Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт последипломного образования

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

РЕФЕРАТ

на тему: «Воспаление и его роль в иммунной защите»

Выполнила:

врач-ординатор

Гильдеева К.А.

Проверила:

Анисимова Е.Н.

Красноярск, 2021г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

[1. ВВЕДЕНИЕ 3](#_Toc87107272)

[2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВОСПАЛЕНИИ 3](#_Toc87107273)

[2.1. Этиология 3](#_Toc87107274)

[2.2 Клинические признаки воспаления 4](#_Toc87107275)

[2.2.1 Местные признаки 4](#_Toc87107276)

[2.2.2 Общие признаки 5](#_Toc87107277)

[2.3 Патогенез 5](#_Toc87107278)

[2.3.1 Стадия альтерации. Медиаторы воспаления 6](#_Toc87107279)

[2.3.2 Стадия экссудации и эмиграции 10](#_Toc87107280)

[2.3.3 Стадия пролиферации и репарации 17](#_Toc87107281)

[3. ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА 19](#_Toc87107282)

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 20](#_Toc87107283)

[СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 21](#_Toc87107284)

# ВВЕДЕНИЕ

Воспаление это универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждения различной природы. Большинство заболеваний человека, так или иначе, связано с развитием воспаления.

***Воспаление*** – патологический процесс, имеющий местные и общие проявления, возникающий в ответ на повреждение, вызванное различного рода агентами. Оно направлено на ограничение очага повреждения, устранение его причины, удаление и восстановление погибших структур.

Подобное биологическое значение имеют иммунные реакции, которые тесно связаны с воспалением, представляя вместе с ним единую систему защиты организма (В.С. Пауков).

# ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВОСПАЛЕНИИ

Биологическая роль воспаления заключается в концентрации фагоцитов и других защитных факторов в зоне повреждения, в ликвидации там биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции поврежденной ткани.

Как правило, воспаление развивается локально, но в его реализации участвуют, в той или иной степени, практически все системы организма, прежде всего иммунная и нейроэндокринная.

В зависимости от типа преобладающей тканевой реакции воспаление делят на экссудативное и продуктивное, каждое из которых подразделяется на несколько видов. Экссудативное воспаление отличается преобладанием экссудации с образованием в тканях и полостях тела экссудата. При продуктивном воспалении превалирует пролиферация и дифференцировка клеток (продуктивная тканевая реакция). Выделяют также специфическое воспаление, к которому относят воспаление при ряде инфекционных заболеваний: туберкулезе, сифилисе, лепре, сапе и риносклероме.

## 2.1. Этиология

Воспаление возникает как реакция организма на патогенный раздражитель и на вызываемое им повреждение. Патогенные, называемые в данном случае флогогенными, раздражители, т.е. причины воспаления, могут быть разнообразные: биологические, физические, химические как экзогенного, так и эндогенного происхождения. К экзогенным факторам относят:

* биологические факторы (микроорганизмы – бактерии, вирусы, риккетсии, простейшие;
* животные организмы – черви, паразиты, чужеродные белки, эндотоксины, яды насекомых, змей);
* химические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов);
* физические факторы: механические (травма, инородное тело, давление, разрыв), термические (холод, тепло), электрические (природное электричество, промышленный и бытовой ток) и лучевые воздействия (рентгеновские лучи, a-, b и g- излучение, ультрафиолетовые лучи).

К эндогенным факторам, факторам, возникающим в самом организме в результате другого заболевания, относятся продукты тканевого распада, тромбы, инфаркты, кровоизлияния, желчные или мочевые камни, отложения солей, комплексы антиген-антитело. Причиной воспаления может стать сапрофитная микрофлора.

## 2.2 Клинические признаки воспаления

### 2.2.1 Местные признаки

Местные признаки воспаления выделил римский учёный А. Цельс (25 г. до н.э. -50 г. н.э.):

* **краснота** (rubor), объясняющаяся гиперемией;
* **припухлость** (tumor), являющаяся следствием отека;
* **жар** (calor) – повышение температуры в очаге воспаления, связанное с активизацией окислительных процессов;
* **боль** (dolor), обусловленная раздражением болевых рецепторов в месте воспаления вследствие сдавления их при отеке, действия гипоксии и различных веществ, образующихся при этом процессе.

Ещё один симптом добавил врач римских гладиаторов Клавдий Гален (130-200 гг. н. э.):

* **нарушение функции** (functio laesa), обусловлено структуными повреждениями, развитием боли, расстройством нейроэндокринной регуляции воспаленного органа.

При хроническом воспалении и воспалении внутренних органов некоторые из указанных признаков могут отсутствовать.

### 2.2.2 Общие признаки

О развитии воспаления могут свидетельствовать следующие изменения на уровне целостного организма, так называемые признаки общего характера:

1. **Изменение количества лейкоцитов** в периферической крови. Подавляющее большинство воспалительных процессов сопровождается лейкоцитозом, значительно реже, при воспалении вирусного происхождения – лейкопенией. По своей природе лейкоцитоз обусловлен перераспределением лейкоцитов в организме, выходом их в кровяное русло. Определенный вклад в увеличение количества лейкоцитов в периферической крови вносит и активация лейкопоэза. К числу основных причин развития лейкоцитоза относятся стимуляция симпатоадреналовой системы, воздействие некоторых бактериальных токсинов, продуктов тканевого распада, а также ряда медиаторов воспаления (интерлейкин-Iβ, фактор индукции моноцитопоэза и др.).

2. **Лихорадка** развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных факторов: первичных пирогенов экзо- и эндогенного происхождения и вторичных пирогенов (интерлейкин-Ib, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли).

3. **Изменение количества и качественного состава белков** плазмы крови (диспротеинемия). При остром воспалительном процессе в крови накапливаются синтезируемые гепатоцитами, макрофагами и другими клетками так называемые “белки острой фазы”. Для хронического течения воспаления характерно увеличение в крови содержания a- и особенно g-глобулинов, дисбаланс альбуминов и глобулинов.

4. **Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)**, что особенно имеет место при хронических воспалительных процессах, обусловлено повышением вязкости крови, снижением отрицательного заряда и агломерацией эритроцитов, изменениями физико-химических констант, состава белков (диспротеинемии) крови, подъемом температуры.

5. **Изменения содержания гормонов в крови** заключаются, как правило, в увеличении концентрации катехоламинов и кортикостероидов.

## 2.3 Патогенез

В воспалительный процесс вовлекаются все компоненты ткани: паренхима, строма, кровеносные и лимфатические сосуды, кровь и лимфа. Патогенетическую основу воспаления составляют три компонента (стадии) – альтерация, экссудация и пролиферация. Они тесно взаимосвязаны между собой, взаимно дополняют и переходят друг в друга, между ними нет четких границ.

Выделяют следующие стадии воспаления:

I. Стадия альтерации (повреждения).

А. Первичная альтерация.

Б. Вторичная альтерация.

II. Стадия экссудации и эмиграции.

III. Стадия пролиферации и репарации.

А. Пролиферация.

Б. Завершение воспаления.

###  2.3.1 Стадия альтерации. Медиаторы воспаления

Воспаление всегда начинается с повреждения ткани, комплекса обменных, физико-химических и структурно-функциональных изменений, т.е. с альтерации (от лат. *аlteratio* - изменение) ткани, которая играет роль пускового фактора воспалительного процесса.

***Первичная альтерация*** – это совокупность изменений обмена веществ, физико-химических свойств, структуры и функции клеток и тканей, возникающих под влиянием прямого воздействия этиологического фактора воспаления. Первичная альтерация как результат взаимодействия этиологического фактора с организмом сохраняется и служит причиной воспаления и после прекращения этого взаимодействия. Реакция первичной альтерации как бы пролонгирует действие причины воспаления. Сам причинный фактор уже может не контактировать с организмом.

***Вторичная альтерация*** – возникает под воздействием как флогогенного раздражителя, так и факторов первичной альтерации. Если первичная альтерация является результатом непосредственного действия воспалительного агента, то вторичная не зависит от него и может продолжаться и тогда, когда этот агент уже не оказывает влияния (например, при лучевом воздействии). Этиологический фактор явился инициатором, пусковым механизмом процесса, а далее воспаление будет протекать по законам, свойственным организму в целом.

Установлено, что динамика воспалительного процесса, закономерный характер его развития в большей мере обусловлен комплексом физиологически активных веществ образующихся в очаге повреждения и опосредующих действие флогогенных факторов, получивших название “медиаторов воспаления”.

К настоящему времени обнаружено большое количество таких медиаторов, являющихся посредниками в реализации действия агентов, вызывающих воспаление. Высвобождаясь под воздействием повреждающего агента, медиаторы изменяют самые разнообразные процессы происходящие в тканях – тонус сосудов, проницаемость их стенок, кровенаполнение, эмиграцию лейкоцитов и других форменных элементов крови, их адгезию и фагоцитарную активность, вызывают боль и т.д.

Существуют различные подходы к систематизации “медиаторов воспаления”. Их классифицируют по химической структуре, например, биогенные амины (гистамин, серотонин), полипептиды (брадикинин, каллидин, метиониллизинбрадикинин) и белки (компоненты системы комплемента, лизосомальные ферменты, катионные белки гранулоцитарного происхождения, монокины, лимфокины), производные полиненасыщенных жирных кислот (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).

По происхождению медиаторы разделяют на клеточные (гистамин, серотонин, гранулоцитарные факторы, монокины, лимфокины) и гуморальные или плазменные (С3а и С5а фракции комплемента, анафилатаксин, факторы кининовой и свертывающей системы крови) (таблица 1).

Гуморальные медиаторы обычно характеризуются генерализованными эффектами и спектр их действия шире, чем клеточных медиаторов, эффекты которых во многом локальны. В свою очередь клеточные медиаторы могут быть разделены по виду клеток, высвобождающих “медиаторы воспаления” (факторы полиморфно-ядерных лейкоцитов, системы фагоцитирующих макрофагов, лаброцитов и тромбоцитов). “Медиаторы воспаления” по особенностям их выхода из клеток можно классифицировать на медиаторы нецитотоксического и цитотоксического высвобождения. В первом случае отмечается стимулированный через соответствующий рецептор клетки выход медиаторов путем физиологического экзоцитоза, во втором – происходит разрушение клетки, в результате чего медиаторы выходят из нее в окружающую среду. Один и тот же медиатор (гистамин или серотонин) может поступать в нее и тем и другим путем (из лаброцита или тромбоцита).

В зависимости от скорости включения в процесс воспаления различают медиаторы немедленного (кинины, анафилатаксин) и замедленного (монокины, лимфокины) типа действия. Выделяют также медиаторы непосредственного, или непрямого, действия. К первым относят медиаторы, которые в процессе воспаления высвобождаются очень быстро, вероятно под влиянием самого раздражителя (гистамин, серотонин и др.), ко вторым – медиаторы, появляющиеся позднее, часто в результате действия первых медиаторов (факторы системы комплемента, гранулоцитарные факторы полиморфно-ядерных лейкоцитов).

Разделение “медиаторов воспаления” на группы достаточно условно. При разделении “медиаторов воспаления” на гуморальные и клеточные не учтено функциональное и структурное единство гуморальных и клеточных механизмов защиты организма от повреждающих воздействий. Так гуморальный медиатор брадикинин или факторы С3а и С5а системы комплемента высвобождающиеся в плазме крови и действующие как “медиаторы воспаления”, стимулируя лаброциты, способствуют высвобождению клеточного медиатора гистамина.

Таблица 1 – Основные клеточные и гуморальные “медиаторы воспаления”

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название | Основные эффекты | Основные источники их происхождения |
| 1 | 2 | 3 |
| Гистамин | Спазм гладкой мускулатуры (увеличивает образование простагландинов Е2 и F2α, тромбоксана). Вазодилатация (расширение прекапиллярных артериол). Повышение проницаемости стенки сосудов, подавление хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов, угнетение активности лимфоцитов и выработки лимфокинов. | Лаброциты, базофильные лейкоциты. |
| Серотонин | Сужение посткапиллярных венул, повышение проницаемости стенки сосудов. Боль, зуд. | Тромбоциты, лаброциты. |
| Кинины (бради­кинин, метио­ниллизилбради­кинин) | Вазодилятация. Повышение проницаемости сосудов. Боль. Спазм глазной мускулатуры. | α2-Глобулин плазмыкрови. |
| Компоненты системы комплемена (С3а, С5а) | Дегрануляция тучных клеток (выделение гистамина). Повышение проницаемости сосудистой стенки. Спазм гладкой мускулатуры. Стимуляция хемотаксиса лейкоцитов. | Белки плазмы. |
| Интерлейкины и монокины: ИЛ-1ß, фактор некроза опухоли (ФНО-α) и др. | Стимуляция синтеза простагландинов, фагоцитоза, пролиферации и активации фибробластов. Пирогенез. | Макрофаги, моноциты, нейтрофильные гранулоциты. |
| Лимфокины: ИЛ-2, фактор активации макрофагов | Активация естественных киллеров. Стимуляция гранулоцитов. | Лимфоциты. |
| Простагландины (ПГЕ, ПГF2α) | Вазодилятация. Повышение проницаемости сосудистой стенки. Пирогенез. | Полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран и плазмы крови. |
| Лейкотриены (ЛТВ4 и др.) | Спазм гладкой мускулатуры. Повышение проницаемости сосудистой стенки. Активация лейкоцитов. | Гранулоциты. Моноциты. Тромбоциты. Лаброциты. |
| Тромбоксаны | Вазоконстрикция. Агрегация тромбоцитов. Активация гранулоцитов. | Макрофаги, моноциты. Гранулоциты. |
| Лизосомальные факторы, (кислые гидролазы, неферментатив-ные катионные белки). | Вторичная альтерация, “генерация” “медиаторов воспаления”. Способствуют вазодилятации, повышению проницаемости сосудов, развитию отека и эмиграции лейкоцитов, микротромбообразованию. Микробоцидность. | Нейтрофильные гранулоциты. Моноциты, макрофаги. |

Действие флогогенного агента проявляется прежде всего на клеточных мембранах, в том числе на мембранах лизосом. Это имеет далеко идущие последствия, так как при повреждении лизосом освобождаются заключенные в них ферменты (кислые гидролазы), способные расщеплять различные вещества, входящие в состав клетки (белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды). Далее эти ферменты, при наличии этиологического фактора или уже без него, продолжают процесс альтерации, а также деструкции, в результате чего образуются продукты ограниченного протеолиза, липолиза, биологически активные вещества – “медиаторы воспаления”. По этой причине лизосомы называют еще “стартовой площадкой” воспаления. Можно сказать, что первичная альтерация – это повреждение, нанесенное со стороны, а вторичная альтерация – это самоповреждение. Стадию альтерации следует рассматривать как диалектическое единство изменений вызванных действием повреждающих факторов и ответных защитных местных реакций организма на эти изменения.

Таким образом, альтерация как инициальный этап и компонент воспалительного процесса характеризуется развитием закономерных изменений метаболизма, физико-химических свойств, образованием и реализаций эффектов физиологически активных веществ (“медиаторов воспаления”), отклонением от формы структуры и функции тканей в очаге воспаления.

Указанные изменения:

– с одной стороны, обеспечивают экстренную активацию процессов, направленных на локализацию, инактивацию и деструкцию патогенного агента;

– с другой стороны, являются базой развития других компонентов воспаления – сосудистых реакций, экссудации жидкости, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и репарации поврежденной ткани.

### 2.3.2 Стадия экссудации и эмиграции

***Экссудация*** (от лат. *exsudatio*) – выпотевание. Этот компонент воспаления включает в себя триаду:

а) сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления;

б) выход жидкой части крови их сосудов – собственно экссудацию;

в) эмиграцию (от лат. *еmigratio* – выселение) – выход лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитоза.

При воздействии на ткань флогогенного агента, как правило, развивается кратковременное повышение тонуса стенок артериол и прекапилляров, т.е. локальная вазоконстракция. Эта первая стадия сосудистых реакций в виде местной вазоконстрикции приводит к нарушению кровотока – ишемии. Причина вазоконстрикции – высвобождение под влиянием альтерирующего фактора биологически активных веществ сосудосуживающего действия: катехоламинов, тромбоксана А2, простагландинов.

*Артериальная гиперемия* возникает вследствие образования и действия в очаге воспаления большого количества вазоактивных веществ – “медиаторов воспаления”, которые подавляя автоматию гладкомышечных элементов стенки артериол и прекапилляров, вызывают их расслабление.

*Венозная гиперемия*, ее возникновение обусловлено рядом факторов, которые можно разделить на три группы: 1) факторы крови, 2) факторы сосудистой стенки, 3) факторы окружающих тканей. К факторам, связанным с кровью, относится краевое расположение лейкоцитов, набухание эритроцитов, выход жидкой части крови в воспаленную ткань и сгущение крови, образование микротромбов вследствие активации фактора Хагемана и уменьшении содержания гепарина. Влияние факторов сосудистой стенки на венозную гиперемию проявляется набуханием эндотелия, в результате чего просвет мелких сосудов еще больше суживается. Измененные венулы теряют эластичность и становятся более податливыми сдавливающему действию экссудата. И, наконец, проявление действия тканевых факторов состоит в том, что отечная ткань, сдавливая вены и лимфатические сосуды, способствует развитию венозной гиперемии.

Выход жидкой части крови в интерстиций очага воспаления – собственно экссудация происходит вследствие резкого повышения проницаемости гистогематического барьера и как следствие усиления процесса фильтрации и микровезикулярного транспорта. Выход жидкости и растворенных в ней веществ осуществляется в местах соприкосновения эндотелиальных клеток. Также клетки эндотелия способны “заглатывать” мельчайшие капельки жидкости (микропиноцитоз), переправлять их на противоположную сторону и выбрасывать в близлежащую среду (экструзия).

Результатом экссудации является заполнение интерстициальных пространств и очага воспаления экссудатом. **Экссудат** – жидкость, выходящая из микрососудов, содержащая большое количество белка (не менее 2 – 3%) и, как правило, форменные элементы крови и накапливающаяся в тканях и/или полостях тела при воспалении. В зависимости от наличия в экссудате клеток и их типа, а также от химического состава экссудата различают фибринозный, серозный, геморрагический, гнойный, гнилостный и смешанные виды экссудатов.

Биологический смысл экссудации как компонента воспаления состоит в:

- ограничении очага воспаления через сдавление кровеносных и лимфатических микрососудов вследствие интерстициального отека, а также в разведении флогогенов и факторов цитолиза в очаге воспаления для предотвращения избыточной вторичной альтерации;

- доставке в очаг воспаления иммуноглобулинов и др. агентов, способствующих уничтожению микроорганизмов, поврежденных клеток и клеточных структур тканей.

***Эмиграция лейкоцитов*** (лейкодиапедез) – выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в окружающую ткань. Этот процесс совершается и в норме, но при воспалении приобретает гораздо большие масштабы. Смысл эмиграции состоит в том, чтобы в очаге воспаления скопилось достаточное число клеток, играющих роль в развитии воспаления (фагоцитоз и т.д.).

В настоящее время механизм и последовательность процессов эмиграции изучены довольно хорошо. Последовательность процесса эмиграции включает стадии краевого стояния лейкоцитов, их адгезии к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку, а также направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления.

На стадии краевого стояния (маргинации) условно выделяют два последовательных этапа:

1. Выход лейкоцитов из осевого цилиндра кровяного потока и приближение к стенке микрососуда, обращенной в сторону очага воспаления. Причины: высокая концентрация хемоатрактантов у стенки микрососуда, расположенного в очаге воспаления и замедление тока крови, особенно в венулах.

2. Медленное движение (качение) лейкоцитов вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия (rolling - роллинг). Причины: высокое содержание “медиаторов воспаления” в очаге повреждения и выделение селектинов (Е-, Р-, L-селектин) и интегринов (VLA-1, -2, -3, …) клетками эндотелия и тромбоцитами.

Адгезия (рецепторно-опосредованое прилипание) лейкоцитов к мембранам эндотелиальных клеток стенок микрососудов. Причина: связывание CD15 лейкоцитов с Е-селектином эндотелия, приводящее к фиксации полиморфонуклеаров.

Выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в очаг воспаления, их проникновение через стенку сосуда реализуется через пласт клеток эндотелия, межклеточный матрикс стенки сосудов и базальную мембрану эндотелия (время составляет около 3 – 6 мин).

При прохождении лейкоцитов между клетками эндотелия происходит взаимодействие экспрессированных на их поверхности молекул интегринов с молекулами адгезии. Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в ходе экстравазации разный спектр молекул адгезии. Прохождение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов сопровождается высвобождением лейкоцитами гидролитических ферментов (например, коллагеназ и эластаз). Это обеспечивает гидролиз волокон и основного вещества базальной мембраны.

Считается что гранулоциты (через межэндотелиального щели) и агранулоциты (путем цитопемфиза – трансэндотелиального переноса) проходят через сосудистую стенку и продвигаются к объекту фагоцитирования. Необходимо отметить, что в последнее время существование трансцеллюлярного пути транспорта лейкоцитов, по крайней мере, в норме, подвергается сомнению.

Амебоидное движение лейкоцитов возможно благодаря обратимым изменениям состояния их цитоплазмы (взаимоперехода геля в золь – тиксотропии) и поверхностного натяжения мембран, обратимой “полимеризации” сократительных белков – актина и миозина и использованию энергии АТФ анаэробного гликолиза. Направленное движение лейкоцитов объясняется накоплением в очаге воспаления экзо- и эндогенных хемоаттрактантов – веществ индуцирующих хемотаксис, повышением температуры (термотаксис), а также развитием условий для гальвано- и гидротаксиса.

При значительном повышении проницаемости стенок сосудов в ткань очага воспаления пассивно выходят эритроциты и тромбоциты, что часто наблюдается при развитии инфекции со значительной интоксикацией организма (при сибирской язве, чуме), при поражении тканей ионизирующим излучением. За пределами стенки микрососуда начинается направленное (ориентированное) движение лейкоцитов к зоне поражения – хемо- и электротаксис.

В хемотаксисе лейкоцитов большое значение имеет система комплемента и прежде всего компоненты С3а и С5а. Лейкотаксически активные компоненты системы комплемента С3а и С5а образуются в очаге воспаления под влиянием различных ферментов: трипсина, тромбина, плазмина, уровень которых в условиях альтерации возрастает.

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, Н + , К + – формирующие положительный заряд).

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления характеризуется определенной очередностью: сначала эмигрируют нейтрофильные гранулоциты, затем – лимфоциты и, наконец – моноциты. Более позднее проникновение моноцитов объясняется их меньшей хемотаксической чувствительностью. В процессе завершения воспалительного процесса в очаге наблюдается постепенное исчезновение клеток крови, начиная с тех лейкоцитов, которые появились раньше (нейтрофильные гранулоциты). Позже элиминируются лимфоциты и моноциты.

Временная последовательность выхода разных видов лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления обусловлена стадийностью появления факторов хемотаксиса и адгезии. К последним относят фактор системы комплемента С5а, фактор 4 тромбоцитов, лимфокины и другие.

Проникнув в очаг воспаления, фагоциты выполняют свою главную – фагоцитарную функцию. ***Фагоцитоз*** – эволюционно выработанная защитноприспособительная реакция организма, заключающаяся в распознавании, активном захвате (поглощении), инактивации и разрушении микроорганизмов, поврежденных клеток и инородных частиц специализированными клетками – фагоцитами.

В настоящее время принято различать два основных класса фагоцитирующих клеток: микрофаги и макрофаги. К микрофагам отнесены полиморфноядерные гранулоциты: нейтрофилы (в наибольшей мере), эозино- и базофилы (существенно меньше). Их называют микрофагами, поскольку диаметр гранулоцитов сравнительно мал (6-8 мкм). Макрофагами (диаметр клеток достигает 20 мкм), или мононуклеарными фагоцитами называют моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги. Все клетки моноцитарного генеза (например, клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные макрофаги, перитонеальные макрофаги и т.д.) рассматривают как систему мононуклеарных фагоцитов.

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов – поврежденные, погибшие и разрушенные чужеродные клетки и клетки собственного организма, а также инородные неживые частицы.

В процессе фагоцитоза условно выделяют несколько основных стадий:

- сближение фагоцита с объектом фагоцитоза;

- распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему;

- поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы;

- разрушение (переваривание) объекта фагоцитоза (киллинг-эффект, деградация объекта).

Сближение фагоцита с объектом фагоцитоза обусловлено фактами, обеспечивающими направленное движение лейкоцитов к объекту фагоцитоза. Главным его механизмом служит хемотаксис.

Распознавание и “приклеивание” лейкоцита к объекту фагоцитоза происходит в ряд этапов. К наиболее важным этапам относятся: распознавание объекта фагоцитоза, его опсонизация и адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза.

Распознавание объекта фагоцитоза осуществляется с помощью рецепторов на поверхности лейкоцитов. К таким объектам относятся микроорганизмы, грибы, паразиты, собственные поврежденные или опухолевые, или вируссодержащие клетки, а также фрагменты клеток.

***Опсонизация*** – связывание антител с поверхностными детерминантами клеточной стенки микроорганизма и последующее поглощение образовавшегося комплекса фагоцитом происходит при взаимодействии Fc-фрагмента антитела с соответствующим Fc-рецептором на мембране фагоцита. Наиболее активными опсонинами являются Fc-фрагмент IgG, IgM и лектины. Адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза реализуется с участием рецепторов лейкоцита FcR и молекул адгезии. В дальнейшем микроорганизмы покрытые молекулами IgG, эффективно фагоцитируются макрофагами или нейтрофилами. Fab-фрагменты IgG связываются с антигенными детерминантами на поверхности бактерии, после чего те же молекулы IgG своими Fc-фрагментами взаимодействуют с рецепторами Fc-фрагментов, расположенными в плазматической мембране фагоцита, и активируют фагоцитоз.

При фагоцитозе в зернистых лейкоцитах происходит активация реакций метаболизма (“метаболический взрыв”), что обеспечивает экспрессию молекул адгезии, “респираторный взрыв”, а также дегрануляцию лейкоцитов. Дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов и базофилов сопровождается высвобождением в интерстициальную жидкость “медиаторов воспаления” (например, ИЛ-1b и ИЛ-6, ФНОα, лейкотриенов) и активных форм кислорода, образовавшихся при “респираторном взрыве”.

Поглощение объекта фагоцитоза лейкоцитами осуществляется путем погружения фагоцитируемого материала в клетку в составе фагосомы – пузырька, образованного плазматической мембраной, к которому устремляются лизосомы и с ней сливаются, образуя фаголизосому. Этот процесс сопровождается секрецией “медиаторов воспаления” и других компонентов специфических гранул лейкоцита. При дегрануляции все эти факторы поступают в воспалительный экссудат, где оказывают бактериолитическое и цитолитическое действие.

Разрушение объекта фагоцитоза – внутриклеточное “переваривание” – реализуется в результате активации механизмов кислородзависимой (респираторный взрыв) и кислороднезависимой цитотоксичности фагоцитов.

Кислороднезависимые механизмы запускаются в процессе фагосомолизосомального слияния, когда с фагосомой сливаются гранулы, содержащие лактоферрин и лизоцим, азурофильные гранулы, содержащие катионные белки, протеиназы (эластаза и коллагеназа), катепсин G, дефензины и другие, которые вызывают повреждение клеточной стенки и нарушение метаболических процессов. Эти механизмы выполняют вспомогательную роль в разрушении объекта фагоцитоза.

Главная роль в деструкции объекта фагоцитоза принадлежит кислородзависимой цитотоксичности фагоцитов. Цитотоксичность сопряжена со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода. Этот процесс получил название метаболического взрыва. При этом потребление кислорода фагоцитом может увеличиться в течение нескольких секунд во много раз (дыхательный, кислородный взрыв). В результате дыхательного взрыва образуются свободные радикалы и перекисные продукты органических и неорганических соединений. Образующиеся активные формы кислорода, свободные радикалы, галогенизация и перекисное окисление компонентов захваченных объектов с участием гипохлорида обусловливают повреждение и деструкцию белков и липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищен от действия указанных выше агентов, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных неферментных факторов (глутатион, витамины Е, С, жирные кислоты) и ферментов (супероксиддисмутаза устраняющая супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H2O2).

Совместное действие механизмов обеих групп приводит к разрушению объектов фагоцитоза. Однако наряду с завершенным фагоцитозом в микрофагах наблюдается, например, при некоторых инфекциях, фагоцитоз незавершенный, или эндоцитобиоз, когда фагоцитированные бактерии или вирусы не подвергаются полному перевариванию, длительное время остаются в фагоцитах, в жизнеспособном состоянии, а иногда даже начинают размножаться в цитоплазме клетки. Существует множество причин незавершенного фагоцитоза. Основные причины незавершенного фагоцитоза это:

- мембрано- и/или ферментопатии лизосом;

- недостаточность миелопероксидазы;

- низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза;

- дефицит и/или недостаточная экспрессия молекул адгезии.

Фагоцит, поглотивший бактерии, но не способный их переварить становится источником инфекции в организме, способствует ее диссеминации.

Выявлены болезни, сопровождающиеся первичной (врожденной) или вторичной (приобретенной) недостаточностью фагоцитоза – “болезни фагоцитов”. К ним относится так называемая хроническая гранулематозная болезнь, возникающая у детей, в фагоцитах которых из-за дефекта оксидаз нарушено образование перекисей и, следовательно, процесс инактивации микробов.

### 2.3.3 Стадия пролиферации и репарации

Воспаление всегда начинается с повреждения и гибели клеток. Но на определенном этапе, когда процессы устранения повреждения приостанавливаются и на передний план выступают процессы восстановления. В соответствии с этим меняется и клеточный состав воспалительного инфильтрата. Полиморфноядерные лейкоциты постепенно исчезают (гибнут), а доминирующими становятся мононуклеары – моноциты и лимфоциты. Роль моноцитов заключается в том, что они, как и тканевые макрофагы, поглощают и переваривают погибшие клетки, а также продукты распада, возникающие при альтерации. Лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет.

По мере очищения очага воспаления наступает ***пролиферация*** (от лат. proliferatio – размножение) – компонент воспалительного процесса и завершающая его стадия – характеризующаяся увеличением числа стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием межклеточного вещества в очаге воспаления. Эти процессы направлены на регенерацию альтерированных и/или замещение разрушенных тканевых элементов. Существенное значение на этой стадии воспаления имеют различные биологически активные вещества, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток.

Продуктивную или пролиферативную стадию воспаления иногда называют стадией репарации, что более точно, и указывает на суть процесса в этот период, а также на биологическое значение воспаления, связывающего между собой результат повреждающего действия чрезвычайного раздражителя с процессами репарации. Пролиферацию завершает инволюция рубца, то есть уничтожение и элиминация лишних коллагеновых структур. Основные клеточные эффекторы пролиферации – это активированные мононуклеарные фагоциты, фибробласты и иммунокомпетентные клетки.

Одновременно с процессом пролиферации и даже несколько опережая его, идет процесс активного погашения воспалительного процесса, что проявляется ингибированием ферментов, дезактивацией “медиаторов воспаления”, детоксикацией и выведением токсических продуктов. Образование “медиаторов воспаления” тормозится разными механизмами. Что касается ингибиторов гидролаз, то в этом отношении важнейшую роль играют α2-макроглобулин, α-антихимотрипсин, антитромбин III и α2-антиплазмин. Они являются главными ингибиторами кининобразующих ферментов крови и таким образом устраняют их влияние: расширение и повышение проницаемости сосудов. Кроме того, они являются главными ингибиторами системы коагуляции, фибринолиза и комплемента, ингибируют элластазу и коллагеназу лейкоцитов и тем самым предохраняют от разрушения элементы соединительной ткани. Противовоспалительный эффект оказывают и антиоксиданты (например, церуроплазмин, пероксидазы, супероксиддесмутаза).

В воспалительном очаге изменяется взаимоотношение между клетками. Они перестают вырабатывать одни медиаторы и начинают синтезировать другие. Теперь на тот же медиатор клетка может дать совсем другой ответ, потому что на ее поверхности появляются совсем другие рецепторы, а прежние погружаются внутрь ее (интернализация). Гистамин – типичный “медиатор воспаления”, но его эффект в завершающую стадию воспаления может стать совсем иным, чем вначале процесса. Оказалось, что это зависит от того, какие рецепторы “выставлены” на эффекторных клетках (например, на эндотелиоцитах) в данный момент. Если это Н1, то действие будет провоспалительное, а если Н2, то – противовоспалительное.

В регуляции процесса воспаления, и пролиферации в частности, кроме местных факторов, большую роль играют также и общие факторы, в том числе эндокринные. Гормоны коры надпочечников глюкокортиокиды тормозят синтез вазоактивных веществ в клетках, вызывает лимфопению, уменьшает число базофилов и эозинофилов. Кроме того, они стабилизируют мембраны лизосом, угнетают выработку интерлейкина-1β. Что же касается фагоцитарной активности, то она к концу воспаления возрастает. Благодаря этому зона воспаления освобождается от некротизированный клеток, чуждых и токсических веществ.

Таким образом, в конце воспаления, в деле его завершения решающую роль играют две клетки: фибробласт и эндотелиоцит. Два процесса совершаются в этот период: заселение зоны фибробластами и неоангиогенез, т.е. образование новых кровеносных и лимфатических сосудов.

2.4 Исходы воспаления

Исход воспаления зависит от вида, силы и продолжительности действия флогогена, реактивности организма, его течения, локализации и распространенности. Можно выделить благоприятные и неблагоприятные исходы.

Благоприятные исходы:

* полное разрешение без следа;
* замещение очага воспаления соединительной тканью (фиброз, организация).

Неблагоприятные исходы:

* переход острого воспаления в хроническое;
* распространение воспаления на местном уровне и генерализация (сепсис).

# ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Между выраженностью основных процессов воспаления и силой раздражителя имеется определенная зависимость: с повышением агрессивности флогогенного фактора усиливается и ответ. Однако, известно, что такая зависимость наблюдается далеко не всегда. Один и тот же раздражитель у разных людей может вызывать совершенно разную реакцию. Так, например, из детей, заразившихся дифтерией из одного и того же источника, одни погибают от тяжелой интоксикации, а у других болезнь проявляется сравнительно слабыми воспалительными изменениями. В связи с этим возникло представление о том, что воспаление зависит не только от природы этиологического фактора, но и от реактивности организма. Если реакция организма не выходит за пределы наблюдаемой наиболее часто, то такое воспаление называют нормергическим. Если воспалительный агент вызывает лишь слабую затяжную реакцию с преобладанием альтерации, то воспаление является гипоергическим. Это наблюдается, например, при голодании. Однако в некоторых случаях воспаления протекает настолько бурно, что возникает несоответствие между силой раздражителя и ответной реакции (местной и общей) организма. Такое воспаление называют гиперергическим. Его особенность заключается в том, что развивается на “иммунной (аллергической) основе”.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и всякий патологический процесс, воспаление по своей сущности процесс противоречивый. В нем, как и при других типовых патологических процессах, вредное и полезное сочетается в неразрывной связи. Организм защищается от воздействия чуждых и вредных ему факторов путем отграничения воспалительного очага от всего организма, формирования вокруг очага воспаления своеобразного барьера с односторонней проницаемостью. Локализация очага воспаления препятствует распространению инфекции. За счет экссудации снижается концентрация токсических веществ в самом очаге воспаления. Воспаленная зона не только фиксирует, но и поглощает токсические вещества, обеспечивает их детоксикацию. В очаге воспаления создаются также и неблагоприятные условия для жизни микроорганизмов. Однако все изложенное выше отражает только одну (положительную) сторону воспаления. Вторая противоположная заключается в том, что воспаление являясь эволюционно выработанным защитным процессом, в то же самое время оказывает повреждающее влияние на организм, всегда несет в себе элемент разрушения. Борьба с “агрессором” в зоне воспаления неизбежно сочетается с гибелью собственных клеток, как выполняющих специфическую защитную функцию в организме, так и паренхиматозных клеток оказавшихся в зоне очага воспаления. В некоторых случаях начинает преобладать альтерация, что приводит к гибели ткани или целого органа. Кроме того, экссудация может вызвать нарушение питания ткани, ее ферментативное расплавление, гипоксию и общую интоксикацию.

Оценка каждого конкретного воспалительного процесса должна исходить из анализа многих факторов: причин возникновения воспаления, его локализации, интенсивности процесса, исходного состояния организма и т.д. В целом должна быть установлена мера адекватности воспалительного процесса, с одной стороны, характеру и интенсивности патогенного раздражителя, а с другой стороны – потребности организма в защите от действия данного флогогенного фактора. В зависимости от такой оценки воспалительный процесс в одних случаях необходимо стимулировать, а в других – подавлять. Такова общая схема подхода к анализу воспаления в конкретных его выражениях.

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Воспаление: этиология, патогенез, патогенетическое обоснование принципов терапии / УМК по дисциплине «Общая патология», «Патология» // Саратовский медицинский университет, – 2008г. – С. 120
2. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Гусев Е.Ю. // Медицинский иммунология. – 2001. – Т.3, №3. – С. 361–368.
3. Воспаление (патофизиологические аспекты): уч. метод. Пособие / Ф.И. Висмонт. – Мн.: БГМУ, 2006. – 48 с.
4. Серов, Пальцев. Лекция №13 – Воспаление / Серов, Пальцев. // Курс лекций по патологический анатомии.