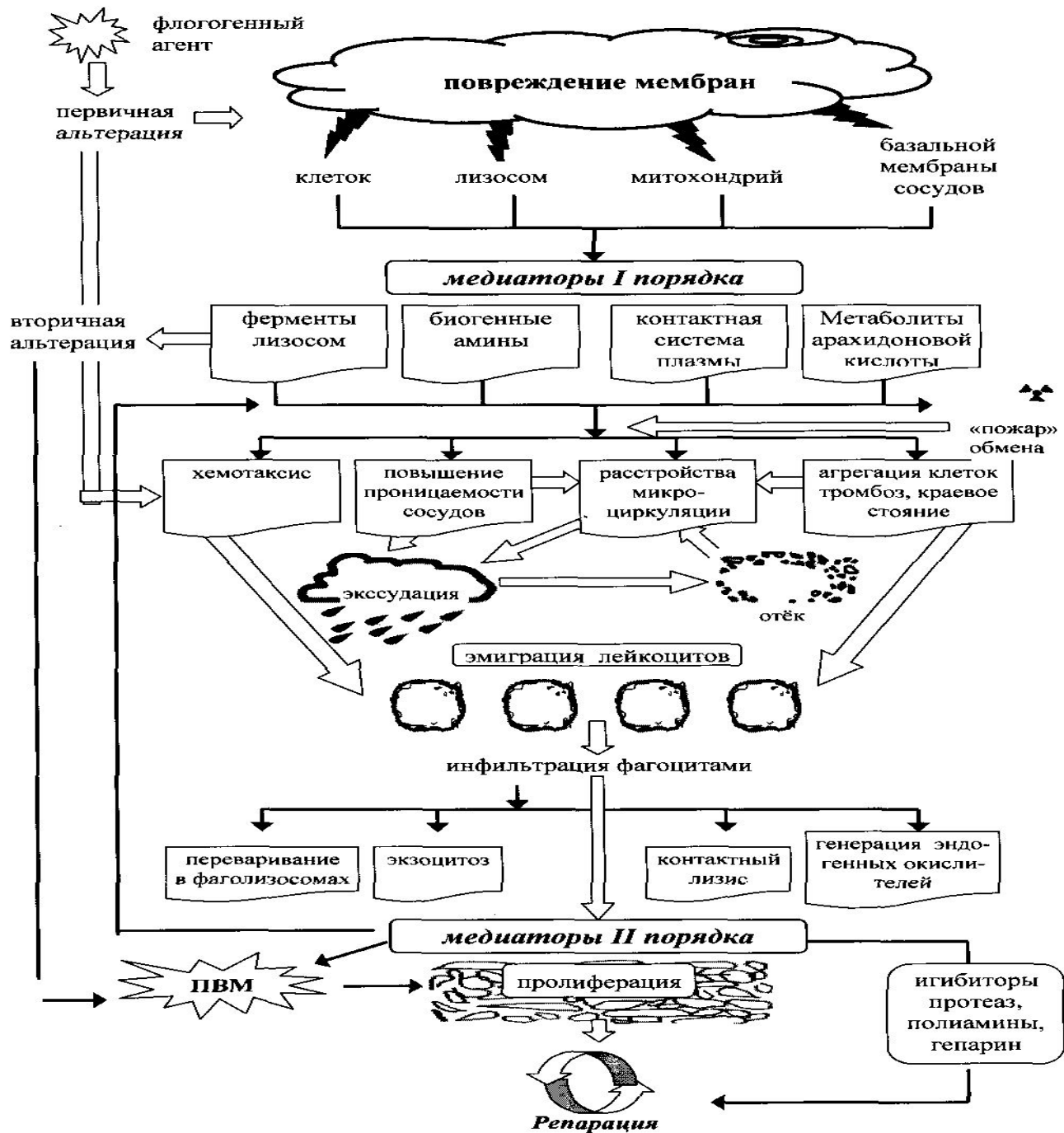


# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ II



Так вот, любое повреждение, сопровождающееся заметным нарушением местного гомеостаза, вызывает и ряд сложных ***системных реакций***, направленных в конечном счете на активацию защитных и регуляторных систем организма. К ним относят **ООФ** и **стресс**

# ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ (ООФ)

**ООФ – ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ КОМПЛЕКС МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ (ИЗМЕНЕНИЙ) ОРГАНИЗМА ОПОСРЕДУЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ МЕДИАТОРАМИ И НАПРАВЛЕННЫХ, С ОДНОЙ СТОРОНЫ НА НЕКРОЗ ПОВРЕЖДЕННЫХ КЛЕТОК, А С ДРУГОЙ – НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ**

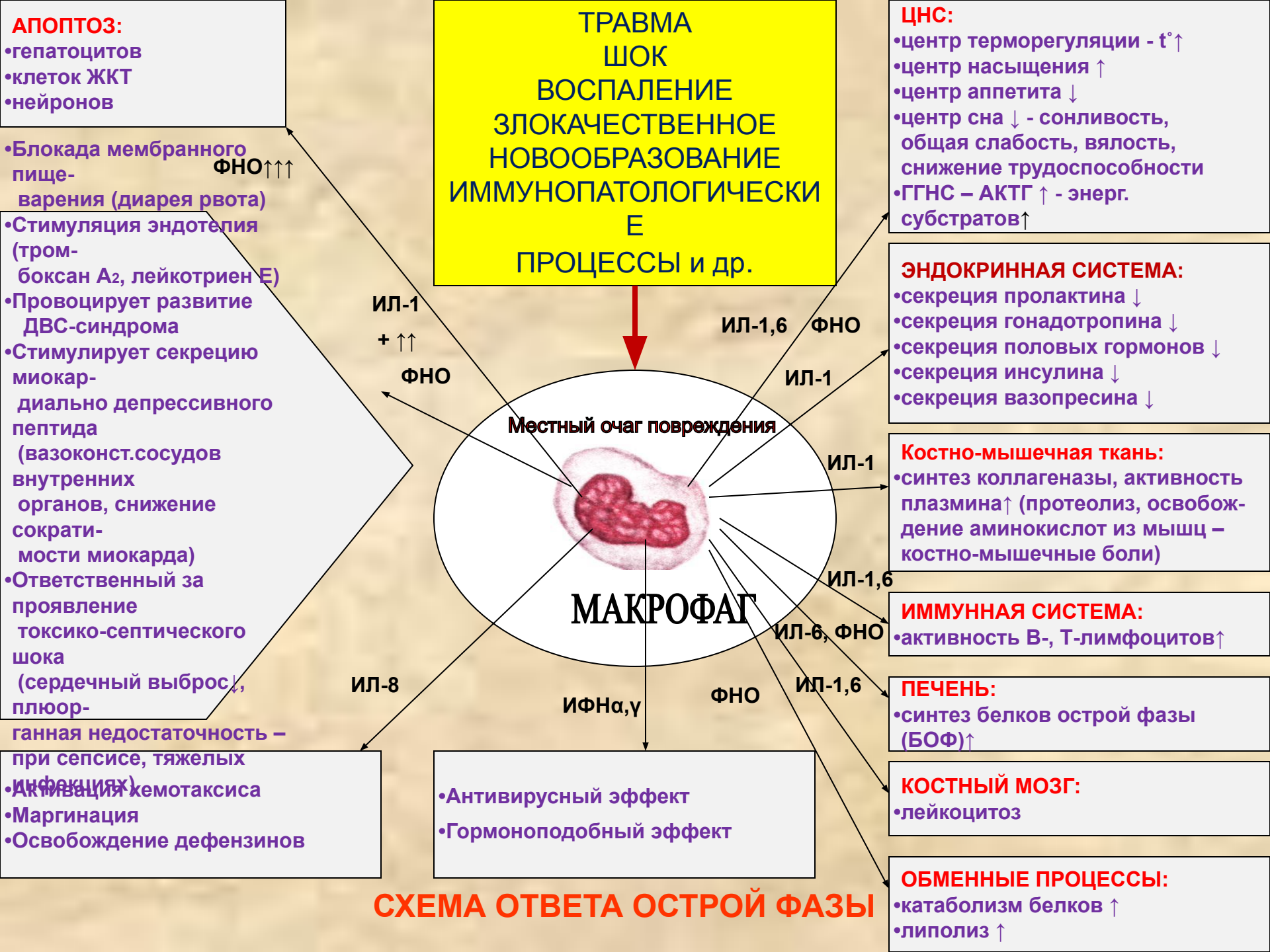
ООФ формируется  
немедленно, вслед за  
повреждением и тесно  
связан с механизмами и  
участниками местного  
очага воспаления

# Клетки, участники воспаления:

- лейкоциты, эндотелиоциты, клетки соединительной ткани и др.
- выделяют медиаторы воспаления → ЦИТОКИНЫ →
- это регуляторные клеточные пептиды (сигнальные молекулы)
- предназначенные для обмена информацией между различными клетками органов и тканей

# Цель ООФ

- Представить информацию (сигнализировать) об агрессии (повреждении) другим органам и системам организма;
- Интенсифицировать использование энергии для сдерживания масштабов альтерации;
- Создать неблагоприятные условия для существования флогогенного агента
- Потенцировать действие местных и системных механизмов защиты





Начальные, общие, неспецифические признаки (симптомы) ООФ (воспаление, травмы, злокачественные опухоли, инфекционные процессы и др.)

- Общая слабость, разбитость, вялость
- Сонливость, заторможенность
- Костно-мышечные, суставные боли
- Гипо- и анорексия, явления диспепсии
- Лихорадка
- Лейкоцитоз
- СОЭ ↑

# БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

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

## 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  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -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.

# СВОЙСТВА БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ

## АНТИОКСИДАНТНОЕ

- церулоплазмин, амилоид, СРБ,  $\alpha$ 2-макроглобулин

## АНТИМИКРОБНОЕ

- СРБ, лактоферрин, факторы комплемента

## РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОСТАЗА

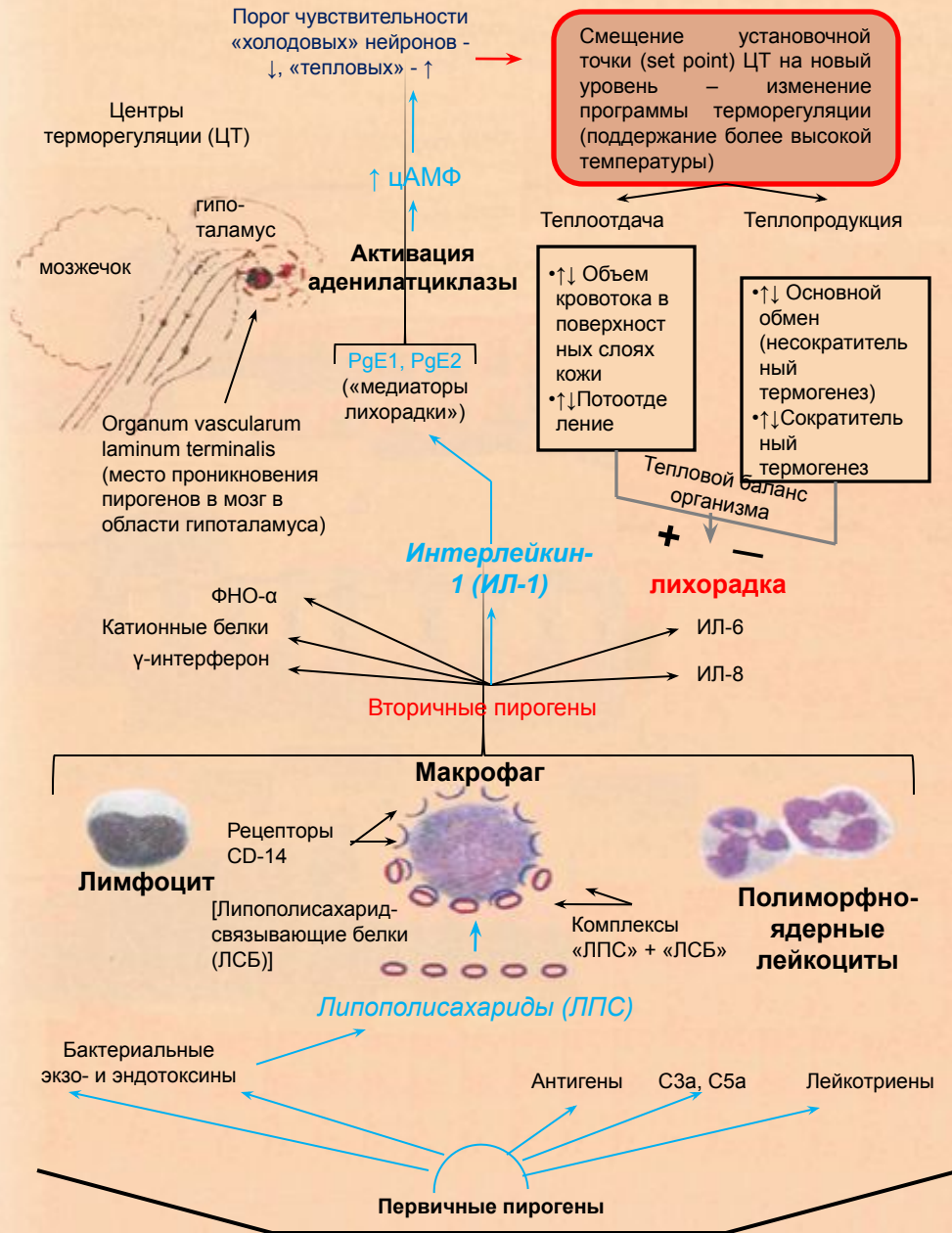
- Факторы коагуляции и антикоагуляции

## ОГРАНИЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЖЕЛЕЗА

- Гаптоглобин, лактоферрин

**Лихорадка** — эволюционно сформированная типовая преимущественно защитно-приспособительная реакция на пирогены, характеризующаяся повышением температуры тела вследствие временной активной перестройки аппарата терморегуляции на более высокий уровень функционирования.

# Механизмы действия пирогенов (на примере ИЛ-1)



# Положительное значение лихорадки

1. Способствует усилению обмена веществ, накоплению энергетических ресурсов за счет усиления окислительного фосфорилирования – т.е. стимулирует метаболизм
2. Повышает функциональную активность органов и клеток, в частности, усиливает процессы окислительно-фосфорилирования в печени → ее дезинтоксикационная функция↑, усиливается фагоцитарная активность клеток.
3. Увеличивается активность факторов врожденного иммунитета: фагоцитоз, комплемент, лизоцим, α-интерферон
4. Увеличивается специфическая защита: продукция антител, γ-интерферон, т.е. активируются иммунные реакции
5. Губительно действует на микробы и вирусы, препятствует их размножению
6. Является одной из причин развития общего адаптационного синдрома

# Отрицательное значение лихорадки

- Глубокие нарушения функции всех органов и систем
- Доставляет больному страдания
- Неблагоприятно влияет на процессы метаболизма (метаболический ацидоз, усиление гликолиза, накопление кетоновых тел и т.д.), увеличение потребности в жидкости, может развиться дыхательный ацидоз
- Неблагоприятно влияет на ЦНС – галлюцинации, бред, судороги, эпилептические припадки
- Неблагоприятно влияет на сердце и легкие (в связи с усиленной функцией): тахикардия → ↑МОС → ↑АД → метаболические нарушения в сердце → ↓АД → брадикардия → уменьшение МОС
- Угнетает моторику ЖКТ
- Может нарушать рост и развитие плода и ребенка
- При длительной температурной реакции снижается активность иммунного ответа



# Абсолютные показания лечения лихорадки

Температура – 40 при наличии:

- Возраст от 6 мес до 3 лет
- Моложе 6 лет + судороги
- Заболевания сердца и легких
- Острые неврологические заболевания
- Сепсис, шок

# Относительные показания

Температура – 39-40

- Возраст до 5 лет
- Неврологические острые заболевания

# 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.

# ПРИЧИНЫ

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

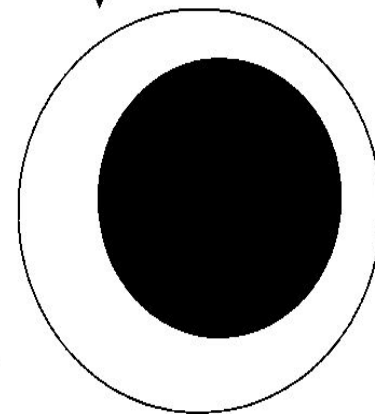
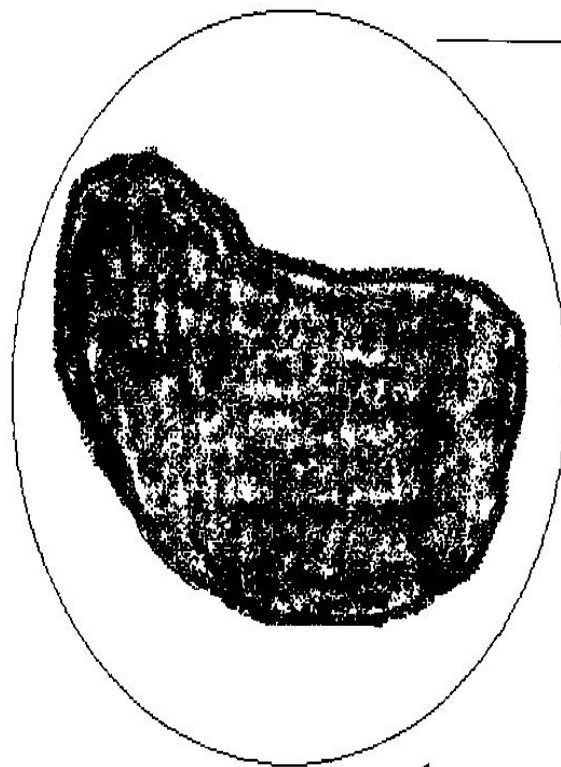
### I. Факторы, снижающие реактивность организма:

- 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).

- Всё это способствуют продолжению альтерации и экссудации на фоне развернувшихся процессов пролиферации
- Сочетание волнообразных альтеративно-экссудативных явлений и фиброплазии (явление пролиферации) и определяет специфику хронического воспаления(ХЭДВ)
- Таким образом – хроническое воспаление может протекать как череда острых явлений на фоне репарации ткани («Острое воспаление в ходе хронического», «Подострое воспаление»)

ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12



γ-интерферон, ИЛ-4

лимфоцит

макрофаг (моноцит)

# **ПРИЧИНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ МИВ (мононуклеарно-инфильтративного воспаления)**

- Продолжительный жизненный цикл макрофагов.
- Постоянная стимуляция макрофагов лимфоцитами, ИК, эндотоксинами и др.
- Поддержание достаточной интенсивности моноцитопоза → 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.

# Патогенез лихорадки





# Особенности поддержания температурного гомеостаза у детей

Широко распространено мнение – лихорадка у доношенных, а особенно у недоношенных несовершенна (как защита) из-за еще недостаточной зрелости центра терморегуляции (одна из мотивировок – отсутствие дрожи).

Но это не так! Выработка тепла (эндогенного) у них может повышаться без дрожи на 100-200% и более (в сравнении с нормой)

В течение первых недель после рождения температура тела ребенка поддерживается за счет:

- большей интенсивности недрожательного термогенеза
- Термогенеза в клетках бурой жировой ткани

Недрожжательный термогенез – его большая интенсивность объясняется высокой, постоянной тонической мышечной активностью, что повышает порог дрожательного рефлекса

Дрожь у новорожденных появляется только при предельных переохлаждениях

Наиболее мощным источником эндогенного типа в этом периоде является термогенз бурой жировой ткани:

- межлопаточная область
- за грудиной
- вдоль аорты и крупных кровеносных сосудов
- позвоночник
- щеки младенца (комочки Биша)

Бурая окраска – обильное кровоснабжение + большое количество митохондрий (железа)

Клетки бурого жира содержат белок (термогенин) – активатор нефосфорилирующего окисления, на поверхности много норадреналовых рецепторов

У новорожденных, в бурой жировой ткани вдоль позвоночника отмечены парааортальные ганглии (орган Цукеркандля) синтезирующие норадреналин

В надпочечнике ребенка до 3-4 месяцев жизни преобладает синтез норадреналина

Отсюда, из органа Цукеркандля и надпочечника выделяется большое количество норадреналина →  
термогенина →  
залповый липолиз →  
термогенз ↑↑

Следовательно, механизм температурной адаптации у данных детей довольно таки мощный, но

задачи, стоящие перед ними, особенно при недоношенности, существенно сложнее, чем у взрослых, отсюда и видимость их несостоятельности

Сложность задач объясняется следующим:

1. С точки зрения технологии терморегуляции, малый размер новорожденного является недостатком.

Соотношение между поверхностью и объемом тела ребенка (даже у доношенного) в три раза больше, чем у взрослых.

Т.е. поверхность значительно преобладает над массой



2. Изолирующая прослойка жира поверхностного слоя тела значительно тоньше, по сравнению со старшими возрастными группами.

Поэтому, у новорожденных, даже максимальное сужение сосудов (что весьма затруднительно) не может ограничить потерю эндогенного тепла во внешнюю среду

3. Ограничены запасы бурого и белого жира (у недоношенных не более 2%, а у доношенных до 8% от массы тела)

Это создает большие проблемы с терморегуляцией.

Таким образом,

для того, чтобы решить выше перечисленные проблемы, т.е. приблизится к взрослым,

Организм доношенного ребенка должен увеличить выработку тепла в 4-5 раз на единицу массы тела,

а недоношенного (при массе 1-1,5 кг) в 10 раз!!

Клетки белой крови новорожденных выделяют эндогенные пирогены (ИЛ-1,6, ФНО) и отвечают на них истинной лихорадкой, но как отмечено выше, механизмы температурного гомеостаза в раннем возрасте отличаются своеобразием (термогенез бурой ткани, несократительный термогенез).

У взрослых температура повышается при лихорадке в основном за счет ограничения теплоотдачи

Можно сказать, что лихорадка для детей этой возрастной группы более расточительное мероприятие, чем для взрослых

Отсюда:

- данные дети быстрее худеют, и буквально через несколько часов могут казаться осунувшимися (комочки Биша↓↓↓)
- высокая интенсивность липолиза создает угрозу развития кетоацидоза  
аритмий  
фебрильных судорог  
рвоты
- лечение лихорадки должно быть более агрессивным!

# Неинфекционные лихорадки у детей

1. Молочная лихорадка – в материнском молоке (особенно молозиве) много лейкоцитов

При застое молока, даже без мастита – освобождение эндогенных пирогенов

2. Транзиторная гипертермия новорожденных.

Это пограничное состояние. Связанное с неонатальной адаптацией к внеутробной жизни.

Проявляется на 3-5 день жизни, температура до 38,5-39,5

Патогенез:

- гиперосмолярная дегидратация и родовой стресс
- возможно и влияние экзогенных пирогенов (заселение кишечника микробной флорой – E.coli)

## Мононуклеарно-инфильтративное воспаление (МИВ)

МИВ имеет первоначально хронический тип и лежит в основе множества заболеваний:

- от ревматоидного артрита и туберкулеза, до пневмокониозов и атеросклероза

Оно базируется на мононуклеарных инфильтрациях:

- диффузных или очаговых скоплениях моноцитов (макрофагов), Т-, В-лимфоцитов и фибробластов

# Характеристика (особенности МИВ)

1. В очаге повреждения отмечается накопление (инфильтрация) и длительное функционирование макрофагов и лимфоцитов (аутоиммунная патология)
2. Накоплению макрофагов в очаге воспаления способствуют факторы ингибирующие их миграцию:
  - окисленные липиды
  - MIF – синтезируемый Т-клетками

3. Макрофаги пролиферируют в очаге воспаления.

Цитокины, синтезируемые при макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации взаимно активируют эти два вида клеток

- лимфоциты →  $\gamma$ -интерферон, ИЛ-4 активируют макрофаги
- макрофаги → ФНО $\alpha$ , ИЛ-1,6 активирует лимфоциты и др. элементы

Формируется порочный круг, поддерживающий воспаление



4. Кроме того, данные цитокины способствуют:

- преобразованию макрофагов в эпителиоидные клетки
- и их слиянию в гигантские, многоядерные клетки → клетки Пирогова-Лангханеа

5. Макрофаги «примадонны хронического воспаления» (Котран, кумар, Шён, Роббине)

6. Макрофаги при хроническом воспалении, в основном, осуществляют фагоцитоз:

- иммунный
- неиммунный – при неатигенном этиологическом факторе (тальк)

7. Длительное присутствие в очаге воспаления сенсibilизированных лимфоцитов позволяет им:

- претерпеть клональную пролиферацию (т.е. создать эффекторный клон)
- мигрировать в очаг
- и оказывать эффекторное воздействие в очаге воспаления

8. Происходит изменение структуры органов вследствие неполной регенерации, фиброплазии и некроза.

В результате этого, в органах могут образовываться:

- полости , окруженные пиогенными капсулами-абсцессы;
- рубцы,  
нарушается органная микроархитектура

При поверхностном расположении воспалительного очага возможно формирование язвы:

- кратерообразного дефекта, проникающего в подслизистый слой или под эпидермис
- и представляющего собой очаг воспаления с проявлениями фиброплазии и регенерации по краям,

вплоть до очень грубых (каллезных) структурных изменений (каллеозная язва)