

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Воспаление

*Лектор: доцент кафедры морфологии
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.*

Воспаление

- *основная защитная реакция, созданная для освобождения организма и от повреждающих агентов, и от последствий повреждения*
- *это местная комплексная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение*

Инициатором воспалительного ответа являются медиаторы воспаления.

Исторический аспект

Первое описание воспаления:

- Египетские папирусы, датированные III тысячелетием до н.э.

В I в. н.э. римский писатель Цельс описал четыре признака воспаления:

rubor (покраснение), *tumor* (отек), *calor* (жар) и *dolor* (боль)

Пятый - *functio laesa* (утрата функции) признак был добавлен немецким ученым Рудольфом Вирховым в XIX в.

В 1793 г. шотландский хирург Джон Хантер писал, что воспаление – это не болезнь, а неспецифический ответ организма, обладающий целительным действием.

В 1880-х гг. русский биолог Илья Мечников открыл процесс фагоцитоза и пришел к выводу, что целью воспаления является транспортировка фагоцитов к месту повреждения.

Классификация воспалений

По времени протекания воспаления выделяют:

- 1) острое – протекает несколько часов или дней;*
- 2) хроническое – от нескольких месяцев до пожизненного.*

В зависимости от этиологического фактора:

- 1) неспецифическое (полиэтиологическое);*
- 2) специфическое.*

По преобладанию одного из компонентов воспалительной реакции:

- 1) экссудативное;*
- 2) пролиферативное (продуктивное).*

По типу экссудата:

- 1) *серозное;*
- 2) *фибринозное;*
- 3) *гнойное;*
- 4) *геморрагическое;*
- 5) *катаральное;*
- 6) *гнилостное;*

В зависимости от состояния реактивности организма и иммунитета:

- 1) *нормергическое;*
- 2) *гипоэргическое;*
- 3) *гиперэргическое.*

Местные признаки воспаления:

- краснота (*rubor*)
- припухлость (*tumor*)
- повышение температуры, или жар (*calor*)
- боль (*dolor*)
- нарушение функций (*functio laesa*)



Общие признаки воспаления

Комплекс системных изменений, сопровождающих острое воспаление, называют **ответом острой фазы** или **синдромом системного воспалительного ответа**.

Данные изменения связаны с реакциями цитокинов, продукция которых стимулируется бактериальными продуктами.

Ответ острой фазы включает следующие изменения:

- Лихорадку
- Белки острой фазы
- Лейкоцитоз
- Увеличение СОЭ
- Увеличение ЧСС, повышение АД, озноб, анорексию, сонливость.
- Септический шок

Лихорадка – повышение температуры тела на 1-4 °С

Это ответ организма на действие особых веществ – **пирогенов**.

Первичные пирогены сами не воздействуют на центр терморегуляции, но вызывают экспрессию генов, кодирующих синтез вторичных пирогенов (цитокинов).

Вторичные пирогены - цитокины (пирогенные лейкокины) – ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , γ -ИФН.

Они непосредственно воздействуют на центр терморегуляции.

Белки острой фазы –

это белки, синтезированные преимущественно в печени, при реакции на воспалительный стимул концентрация в плазме крови повышается в несколько сот раз.

Белки острой фазы:

- *C - реактивный белок*
- *Фибриноген*
- *Сывороточный амилоид А*

Синтез белков гепатоцитами регулируют цитокины:

- *IL-6 (для СРБ и фибриногена)*
- *IL-1 и TNF (для сывороточного амилоида А)*

Скорость оседания эритроцитов является основным показателем наличия системного воспалительного ответа.

Фибриноген связывается с эритроцитами, формирует «монетные столбики», которые быстрее выпадают в осадок → **повышение СОЭ.**

Лейкоцитоз появляется в результате усиленного высвобождения клеток, вызванного цитокинами (TNF и IL-1), из постмитотического пула костного мозга.

Лейкоцитоз ассоциирован с увеличением количества преимущественно незрелых нейтрофилов (сдвиг влево).

Бактериальные инфекции приводят к абсолютному повышению **нейтрофилов**.

Вирусные инфекции вызывают абсолютное повышение **лимфоцитов**.

БА, аллергия, паразитарные инфекции вызывают повышение **эозинофилов**.

Стадии воспаления

- *Повреждение ткани (альтерация)*
- *Сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения*
- *Экссудация*
- *Пролиферация*

Первичная альтерация

Причина: непосредственное воздействие флагогенов

Локализация: место прямого контакта флагогена с тканью

Время развития: сразу после воздействия повреждающего фактора

Проявление: расстройство функции, некрозы, дистрофии, физико-химические изменения

Вторичная альтерация

Причина: воздействие факторов вторично формирующихся в зоне первичной альтерации (образование медиаторов воспаления)

Локализация: вокруг области первичной альтерации

Время развития: сдвинуто во времени от воздействия повреждающего агента.

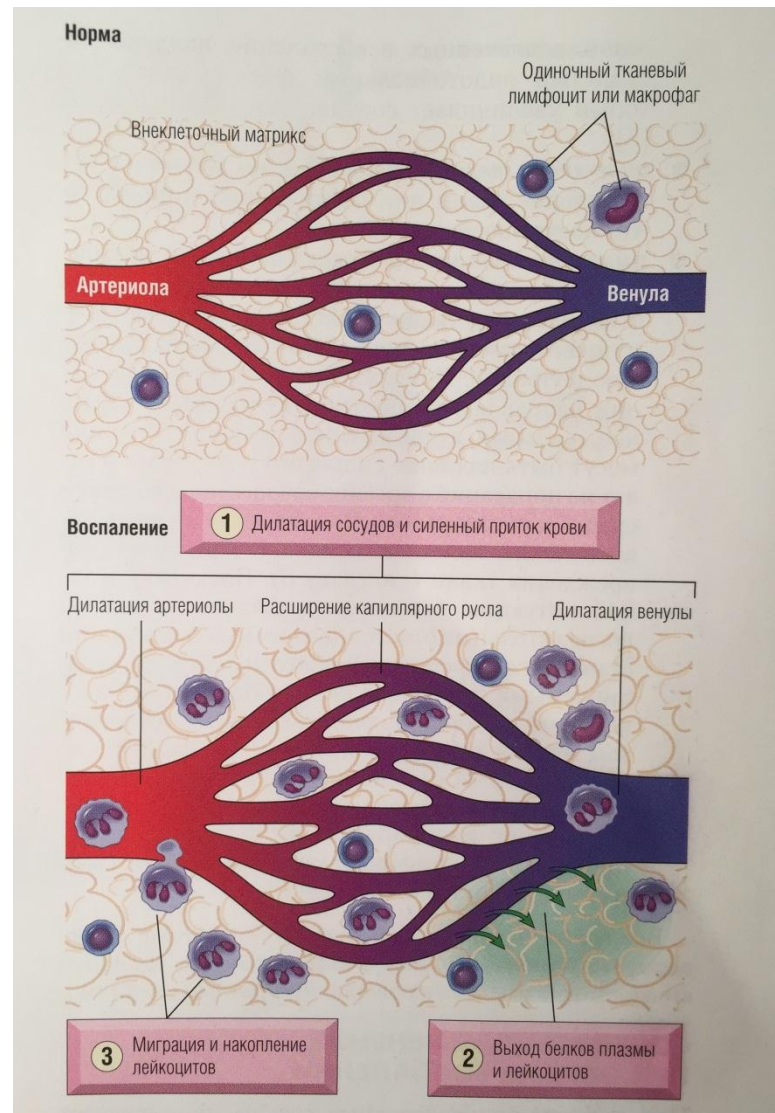
Проявления: изменения структуры клеток (изменения чаще всего обратимы), расстройства метаболизма, изменения физико-химических свойств.

Острое воспаление – быстрая реакция организма, заключающаяся в доставке лейкоцитов и белков плазмы крови в очаг инфекции или повреждения ткани.

Признаки острого воспаления

- *Быстрое начало (несколько минут)*
- *Короткая продолжительность (часы, дни)*
- *Экссудация жидкости и белков плазмы крови (отек)*
- *Миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов в очаг инфекции или повреждения тканей*

Компоненты острой воспалительной реакции



Инициаторы острого воспаления

- *Инфекционные и микробные токсины*
- *Некроз тканей*
- *Инородные тела*
- *Иммунопатологические реакции*

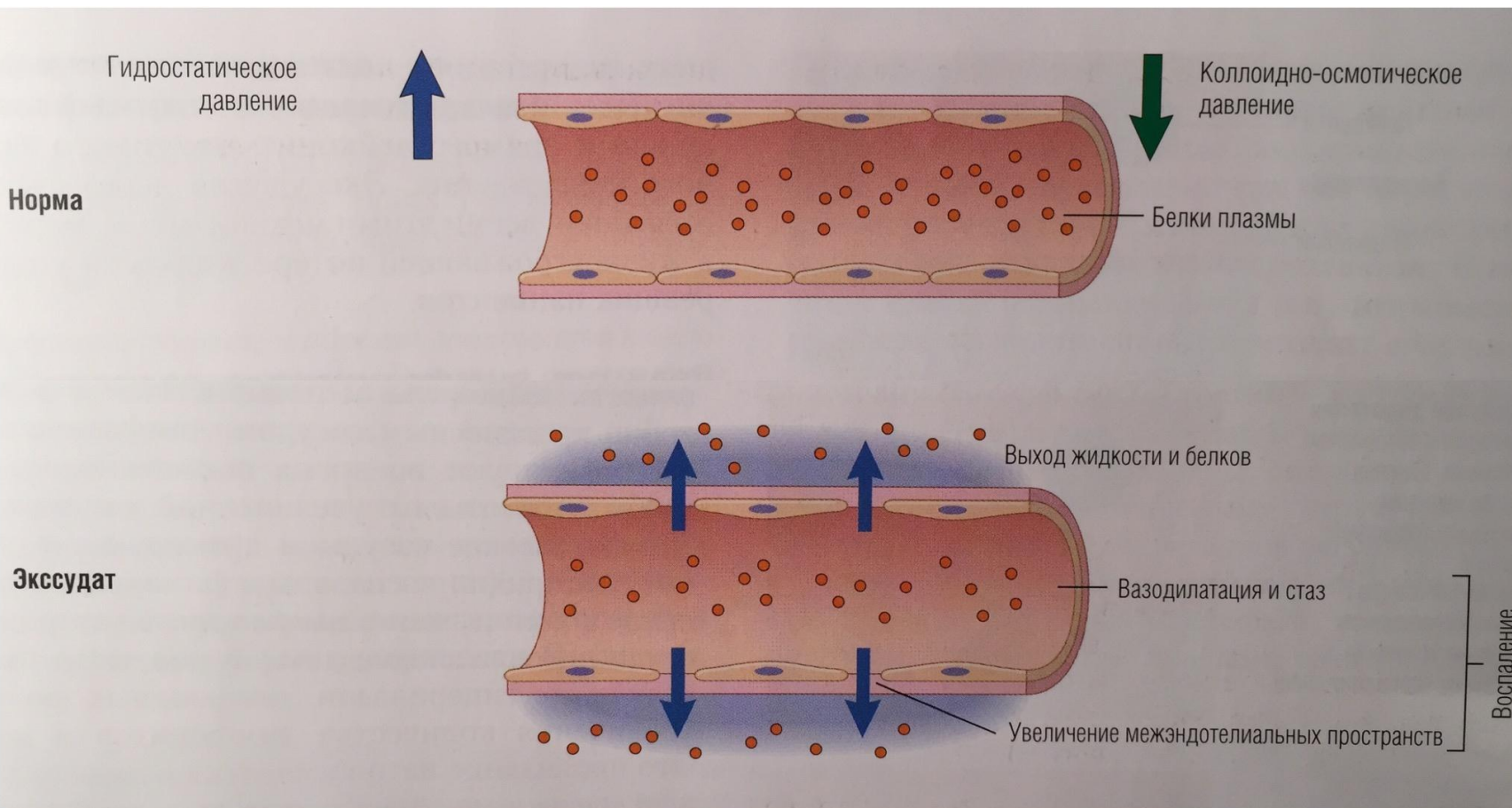
Сосудистые изменения при остром воспалении

Экссудация – выход жидкой части крови, белков плазмы и клеток крови из сосудистой системы в интерстициальную ткань или полости тела.

Экссудат – жидкость, которая скапливается вне сосудов в полостях тела, имеет высокую концентрацию белка и содержит клетки и клеточный детрит.

Образование экссудата свидетельствует о повышении проницаемости мелких кровеносных сосудов в области повреждения и о наличии воспалительной реакции.

Формирование экссудата



Транссудат – ультрафильтрат плазмы крови, являющийся результатом осмотического и гидростатического дисбаланса.

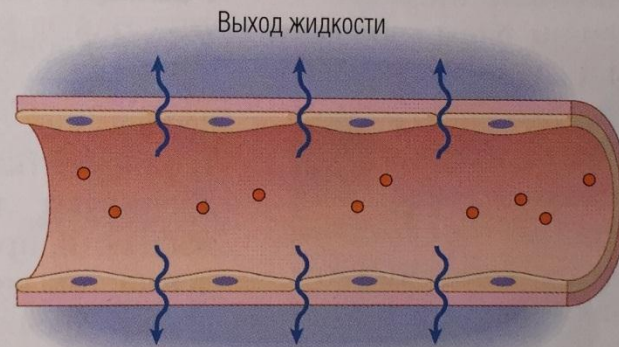
Выход жидкости через стенку сосуда без увеличения сосудистой проницаемости.

Транссудат – жидкость с низким содержанием белка и отсутствием клеточного материала.

Повышенное гидростатическое давление (обструкция венозного оттока, например хроническая сердечная недостаточность)

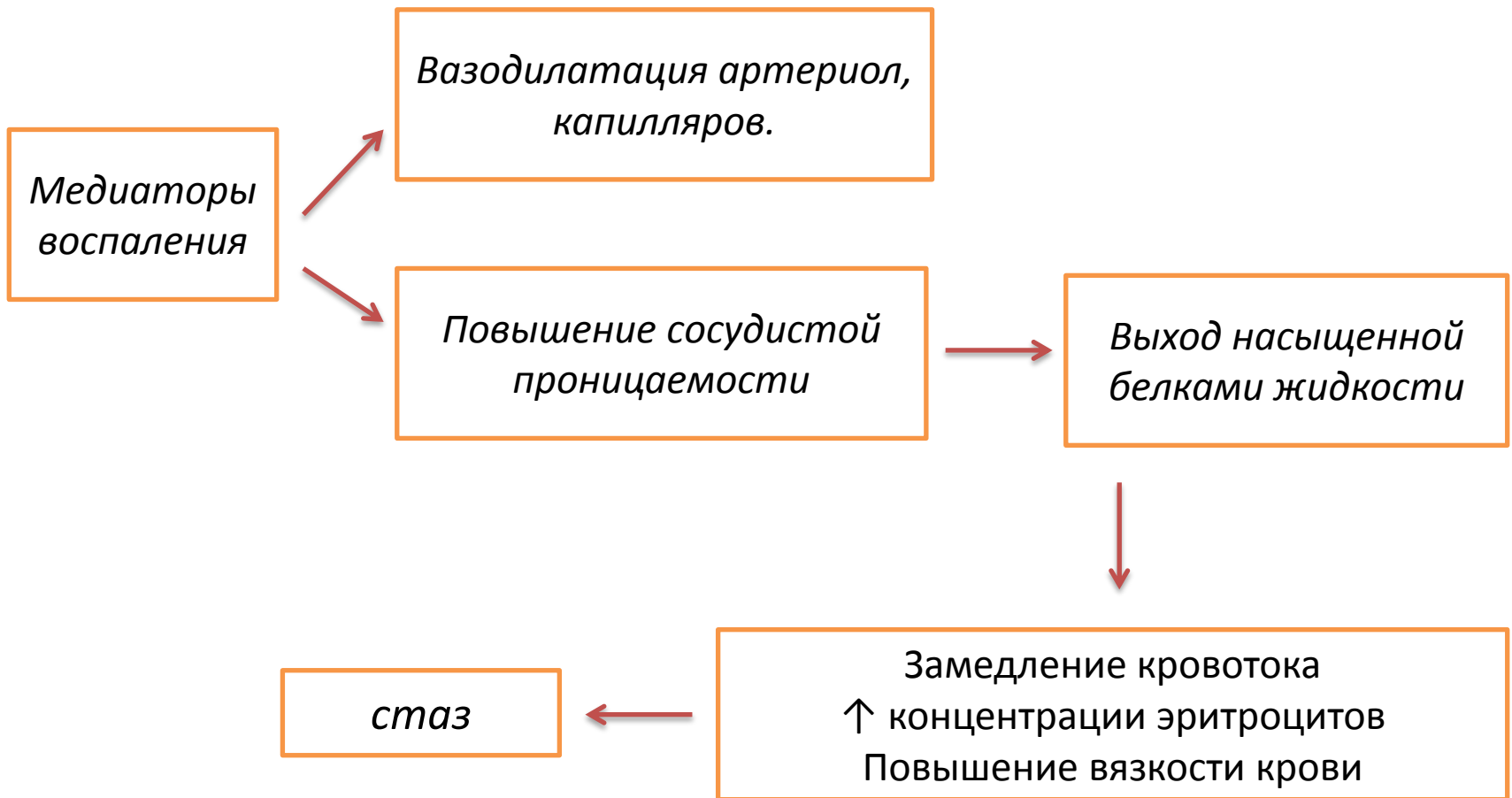


Транссудат



Пониженное коллоидно-осмотическое давление (сниженный синтез белков, например при заболеваниях печени; повышенная потеря белков, например при заболеваниях почек)

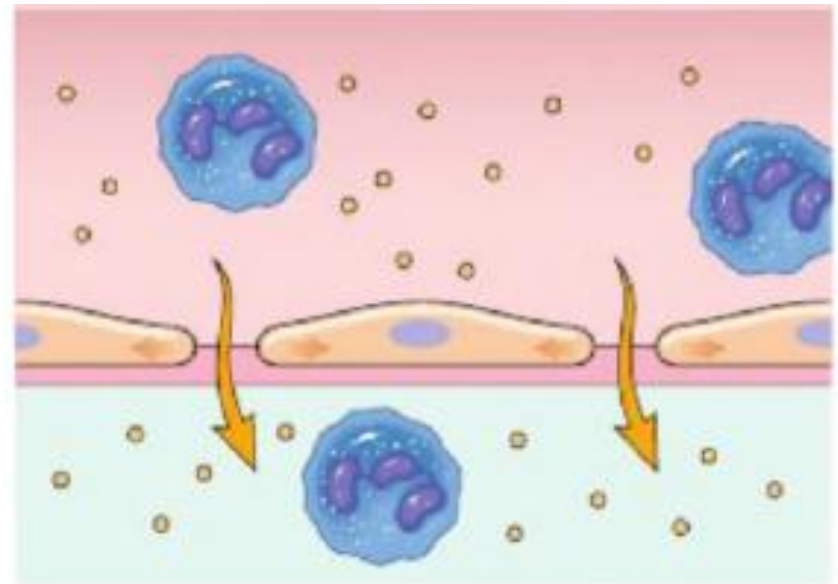
Сосудистые реакции при воспалении



Механизмы повышения сосудистой проницаемости

Сокращение эндотелиальных клеток, приводящее к увеличению межэндотелиальных пространств.

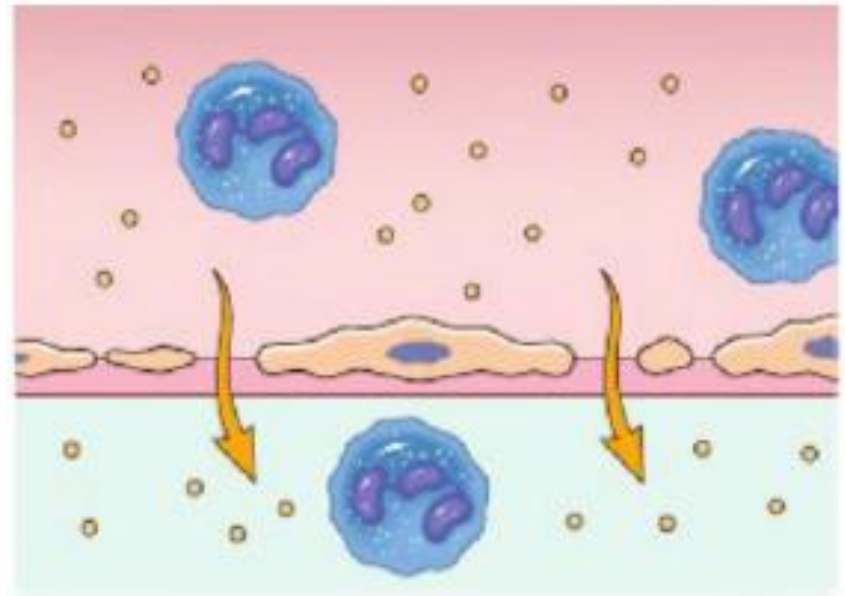
- *Активируется гистамином, NO, брадикинином, лейкотриеном и др.*
- *Развивается быстро, но сокращается недолго (несколько минут)*



Повреждение эндотелия, приводящее к некрозу и отщеплению эндотелиальных клеток.

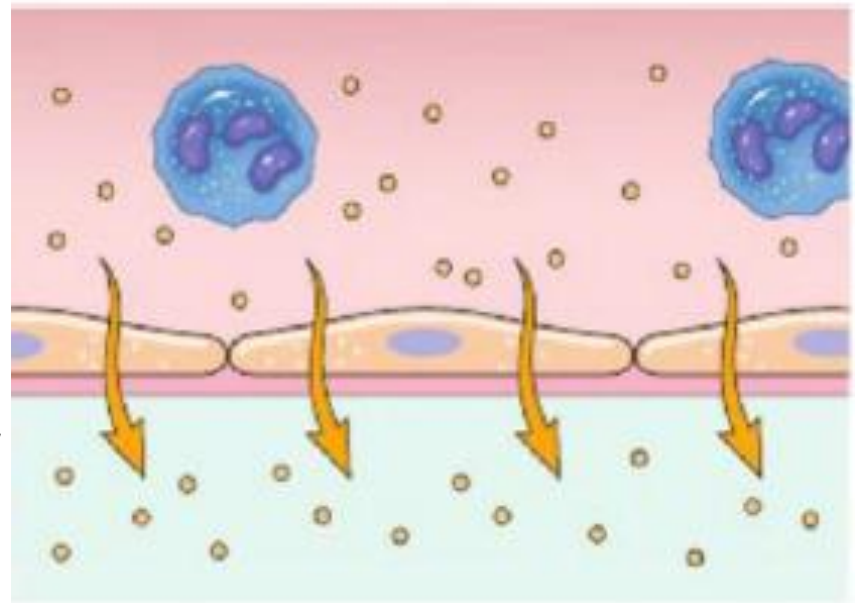
Прямое повреждение эндотелия при тяжелых повреждениях.

- Вызвано ожогами, токсинами микробов
- Развивается быстро и может сохраняться длительно (несколько часов или дней)



Увеличение транспорта жидкостей и белков через эндотелиальную клетку (трансцитоз).

- Увеличение количества и размера везикуло-вакуолярных органелл эндотелиальных клеток
- Вызвано сосудистым эндотелиальным фактором роста



Реакции лимфатических сосудов

Увеличение тока лимфы



*Вторичное воспаление лимфатических сосудов и
лимфоузлов*



Лимфангит

Лимфаденит

*(гиперплазия лимфоидных фолликулов,
увеличение количества лимфоцитов и макрофагов)*

Реакция лейкоцитов при воспалении

– накопление в очаге повреждения лейкоцитов и их активация для элиминации повреждающих агентов.

Участие лейкоцитов в воспалительном процессе:

- выход из кровотока через стенку сосуда в окружающую ткань,*
- распознавание микробов и некротической ткани,*
- фагоцитоз и удаление повреждающего агента.*

Мобилизация лейкоцитов из просвета сосудов в интерстициальную ткань

- *маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосудов*
- *миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда*
- *миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации*

Распознавание микробов и некротических тканей



Удаление повреждающих агентов

Фагоцитоз и внутриклеточный киллинг

- Распознавание и связывание повреждающего агента
- Поглощение с последующим формированием фагосомы и фаголизосомы
- Киллинг или деградация поглощенной частицы

На процесс острого воспаления влияют:

- *Природа и интенсивность повреждения*
- *Местный и тканевой ответ*
- *Реактивность организма*

Исходы острого воспаления

Разрешение (полное восстановление)

- Удаление макрофагами клеточного детрита
- Резорбция отечной жидкости лимфатическими сосудами

Характерно для:

- Ограниченного воспаления
- Незначительного повреждения ткани

Заживление путем замещения соединительной тканью (фиброз)

Причины:

- Выраженные разрушения тканей*
- Воспаление в ткани, не способной к регенерации*
- Наличие обильного фибринозного экссудата*

Прогрессирование процесса из острого воспаления в хроническое

Причины:

- Персистенция повреждающего агента
- Нарушение процесса заживления

Хроническое воспаление

- это воспаление длительного течения, при котором процессы экссудации, альтерации и репарации протекают одновременно в различных комбинациях.

Хроническое воспаление может развиваться вследствие острого воспаления или начинаться бессимптомно, как слабая реакция без каких-либо проявлений остроты процесса.

Второй тип хронического воспаления является причиной повреждения тканей при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, атеросклероз, фиброз легких.

Причины хронического воспаления:

- *персистирующие инфекции, вызванные микроорганизмами, которые трудно уничтожить;*
- *иммуноопосредованные воспалительные заболевания, связанные с излишней или неправильной активацией иммунной системы;*
- *длительное воздействие потенциально токсичных и экзогенных агентов.*

Хроническое воспаление сопровождается:

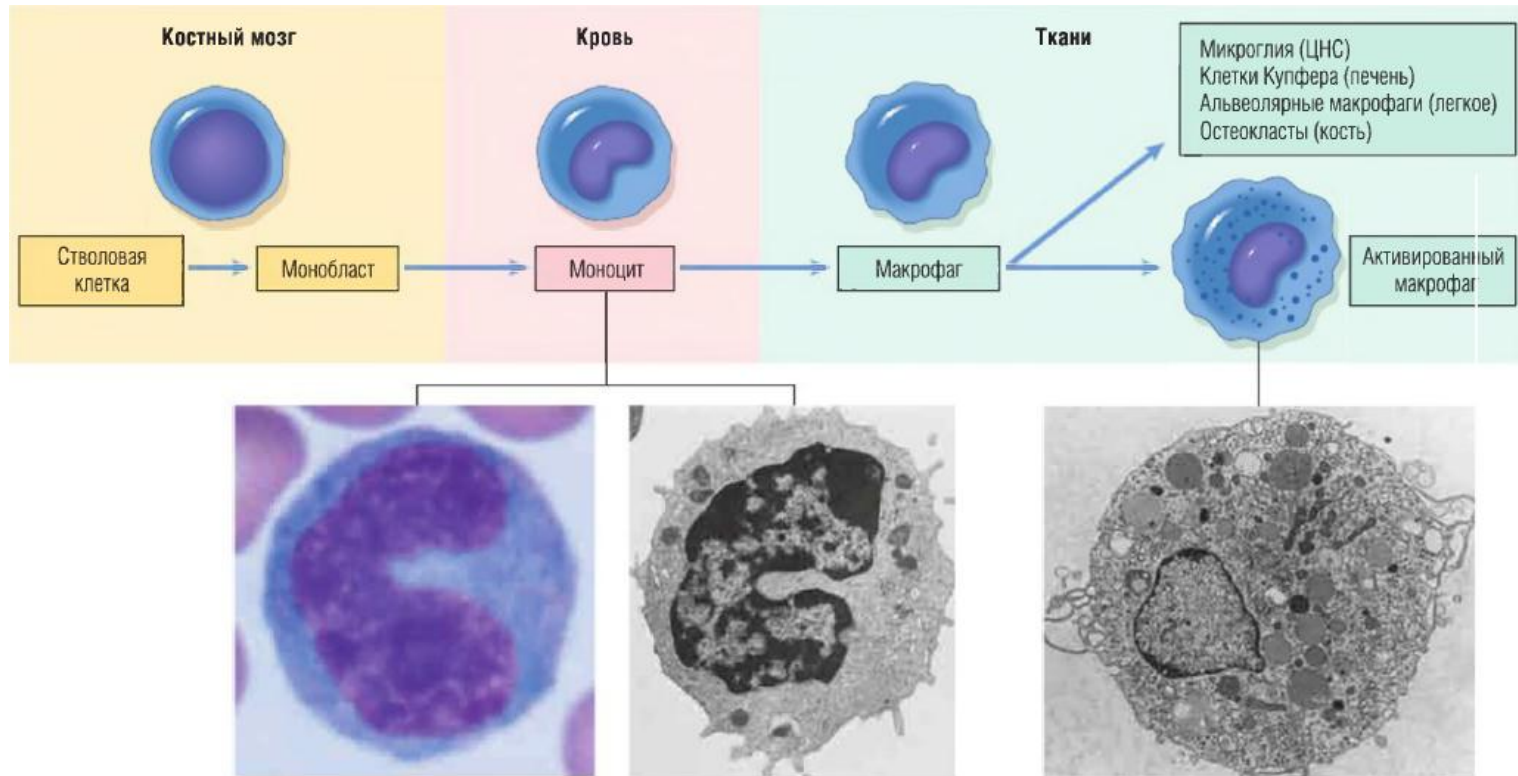
- лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией;
- фиброзом и разрушением ткани, индуцированным персистенцией повреждающего агента или воспалительных клеток;
- попытками заживления путем замещения поврежденной ткани соединительной тканью, пролиферацией мелких кровеносных сосудов (неоангиогенезом) и фиброзом.

Макрофаг – главная клетка, участвующая в процессе хронического воспаления.

Хроническое воспаление начинается со скопления активированных макрофагов в одном месте.

Макрофаг — основной представитель системы мононуклеарных фагоцитов, его называют профессиональным фагоцитом, так как основной его функцией является фагоцитоз.

Созревание мононуклеарных фагоцитов



Моноциты мигрируют во внесосудистые ткани на ранних стадиях развития воспаления и трансформируются в макрофаги.

Макрофаги активируются :

- *Микробными токсинами*
- *Цитокинами, секретированными сенсibilизированными Т-лимфоцитами*

активация макрофагов



- *Элиминация повреждающих агентов (микробов)*
- *Инициация процессов репарации*
- *Повреждение ткани при хроническом воспалении*

Активация макрофагов приводит к :

- *Повышению уровня лизосомальных ферментов*
- *Повышению уровня активных форм кислорода и азота*
- *Повышению продукции цитокинов, факторов роста и др. медиаторов воспаления*
- *Пролиферации фибробластов, отложению коллагена и ангиогенезу*

Функции макрофагов

- *участвуют в киллинге микробов и воспалении*
 - *Участвуют в репарации*

*Неправильная активация макрофагов вызывает значительное разрушение ткани, которое является одним из признаков **хронического воспаления**.*

При хроническом воспалении происходит накопление макрофагов в результате их мобилизации из кровотока в очагах воспаления.

Фагоцитоз – активный биологический процесс, заключающийся в распознавании, поглощении и внутриклеточной деструкции чужеродного материала специализированными клетками фагоцитами.

Фагоцитоз — характерная черта продуктивного воспаления, однако он далеко не всегда завершается полным перевариванием чужеродного агента. Во многих случаях живые агенты, обладая защитными механизмами, выживают внутри макрофагов (эндоцитобиоз), и процесс приобретает хронический характер.

Роль других клеток в развитии хронического воспаления

(лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы и тучные клетки).

Клетки плазмы крови образуются из активированных В-клеток и продуцируют антитела, направленные либо против персистирующих антигенов в зоне воспаления, либо против поврежденных компонентов ткани.

Лимфоциты мобилизуются как в антительных, так и в клеточных иммунных реакциях.

Антиген-стимулированные лимфоциты различных типов (Т- и В-клетки) мигрируют в очаг воспаления.

Активированные лимфоциты продуцируют цитокины, которые мобилизуют моноциты из кровотока, и IFN- γ , который способствует активации и дифференцировке макрофагов.

Цитокины активированных макрофагов (TNF, IL-1 и хемокины) усиливают мобилизацию лимфоцитов, запуская стадию персистенции воспалительной реакции.

Эозинофилы преобладают в клеточных инфильтратах прежде всего при паразитарных инфекциях, т.е. в случаях иммунных реакций, связанных с IgE.

Эозинофилы относят к хемотаксическим агентам, привлекающим главным образом тучные клетки, гранулы которых содержат главный базовый протеин, очень токсичный для паразитов.

- Эозинофилы контролируют паразитарные инфекции.
- Эозинофилы участвуют в повреждении ткани при иммунных реакциях (аллергии).

Тучные клетки широко распространены в соединительных тканях, могут участвовать как в острых (реакциях гиперчувствительности немедленного типа – высвобождение гистамина и простагландинов), так и в хронических воспалительных реакциях.

Тучные клетки присутствуют при реакциях хронического воспаления и секретируют множество цитокинов, они способны как усиливать, так и ограничивать воспалительную реакцию.

Помимо моноклеарного характера клеточного инфильтрата при хроническом воспалении происходит пролиферация кровеносных и лимфатических сосудов.

Причины:

макрофаги и эндотелиальные клетки продуцируют фактор роста

Клинические и морфологические последствия воспалительной реакции:

Недостаточная воспалительная реакция:

- повышенной предрасположенности к инфекциям
- запоздалое заживление ран

Избыточная воспалительная реакция является причиной:

- аллергии, при которой нерегулируемый иммунный ответ направлен против антигенов окружающей среды,
- аутоиммунных заболеваний, при которых иммунная реакция развивается против собственных аутоантигенов.

Медиаторы воспаления

- ***биологически активные вещества***
- ***образуются при воспалении***

- ***вливают на закономерное развитие и исходы
воспаления***

- ***формируют местные и общие признаки***

Общие свойства и принципы продукции медиаторов воспаления

- медиаторы имеют клеточное или плазменно-белкового происхождения
- активные медиаторы продуцируются в ответ на различные стимулы
- один медиатор может активировать высвобождение другого
- медиаторы различаются по типу клеток-мишеней
- После активации и высвобождения большинство медиаторов имеют короткий период жизни

Медиаторы клеточного происхождения

Сосредоточены в во внутриклеточных гранулах и быстро секретируются путем экзоцитоза в ответ на стимул.

Клетки, продуцирующие медиаторы воспаления:

- тромбоциты,*
- нейтрофилы,*
- моноциты,*
- тучные клетки*

Медиаторы плазменно-белкового происхождения

Образуются в основном в печени и присутствуют в крови в неактивной форме предшественников.

Существует система контролирующая и регулирующая эффекты медиаторов.

Медиаторы клеточного происхождения

Вазоактивные амины:

Гистамин

Основной источник: тучные клетки, базофилы, тромбоциты.

Первым высвобождается в очаг воспаления в ответ на различные стимулы:

- физическое повреждение*
- связывание антител с тучными клетками*
- фрагменты компонентов системы комплемента*
- цитокины*

Эффекты:

- оказывает существенное влияние на кровеносные сосуды-вызывает дилатацию артериол и повышает проницаемость венул,*
- активация эндотелия.*

Серотонин

Основной источник: тромбоциты, нейроэндокринные клетки.

Высвобождение в очаг воспаления из тромбоцитов стимулируется процессом агрегации тромбоцитов после контакта с коллагеном, тромбином, комплексом А₂-А₁.

Эффекты:

- Оказывает влияние на кровеносные сосуды - вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости венул.
- Приводит к формированию чувства боли.
- Стимулирует тромбообразование.

Метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)

Арахидоновая кислота

```
graph TD; A[Арахидоновая кислота] -- "Циклооксигеназа →" --> B[простагландины]; A -- "← Липоксигеназы" --> C[лейкотриены<br/>липоксины];
```

Циклооксигеназа →

простагландины

← Липоксигеназы

лейкотриены
липоксины

Простагландины

Основной источник: тучные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки.

Вовлекаются в местные и системные воспалительные реакции.

Эффекты:

- вызывают вазодилатацию
- повышают проницаемость венул → усиливают отек,
- активация эндотелия,
- участвуют в патогенезе боли и лихорадки (PGE_2).

Лейкотриены

Основной источник: тучные клетки, лейкоциты.

Эффекты:

- повышение сосудистой проницаемости
- хемотаксис, адгезия и активация лейкоцитов
- вазоконстрикция, бронхоспазм

Липоксины

Основной источник: лейкоциты.

Эффекты:

- являются ингибиторами воспаления,
- ингибируют мобилизацию лейкоцитов,
- участвуют в разрешении воспаления.

Фактор активации тромбоцитов

Медиатор фосфолипидного происхождения, является наиболее сильным сосудосуживающим веществом.

Основной источник: тромбоциты, лейкоциты, тучные клетки, эндотелиоциты.

Эффекты:

- агрегация тромбоцитов,
- вазоконстрикция,
- бронхоспазм,
- повышают проницаемость венул,
- усиливают синтез других медиаторов воспаления (эйкозаноидов).

Активные формы кислорода

Основной источник: лейкоциты.

Эффекты:

- разрушение фагоцитированных микробов,
- повреждение эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости,
- повреждение других типов клеток.

Оксид азота – эндотелиальный фактор релаксации

Основной источник: эндотелий, макрофаги.

Эффекты:

- вазодилатация,
- ингибирует клеточный компонент воспалительной реакции,
- снижает агрегацию тромбоцитов.

Эндогенный контроль воспалительного ответа.

Цитокины

Участники клеточного иммунного ответа, играют важную роль в развитии острого и хронического воспаления.

Основной источник: *макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки.*

Фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 (TNF и IL-1)

Продуцируются активированными макрофагами, участвуют в развитии острого воспаления.

Фактор некроза опухоли (TNF)

Основной источник: макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты.

Основные эффекты:

- вызывают активацию эндотелия,
- секреция других цитокинов,
- запускают липидную и белковую мобилизацию,
- подавляют аппетит (вызывают кахексию)

Интерлейкин-1 (IL-1)

Основной источник: макрофаги, эндотелий, эпителий.

Основные эффекты:

- похожие на эффекты TNF,
- индуцирует системный ответ острой фазы,
- большая роль в развитии лихорадки.

Хемокины

Семейство мелких белков, действующих как хемоаттрактанты для лейкоцитов.

Основные источники: *макрофаги, эндотелий, тучные клетки, Т-лимфоциты.*

Основные эффекты:

- стимулируют мобилизацию лейкоцитов в очаг воспаления,*
- контролируют нормальную миграцию клеток в различные ткани.*

Медиаторы плазменно-белкового происхождения

Система комплемента

Состоит более чем из 20 белков, некоторые пронумерованы от C1 до C9.

Основной источник: плазма (продуцируются в печени).

Эффекты:

- хемотаксис и активация лейкоцитов,
- вазодилатация,
- повышение сосудистой проницаемости,
- вызывают лизис бактерий и клеток.

Система коагуляции

Делится на два сходящихся в одной точке пути, которые приводят к активации тромбина и формированию фибрина.

Медиаторы системы гемостаза: факторы свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем.

Первично активируется фактор Хагемана →

- он инициирует свертывание белков крови
- повышает проницаемость стенок сосудов
- усиливает миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов