся притоке крови в очаг воспаления отток ее, а также лимфы, нарушается. Блокада отводящих кровеносных и лимфатических сосудов позволяет очагу воспаления выполнять роль барьера, предупреждающего генерализацию процесса.

Экстравазация

Это выход за предел сосудистой стенки жидких компонентов крови: воды, белков, электролитов.

Механизмы экстравазации:

1. повышение проницаемости сосудистой стенки;
2. повышение гидростатического давления в сосуде;
3. повышение онкотического давления в очаге воспаления;
4. повышение осмотического давления в очаге воспаления.

Эмиграция лейкоцитов

Это процесс выхода лейкоцитов из просвета сосудов к очагу воспаления в тканях.

Эмиграция состоит из ряда последовательных событий:

- краевого стояния (маргинации) лейкоцитов
- адгезии (прилипания)
- проникновения лейкоцитов через стенку микрососудов (лейкодиapedез)

- направленного движения лейкоцитов в тканях к очагу воспаления (таксис)

Маргинация лейкоцитов

Это выход лейкоцитов из осевого кровяного потока и приближение к стенке микрососуда, обращенной в сторону очага воспаления (**краевое стояние лейкоцитов**).

Условия, способствующие маргинации лейкоцитов

1. Замедление тока крови, особенно в венах
2. Высокая концентрация молекул адгезии у стенки микрососуда

АДГЕЗИЯ

На мембране эндотелиоцитов посткапиллярных венул экспрессируются особые **молекулы адгезии** (селектины, интегрины и молекулы, относящиеся к так называемому семейству иммуноглобулинов). Начинается сложный процесс взаимодействия эндотелиальных клеток с циркулирующими лейкоцитами, а затем лейкоцитов с элементами межклеточного матрикса, который приводит в конечном счете к накоплению лейкоцитов крови в очаге воспаления.

Проникновения лейкоцитов через стенку микрососудов (лейкодиapedез)

Последовательность выхода различных видов лейкоцитов в очаг воспаления впервые была установлена в 1882 г. И.И. Мечниковым и носит название закона эмиграции Мечникова.

Первыми в очаг воспаления эмигрируют нейтрофилы, спустя несколько часов моноциты, и затем лимфоциты. Временная последовательность выхода разных видов лейкоцитов в очаг воспаления обусловлена стадийностью появления факторов хемотаксиса. В очаге воспаления моноциты крови превращаются в весьма активные макрофаги и, кроме выполнения других специализированных функций, участвуют в иммунном ответе организма в качестве антигенпрезентирующих клеток. В участке воспаления они поглощают антигенные вещества, доставляют их в соответствующие лимфатические узлы, где в измененном виде представляют лимфоцитам. Гранулоциты через межэндотелиальные щели и агранулоциты путем цитопемфиза – трансэндотелиального переноса проходят через сосудистую стенку и продвигаются к объекту фагоцитирования.

Таксис

Это направленное движение лейкоцитов в тканях к очагу воспаления.

Хемотаксис – ориентированное движение лейкоцитов под влиянием химических раздражителей – **хемоаттрактантов**.

В хемотаксисе лейкоцитов большую роль играют три группы хемоаттрактантов :

-продукты распада микроорганизмов в очаге воспаления

(особенно пептиды, липополисахариды)

-хемоаттрактанты плазмы крови, поступающие в очаг воспаления в результате экссудации (компоненты системы комплемента, особенно С3а, С5а; кинины)

-продукты жизнедеятельности и разрушения лейкоцитов и клеток тканей (эйкозаноиды, цитокины, лимфокины, фактор хемотаксиса нейтрофилов, фактор хемотаксиса эозинофилов, ДНК, АТФ, фибронектин, коллаген)

Для процесса эмиграции лейкоцитов, наряду с хемотаксисом, имеет значение и электротаксис – направленное движение лейкоцитов (несущих на своей поверхности отрицательный заряд) по направлению к эпицентру очага воспаления (где накапливаются поврежденные и погибшие клетки, H^+ , K^+ - формирующие положительный заряд).

ФАГОЦИТОЗ

Поглощение и переваривание клетками (фагоцитами) различных тел как живой (бактерии), так и не живой (инородные тела) природы(И.И.Мечников). Фагоцитами могут быть разнообразные клетки, но при воспалении наибольшее значение приобретают *нейтрофилы* и *макрофаги*.

Фагоцитоз обеспечивается рядом биохимических реакций. При фагоцитозе уменьшается содержание гликогена в цитоплазме фагоцита, что связано с усиленным анаэробным гликогенолизом, необходимым для выработки энергии для фагоцитоза; вещества, блокирующие гликогенолиз подавляют и фагоцитоз.

В процессе фагоцитоза различают несколько стадий:

- 1) стадию прилипания (или прикрепления) фагоцита к объекту;*
- 2) стадию поглощения объекта;*
- 3) стадию внутриклеточного разрушения поглощенного объекта.*

Фагоцитирующий объект (бактерии), окруженный инвагинированной цитомембраной (фагоцитоз – потеря цитомембраны фагоцита), образуют фагосому. При слиянии фагосомы с лизосомой возникает фаголизосома (вторичная лизосома), в которой с помощью гидролитических ферментов осуществляется внутриклеточное переваривание – *завершенный фагоцитоз*. В завершенном фагоцитозе большую роль играют антибактериальные катионные белки лизосом нейтрофилов; они убивают микробы, которые затем перевариваются.

В тех же случаях, когда микроорганизмы не перевариваются фагоцитами (чаще макрофагами) и размножаются в их цитоплазме, говорят о *незавершенном фагоцитозе*, или *эндоцитобиозе*. Это может быть связано с тем, что лизосомы макрофагов могут содержать недостаточное количество антибактериальных катионных белков или вообще лишены их. Таким образом, фагоцитоз не всегда служит защитной реакцией организма, и иногда создает предпосылки для дессиминации микробов.

б) Образование экссудата и клеточного инфильтрата.

В составе экссудата в основном содержится плазма крови с высоким содержанием белков (2-8 %), эритроцитов, минеральных веществ. Мутность такой жидкости вызвана наличием лейкоцитов и слущенных клеток окружающей ткани.

В зависимости от степени проницаемости стенки сосуда, в ткань могут проникать разные белки. При небольшом повышении проницаемости сосудистого барьера через него проникают, в основном, альбумины и глобулины, а при высокой степени проницаемости, наряду с ними, выходят и крупномолекулярные белки, в частности фибриноген.

В одних случаях в экссудате преобладают нейтрофилы, в других – лимфоциты, моноциты и гистиоциты, в третьих – эритроциты.

При скоплении в тканях клеток экссудата, а не жидкой его части, сопровождающегося его уплотнением, говорят о воспалительном клеточном инфильтрате, в котором могут преобладать как гематогенные, так и гистиогенные элементы.

Пролиферация -

(от лат. *proles* — отпрыск, потомство и *fero* — несу) — разрастание ткани организма путём размножения клеток.

Является завершающим компонентом воспаления, направленном на восстановление поврежденной ткани.

Пролиферация характеризуется размножением клеток мезенхимальной природы – фибробластов, фиброцитов, макрофагов, эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток, эндотелия, перицитов, реже – эпителиальных клеток.

При размножении клеток в очаге воспаления наблюдаются клеточные дифференцировки и трансформации: камбиальные мезенхимальные клетки дифференцируются в фибробласты; моноциты дают начало гистиоцитам и макрофагам.

Макрофаги могут быть источником образования эпителиоидных и гигантских клеток (клетки инородных тел и Пирогова-Лангханса).

На различных этапах пролиферации фибробластов образуются продукты их жизнедеятельности – коллаген и гликозаминогликаны, появляются аргирофильные и коллагеновые волокна, межклеточное вещество соединительной ткани.

В процессе пролиферации при воспалении участвует и эпителий, что особенно выражено в коже и слизистых оболочках (желудок, кишечник). При этом пролиферирующий эпителий может образовывать полипозные разрастания.

Пролиферация клеток на поле воспаления служит репарацией. При этом дифференцировка пролиферирующих эпителиальных структур возможна лишь при созревании и дифференцировке соединительной ткани.

Исход воспаления различен в зависимости от его этиологии, *распространенности*, характера течения (*интенсивность, преобладание того или иного компонента воспаления*), состояния организма и структуры органа, в котором оно развивается.

Продукты тканевого распада подвергаются ферментативному расщеплению и фагоцитарной резорбции, происходит рассасывание продуктов распада. Благодаря клеточной пролиферации очаг воспаления постепенно замещается соединительной тканью (фиброз).

Если очаг воспаления был небольшим *и относительно ограниченным*, может наступить полное восстановление предшествующей ткани, *например, при ранениях кожи, слизистых оболочек, паренхимы печени, крупозном воспалении легких. Этому способствует высокая способность этих органов и тканей к репаративной регенерации (реституция)*. При значительном дефекте ткани на месте очага образуется рубец (субституция).

АНГИОНЕОГЕНЕЗ ИЛИ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Новые сосуды образуются от существующих почкованием или ответвлением.

В развитии новых капиллярных сосудов различают 4 этапа:

1. Увеличение проницаемости эндотелия, протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов с образованием капиллярных отростков
2. Активация эндотелиоцитов, миграция эндотелиальных клеток
3. Пролиферация эндотелиальных клеток
- 4 «Созревание» эндотелиальных клеток, их организация в капиллярные трубки.

Рост новых сосудов зависит от соотношения между его стимуляторами (сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, ангиогенин, ангиопоэтины и др.) и ингибиторами (ангиостатин, эндостатин, тромбоспондин и т.д.)

Под действием ангиогенных факторов происходит активация эндотелиоцитов в основном в посткапиллярных венулах и миграция их за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов.

Процесс неоангиогенеза является необходимым для восстановления тканей в условиях повреждения. При этом происходит частичное поступление ангиогенных факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление является местной реакцией организма, состояние которого существенно влияет на развитие очага воспаления. Характер, интенсивность и длительность воспаления зависит от состояния нервной системы.

Прекращение нервного контроля над компонентами воспаления, достигнутое глубоким наркозом, деафферентацией и денервацией, как и длительное, значительное раздражение нервных центров (корковых, подкорковых, особенно гипоталамических, стволовых и спинномозговых), и периферических нервных волокон (особенно симпатических), с одной стороны, усиливают явления повреждения, с другой стороны- ослабляют явления защиты и компенсации, затягивают процессы заживления.

РОЛЬ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Большое значение для характера и выраженности воспаления имеют изменения состояния эндокринной системы.

По отношению к воспалению гормоны условно делят на две группы: противовоспалительные (кортикотропин- АКТГ, глюкокортикоиды, половые) и провоспалительные (соматотропин – СТГ, минералокортикоиды, тиреоидные, паратгормон).

Повышение синтеза АКТГ аденогипофизом и глюкокортикоидов надпочечниками, как и возрастание их биологической активности, оказывают выраженный противовоспалительный эффект вследствие уменьшения вторичной альтерации, снижения проницаемости стенок сосудов, экссудацией и отечности тканей, торможения эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Однако в больших дозах глюкокортикоиды тормозят пролиферацию.

Половые гормоны (эстроген и тестостерон) повышают резистентность организма к действию воспалительных агентов и замедляют развитие воспаления. Это связывают с тем, что под влиянием этих гормонов происходит снижение проницаемости, активируется гипофизарно-надпочечниковая система.

Усиление образования СТГ аденогипофизом и минералокортикоидов корой надпочечников и повышение их биологической активности оказывают провоспалительное действие за счет повышения проницаемости сосудов и активности гиалуронидазы, увеличения отечности поврежденных структур, активации миграции лейкоцитов, возрастания количества гнойных телц.

Вместе с тем, минералокортикоиды активируют анаболические процессы: усиливают пролиферацию фибробластов, образование основного вещества и коллагеновых волокон, что ускоряет восстановление поврежденных структур.

При повышении образования тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофизом или тиреоидных гормонов щитовидной железой (гипертиреоз, Базедова болезнь) воспаление усиливается, однако активируется процесс пролиферации (развитие грануляционной ткани).

При микседеме и другой патологии, сопровождающейся угнетением синтеза и действия тиреоидных гормонов, воспаление ослабляется.

Увеличение синтеза и активности паратгормона сопровождается усилением альтерации и экссудации и торможением пролиферации.

Инсулярная недостаточность усиливает процессы альтерации, некроза. Повышение функции инсулярного аппарата, как и введение инсулина, облегчают развитие и улучшают исход воспаления.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным. Если острое воспаление приобретает затяжной характер, то его обозначают как вторично-хроническое. Если же воспаление изначально имеет вялое и длительное течение его называют первично – хроническим.

Возникновение и развитие первично-хронического воспаления связано с :

- с длительным нахождением в организме микробов и / или грибов с развитием аллергии замедленного типа
- продолжительным действием чужеродных эндо- или экзогенных повреждающих факторов (компоненты пыли, инородные тела в тканях)
- хроническим увеличением в крови катехоламинов и/или глюкокортикоидов (хронический стресс)
- факторами аутоиммунной агрессии
- фагоцитарной недостаточностью

Для хронического воспаления характерно:

- формирование гранулемы
- значительная инфильтрация очага воспаления преимущественно моноцитами и лимфоцитами
- образование фиброзной капсулы
- частое развитие некроза в центре очага воспаления
- изменение структуры органов вследствие неполной репаративной регенерации, фиброза и некроза.

В отличие от острого воспаления при первично-хроническом воспалении:

- ведущей клеткой является активный макрофаг
- первоочередную роль играют тканевые макрофаги
- наблюдается меньшая выраженность альтерации и экссудации

Длительность процесса составляет много лет, так как макрофаги имеют продолжительный жизненный цикл, а в гранулему постоянно поступают с кровью все новые и новые моноциты из костного мозга.

СИНДРОМ ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Местные признаки острого воспаления: rubor (покраснение зоны воспаления), tumor (припухлость), calor (повышение температуры в очаге воспаления), dolor (боль), functio laesa (нарушение функции).

Покраснение(rubor)- механизмы:

- артериальная гиперемия;

- увеличение числа функционирующих капилляров;
- повышение содержания оксигемоглобина в венозной крови («артериализация» венозной крови);

Припухлость области воспаления(tumor):

- увеличение кровенаполнения в результате артериальной и венозной гиперемии;
- отёк в результате экссудации;
- избыток пролиферации;

Местное повышение температуры(calor):

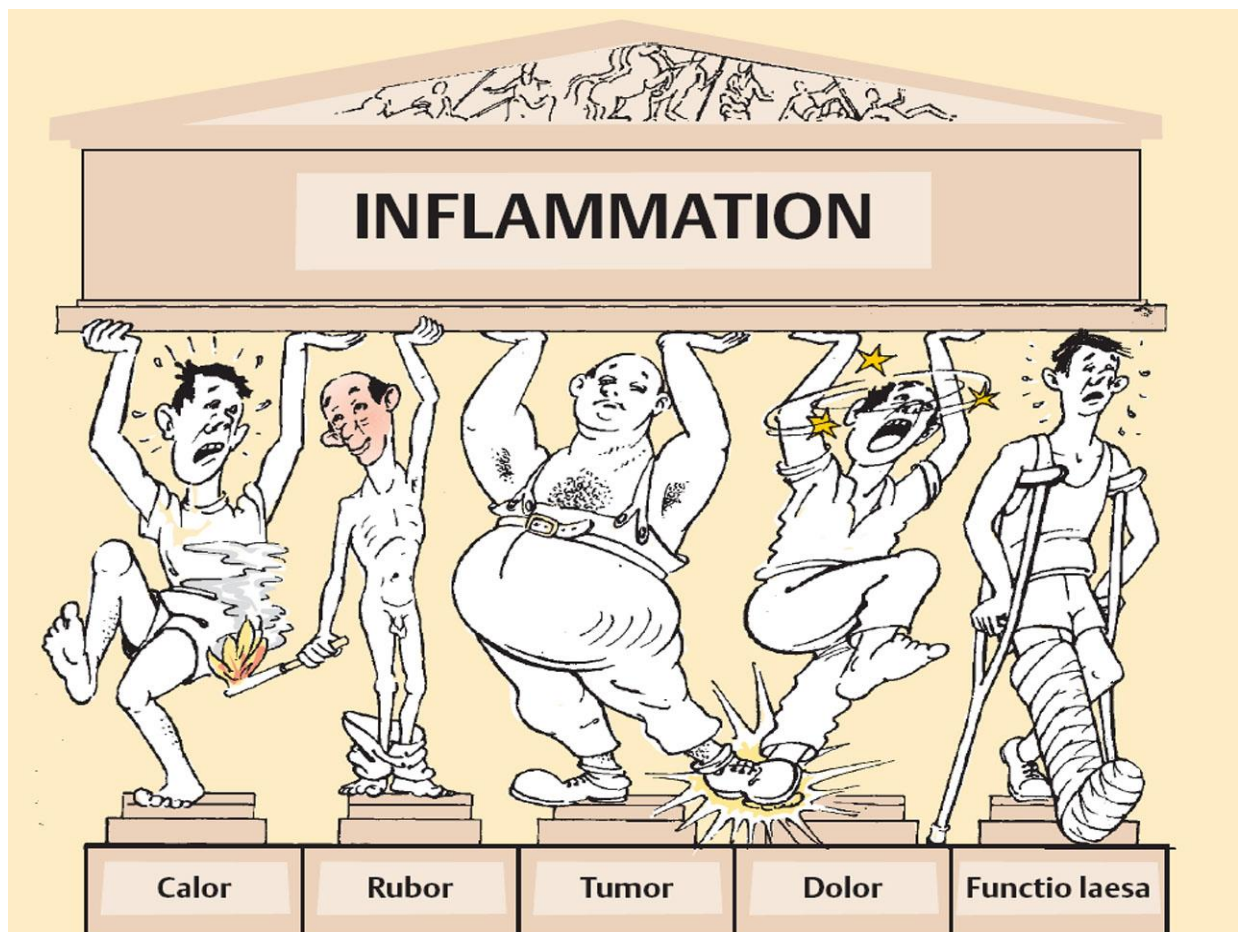
- приток более тёплой крови при артериальной гиперемии;
- высвобождение тепловой энергии в зоне воспаления в связи с усилением обмена веществ;
- разобщение окисления и фосфорилирования;

Боль(dolor):

- действие медиаторов воспаления (кининов, гистамина);
- воздействие высокой концентрации ионов водорода, лактата, пирувата и др.;
- деформация ткани при скоплении в ней экссудата;

Нарушение функции (functio laesa):

- повреждающее действие флогогенного фактора;
- развитие альтерации, развитие сосудистых изменений, воспалительного отёка.



Патогенный фактор может вызывать локальное повреждение органа/ткани или оказывать генерализованное повреждающее воздействие на организм.

При первом варианте возникает воспаление – «местно текущий» (И.И. Мечников) процесс, который может быть адекватным, классическим: патогенный фактор блокируется инактивируется, выводится из организма, дефект восстанавливается, что исключает возможность генерализации процесса.

Патологи традиционно подчёркивают барьерную роль воспаления, имея в виду, что ряд факторов: замедление венозного оттока, стаз, лейкоцитарный вал, фибринообразование, экссудат, формирование пиогенной мембраны абсцесса, образование капсул вокруг очагов хронического гнойного воспаления, ограничивают распространение возбудителей за пределы воспалительных очагов, предупреждая генерализацию инфекций и сепсис. Но барьерные факторы действуют и в очагах асептического воспаления, где нет никаких микробов. Чего же опасается организм, изолируя очаги асептического воспаления? Организм избегает системного действия медиаторов воспаления. БАВ, которые генерируются в очаге воспаления и необходимы для конечного репаративного результата.

Но, действуя за пределами очага воспаления, они могут вызвать опасные и вредоносные для органов и систем последствия. Фактически, распространяясь из воспалительного очага, медиаторы вводят здоровые клетки и ткани в программное поле воспаления. Но ведь «воспаления всего организма» не существует. Воспаление- местный процесс, и никто не пользуется понятием «организмизит». Тем не менее при нарушении барьерности воспаления в организме возникают явления, носящие характер плюриорганной недостаточности.

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

При втором варианте – неадекватном воспалении, т.е. с тяжелым повреждением тканей, недостаточной ограниченной барьерной функцией воспаления, чрезмерным образованием и массовым выходом медиаторов этого процесса в кровоток, происходит генерализация процесса.

Основу типовой системной реакции организма на повреждающие воздействия составляют два компонента:

- 1) классическая нейрогуморальная стресс-реакция Г.Селье, обусловленная активацией системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники(ГГНС), симпатической нервной системы и
- 2) системный гуморальный ответ

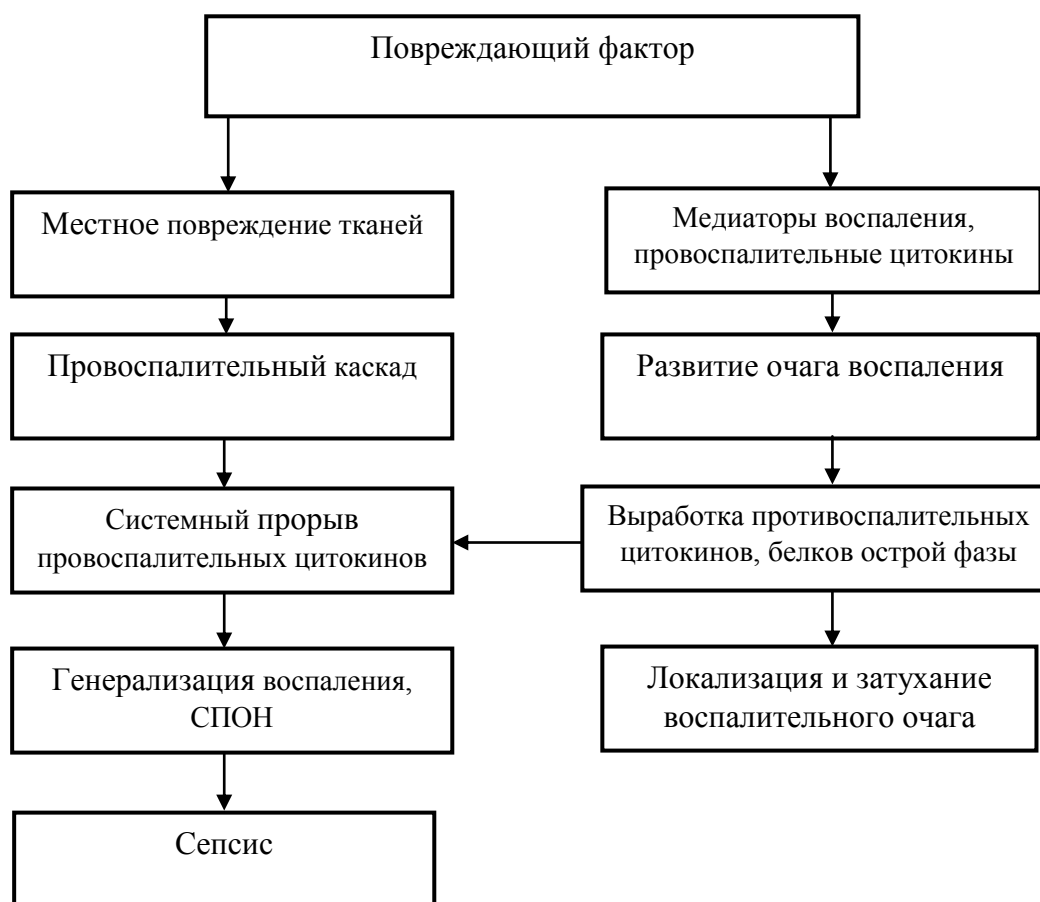
Наводнение крови различными биологически активными веществами – медиаторами повреждения происходит не только в условиях развития неадекватного воспаления, но и сопровождает любое более или менее выраженное генерализованное повреждение организма, что лежит в основе синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Медиаторами гуморального компонента системного ответа в условиях развития СПОН (их общее количество исчисляется сотнями) являются: цитокины, компоненты системы комплемента, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, гистамин, токсические метаболиты кислорода, компоненты калликреин- кининовой системы.

Наибольшее внимание в аспекте патогенеза СПОН уделяется цитокинам. Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки и пептиды (в основном гликопротеиды), которые продуцируются различными типами клеток, в основном моноцитами, тканевыми макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами (преимущественно нейтрофилами).

Выделяют несколько семейств цитокинов: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, ростовые факторы, хемокины, колониево-стимулирующие факторы.

Схема механизмов генерализованного воспаления



СПОН, как типовая системная неспецифическая форма патологии, закономерно развивающаяся при различных тяжелых состояниях организма, складывается на основе синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) в результате действия провоспалительных медиаторов и компенсаторного системного противовоспалительного синдрома (CARS)- результат действия противовоспалительных медиаторов.

Патогенетическую основу СПОН составляет взаимодействие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Ключевыми провоспалительными цитокинами являются: интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-а).

Противовоспалительный потенциал представлен в основном цитокинами: ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13. ФНО-б.

Локальные расстройства кровоснабжения и обменных процессов в зоне воспаления, как правило, сочетаются с комплексом метаболических и структурно- функциональных расстройств на уровне целостного организма. Так, эмигрировавшие и возбужденные в зоне воспаления нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги обладают способностью продуцировать эндогенные пирогены (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-а); интерфероны, катионные белки, макрофагальный воспалительный белок. Эндогенные пирогены индуцируют развитие лихорадочной реакции.

Межклеточные взаимодействия между мононуклеарными фагоцитами и иммунокомпетентными клетками осуществляются в зоне воспаления через высвобождение цитокинов, которые оказывают воздействие на формирование системной реакции острой фазы (цитокинового ответа). Реакцию острой фазы вызывают ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, интерфероны. Влияние ИЛ-1 на ЦНС повышает уровень секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ), что приводит к увеличению содержания глюкозы в плазме крови, свободных жирных кислот, аминокислот, энергопластических субстратов, доступных для утилизации в ходе защитных реакций организма. Адренокортикотропный гормон тормозит высвобождение ИЛ-1 клетками организма, что способствует самоочищению воспалительной реакции и реакции острой фазы при воспалении. Под влиянием гиперкортизолемии снижается активность фосфолипазы А2 и синтез простагландинов, что приводит к ослаблению образования повреждающих факторов в зоне воспаления. Одним из проявлений реакции острой фазы является синтез в печени белков острой фазы и повышение их концентрации в крови. К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин, плазминоген, трансферрин и другие. Рост концентрации белков острой фазы служит маркером острого воспаления. Цель цитокинового ответа-ослабление развития тканевого повреждения, изоляция и разрушение повреждающего агента, а также активация репаративных процессов.

Белки острой фазы обладают следующими свойствами:

1. Антиоксидантными (С-реактивный белок, церулоплазмин, амилоид, транс-кобаламин, а2-макроглобулин);
2. Антимикробными (С-реактивный белок, гаптоглобулин, лактоферрин, трансферрин, факторы комплемента);
3. Регулирующими гемостаз и антигемостаз (факторы коагуляции и анти-коагуляции);

Наиболее характерными проявлениями цитокинового ответа (реакции острой фазы) являются:

- развитие лихорадки;
- активация гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы (ГГНС);
- развитие нейтрофилии;
- активация нейтрофилов и макрофагов;
- активация клеток иммунной системы;
- усиление пролиферации и дифференцирования фибробластов и, как следствие, активация заживления ран;

- развитие вялости, сонливости, снижение трудоспособности;
- снижение массы тела.

Образование в зоне альтерации бактериальных экзо- и эндотоксинов, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, продуктов распада собственных тканей, БАВ – при слабо выраженной защитной реакции макроорганизма, недостаточности барьеров, отделяющих очаг воспаления от здоровых тканей, может привести к поступлению их в системный кровоток и способствовать развитию интоксикации и системной воспалительной реакции.

Основными признаками синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), помимо гормонального дисбаланса, являются: – увеличение содержания в крови белков острой фазы; – лейкоцитоз более 12 000 в 1 мкл, в тяжелых случаях лейкопения – менее 4 000 в 1 мкл; – частота сердечных сокращений более 90 уд/мин; – температура тела более 38 или менее 36 °С; – частота дыхания свыше 20 раз в минуту. Патогенез ССВР во многом складывается из расстройств биологического окисления и определяется биоэнергетической недостаточностью клетки, как следствием тканевой гипоксии, развившейся под действием эндотоксемии.



Полиорганная недостаточность, проявляющаяся при ССВР, включает в себя ряд типовых синдромов:

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДС).

Легкие, в условиях генерализации воспалительной реакции, представляют собой основной орган-мишень, на который воздействуют многочисленные провоспалительные медиаторы, постоянно активирующиеся из множественных очагов бактериемии (первичный деструктивно-воспалительный очаг в брюшной полости, паралитически измененный кишечник, перитонеальный выпот). В развитии острого легочного повреждения выделяют следующие стадии или этапы: – задержка легочным эндотелием, интерстицием и альвеолами провоспалительных медиаторов, экзо- и эндотоксинов; – биотрансформация задержанных метаболитов с образованием вторичных или местных медиаторов воспаления; – появление некардиогенного интерстициального отека с накоплением воды и белкового транссудата; снижение образования сурфактанта, гипоксия легочной ткани, дефицит макроэргических соединений на фоне гиперметаболизма; – развитие вторичного поражения легких на фоне полиорганной недостаточности. Несмотря на использование современных диагностических критериев и интенсивной терапии, летальность при респираторном дистресс-синдроме взрослых достигает 60 – 70 % и выше.

Синдром острой токсической печеночной недостаточности.

Несмотря на относительную устойчивость гепатоцитов к циркуляторно-метаболическим и токсическим воздействиям, в начальной фазе ССВР при массовом генерализованном выбросе провоспалительных медиаторов развивается гепатопривный синдром или печеночная недостаточность. Данный синдром характеризуется угнетением белковообразовательной и углеводно-регулирующей функций печени. Снижение печеночного кровотока сопровождается нарастанием внутripеченочного холестаза, гипербилирубинемией, гиперферментемией и способствует возникновению очагов гепатонекрозов с прогрессированием желтухи, токсемии, нарушением азотистого баланса и антиинфекционной защиты.

Синдром острой почечной недостаточности.

Гиперактивация воспалительных медиаторов сопровождается системной гиповолемией и локальной вазоконстрикцией почечных сосудов. Данные нарушения приводят к повреждению канальцевого эпителия, спазму и агрегации в микроциркуляторном русле, явлениям юктагломерулярного шунтирования крови. Вовлечение в патологический процесс почечного интерстиция сопровождается существенными изменениями в организме, такими как: – накопление азотистых метаболитов и полипептидов; – активация катаболических процессов; – расстройства водно-электролитного баланса; – гидратация и гидремия; – гиперосмолярность крови; – гиперкалиемия, реже – гипонатриемия и гипокальциемия; – дыхательный ацидоз с накоплением сульфатов, фосфатов и органических кислот.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

В основе синдрома лежит миграция и диссеминация микрофлоры, экзо- и эндотоксинов, токсических метаболитов. Патогенез синдрома включает последовательно – гиперкоагуляцию и внутрисосудистую агрегацию с блокадой микроциркуляторного русла; – коагулопатию потребления; – активацию фибринолиза; – остаточные проявления блокады сосудов в виде дистрофических и некротических изменений тканей.

Синдром церебральной недостаточности.

Попадание в системный кровоток микробных токсинов и активированных клеточных медиаторов вызывает: – функциональную, а затем структурную перестройку клеток ЦНС и нейрональных путей их взаимодействия; – изменение содержания нейротрансмиттеров в коре головного мозга и подкорковых структурах; – повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера с последующей гипоксией и отеком головного мозга; – изменение аминокислотного состава в крови, головном мозге и ликворе; – сосудистую и гемическую гипоксию; – снижение церебральной утилизации глюкозы; – угнетение процессов окислительного фосфорилирования.

Синдром гиперметаболизма.

В результате гиперпродукции про-, а затем противовоспалительных медиаторов происходит катаболический взрыв с метаболическим ответом организма. Это сопровождается увеличением скорости обмена веществ (в 1,5 – 2 раза и более), отрицательным азотистым балансом и тканевой гипоксией. Летальность при данном синдроме может достигать 40 % и более. В результате гиперметаболического потребления энергии и активации катаболических процессов, таких как протеолиз, окисление протеинов, активация синтеза белков острой фазы воспаления в сочетании с выраженным угнетением функции печени, наступает быстрое глубокое истощение и кахексия. Кахексия определяет снижение репаративных процессов и усугубляет развитие вторичного иммунодефицита. Сформировавшаяся энергетическая недостаточность приводит к нарушению функционирования мембранных клеточных насосов с последующей заменой внутриклеточного иона калия на избыток ионов натрия и воды и внутриклеточной гипергидратацией. Нарушения углеводного обмена приводят к активации процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, в результате чего развивается толерантность к глюкозе и возникает относительная инсулярная недостаточность и гипергликемия. Нарушения липидного обмена включают механизмы усиления липолиза и торможения липогенеза. По мере прогрессирования процесса трансформации жирных кислот резко снижается их энергопотребление, а также синтез

фосфолипидов, необходимых для построения мембран фагоцитов и других иммунцитов. Результатом гиперметаболизма является потеря структуры и несостоятельность «приема» энергии клеткой. Данное состояние трактуется как синдром гиперметаболической гипоксии и является разновидностью тканевой гипоксии.

Синдром вторичного индуцированного иммунодефицита.

Синонимами этого синдрома являются: синдром вторичной иммунной недостаточности, синдром иммунологического дистресса, иммунопаралич. Данный синдром носит, как правило, комбинированный характер и обусловлен, помимо отмеченных факторов, следующими: – пирогенными веществами; – излишней травматичностью или недостаточной радикальностью оперативного вмешательства; – применением массивной (ударной) антибиотикотерапии, больших доз глюкокортикоидов, инвазивных препаратов при симптоматической терапии; – использованием инвазивных лечебно-диагностических методов в раннем послеоперационном периоде.

СЕПСИС-

синдром системной воспалительной реакции на инвазию различных инфекционных агентов.

Принципиальная новизна современной концепции сепсиса заключается в том, что его патогенез и развитие септических органо-системных повреждений обусловлены в основном чрезмерной экспрессией и генерализованным распространением из первичного очага инфекции медиаторов(прежде всего цитокинов) системной воспалительной реакции. В соответствии с этим представлением выраженная септицемия/эндотоксинемия-по преимуществу лишь начальный этиологический фактор сепсиса. Изолированное введение в организм хотя бы одного из цитокинов-(IL-1 или ФНО-а-) без участия каких-либо микроорганизмов даёт полную клиническую картину, характерную для сепсиса.

Воспаление –реакция на повреждение

Повреждение(полом), по смыслу павловского положения не относящийся к собственно воспалительной р е а к ц и и , по- прежнему, ошибочно рассматривается в качестве её составной части, первого компонента (альтерации).По той же причине пока не изжито и довольно широко распространено представление о «воспалительной природе» некоторых болезней .Этого, в принципе, не может быть потому, что природа, т. е. сущность того или иного патологического процесса обуславливается действием травматического фактора, микроорганизмами , вирусами и

другими патогенными факторами, но не воспалением, с помощью которого организм реагирует на эти вредные воздействия. Эта точка зрения, возникшая ещё в доэтиологический период развития медицины, когда практически ничего не было известно о причинах болезней человека, и явилась источником таких названий как «гастрит», «гепатит», «нефрит», «холецистит» и т. п., что, конечно, неправильно по существу. В настоящее время известно, что этиологическими факторами этих процессов являются патогенные факторы внешней и внутренней среды, которые на фоне различного состояния организма приводят к дистрофическим и некротическим изменениям тканей (вирусный гепатит), нарушениям нормального хода физиологической регенерации слизистой оболочки и её структурной перестройкой (хронический гастрит), формированию так называемых гетерологических иммунных комплексов (гломерулонефрит), острым нарушениям кровообращения с последующим некрозом паренхимы (панкреатит) и др. В качестве реакции на эти первичные изменения тканей, направленной на их ликвидацию и развивается воспаление. Если бы воспаление было причиной возникновения гепатита, гастрита, холецистита, панкреатита и другой патологии, то и лечение этих болезней должно было бы быть для них стандартным, т.е. противовоспалительным, чего нет на самом деле, и поэтому борются с ними по-разному, в зависимости от особенностей этиологии и нозогенеза каждой из болезней. Именно поэтому «противовоспалительная терапия» исторически не выдержала конкуренции с этиотропной и патогенетической. Непоследовательность и противоречивость точки зрения о «воспалительной природе» некоторых болезней и целесообразности «противовоспалительного лечения» состоит ещё и в том, что с одной стороны это призывает бороться с воспалением, а с другой, когда его нет или оно слабо выражено, говорят об ареактивности, неблагоприятном варианте течения болезни и плохом прогнозе. Поэтому тактика врача по отношению к воспалению должна заключаться в ослаблении последствий повреждения и усиления саногенетических защитно-компенсаторных реакций.