

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Термин **«воспаление»**
происходит от латинского слова
inflammatio, от греческого слова
phlogosis, что условно означает
«воспламенение», **«жар»**.

ВОСПАЛЕНИЕ – это стереотипный, эволюционно сложившийся ответ организма как целого, развивающийся в виде типового патологического процесса **на любое повреждение** и проявляющийся в виде поэтапных изменений *микроциркуляции, крови, стромы органов или тканей*, направленных на **локализацию, разведение и уничтожение агента**, вызвавшего воспаление и **на восстановление поврежденных тканей**

INFLAMMATION



Calor	Rubor	Tumor	Dolor	Functio laesa
Local hypothermia, fever	Hyperemia (redness)	Tissue swelling (inflammatory tumor)	Burning pain	Functional impairment

Воспаление **не местный**,
а «**местнотекущий**»
процесс, формируемый
всем организмом
(И.И. Мечников)

Аутохтонность

СТАДИИ ВОСПАЛЕНИЯ

- Альтерация (повреждение)
- Экссудация с расстройством микроциркуляции
- Пролиферация элементов соединительной ткани



флогогенный агент

экссудация

альтерация

пролиферация

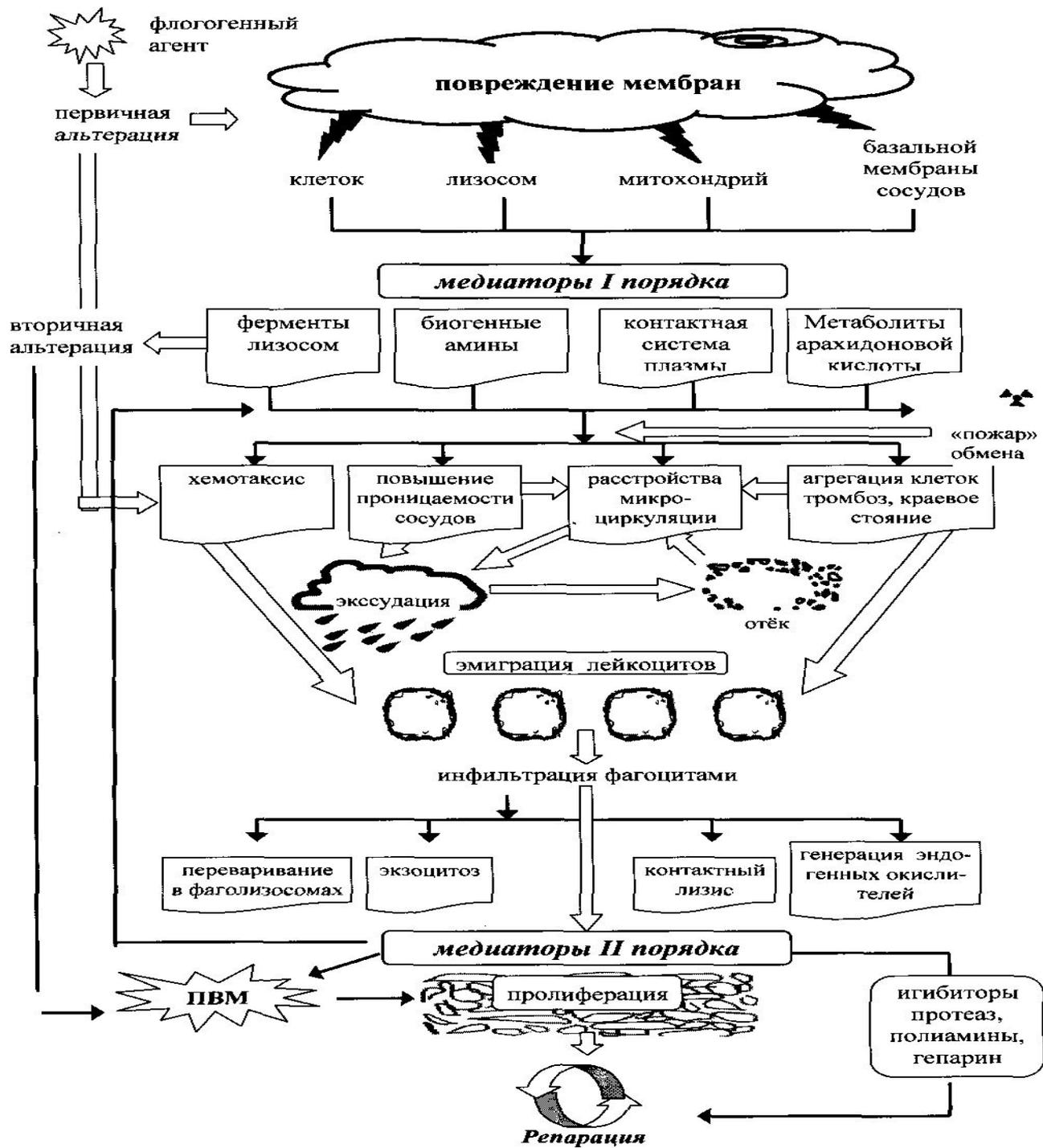
СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛЕНИЯ

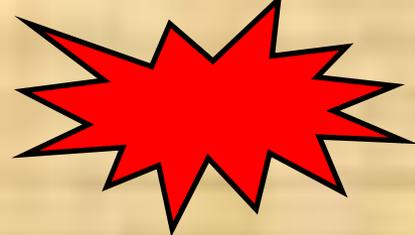
- I. Стадия – Альтерации (повреждение)
 - а) первичная;
 - б) вторичная.
- II. Стадия – Экссудации (с расстройством микроциркуляции и эмиграции лейкоцитов)
 - а) сосудистые реакции;
 - б) собственно экссудация;

- в) маргинация (margo - край) (краевое стояние) и эмиграция лейкоцитов;
- г) внесосудистые процессы: 1 – хемотаксис лейкоцитов; 2 – фагоцитоз.

III. Стадия – пролиферации

- а) действие ПВМ;
- б) активация фибробластов;
- в) фиброплазия, ангиогенез;
- г) репарация.





флогогенный агент



повреждение мембран



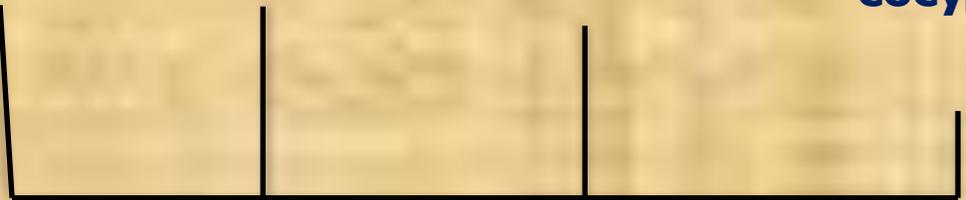
клеток

лизосом

митохондрий

базальной мембраны сосудов

первичная альтерация



медиаторы I порядка

ферменты лизосом

биогенные амины

контактная система плазмы

метаболиты арахидиновой кислоты



ПОВ

вторичная альтерация



ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ АГЕНТЫ ВТОРИЧНОЙ АЛЬТЕРАЦИИ.

Гуморальные агенты:

- активные формы кислорода;
- оксид азота – выделяется макрофагами и эндотелиальными клетками (мощный неселективный цитотоксический эффект);
- конечный продукт активации системы комплемента (C5-C9 – мембранно-пробойный эффект);
- гидролитические ферменты лизосом;
- фактор некроза опухоли (ФНО α и β);

- катионные антибиотические белки – действуют до развития ацидоза (ранняя стадия бактерицидного и цитостатического эффекта). К ним относятся дефинзины, а также азуроцидин и катепсин G. Присутствуют, в основном, в нейтрофилах;
- эозинофильные цитотоксические белки (катионный белок эозинофилов и главный основной белок эозинофилов);
- лактоферрин – связывает железо в нейтральных и кислых средах

Клеточные агенты (особенно важны при гиперэргических реакциях замедленного типа):

- нейтрофильный и макрофагальный фагоцитоз;
- клеточно-опосредованная цитотоксичность (антителозависимая и антителонезависимая)

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

- Увеличение интенсивности обменных процессов (2-3 часа – «пожар» обмена)
- Нарушение обмена веществ с формированием:
 - а) ацидоза;
 - б) гипериионии;
 - в) гиперосмии;
 - г) гиперонкии.

- Динамика развития воспаления связана с образованием и высвобождением его медиаторов.
- Медиаторы воспаления – это химические вещества, регулирующие функции клеток в воспалительном процессе.
- Медиаторы воспаления – «моторы» воспаления. Основной продуцент медиаторов – система мононуклеарных фагоцитов (макрофаг). Он синтезирует более 50 БАВ (циркулирующий гепатоцит).

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ОБЕСПЕЧИВАЮТ:

1. Боль
2. Действие на сосуды:
 - а) изменения тонуса сосудов,
 - б) изменение проницаемости сосудов
3. Микротромбоз; фибринолиз
4. Хемотаксис лейкоцитов
5. Активацию фагоцитов
6. Стимуляцию пролиферации
7. Активацию секреторной функции фагоцитов
8. Регуляцию иммунной системы
9. Инактивацию клеток (медиаторов) и разрешение воспаления
10. Перестройку нейрогуморальной регуляции и обмена веществ

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ

*накопленные
(имеющиеся,
преформированные)*

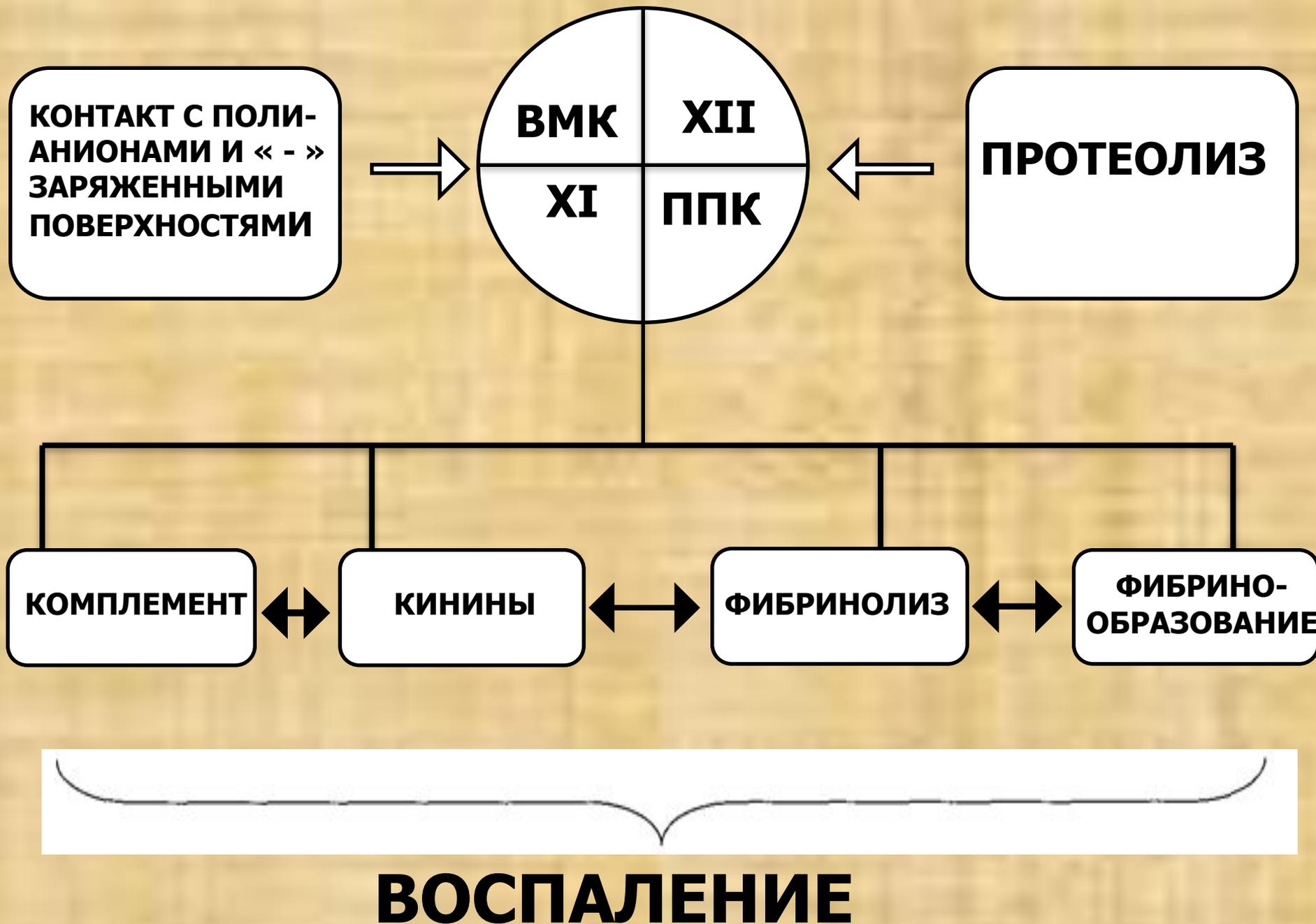
- гистамин
- серотонин
- лизосомальные ферменты

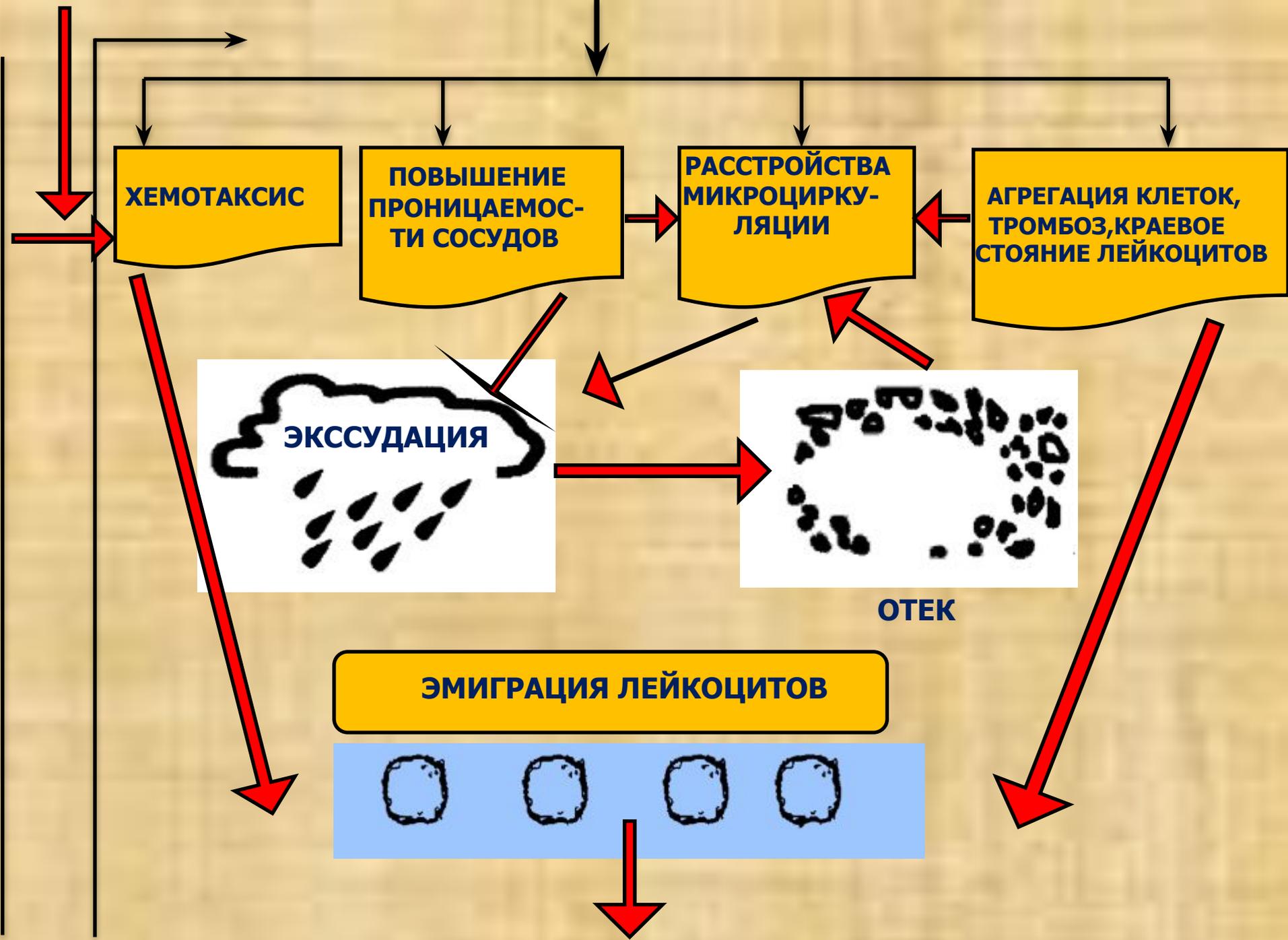
*ВНОВЬ
синтезируемые*

- простагландины
- лейкотриены
- фактор активации тромбоцитов
- цитокины
- активные радикалы кислорода
- оксид азота

ПЛАЗМЕННЫЕ

- система комплемента
- калликреин-кининовая система
- свертывающая система
- фибринолитическая система



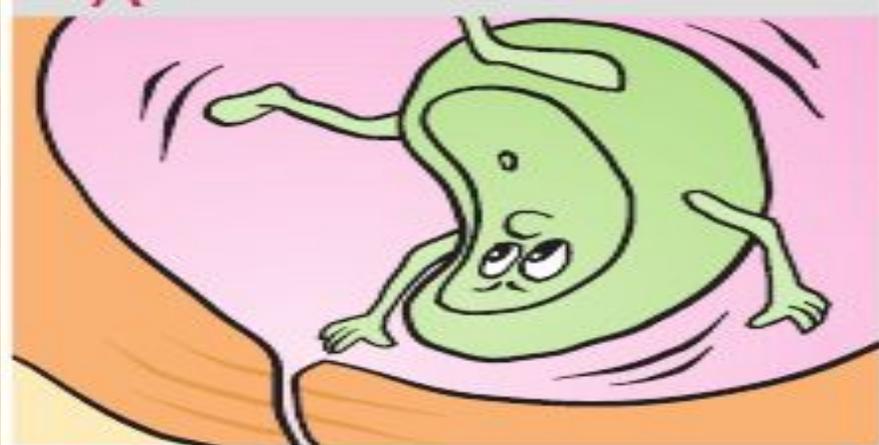


СТАДИИ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

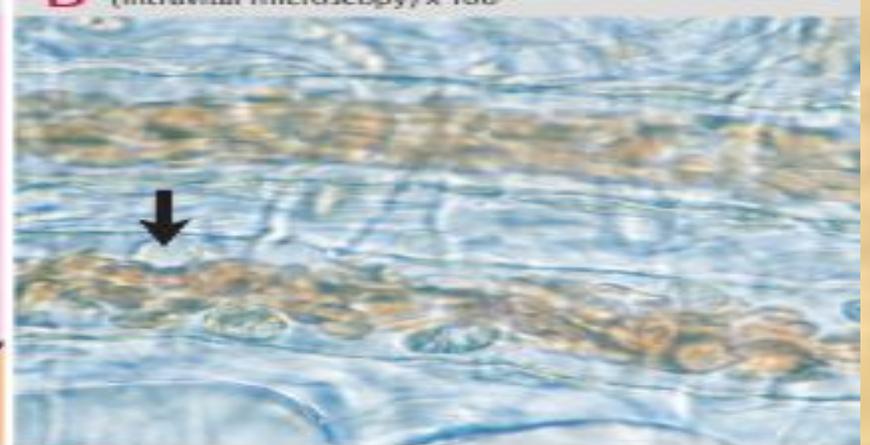
Стадии	Основные механизмы развития	Эффекты
I. Кратковременный спазм артериол	Нейрогенный механизм (вазоконстрикция – катехоламины↑)	
II. Артериальная гиперемия	<ul style="list-style-type: none">• Нейрогенный механизм (активация вазодилататоров)• Гуморальный механизм (медиаторы воспаления - вазодилататоры↑)• Физико-химический механизм (ацидоз, K^+↑ и др.)	↑↑↑ Доставка к тканям O_2 , энергетических и пластических субстратов, фагоцитов, БАВ (обеспечение эффективности процессов обезвреживания флогогенных факторов и продуктов поврежденных клеток)

СТАДИИ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

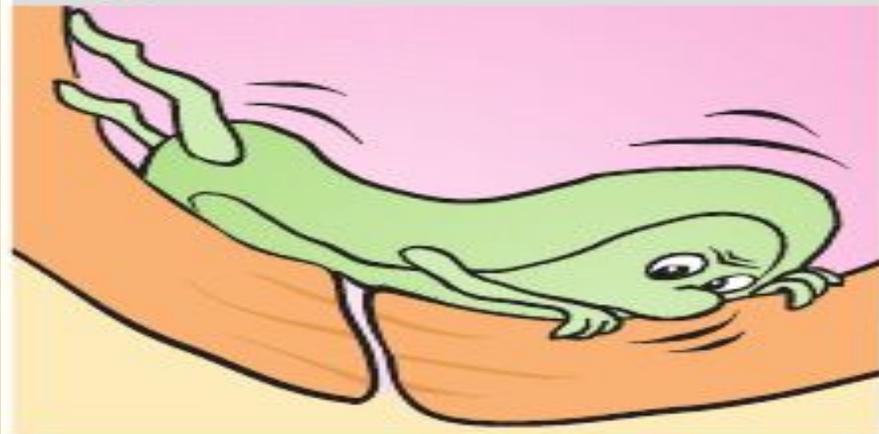
Стадии	Основные механизмы развития	Эффекты
III. Диффузная «капиллярная» гиперемия (смешанная гиперемия, воспалительная дилатация капилляров)	Дестабилизация лизосом → высвобождение гидролаз → разрушение адвентиции сосудов микроциркуляции	Выше названные эффекты (II)
IV. Венозная гиперемия	↓↓↓ Отток крови из очага воспаления: •паралич сосудов •внутрисосудистые препятствия кровотоку (адгезия лейкоцитов, вязкость крови ↑, сладж) ● сдавление сосудов экссудатом	↓↓↓ Отток крови из очага воспаления → его локализация – «защитный вал»
V. Престаз, стаз	Следствие длительно действующего выше перечисленных (IV) механизмов	Зона некроза (центр очага воспаления) капиллярно- трофическая недостаточность → гипоксия → некроз



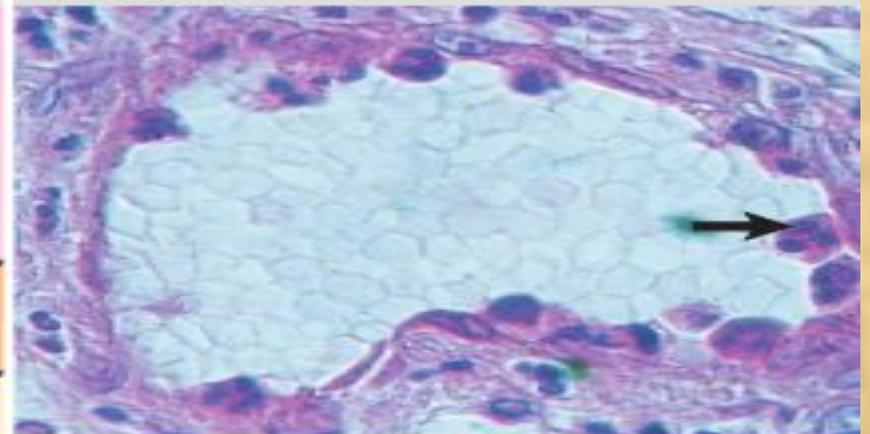
C Leukocyte adhesion



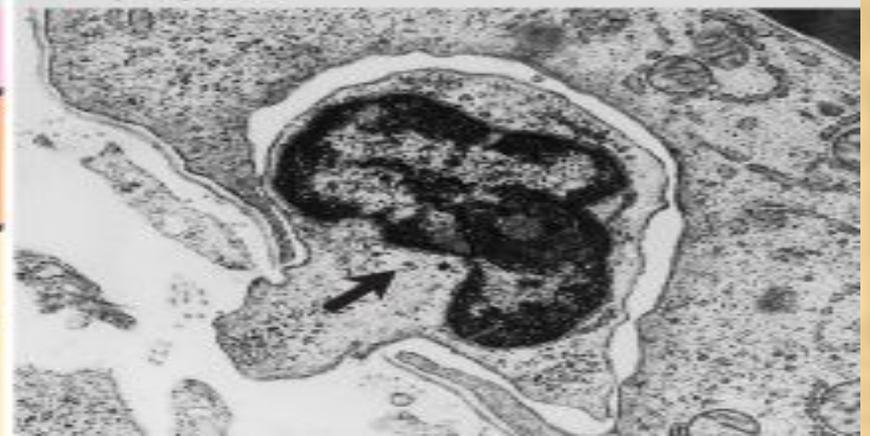
D Leukocyte adhesion
(HE) x 100



E Leukocyte transmigration



F Leukocyte transmigration
(TEM) x 5000



ИНФИЛЬТРАЦИЯ ФАГОЦИТАМИ

ПЕРЕВАРИВАНИЕ
В ФАГОСОМАХ

ЭКЗОЦИТОЗ

КОНТАКТНЫЙ
ЛИЗИС

ГЕНЕРАЦИЯ
ЭНДОГЕННЫХ
ОКИСЛИТЕЛЕЙ

МЕДИАТОРЫ II ПОРЯДКА

ПВ
М

ПРОЛИФЕРАЦИЯ

ИНГИБИТОРЫ
ПРОТЕАЗ,
ПОЛИАМИНЫ,
ГЕПАРИН

РЕПАРАЦИЯ



В процессе развития человечества были предложены следующие различные теории происхождения, сущности и значения воспаления

- *Защитная теория Гиппократов (IV век до н.э.):* воспаление обеспечивает уменьшение распространения вредного агента по организму
- *Теория Джона Гунтера (XVIII век)* рассматривала воспаление как обязательную реакцию организма на повреждение, при помощи которой поврежденная часть тела восстанавливает свои функции.
- *Нутритивная теория Рудольфа Вирхова (1858):* при воспалении отмечают избыточное питание поврежденных тканей, не только клеток, но и межклеточных структур, приводящее к их гипертрофии и пролиферации.

- *Сосудистые теории* Генле (1846), Брокса (1849) и более известная теория Юлиуса Конгейма (1867) демонстративно показали динамически развивающиеся при воспалении расстройства местного кровообращения, реакций сосудов, экссудации и эмиграции лейкоцитов.
- *Биологическая (эволюционная, фагоцитарная) теория ИМ. Мечникова* (1892), свидетельствующая о том, что в ответ на то или иное повреждение тканей у организмов, находящихся на различных уровнях эволюционного развития обязательно, хотя и в разной степени, формируется реакция как кровяных, так и тканевых 'микро- и макрофагов.

- *Нервно-трофическая теория Самуэля (1873) и более известная нервно-сосудистая (вазомоторная) теория Г. Риккера (1924), согласно которой первичным в развитии воспаления считается нарушение функций сосудисто-двигательных нервов.*
- *Физико-химическая (молекулярная) теория Г. Шаде (1923), согласно которой в очаге воспаления всегда развиваются ацидоз, осмотическая гипертензия, повышение онкотического давления и т.д.*
- *Биохимическая (медиаторная) теория В. Менкина (1948), установившая наличие и разную роль в развитии воспаления флогогенных ФАВ (лейкотаксина, экссудина, фактора лейкоцитоза, пирексина и др.).*
- *Иммунологическая теория XX века, рассматривающая воспаление как обязательную реакцию иммунной системы.*
- *Динамическая теория А. Поликара (первая половина XX века), вскрывшая динамику первичных, вторичных, васкулярных, плазматических, клеточных, нагноительных и восстановительных изменений в воспалительном очаге.*

Воспаление — сложный типовой патологический процесс, который:

- выработан в процессе эволюции (фило- и онтогенеза);
- генетически запрограммирован;
- имеет преимущественно защитно-адаптивное значение;
- возникает в ответ на действие различных повреждающих (флогогенных) факторов;
- включает комплекс преимущественно местных (а также общих) структурных, метаболических и функциональных, специфических и неспецифических, приспособительных и разрушители изменений;

- характеризуется динамическими изменениями альтерации, обмена веществ, микроциркуляции с экссудацией, эмиграцией и фагоцитозом лейкоцитов и пролиферации;
- направлен на локализацию, уничтожение и удаление из организма флогогенного фактора, а также ликвидацию неблагоприятных последствий его действия и восстановление поврежденных тканей.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

- Если при альтерации плазма крови контактирует с любой полианионной поверхностью (имеющей « – » заряд – коллаген, базальная мембрана, кожа, белый тромб, инородное тело и др.) или даже полианионными молекулами находящимися в тканях или попавшими в кровь (жирные кислоты, протеогликины основного вещества соединительной ткани, бактериальные липополисахариды, ДНК и др.), то белки сторожевой полисистемы (С1-9, кинины, система фибринолиза и свертывающая система) автоматически самособирающихся в комплекс и активируют друг друга.

РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ (ТИПЫ) СОСУДИСТОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

- **I тип – *ранняя преходящая фаза*** – развивается до максимума в течение 5-10 мин. после повреждения и через 30 мин. снижается. Основная роль принадлежит гистамину – сокращение эндотелиальных клеток венул диаметром до 100 мкм. вспомогательное значение имеют – брадикинин, лейкотриены, простагландины.
- **II тип – *отсроченная, поздняя продленная*** – начинается через 1-2-3 часа, достигая пика через 4-6 часов (особенно характерна для солнечных ожогов). Длительность не менее 24 часов. При ГЗТ латентный период от 4-6 часов до 6-8 суток. Проницаемость нарушается в венулах и капиллярах. Обеспечивается полипептидными медиаторами (кинины) и цитокинами ИЛ-1, ФНО, γ -интерферон и др. Основа патогенеза – трансцитоз и активация клеточного цитоскелета, повреждение клеточного цемента.
- **III тип – *раннее стойкое повышение проницаемости*** – при значительной альтерации (тяжелый ожог, инфекция эндотелиотропными возбудителями) сосудистая проницаемость растет в течение первых 30-45 мин. до максимума, держится несколько часов. Медленно снижается в течение нескольких суток. Затрагиваются артериолы, капилляры и венулы. Отмечается некроз, сращивание эпителия, разрыв базальных мембран. В основе развития – действие протеолитических ферментов (гидролаз), лейкотриенов (C4, D4, E4).

ПРИЧИНЫ

(условия) формирования хронического экссудативно-деструктивного воспаления (ХЭДВ)

I. Факторы, снижающие реактивность организма:

- Гипо- и авитоминозы, другие формы голодания;
- Сахарный диабет;
- Злокачественные опухоли;
- Повторные стрессы;
- Врожденные и приобретенные иммунодефициты;
- Старение соединительной ткани;
- Врожденное или приобретенное снижение адгезивных свойств нейтрофильных лейкоцитов;
- Нарушение миграции фагоцитов в очаг воспаления;
- Рефрактерность к хемотоксину;
- Подавление микроцидных функций лейкоцитов.

II. Персистенция флогогенного возбудителя в тканях (бруцеллы или патогенный агент неметаболизируется – кристаллы кремния при силикозе).

-

- **Все эти условия способствуют продолжению альтерации и экссудации на фоне развернувшихся процессов пролиферации. Сочетание волнообразных острых альтеративно-экссудативных явлений и фиброплазии (пролиферации) определяют специфику хронического воспаления.**
- **Следовательно – хроническое воспаление может проникать как череда острых явлений на фоне репарации ткани.**
- **Терминология: «Острое воспаление в ходе хронического» или «Подострое воспаление»**

- **ВОСПАЛЕНИЕ – это типовой патологический процесс – эволюционно-закрепленная, стереотипная защитно-приспособительная реакция целостного организма на локально действующий повреждающий фактор**

ПРИЗНАКИ ВОСПАЛЕНИЯ

- **Краснота (rudor)**
- **Опухоль (tumor)**
- **Жар (calor)**
- **Боль (dolor)**
- **Нарушение функции (functio laesae)**

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Возрастной период	Характер	Классические проявления (примеры)
Эмбрион	<p>Альтерация – преобладает. Фагоцитоз – выполняет формообразовательную функцию. Сосудистый компонент – отсутствует.</p>	<p>Пороки развития различных органов и систем.</p>
Плод ранний	<p>Пролиферация преобладает. Сосудистый компонент слабый. Барьерная роль лимфоузлов не выражена.</p>	<p>Рубеолярная эмбриопатия. Гиперпластические процессы. Фиброэластоз эндокарда. Цирроз. Глиоз.</p>
Поздний	<p>То же. Более сформулирован сосудистый компонент. Генерализация инфекции.</p>	<p>Внутриутробные инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, токсоплазмоз)</p>

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Возрастной период	Характер	Классические проявления (примеры)
<p>Новорожденный, начальный период грудного</p>	<p>Специфическое морфологическое оформление инфекции. Недостаточность сосудистого компонента – альтеративно-дегенеративный тип воспаления. Незавершенный фагоцитоз. Генерализация процесса вследствие размножения микробов в лимфоузлах, недостаточности пролиферативных явлений, неполноценности фибробластного вала.</p>	<p>Пиодермия Пневмония Сепсис Флебит Флегмона новорожденных</p>
<p>Остальные периоды</p>	<p>Все фазы воспалительной реакции Завершенный фагоцитоз. Локализованный характер. Высокая барьерная роль лимфоузлов. В воспалении участвуют антитела. Возможна аутоиммунная этиология воспаления.</p>	<p>Абсцесс Ангина Панкреатит Ревматоидный артрит Бронхиальная астма.</p>

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

- I. Отграничение (изолирование) воспалительного очага от остального организма. Осуществляется путем:
 - замедления и/или остановки крово- и лимфотока в тканях, прилежащих к месту очага повреждения;
 - создания вокруг очага лейкоцитарного вала и соединительнотканной капсулы (при хроническом воспалении);
 - создание в зоне поражения гиперосмии и гиперонкии.
- II. Формирование неблагоприятных условий для жизнедеятельности патогенной микрофлоры и ее уничтожение, а так же элюминация собственных, погибших клеток (продуктов их некроза). Достигается следующим образом:
 - развитием в зоне очага ацидоза, гиперосмии и гиперонкии;
 - фагоцитозом;
 - созданием в зоне очага высоких концентраций свободно-радикальных образований, гидролитических ферментов и др. бактериоцидных соединений;
 - реализацией эффекторных механизмов иммунитета (АТ, АЗКЦ).
- III. Восстановление погибших тканей путем пролиферации и регенерации: происходит в основном за счет ангиогенеза, размножения фибробластов и продукцией ими коллагеновых и эластических волокон с формированием рубца.

ПО ВРЕМЕНИ И СТЕПЕНИ РЕАГИРОВАНИЯ
НА ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ
ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА ТРИ ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ:

- **Очень сильные** – их содержание при ООФ увеличивается в 20-1000 раз и это наблюдается через 6-10 часов – сюда относят С-РБ, сывороточный амилоид А и др.
- **Сильные** – содержание их увеличивается в 2-5 раза – время ответа 10-24 часа – к ним относят α -1-антихимотрипсин, α -1-ингибитор протеаз, орозомукоид, гаптоглобин, фибриноген и др.
- **Слабые** – их содержание увеличивается на 30-60% - время ответа 48-72 часа – к ним относят С3, С4, церуллоплазмин и др.

ПРИЧИНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ МИВ (мононуклеарного инфекционного воспаления)

- Продолжительный жизненный цикл макрофагов.
- Постоянная стимуляция макрофагов лимфоцитами, ИК, эндотоксинами и др.
- Поддержание достаточной интенсивности моноцитопозза → формирование предшественников макрофагов.
- Привлечение в очаг нейтрофилов → деструкция матрикса соединительной ткани → накопление новых продуктов с хемотаксической активностью: результат → в очаг идут новые клетки, те же макрофаги.
- Функциональная неполноценность и дефицит Тх, Тс.
- Стойкая активность эндотелия посткапиллярных венул в очаге.

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

- с-реактивный белок
- амилоид А и Р
- α 1-кислый гликопротеин
- α 2-макроглобулин
- гаптоглобин
- церулоплазмин
- антигемофильный глобулин
- компоненты комплемента
- ингибиторы протеаз
- орозомукоид
- ферритин
- лактоферрин из нейтрофилов
- плазминоген
- антитромбин III
- антикоагулянтные белки S и C

СВОЙСТВА БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ

- **АНТИОКСИДАНТНОЕ**
- церулоплазмин, амилоид, СРБ, α 2-макроглобулин
- **АНТИМИКРОБНОЕ**
- СРБ, лактоферрин, факторы комплемента
- **РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОСТАЗА**
- Факторы коагуляции и антикоагуляции
- **ОГРАНИЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЖЕЛЕЗА**
- Гаптоглобин, лактоферрин

ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ

- ЭТО КОМПЛЕКС ИЗМЕНЕНИЙ, УПРАВЛЯЕМЫХ ЦИТОКИНАМИ, КОТОРЫЙ ВОЗНИКАЕТ ПРИ ВТОРЖЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЧУЖЕРОДНЫХ ФАКТОРОВ
- ЦЕЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ:
- ИНТЕНСИФИЦИРОВАТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНЕРГИИ, СДЕРЖАТЬ МАСШТАБЫ АЛЬТЕРАЦИИ,
- СОЗДАТЬ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ РАЗМНОЖЕНИЯ ПАТОГЕНОВ,
- ПОТЕНЦИРОВАТЬ ДЕЙСТВИЕ СТРЕССОРНЫХ И ИММУННЫХ СТЕРЕОТИПНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ

КОМПОНЕНТЫ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ (ПРЕДИММУННОГО ОТВЕТА)

- ЛИХОРАДКА
- МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА
ОРГАНИЗМА
- - увеличенный азотистый распад
- - интоксикация
- - снижение аппетита
- - активация катаболизма
- - сонливость
- - гиподинамия

ЦИТОКИНОВАЯ СЕТЬ

- СЕМЕЙСТВО ИНТЕРЛЕЙКИНОВ (ИЛ-1 – ИЛ-25...)
- ИНТЕРФЕРОНЫ (ИФН α , ИФН β , ИФН γ)
- ФАКТОРЫ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ (ФНО α , ФНО β)
- ХЕМОКИНЫ
- КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ (Г-КСФ, ГМ-КСФ)

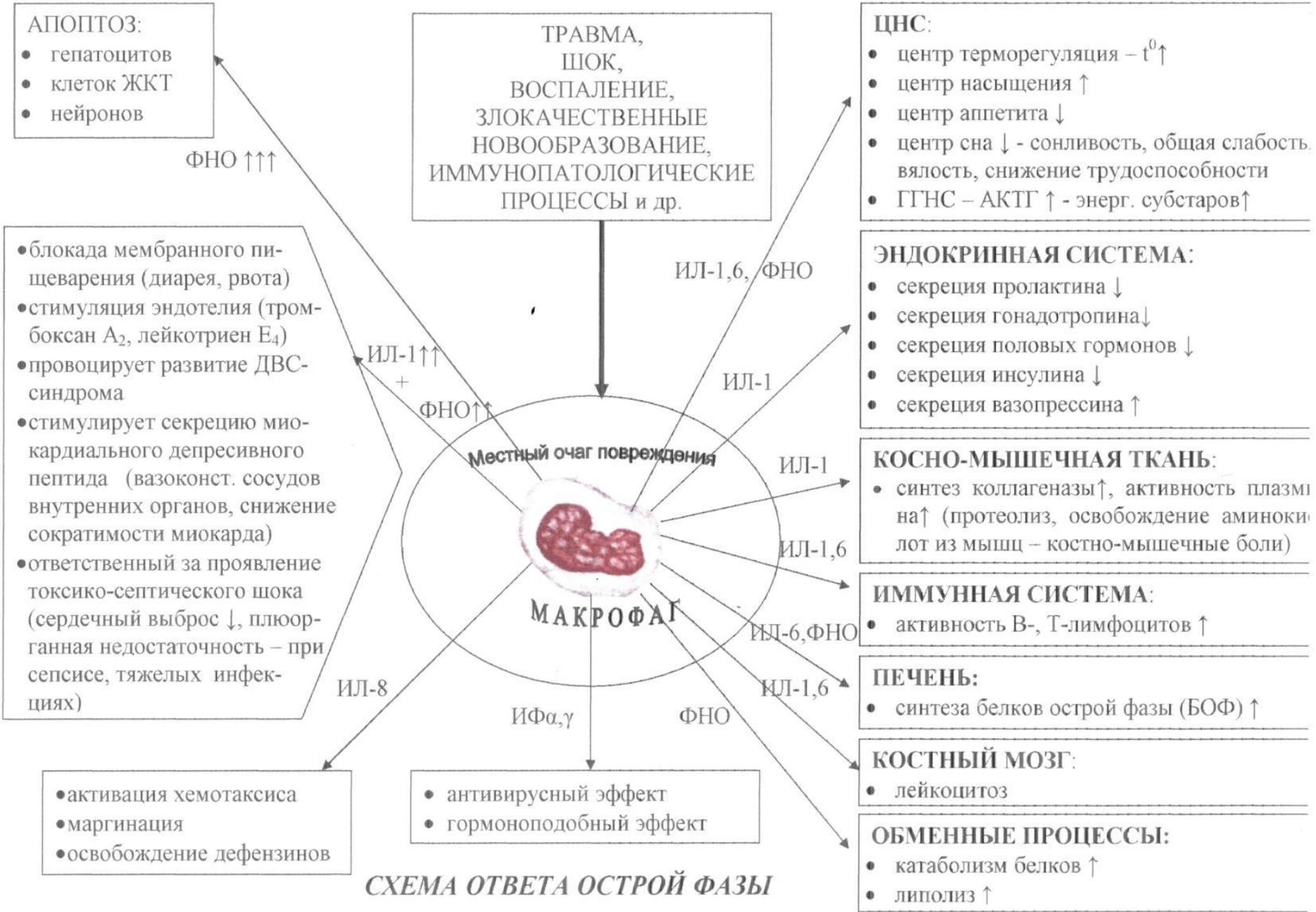


СХЕМА ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ



Схема метаболизма арахидоновой кислоты

Схема активации системы комплемента

Основные эффекты активации системы комплемента

Образование мембран-
атакующего комплекса
C5b6789

лизис клетки

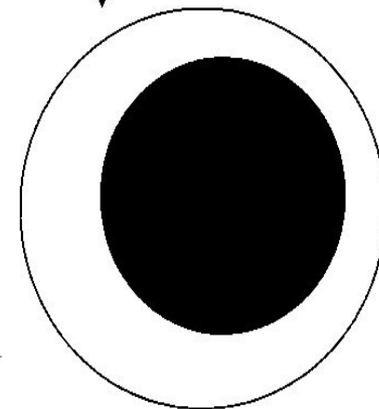
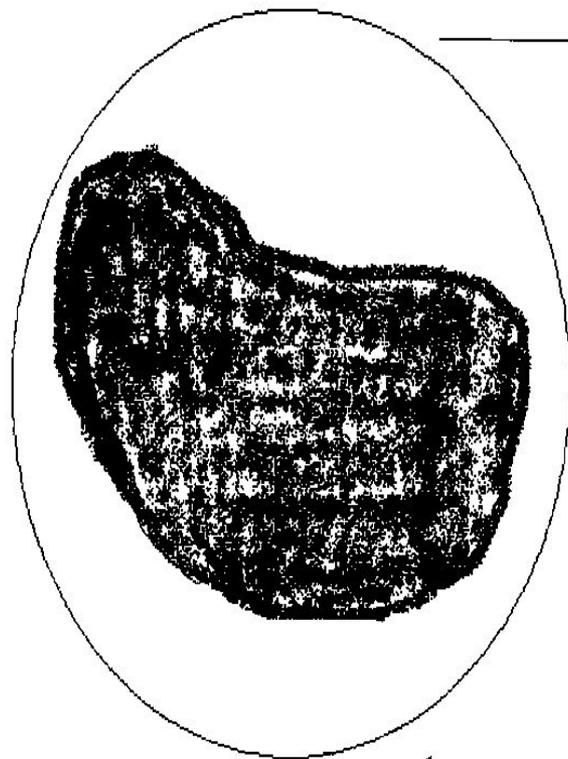
Образование
анафилотоксинов
C3a, C5a

- хемотаксис
- дегрануляция тучных клеток и базофилов
- расширение сосудов
- увеличение проницаемости

Опсонизация
бактерий
C3b

фагоцитоз

ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12

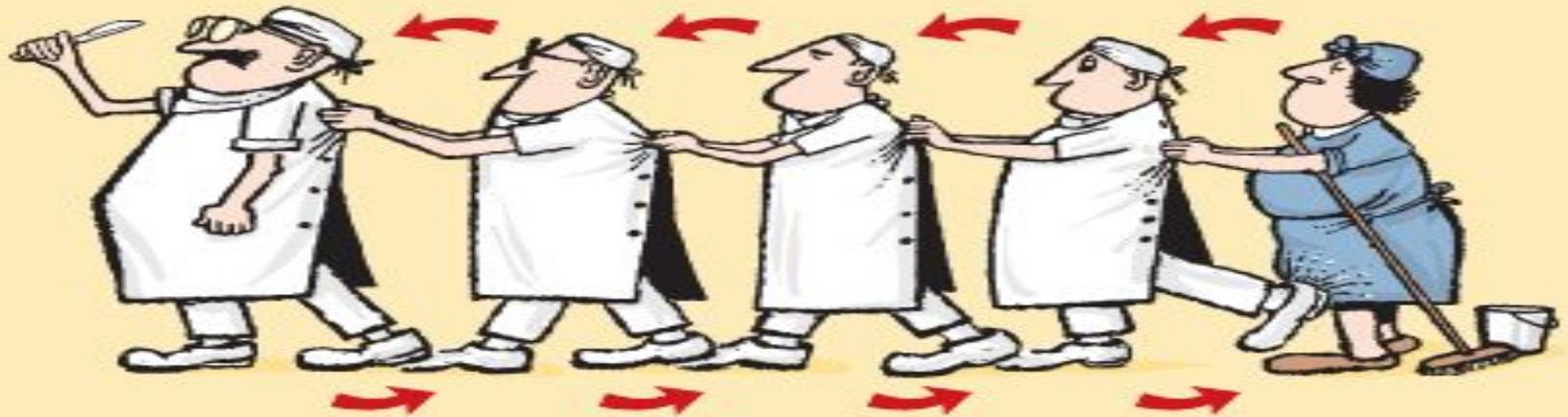


γ-интерферон, ИЛ-4

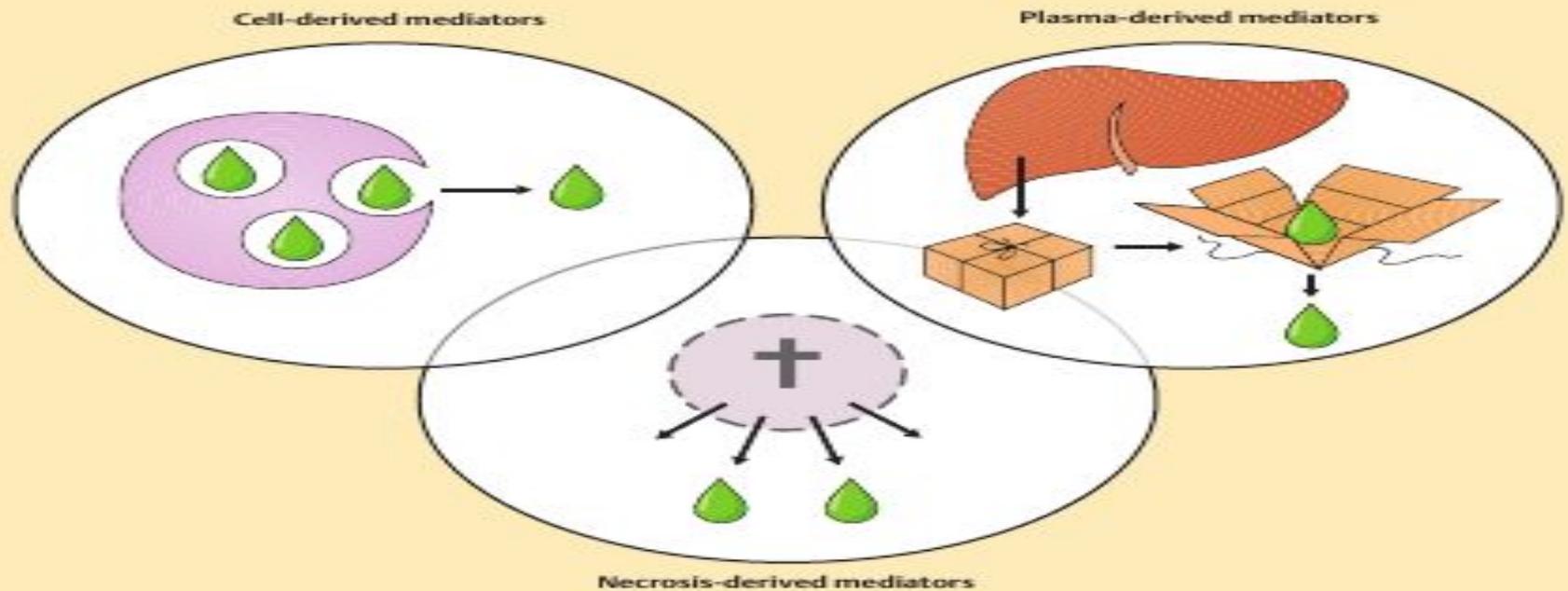
лимфоцит

макрофаг (моноцит)

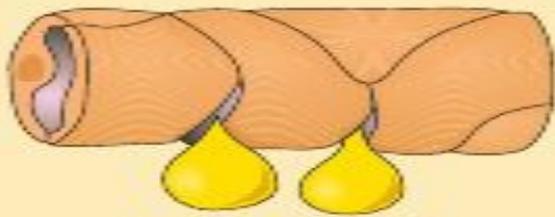
A Activation cascades of the various inflammation mediators
(mediator activation is terminated by a control loop mechanism)



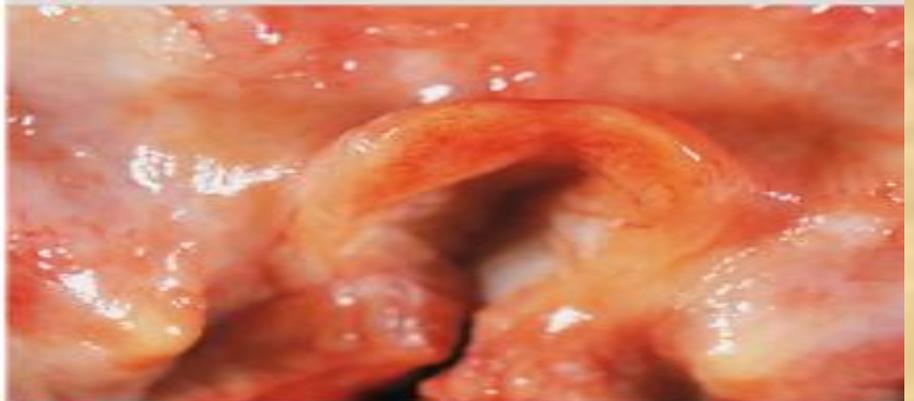
B Pathogenetic types of inflammatory mediators



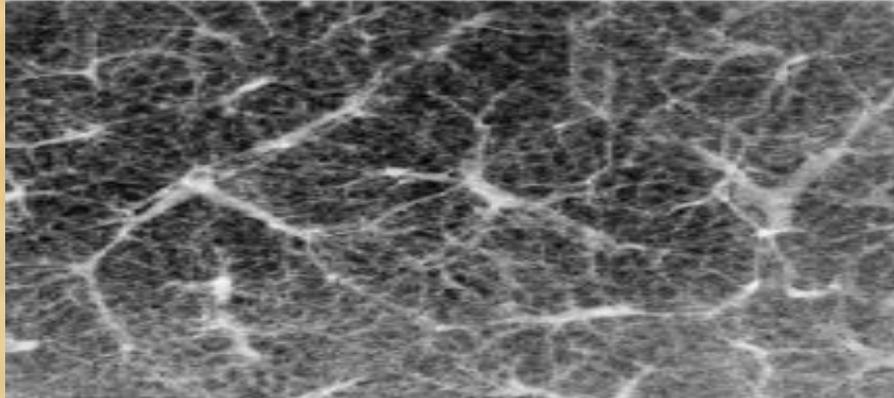
A Serous inflammation



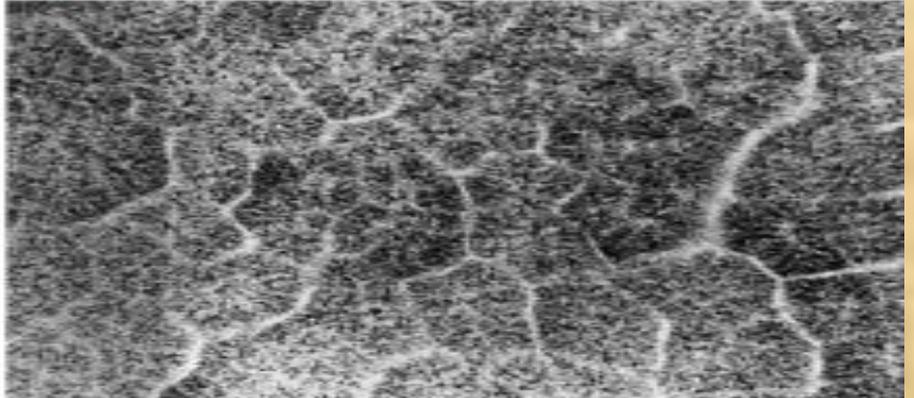
B Acute laryngeal edema



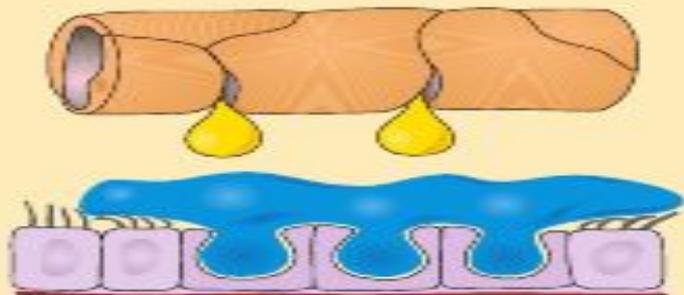
C Normal lung
(high-resolution radiography) x 5



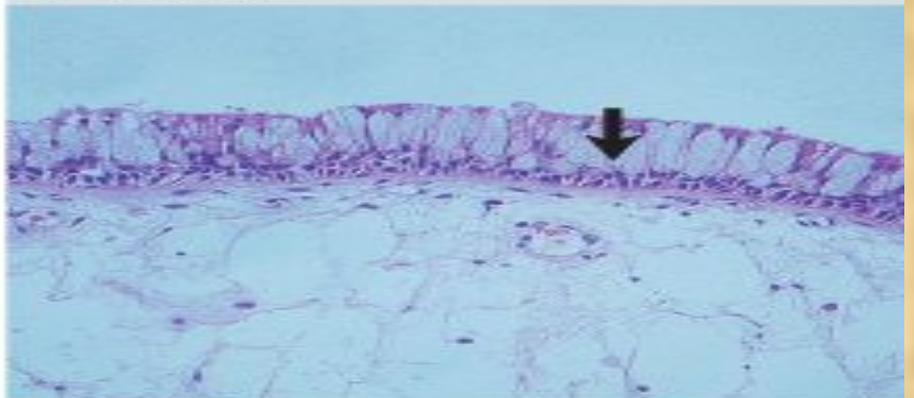
D Serous alveolitis
(high-resolution radiography) x 5



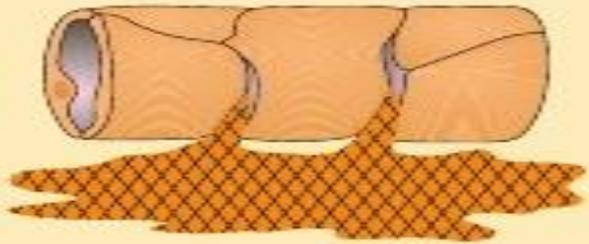
E Seromucous inflammation



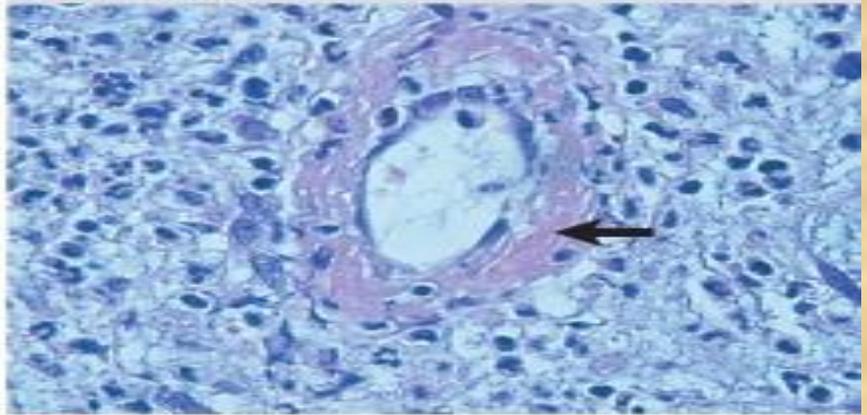
F Acute rhinitis
(HE) x 150



A Fibrinous inflammation



B Fibrinous exudation
(HE) $\times 300$



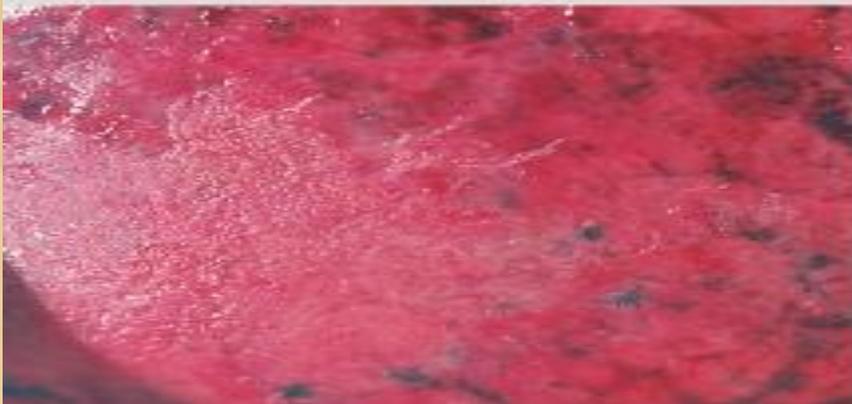
C Fibrinous pericarditis
("hairy heart")



D Fibrinous pericarditis



E Fibrinous pleuritis



F Fibrinous pleuritis
(HE) $\times 200$

