***Лекция 8. Тема: «Воспаление»***

***Воспаление* - комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, вызванное действием различного рода агентов. Эта реакция направлена на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани.**

Воспаление - реакция, выработанная в ходе филогенеза, имеет защитно-приспособительный характер и несет в себе элементы не только патологии, но и физиологии. Такое двойственное значение для организма воспаления - своеобразная его особенность.

Еще в конце XIX столетия И.И. Мечников считал, что воспаление - это приспособительная и выработанная в ходе эволюции реакция организма и одним из важнейших ее проявлений служит фагоцитоз микрофагами и макрофагами патогенных агентов и обеспечение таким образом выздоровления организма. Но репаративная функция воспаления была для И.И. Мечникова сокрыта. Подчеркивая защитный характер воспаления, он в то же время полагал, что целительная сила природы, которую и представляет собой воспалительная реакция, не есть еще приспособление, достигшее совершенства. По мнению И.И. Мечникова, доказательством этого являются частые болезни, сопровождающиеся воспалением, и случаи смерти от них.

**Этиологические факторы воспаления**

**Вызывающие воспаление факторы могут быть биологическими, физическими (в том числе травматическими), химическими; по происхождению они эндогенные или экзогенные.**

Среди *биологических факторов* наибольшее значение имеют вирусы, бактерии, грибы и животные паразиты. К биологическим причинам воспаления могут быть отнесены циркулирующие в крови антитела и иммунные комплексы, которые состоят из антигена, антител и компонентов комплемента, причем антиген может быть немикробной природы.

К *физическим факторам* вызывающим воспаление, относят лучевую и электрическую энергию, высокие и низкие температуры, различного рода травмы.

*Химическими факторами* воспаления могут быть различные химические вещества, токсины и яды.

Развитие воспаления определяется не только воздействием того или иного этиологического фактора, но и особенностью реактивности организма.

**Морфология и патогенез воспаления**

*Воспаление* может выражаться образованием микроскопического очага или обширного участка, иметь не только очаговый, но и диффузный характер. Иногда воспаление возникает в ***системе тканей,*** тогда говорят о ***системных*** воспалительных поражениях (ревматические болезни при системном воспалительном поражении соединительной ткани, системные васкулиты и др.). Иногда провести грань между локализованным и системным воспалительным процессом бывает трудно.

Воспаление развивается на территории ***гистиона*** и складывается из следующих последовательно развивающихся фаз:

1) альтерация;

2) экссудация;

3) пролиферация гематогенных и гистиогенных клеток и, реже, паренхиматозных клеток (эпителия).

Взаимосвязь этих фаз показана на схеме IX.



**Схема IX.** Фазы воспаления

**Альтерация** - **повреждение ткани, является *инициальной фазой* воспаления и проявляется различного вида дистрофией и некрозом.** В эту фазу воспаления происходит выброс биологически активных веществ - медиаторов воспаления. Это - ***пусковой механизм*** воспаления, определяющий кинетику воспалительной реакции.

**Медиаторы воспаления могут быть плазменного (гуморального) и клеточного (тканевого) происхождения**.

***Медиаторы плазменного происхождения***- это представители калликреин-кининовой (кинины, калликреины), свертывающей и противосвертывающеи (XII фактор свертывания

крови, или фактор Хагемана, плазмин) и комплементарной систем (компоненты С3-С5). Медиаторы этих систем повышают проницаемость микрососудов, активируют хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов, фагоцитоз и внутрисосудистую коагуляцию (схема X).

***Медиаторы клеточного происхождения***связаны с эффекторными клетками - ***лаброцитами (тканевыми базофилами) и базофильными лейкоцитами***, которые выбрасывают ***гистамин,*** ***серотонин***, ***медленно реагирующую субстанцию анафилаксии*** и др.; тромбоцитами, продуцирующими, помимо гистамина, серотонина и простагландинов, также лизосомные ферменты; полиморфно-ядерными лейкоцитами, богатыми лейкокинами, лизосомными ферментами, катионными белками и нейтральными протеазами.

Эффекторными клетками, продуцирующими медиаторы воспаления, являются и клетки иммунных реакций - ***макрофаги, выбрасывающие свои монокины (интерлейкин I), и лимфоциты, продуцирующие лимфокины (интерлейкин II).*** С медиаторами клеточного происхождения связано не только ***повышение проницаемости микрососудов*** и ***фагоцитоз;*** они обладают ***бактерицидным действием,*** вызывают ***вторичную альтерацию*** (гистолиз), включают ***иммунные механизмы*** в воспалительную реакцию, ***регулируют пролиферацию*** и ***дифференцировку клеток*** на поле воспаления, направленные на репарацию, возмещение или замещение очага повреждения соединительной тканью (схема XI). Дирижером клеточных взаимодействий на поле воспаления является ***макрофаг.***

Медиаторы плазменного и клеточного происхождения взаимосвязаны и работают по принципу аутокаталитической реакции с обратной связью и взаимной поддержкой (см. схемы X и XI). Действие медиаторов опосредовано рецепторами на поверхности эффекторных клеток. Из этого следует, что смена одних медиаторов другими во времени обусловливает смену клеточных форм на поле воспаления - от полиморфно-ядерного лейкоцита для фагоцитоза до фибробласта, активируемого монокинами макрофага, для репарации.



**Схема X.** Действие медиаторов воспаления плазменного (гуморального) происхождения

**Экссудация** - фаза, быстро следующая за альтерацией и выбросом медиаторов. Она складывается из ряда стадий: ***реакция микроциркуляторного русла с нарушениями реологических свойств крови; повышение сосудистой проницаемости на уровне микроциркуляторного русла; экссудация составных частей плазмы крови; эмиграция клеток крови; фагоцитоз; образование экссудата и воспалительного клеточного инфильтрата.***



**Схема XI.** Действие медиаторов воспаления клеточного (тканевого) происхожде-

Ния

***Реакция микроциркуляторного русла с нарушениями реологических свойств крови***- один из ярких морфологических признаков воспаления. Изменения микрососудов начинаются с рефлекторного спазма, уменьшения просвета артериол и прекапилляров, которое быстро сменяется расширением всей сосудистой сети зоны воспаления и прежде всего посткапилляров и венул. ***Воспалительная гиперемия***обусловливает повышение температуры *(calor)* и покраснение *(rubor)* воспаленного участка. При начальном спазме ток крови в артериолах становится ускоренным, а затем замедленным. В лимфатических сосудах, как и в кровеносных, вначале происходит ускорение лимфотока, а затем его замедление. Лимфатические сосуды переполняются лимфой и лейкоцитами.

В бессосудистых тканях (роговица, клапаны сердца) в начале воспаления преобладают явления альтерации, а затем происходит врастание сосудов из соседних областей (это происходит очень быстро) и включение их в воспалительную реакцию.

***Изменения реологических свойств крови*** состоят в том, что в расширенных венулах и посткапиллярах при замедленном токе крови нарушается распределение в кровяном потоке лейкоцитов и эритроцитов. Полиморфно-ядерные лейкоциты (нейтрофилы) выходят из осевого тока, собираются в краевой зоне и располагаются вдоль стенки сосуда. Краевое расположение нейтрофилов сменяется их *краевым стоянием,* которое предшествует *эмиграции* за пределы сосуда.

Изменения гемодинамики и сосудистого тонуса в очаге воспаления приводят к ***стазу*** в посткапиллярах и венулах, который сменяется ***тромбозом****.* Те же изменения возникают и в лимфатических сосудах. Таким образом, при продолжающемся притоке крови в очаг воспаления отток ее, а также лимфы нарушается.

Блокада отводящих кровеносных и 173 лимфатических сосудов позволяет очагу воспаления выполнять роль барьера, предупреждающего генерализацию процесса.

***Повышение сосудистой проницаемости на уровне микроциркуляторного русла***является одним из существенных признаков воспаления. Вся гамма тканевых изменений, своеобразие форм воспаления в значительной мере определяются состоянием сосудистой проницаемости, глубиной ее повреждения. Большая роль в осуществлении повышенной проницаемости сосудов микроциркуляторного русла принадлежит поврежденным ультраструктурам клеток, что приводит к ***усилению микропиноцитоза.*** С повышенной сосудистой проницаемостью связаны ***экссудация в ткани и полости жидких частей плазмы, эмиграция клеток крови,* образование *экссудата* (воспалительного выпота) и *воспалительного клеточного инфильтрата.***

***Экссудация составных частей плазмы***крови рассматривается как проявление сосудистой реакции, развивающейся в пределах микроциркуляторного русла. Она выражается в выходе за пределы сосуда жидких составных частей крови: воды, белков, электролитов

***Эмиграция клеток крови****,* т.е. выход их из тока крови через стенку сосудов, осуществляется с помощью хемотаксических медиаторов (см. схему X). Как уже было сказано, эмиграции предшествует краевое стояние нейтрофилов. Они прилипают к стенке сосуда (главным образом в посткапиллярах и венулах), затем образуют отростки (псевдоподии), которые проникают между эндотелиальными клетками - ***межэндотелиальная эмиграция***(рис. 63). Базальную мембрану нейтрофилы преодолевают, вероятнее всего, на основе феномена ***тиксотропии***(тиксотропия - изометрическое обратимое уменьшение вязкости коллоидов), т.е. перехода геля мембраны в золь при прикосновении клетки к мембране. В околососудистой ткани нейтрофилы продолжают свое движение с помощью псевдоподий. Процесс эмиграции лейкоцитов носит название ***лейкодиапедеза,***а эритроцитов - ***эритродиапедеза.***

***Фагоцитоз*** (от греч. *phagos* - пожирать и *kytos* - вместилище) - поглощение и переваривание клетками (фагоцитами) различных тел как живой (бактерии), так и неживой (инородные тела) природы. Фагоцитами могут быть разнообразные клетки, но при воспалении наибольшее значение приобретают нейтрофилы и макрофаги.

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



РИС. - Эмиграция лейкоцитов через стенку сосуда при воспалении:

а - один из нейтрофилов (H1) тесно прилежит к эндотелию (Эн), другой (Н2) имеет хорошо очерченное ядро (Я) и пронизывает эндотелий (Эн). Большая половина этого лейкоцита расположена в подэндотелиальном слое. На эндотелии в этом участке видны псевдоподии третьего лейкоцита (Н3); Пр - просвет сосуда. х9000; б - нейтрофилы (СЛ) с хорошо контурированными ядрами (Я) расположены между эндотелием и базальной мембраной (БМ); стыки эндотелиальных клеток (СЭК) и коллагеновые волокна (КлВ) за базальной мембраной. х20 000 (по Флори и Грант)

Фагоцитирующий объект (бактерия), окруженный инвагинированной цитомембраной (фагоцитоз - потеря цитомембраны фагоцита), образует *фагосому.* При слиянии ее с лизосомой возникает *фаголизосома*(вторичная лизосома), в которой с помощью гидролитических ферментов осуществляется внутриклеточное переваривание - *завершенный фагоцитоз* (рис. 64). В завершенном фагоцитозе большую роль играют антибактериальные катионные белки лизосом нейтрофилов; они убивают микробы, которые затем перевариваются. В тех случаях, когда микроорганизмы не перевариваются фагоцитами, чаще макрофагами и размножаются в их цитоплазме, говорят о *незавершенном фагоцитозе,* или *эндоцитобиозе.* Его объясняют многими причинами, в частности тем, что лизосомы макрофагов могут содержать недостаточное количество антибактериальных катионных белков или вообще лишены их. Таким образом, фагоцитоз не всегда является защитной реакцией организма и иногда создает предпосылки для диссеминации микробов.



**Рис. 64.** Фагоцитоз. Макрофаг с фагоцитированными обломками лейкоцита (СЛ) и липидными включениями (Л). Электронограмма. х20 000.

*Образование экссудата и воспалительного клеточного инфильтрата* завершает описанные выше процессы экссудации. Выпот жидких частей крови, эмиграция лейкоцитов, диапедез эритроцитов ведут к появлению в пораженных тканях или полостях тела воспалительной жидкости - экссудата. Накопление экссудата в ткани ведет к увеличению ее объема *(tumor),* сдавлению нервных окончаний и появлению боли *(dolor),* возникновение которой при воспалении связывают и с воздействием медиаторов (брадикинин), к нарушению функции ткани или органа *(functio laesa).*

Обычно экссудат содержит более 2% белков. В зависимости от степени проницаемости стенки сосуда, в ткань могут проникать разные белки. При небольшом повышении проницаемости сосудистого барьера через него проникают в основном альбумины и глобулины, а при высокой степени проницаемости наряду с ними выходят и крупномолекулярные белки, в частности фибриноген. В одних случаях в экссудате преобладают нейтрофилы, в других - лимфоциты, моноциты и гистиоциты, в третьих - эритроциты.

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

**Пролиферация - размножение клеток является завершающей фазой воспаления, направленной на восстановление поврежденной ткани.**

Возрастает число **мезенхимальных камбиальных клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов.** При размножении клеток в очаге воспаления наблюдаются клеточные дифференцировки и трансформации (схема XII): камбиальные мезенхимальные клетки дифференцируются в ***фибробласты****;* В-лимфоциты дают начало образованию ***плазматических клеток.***Т-лимфоциты, видимо, не трансформируются в другие формы. Моноциты дают начало ***гистиоцитам* и *макрофагам****.* Макрофаги могут быть источником образования ***эпителиоидных***и ***гигантских клеток***(клетки инородных тел и Пирогова- Лангханса).

На различных этапах пролиферации фибробластов образуются ***продукты*** их деятельности - белок ***коллаген* и *гликозаминогликаны****,* появляются ***аргирофильные* и *коллагеновые волокна, межклеточное вещество*** соединительной ткани.

В процессе пролиферации при воспалении участвует и *эпителий* (см. схему XII), что особенно выражено в коже и слизистых оболочках (желудок, кишечник). При этом пролиферирующий эпителий может образовывать полипозные разрастания. Пролиферация клеток на поле воспаления служит репарации. При этом дифференцировка пролиферирующих эпителиальных структур возможна лишь при созревании и дифференцировке соединительной ткани (Гаршин В.Н., 1939).



**Схема XII.** Дифференцировка и трансформация клеток при воспалении

Воспаление со всеми его компонентами появляется только на поздних этапах внутриутробного развития. У плода, новорожденного и ребенка воспаление имеет ряд особенностей. Первой особенностью воспаления является преобладание альтеративного и продуктивного его компонентов, так как они филогенетически более древние. Второй особенностью воспаления, связанной с возрастом, является склонность местного процесса к распространению и генерализации в связи с анатомической и функциональной незрелостью органов иммуногенеза и барьерных тканей.

**Регуляция воспаления** осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов. Установлено, что одни гормоны, такие как соматотропный гормон (СТГ) гипофиза, дезоксикортикостерон, альдостерон, усиливают воспалительную реакцию *(провоспалительные гормоны),* другие - глюкокортикоиды и адренокортикотропный гормон (АКЛТ) гипофиза, напротив, уменьшают ее *(противовоспалительные гормоны). Холинергические вещества,* стимулируя выброс медиаторов воспаления, дей-

ствуют подобно провоспалительным гормонам, а *адренергические,* угнетая медиаторную активность, ведут себя подобно противовоспалительным гормонам. На выраженность воспалительной реакции, темпы ее развития и характер влияет *состояние иммунитета.* Особенно бурно воспаление протекает в условиях антигенной стимуляции (сенсибилизация); в таких случаях говорят об *иммунном,* или *аллергическом, воспалении* (см. Иммунопатологические процессы).

**Исход** воспаления различен в зависимости от его этиологии и характера течения, состояния организма и структуры органа, в котором оно развивается. Продукты тканевого распада подвергаются ферментативному расщеплению и фагоцитарной резорбции, происходит рассасывание продуктов распада. Благодаря клеточной пролиферации очаг воспаления постепенно замещается клетками соединительной ткани. Если очаг воспаления был небольшим, может наступить полное восстановление предшествующей ткани. При значительном дефекте ткани на месте очага образуется рубец.

**Классификация.** Учитываются характер течения процесса и морфологические формы в зависимости от преобладания экссудативной или пролиферативной фазы воспаления. ***По характеру течения выделяют****острое, подострое и хроническое воспаление,* ***по преобладанию экссудативной или пролиферативной фазы воспалительной реакции*** - *экссудативное и пролиферативное (продуктивное) воспаление.*

До недавнего времени среди морфологических форм воспаления выделяли *альтеративное воспаление,* при котором преобладает альтерация (некротическое воспаление), а экссудация и пролиферация представлены крайне слабо или вообще не выражены. В настоящее время существование этой формы воспаления отрицается большинством патологов на том основании, что при так называемом альтеративном воспалении по существу отсутствует сосудисто-мезенхимальная реакция (экссудация и пролиферация), которая и составляет сущность воспалительной реакции. Таким образом, речь в данном случае идет не о ***воспалении,*** а о ***некрозе.***Концепция альтеративного воспаления была создана Р. Вирховым, который исходил из своей «нутритивной теории» воспаления (она оказалась ошибочной), поэтому он называл альтеративное воспаление *паренхиматозным.*

Морфологические формы воспаления будет приведены в материалах следующей лекции.

**Контрольные вопросы:**

1. Дайте определение воспалению и этиологическим факторам (биологические, химические, физические, травматическим).
2. Охарактеризуйте морфологические признаки воспаления, фазы воспаления (альтерация, экссудатация, пролиферация).
3. Охарактеризуйте патогенез воспаления и медиаторыплазменного (гуморального) и клеточного (тканевого) происхождения.