

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол №7 от 30.08.2017

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: **ВОСПАЛЕНИЕ**
время 3 ак. часа

ВОСПАЛЕНИЕ

Актуальность темы: воспаление как острое, так и хроническое можно рассматривать с эволюционной точки зрения. Течение воспаления у различных групп животных в общебиологическом плане является компенсаторно-приспособительным процессом. Этот процесс стереотипен, филогенетичен, монопатогенетичен и полиэтиологичен, относится к типовым патологическим процессам и не зависит от типа повреждающего агента, хотя некоторое своеобразие реакции все же возможно.

Учебные цели занятия: рассмотреть стереотипные механизмы ответной тканевой реакции и попытаться выделить особенности реализации этой реакции на субклеточном и клеточном уровнях.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать механизмы формирования ответной реакции на повреждающий агент.
2. Знать составляющие пентады Цельса-Галена и принципы формирования каждой из составляющих.
3. Знать и разбираться в особенностях реакции микроциркуляторного русла в очаге воспаления.
4. Знать особенности формирования клеточных коалиций и выделять уровни регуляции — местный и центральный.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

1. Строение микроциркуляторного русла (*курс гистологии, цитологии и эмбриологии*).
2. Строение клетки, роль лизосом, фагосом в функционировании клетки (*курс гистологии, цитологии и эмбриологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Воспаление: определение понятия, этиология, виды, признаки и основные компоненты.
2. Первичная и вторичная альтерация при воспалении. Медиаторы воспаления.
3. Изменения кровотока в очаге воспаления: стадии и механизмы развития.
4. Механизмы и значение экссудации в очаге воспаления. Виды экссудатов.
5. Краевое стояние и эмиграция лейкоцитов в очаге воспаления, их механизмы.
6. Фагоцитоз; его виды, стадии, механизмы и биологическое значение. Нарушение фагоцитоза: причины и значение при воспалении.
7. Пролиферация, ее основные проявления и механизмы развития.
8. Хроническое воспаление, закономерности развития.
9. Исходы воспаления. Принципы противовоспалительной терапии.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут

6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательный материал по теме:

Воспаление (*inflammatio*, от лат. *in-flammare* – воспламенять) — типовой патологический процесс, возникающий в ответ на действие патогенного (флогогенного) фактора, характеризующийся развитием как патогенных, так и адаптивных реакций организма, направлен на локализацию, уничтожение и удаление из организма флогогенного фактора, а также на ликвидацию последствий его воздействия.

Этиология воспаления

Любой повреждающий агент, который по силе и деятельности превосходит адаптационные возможности ткани, может вызвать воспаление.

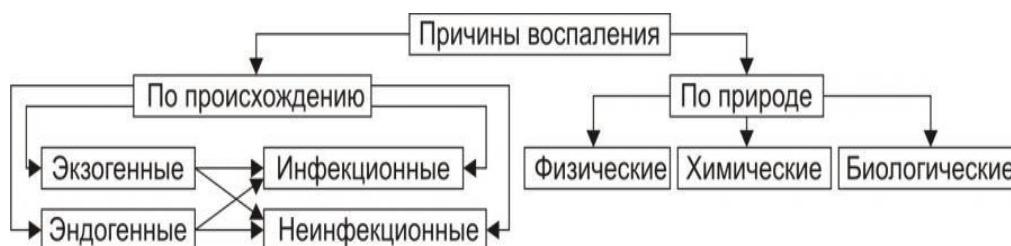


Рис.1. — Причины воспаления (по П.Ф. Литвицкому, 2002).

Природа флогогенного фактора может быть физической, химической и биологической.

Физические факторы. Наиболее частые физические факторы: механическая травма тканей, чрезмерно высокая или низкая температура, воздействие электрического тока или лучистой энергии, внедрение в ткань инородного тела и т.п.

Химические факторы: экзо- и эндогенные органические или неорганические кислоты и щелочи в высоких концентрациях; избыток в тканях органических соединений: продуктов метаболизма, экскретов, компонентов биологических жидкостей (молочной, пировиноградной и др. кислот, а также их солей; жёлчи; мочи; мочевины; солей кальция и др.); ЛС, вводимые в ткани (в частности — гипертонические растворы хлористого кальция, хлорида калия, натрия, карбонатов; камфора; некоторые витамины) и др.

Биологические агенты — одна из наиболее распространенных причин воспаления: инфекционные (вирусы, риккетсии, бактерии, а также одно- и многоклеточные паразиты, грибы); иммуноаллергические (комплексы Аг-АТ; антигенно- и генетически чужеродные структуры: денатурированные белки или погибшие участки ткани; инфицированные вирусом или опухолевые клетки; аутоантитела); токсины насекомых, животных, растений.

Теории воспаления

Клеточная (аттракционная, нутритивная) теория Р.Вирхова: воспаление заключается в нарушении жизнедеятельности клеточных элементов в ответ на раздражение, развитии дистрофических изменений, состоящих в появлении в клетках белковых зерен и глыбок, притяжении (аттракции) питательного (нутритивного) материала из жидкой части крови, возникновении вследствие этого мутного набухания цитоплазмы, характерного для воспаления.

Сосудистая теория Ю.Конгейма: воспаление характеризуется расстройствами кровообращения, приводящими к экссудации и эмиграции и обуславливающими последующие клеточные (дистрофические) изменения.

Биологическая (фагоцитарная) теория И.И. Мечникова: согласно данной теории, основным и центральным звеном воспалительного процесса является поглощение фагоцитами инородных частиц, в том числе бактерий.

Физико-химическая (молекулярно-патологическая) теория Г.Шаде: теория, согласно которой ведущим в патогенезе воспалительного процесса является местное нарушение обмена веществ, приводящее к развитию ацидоза и повышению осмотического давления в ткани, лежащих, в свою очередь, в основе расстройств кровообращения и клеточных явлений при воспалении.

Биохимическая теория В.Менкина: согласно данной теории, ведущая роль в патогенезе воспаления принадлежит биохимическим сдвигам. Он выделил ряд специфических для воспаления веществ, опосредующих различные воспалительные феномены: некрозин, экссудин, лейкотоксин, пирексин и др.

Вазомоторная (нервно-сосудистая) теория Г.Риккера: первичным в возникновении воспаления является расстройство функции сосудодвигательных нервов. В зависимости от степени их раздражения и, следовательно, развивающейся сосудистой реакции складывается такое соотношение между тканью и кровью, которое ведет к возникновению воспалительной гиперемии и стаза и, соответственно, обуславливает интенсивность и характер нарушений обмена веществ. Однако вся совокупность воспалительных явлений не может быть объяснена только реакцией сосудов микроциркуляторного русла.

Нервно-рефлекторная теория Д.Е. Альперина: теория, согласно которой различные сосудисто-тканевые реакции регулируются нервной и гуморальной (главным образом гипофизарнонадпочечниковой) системами.

Томас Льюис первым предложил медиаторное объяснение динамики воспаления, постулировал роль гистамина.

Карл де Дюв установил роль лизосом и пероксисом в воспалительном процессе.

Б.М. Бабёр — открытие кислородозависимых бактерицидных механизмов.

Б.Самуэльсон — изучение фосфолипидных медиаторов.

Р.Котран — роль молекул межклеточной адгезии в этапах экстравазации лейкоцитов из сосудистого русла при воспалении.

Виды воспаления

По природе инфекционного агента:

1. Инфекционное
2. Неинфекционное (асептическое)

По выраженности местных реакций и общих проявлений:

1. Нормергическое
2. Гиперергическое
3. Гипергическое (анергическое)

По выраженности основных компонентов:

1. Альтеративное
2. Экссудативное
3. Пролиферативное (продуктивное)

По скорости развития и продолжительности:

1. Острое
2. Подострое
3. Хроническое

Компоненты воспаления

Выделяют следующие компоненты воспаления (рис. 2).



Рис. 2. — Компоненты воспаления (по П.Ф. Литвицкому, 2002).

Признаки воспаления

Выделяют местные и общие признаки воспаления.

Местные признаки воспаления: *rubor, tumor, dolor, calor, functio laesa*.

Rubor (покраснение): причины:

- 1) артериальная гиперемия;
- 2) увеличение числа, а также расширение артериол и прекапилляров;
- 3) возрастание количества функционирующих капилляров, заполненных артериальной кровью;
- 4) «артериализация» венозной крови, обусловленная повышением содержания HbO₂ в венозной крови.

Tumor (припухлость): причины:

- 1) увеличение кровенаполнения ткани в результате развития артериальной и венозной гиперемии;
- 2) увеличение лимфообразования (в связи с артериальной гиперемией);
- 3) развитие отёка ткани;
- 4) пролиферация в очаге воспаления.

Dolor (боль): причины:

- 1) воздействие на рецепторы медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, кининов, некоторых Пг);
- 2) высокая концентрация H⁺, метаболитов (лактата, пирувата и других);
- 3) деформация ткани при скоплении в ней воспалительного экссудата.

Calor (повышение температуры): причины:

- 1) развитие артериальной гиперемии, сопровождающейся увеличением притока более тёплой крови;
- 2) повышение интенсивности обмена веществ, что сочетается с увеличением высвобождения тепловой энергии;
- 3) разобщение процессов окисления и фосфорилирования, обусловленное накоплением в очаге воспаления избытка ВЖК, Ca²⁺ и других агентов.

Functio laesa (нарушение функций органа или ткани): причины:

- 1) повреждающее действие флогогенного фактора;
- 2) развитие в ответ на это альтеративных процессов, сосудистых реакций и экссудации;

Общие признаки воспаления

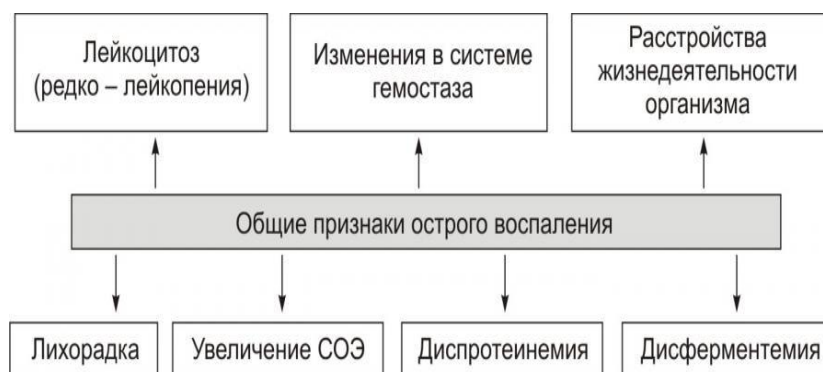


Рис. 4. — Общие признаки острого воспаления (по П.Ф. Литвицкому, 2002).

Патогенез воспаления

Патогенез воспаления представляет собой сложное сочетание нервных, гуморальных и эффекторных механизмов, лежащих в основе большого числа воспалительных феноменов, составляющих вышеперечисленные явления (рис. 5).



Рис. 5. — Общая схема патогенеза воспаления (по В.В. Новицкому, Е.Д. Гольдбергу, О. И. Уразовой, 2009)

АЛЬТЕРАЦИЯ

Альтерация (*alteratio*, от лат. *alterare* – изменять) — комплекс обменных, физико-химических, структурно-функциональных изменений, а также образование и/или активацию медиаторов воспаления. Выделяют первичную и вторичную альтерацию в очаге воспаления.

Таблица 1. Сравнительная характеристика зон первичной и вторичной альтерации в очаге воспаления

Условие	Зона первичной альтерации	Зона вторичной альтерации
Причина	действие флогогенного агента	действие флогогенного агента; физико-химические, метаболические изменения в зоне первичной альтерации; эффекты медиаторов

Локализация	место непосредственного действия флогогенного агента	периферия места действия флогогенного агента, обширный регион вокруг зоны первичной альтерации
Механизмы формирования	повреждение и разрушение структур тканей, нарушение метаболизма (преобладание катаболизма), значительные физико-химические нарушения	расстройства: нервной регуляции, аксонного транспорта трофических и пластических факторов, тонуса стенок сосудов и кровотока; действие медиаторов воспаления
Время начала формирования	сразу после действия флогогенного фактора	через несколько секунд-минут после воздействия флогогенного фактора
Проявления	грубые изменения в ткани, часто необратимые	разной степени выраженности, как правило, обратимые

Альтеративные явления при воспалении включают тканевой распад и усиленный обмен веществ («пожар обмена»), приводящие к ряду физико-химических изменений в воспаленной ткани, представленные на рис. 6.



Рис. 6. — Физико-химические изменения в очаге воспаления (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

В зависимости от силы повреждающего агента, интенсивности и локализации воспаления морфологические проявления альтерации широко варьируют: от едва заметных структурно-функциональных изменений до полной деструкции (**некробиоз**) и гибели (**некроз**) тканей и клеток. Обнаруживаются мутное набухание цитоплазмы клеток, явления белковой, жировой и других видов их дистрофии. Резко повышается проницаемость мембран клеток и клеточных органелл. Изменяются и субклеточные структуры - митохондрии, лизосомы, рибосомы, эндоплазматическая сеть. Митохондрии набухают или сморщиваются, кристы их разрушаются. Повышение проницаемости и повреждение мембран лизосом сопровождаются выходом разнообразных ферментов, играющих роль в разрушении субклеточных структур. Изменяются форма и величина цистерн эндоплазматического ретикулума, в цитоплазме появляются везикулы, концентрические структуры и др. Отмечаются краевое расположение хроматина, повреждение мембраны ядра. В строме наблюдаются мукоидное и фибриноидное набухание вплоть до некроза, растворение коллагеновых и эластических волокон.

Изменения обмена веществ при воспалении

На начальном этапе воспаления в ткани (не только зоны первичной, но и вторичной альтерации) преобладают реакции катаболизма, затем — при развитии артериальной гиперемии и активации процессов пролиферации, как правило, начинают доминировать анаболические реакции.

Углеводный обмен: в очаге воспаления метаболизм углеводов претерпевает характерные изменения, выражающиеся в преобладании гликолиза и развитии ацидоза.

Проявления

- увеличение поглощения тканью кислорода при одновременном снижении эффективности окисления глюкозы в процессе тканевого дыхания;
- активация гликогенолиза и гликолиза;
- уменьшение уровня АТФ в ткани;
- накопление избытка лактата и пирувата.

Липидный обмен: обмен липидов в очаге воспаления характеризуется доминированием липолиза над реакциями их синтеза.

Проявления

- активация процессов липолиза и накопление продуктов липолиза
- торможение реакций синтеза липидов
- активация перекисного окисления липидов и накопление перекисей и гидроперекисей липидов

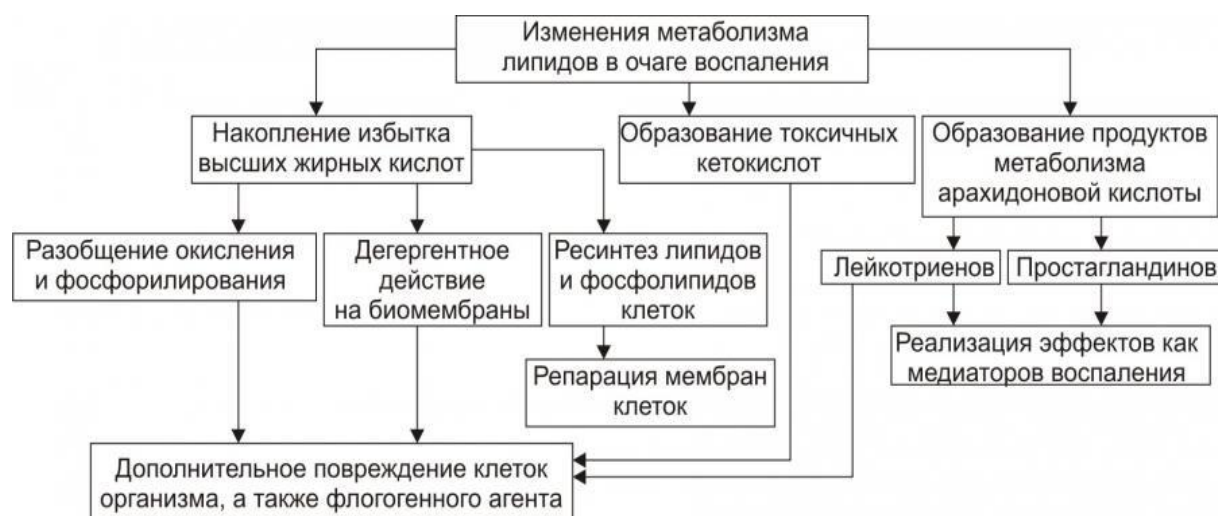


Рис. 7. — Изменения метаболизма липидов в очаге воспаления
(по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Белковый обмен характеризуется преобладанием протеолиза над процессами протеосинтеза.

Проявления

- активация процессов протеолиза и накопление продуктов протеолиза.
- торможение реакций протеосинтеза.
- денатурация молекул белка (образование аутоантигенов).



Рис. 8. — Изменения метаболизма белков в очаге воспаления (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Обмен ионов и воды

Для ионов и воды характерен трансмембранный дисбаланс ионов, увеличение внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} и внеклеточного содержания K^+ и Mg^{2+} , гипергидратация клеток и отёк ткани в очаге воспаления.

Проявления

- нарушения распределения ионов по обе стороны плазмолеммы; происходит потеря клеткой K^+ , Mg^{2+} , микроэлементов и накопление их в межклеточной жидкости. В клетку же поступают Na^+ , Ca^{2+} и некоторые другие ионы.
- нарушения соотношения между отдельными ионами как в клетке, так и вне клетки в результате расстройств механизмов трансмембранного переноса ионов.
- гипергидратация ткани в очаге воспаления в связи с высокой гидрофильностью накапливающихся в нём Na^+ и Ca^{2+} , а также продуктов гидролиза органических соединений.
- высвобождение дополнительного количества катионов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , железа, цинка) при гидролизе солей, распаде гликогена, белков и др. органических соединений, а также клеточных мембран.
- выход большого количества Ca^{2+} из повреждённых внутриклеточных депо (митохондрий и цистерн эндоплазматической сети и митохондрий).

Медиаторы воспаления

В ходе первичной и вторичной альтерации высвобождаются большие количества разнообразных медиаторов и модуляторов воспаления.

Медиаторы воспаления — БАВ, образующиеся при воспалении, обеспечивающие закономерный характер его развития и исходов, формирование местных и общих признаков. По происхождению делятся на **гуморальные** (образующиеся в жидких средах — плазме крови и тканевой жидкости) и **клеточные**. Все **гуморальные медиаторы являются предсуществующими**, т.е. имеются в виде предшественников до активации последних (производные комплемента, кинины и факторы свертывающей системы крови). **Среди клеточных медиаторов выделяют предсуществующие** (депонированные в клетках в неактивном состоянии) — вазоактивные амины, лизосомальные ферменты, нейропептиды, и **вновь образующиеся** (т.е. продуцируемые клетками при стимуляции) — эйкозаноиды, цитокины, лимфокины, активные метаболиты кислорода (таб. 2–4).

Таблица 2. Клеточные предсуществующие медиаторы воспаления

Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
Вазоактивные амины	Гистамин	Базофилы Тучные клетки Тромбоциты	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры
	Серотонин	Тромбоциты	Зуд Угнетение гранулоцитов Стимуляция моноцитов-макрофагов и фибробластов
Лизосомальные факторы	Протеиназы	Гранулоциты Моноциты-макрофаги	Тканевая деструкция Усиление эмиграции и фагоцитоза Стимуляция моноцитов-макрофагов и фибробластов Пролиферация и активация лимфоцитов
	Неферментные катионные белки	Гранулоциты	Микробицидность Повышение проницаемости сосуда Дегрануляция тучных клеток Адгезия и эмиграция лейкоцитов

Нейропептиды	Вещество Р Кальцитонин- генродственный пептид Нейрокинин А	С-волокна афферентных нейронов	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Спазм гладкой мускулатуры
Нейромедиаторы	Ацетилхолин	Холинергические нейроны	Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры Стимуляция лейкоцитов

Таблица 3. Клеточные, вновь образующиеся, медиаторы воспаления

Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)	Простагландины	Моноциты-макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Активация лейкоцитов Вазодилатация Боль
	Тромбоксаны	Моноциты – макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Агрегация тромбоцитов Спазм гладкой мускулатуры Активация гранулоцитов
	Лейкотриены Гидроокси- и гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты Липоксины	Моноциты-макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (ЛТС ₄ , D ₄ , E ₄) Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры (ЛТС ₄ , D ₄ , E ₄ , липоксины)
Фосфолипиды	Фактор, активирующий тромбоциты	Гранулоциты Тучные клетки Моноциты-макрофаги	Спазм гладкой мускулатуры Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Активация лейкоцитов Агрегация тромбоцитов
Монокины	Интерлейкин-1 Фактор некроза опухоли	Моноциты-макрофаги	Активация лейкоцитов и других клеток Пролиферация и активация лимфоцитов Усиление фагоцитоз Стимуляция пролиферации и активации фибробластов Стимуляция тканевой деструкции
Лимфокины	Фактор, активирующий макрофаги. Фактор, угнетающий макрофаги. Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Активация и угнетение макрофагов Стимуляция гранулоцитов и лимфоцитов Активация естественных киллеров
Активные формы кислорода	Супероксид-анион Гидроксил-анион Пергидроксил-анион Синглетный кислород Перекись водорода Гипохлорид	Гранулоциты Моноциты-макрофаги	Тканевая деструкция Активация гранулоцитов Стимуляция фагоцитоза Угнетение моноцитов
Другие малые молекулы	Оксид азота	Моноциты-макрофаги Гранулоциты	Тканевая деструкция Активация гранулоцитов

Таблица 4. Гуморальные медиаторы воспаления

Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
Производные комплемента	C5b-C9 C5a des Arg C5aC3a	Плазма Тканевая жидкость	Тканевая деструкция (C5b-C9) Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (C5a, C3a) Дегрануляция тучных клеток (C5a, C3a) Спазм гладкой мускулатуры (C3a)
Кинины	Брадикинин Каллидин	Плазма Тканевая жидкость	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры Угнетение гранулоцитов Стимуляция лимфоцитов и фибробластов Боль
Факторы свертывающей системы крови	Фибринопептиды Продукты деградации фибрина	Плазма	Активация лейкоцитов Усиление фагоцитоза

Расстройства кровообращения и микроциркуляции при воспалении

Стадии расстройства микроциркуляции:

1. *Кратковременный спазм артериол*: результат рефлекторного возбуждения вазоконстрикторов на воздействие флогогена (несколько сек–мин).

2. *Артериальная гиперемия*: увеличение притока артериальной крови и кровенаполнения ткани. Способствует усилению оксигенации тканей, снижению степени ацидоза, активации обмена веществ.

3. *Венозная гиперемия*: сопровождается замедлением тока крови, расширением просвета посткапилляров и венул. В механизме выделяют 3 группы факторов:

- нарушения реологических свойств крови;
- изменения сосудистой стенки;
- тканевые изменения.

4. *Предстаз*: периодические маятникообразные движения крови «вперёд ↔ назад» в результате механического препятствия оттоку крови по посткапиллярам, венулам и венам агрегатами форменных элементов крови в просвете сосуда и пристеночными микротромбами.

5. *Стаз*: возникает в результате закрытия просвета микрососудов агрегатами клеток изнутри и сдавления экссудатом снаружи. Является завершающей стадией сосудистых изменений.

ЭКССУДАЦИЯ

Экссудация (от лат. exsudatio — выпотевание) — компонент воспаления, включающий в себя триаду: сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления; выход жидкой части крови из сосуда (собственно экссудацию); эмиграцию (выход лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитарной реакции).

Основная *причина* экссудации — увеличение проницаемости стенок микрососудов вследствие множества процессов, повреждающих их стенку.



Рис. 9. — Причины повышения проницаемости стенок микрососудов при остром воспалении (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Основные факторы механизма экссудации:

- 1) повышение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления и в ряде случаев самого воспалительного агента — ведущий фактор;
- 2) увеличение кровяного (фильтрационного) давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии;
- 3) возрастание осмотического и онкотического давления в воспаленной ткани в результате альтерации и начавшейся экссудации и, возможно, снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации.

Виды экссудата

1. *Серозный экссудат*: состоит из полупрозрачной жидкости, богатой белком (до 2–3%), и немногочисленных клеток, в том числе форменных элементов крови (ФЭК).
2. *Фибриновый экссудат*: содержит большое количество фибриногена и фибрина.
3. *Гнойный экссудат*: мутная густая жидкость, содержащая до 6–8% белка и большое количество различных форм лейкоцитов, микроорганизмов, погибших клеток поврежденной ткани.
4. *Геморрагический экссудат*: содержит большое количество белка и эритроцитов, а также другие ФЭК.
5. *Гнилостный (ихорозный) экссудат*: любой вид экссудата может приобрести гнилостный (ихорозный) характер при внедрении в очаг воспаления гнилостной микрофлоры (анаэробы).
6. *Смешанные формы* экссудата могут быть самыми разнообразными (например, серозно-фибриновый, гнойно-фибриновый, гнойно-геморрагический и др.).

Значение процесса экссудации в очаге воспаления

Адаптивное:

- транспорт медиаторов воспаления
- доставка иммуноглобулинов в очаг воспаления
- удаление из крови метаболитов и токсинов
- задержка и/или фиксация в очаге воспаления флогогена и продуктов его действия на ткань

Патогенное:

- сдавление, смещение органов и тканей экссудатом
- возможность излияния экссудата в полости тела и сосуды
- формирование абсцессов, развитие флегмон

Эмиграция (*emigratio*, от лат. *emigrare* — выселяться, переселяться) — выход лейкоцитов из сосудов в ткань. Осуществляется путем диапедеза через стенку венул и является ключевым событием патогенеза воспаления.

Стадии процесса эмиграции лейкоцитов в очаге воспаления:

1. краевое стояние лейкоцитов;
2. адгезия к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку;
3. направленное движение лейкоцитов в очаге воспаления.

На стадии *краевого стояния* (маргинации) условно выделено четыре последовательных этапа.



Рис. 10. — Этапы стадии краевого стояния лейкоцитов и факторы, стимулирующие краевое стояние (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

В стадии адгезии и выхода лейкоцитов выделяют 2 этапа: устойчивой («плотной») адгезии (1) и прохождения лейкоцитов через стенку микрососуда (2).

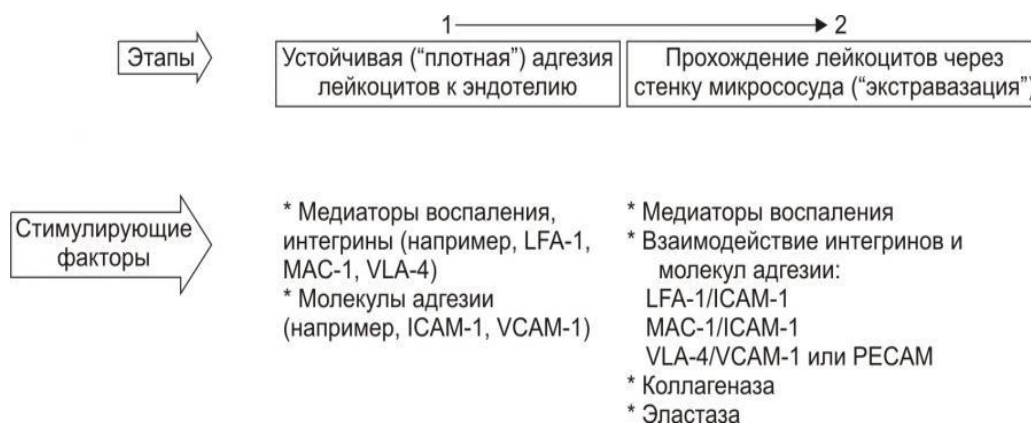


Рис. 11. — Этапы стадии устойчивой адгезии и прохождения лейкоцитов через стенку микрососуда; факторы, стимулирующие адгезию (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Значение эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления:

- поглощение и деструкция флогогенного фактора;
- поглощение и деструкция поврежденных клеток и неклеточных структур;
- синтез и выделение медиаторов воспаления;
- поглощение и «процессинг» антигенов и презентация последних лимфоцитам;
- развитие иммунных и/или аллергических реакций.

ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитоз — эволюционно-выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в распознавании, активном захвате, инактивации и разрушении объектов фагоцитоза специализированными клетками — фагоцитами — и выделении ими секретов (БАВ), в том числе медиаторов воспаления, во внеклеточную среду.

Был открыт и понят как важнейший элемент воспаления и естественного иммунитета И.И. Мечниковым в 1882 г.

В настоящее время различают два основных класса фагоцитирующих клеток:

- *микрофаги*: нейтрофилы, эозино- и базофилы;
- *макрофаги*: моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги.

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов — повреждённые, погибшие и разрушенные клетки (чужеродные и собственного организма), а также инородные неживые частицы.

Стадии фагоцитоза:

- сближение фагоцита с объектом фагоцитоза;
- распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему;
- поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы;
- разрушение объекта фагоцитоза.

Поглощённые фагоцитами бактерии обычно погибают и разрушаются — **завершённый фагоцитоз**, но некоторые микроорганизмы, снабжённые капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, захваченные фагоцитом, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов или способны блокировать слияние фагосом и лизосом. В силу этого обстоятельства они на длительное время остаются в фагоцитах в жизнеспособном состоянии. Такая разновидность фагоцитоза получила название **незавершённого**.

Основные причины и механизмы незавершённого фагоцитоза:

1. Уменьшение количества фагоцитов:

а) наследственные формы:

- ↓ гранулоцитопоз → нейтропения;
- гипоплазия селезенки → моноцитопения.

б) врожденная (аутоиммунная) нейтропения.

в) приобретенная нейтропения (при заболеваниях со спленомегалией).

2. Неэффективный гранулоцитопоз (качественные изменения нейтрофилов):

а) нарушения подвижности фагоцитов (нарушения обратимой полимеризации сократительного белка фагоцитов — актина). *Пример*: синдром «ленивых лейкоцитов»

- наследственная форма;
- приобретенная форма (при ↑ сывороточного IgE, ↓ энергии или ↓ цАМФ в клетках).

б) нарушения образования фаголизосом (наследственный дефект образования лизосомальных гранул — их слияние → гигантские гранулы). *Пример*: синдром Чедиака–Хигаси

в) нарушение инактивации и разрушения объектов фагоцитоза:

- наследственный дефицит кислородзависимого механизма бактерицидности (↓ НАДФ-оксидазы и/или миелопероксидазы в фагоцитах). *Пример*: хронический гранулематоз

- наследственный дефицит кислороднезависимого механизма бактерицидности (↓ лизоцима, лактоферрина, катионных белков в фагоцитах).

3. *Нарушение распознавания объектов фагоцитоза:*

- наследственный дефицит/дефект рецепторов фагоцита
- приобретенный дефицит опсоинов и хемоаттрактантов (тяжелые болезни печени, интоксикации и др.)

4. *Нарушения нейрогормональной регуляции фагоцитоза:*

- адреналин (в малых дозах) → ↑ фагоцитоз;
- ацетилхолин → ↓ фагоцитоз;
- глюкокортикоиды → ↓ фагоцитоз.

Хронический гранулематоз

Хронический гранулематоз у детей (ХГ) — заболевание, характеризующееся иммунодефицитом, рецидивирующими инфекциями кожи, дыхательных путей, печени и костей, незавершенным фагоцитозом и персистированием бактериальных возбудителей в лейкоцитах.

Различают Х-сцепленную (70%) и аутосомно-рецессивную формы (30%).

Заболевание может впервые проявиться как в детском возрасте, так и у взрослых.

Патогенез: молекулярный дефект связан с недостаточностью гексозомонофосфатного шунта в нейтрофилах и моноцитах, который обеспечивает процесс внутриклеточного переваривания, связанный с увеличением потребления кислорода за счет накопления пероксида водорода, никотинамидадениннуклеотида и никотинамидадениннуклеотида восстановленного. Поэтому клетки не могут переваривать фагоцитированные бактерии, не обладающие собственной пероксидазной системой (стафилококки, некоторые виды грамотрицательных бактерий: эшерихии, сальмонеллы), и инактивируют те виды бактерий, которые образуют пероксиды (пневмококки, стрептококки). Предполагается, что дефект оксидазной системы связан с отсутствием цитохрома b в плазматической мембране. Описаны также дефекты других ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, пируваткиназы, миелопероксидазы.

Функция Т-лимфоцитов при ХГ не нарушена, количество иммуноглобулинов и нейтрофилов в норме или повышено, хемотаксис сохранен. Нейтрофилы и моноциты наполнены фагоцитированными, но непереваженными бактериями.

Проявления: в большинстве случаев заболевание развивается на первом году жизни, но иногда позднее. Одними из первых клинических симптомов является появление гнойничковых инфильтратов в коже и экзематозный дерматит вокруг рта, носа и ушей. В последующем воспалительные гранулемы и абсцессы возникают в различных органах (чаще всего в легких), при этом развивается гепато- и спленомегалия, увеличиваются лимфатические узлы. Появление гранул связано с неспособностью фагоцитов (ПМЯЛ и макрофагов) к киллингу и перевариванию поглощенных микроорганизмов (*St.aureus*, *Serratia*, *Esherichia*, *Pseudomonas*), вырабатывающих перекись водорода (каталазоположительных).

ПРОЛИФЕРАЦИЯ

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 БАВ, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток (митогены).

Исходы воспаления:

1. Практически *полное восстановление структуры и функции*: наблюдается при незначительном повреждении, когда происходит восстановление специфических элементов ткани.
2. *Образование рубца*: наблюдается при значительном дефекте на месте воспаления и замещении его соединительной тканью.
3. *Гибель органа* и всего организма - при некротическом воспалении.
4. *Гибель организма* при определенной локализации воспаления - например, от удушья вследствие образования дифтеритических пленок на слизистой оболочке гортани.
5. *Развитие осложнений* воспалительного процесса:
 - а) поступление экссудата в полости тела с развитием, например, перитонита при воспалительных процессах в органах брюшной полости;
 - б) образование гноя с развитием абсцесса, флегмоны, эмпиемы, пиемии;
 - в) склероз или цирроз органа в результате диффузного разрастания соединительной ткани при пролиферативном воспалении.
6. *Переход острого воспаления в хроническое*.

Острое воспаление характеризуется:

1. интенсивным течением и завершением воспаления обычно в течение часа – 1-2 недель (в зависимости от поврежденного органа или ткани, степени и масштаба их альтерации, реактивности организма);
2. умеренно выраженной альтерацией и деструкцией тканей, экссудативных и пролиферативных изменений в очаге повреждения при нормергическом характере воспаления. При гиперергическом его течении в очаге воспаления доминируют альтерация и разрушение тканей.

Хроническое воспаление может быть *первичным* и *вторичным*.

Если воспаление изначально имеет персистирующее — вялое и длительное — течение, его называют «первично-хроническим».

Если течение воспаления после острого периода приобретает затяжной характер, то оно обозначается как «вторично хроническое».

Основные причины:

1. Персистенция в организме микробов и/или грибков с развитием аллергии замедленного типа (микоплазмы, спирохеты, риккетсии, хламидии, бактерии, простейшие).
2. Пролонгированное действие на ткань эндо- и/или экзогенных повреждающих факторов (органические и неорганические компоненты пыли, инородное тело в ткани).
3. Хроническое повышение в крови уровней катехоламинов и/или глюкокортикоидов (хронический повторный стресс).
4. Факторы иммунной аутоагрессии (ревматоидный артрит, системная красная волчанка).
5. Недостаточность фагоцитоза.

Проявления:

- Формирование гранулем (например, при туберкулёзном, бруцеллёзном или сифилитическом воспалении).
- Значительная инфильтрация очага воспаления различными видами лейкоцитов, но преимущественно моноцитами и лимфоцитами.
- Образование фиброзной капсулы (при наличии в ткани инородного тела или отложении солей кальция).
- Частое развитие некроза в центре очага хронического воспаления.

Принципы противовоспалительной терапии

Этиотропный принцип — устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на ткани и органы флогогенных факторов:

- извлечение из тканей травмирующих инородных предметов;
- нейтрализация кислот, щелочей и других химических соединений, повреждающих ткани;
- уничтожение инфекционных агентов, вызывающих воспаление. В последнем случае применяют антимикробные, противопаразитарные и антигрибковые препараты различных групп (ИФН, антибиотики, сульфаниламиды, производные имидазола, триазола, многие др. группы ЛС).

Патогенетический принцип — блокирование механизма развития воспаления путем разрыва звеньев патогенеза воспаления, лежащих в основе, главным образом, процессов альтерации и экссудации:

- стимуляция развития артериальной гиперемии, процессов резорбции жидкости с помощью физиотерапевтических процедур;
- применение антигистаминных препаратов, иммуностимуляторов и иммуномодуляторов, активаторов эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и другие.

Симптоматический принцип — проведение специального лечения, направленного на предупреждение или устранение развившихся симптомов. С этой целью применяют, например, болеутоляющие, анестезирующие ЛС, транквилизаторы, антистрессорные ЛС; вещества, способствующие нормализации функций органов и физиологических систем.

Саногенетический принцип — направлен на активацию общих и местных механизмов компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений в тканях и клетках, вызванных флогогенным агентом, а также последствий его влияния. Например, стимуляция иммунных и пролиферативных реакций, развитие артериальной гиперемии, фагоцитоза и других.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Воспаление как типовой патологический процесс. Общая характеристика компонентов воспаления, виды воспаления.
2. Назовите механизмы местных и общих проявлений при воспалении?
3. Альтерация. Изменения реологических свойств крови в очаге воспаления, белкового состава и физико-химических свойств белков плазмы при воспалении.
4. Клеточные и плазменные медиаторы воспаления. Взаимосвязь различных медиаторов при воспалительном процессе.
5. Дайте характеристику про- и противовоспалительным медиаторам.
6. Назовите стадии изменения кровотока при воспалении, раскройте механизмы сосудистых реакций.
7. Охарактеризуйте изменение реологических свойств крови при воспалении, белкового состава и физико-химических свойств белков плазмы.
8. Перечислите функции лейкоцитов в очаге воспаления. Дайте характеристику механизмам эмиграции лейкоцитов.
9. Дайте характеристику фагоцитарного процесса: виды, стадии, механизмы. Объясните причины и механизмы недостаточности фагоцитоза (синдром Чедиака-Хигаси, хронический гранулематоз у детей).
10. Дайте характеристику стимуляторов и ингибиторов пролиферации.
11. Укажите связь общих местных и общих проявлений при воспалении.
12. Роль воспаления для организма человека.

Задания для СУРС:

1. Роль реактивности в развитии воспаления. Воспаление и аллергия.
2. Наследственные заболевания фагоцитарной системы.
3. Иммунологические проявления системной воспалительной реакции.
4. Филогенез и онтогенез воспалительной реакции.

Литература**Основная:**

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Высшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная:

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
4. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.

Составитель:

ассистент

Я.А. Кутенко

