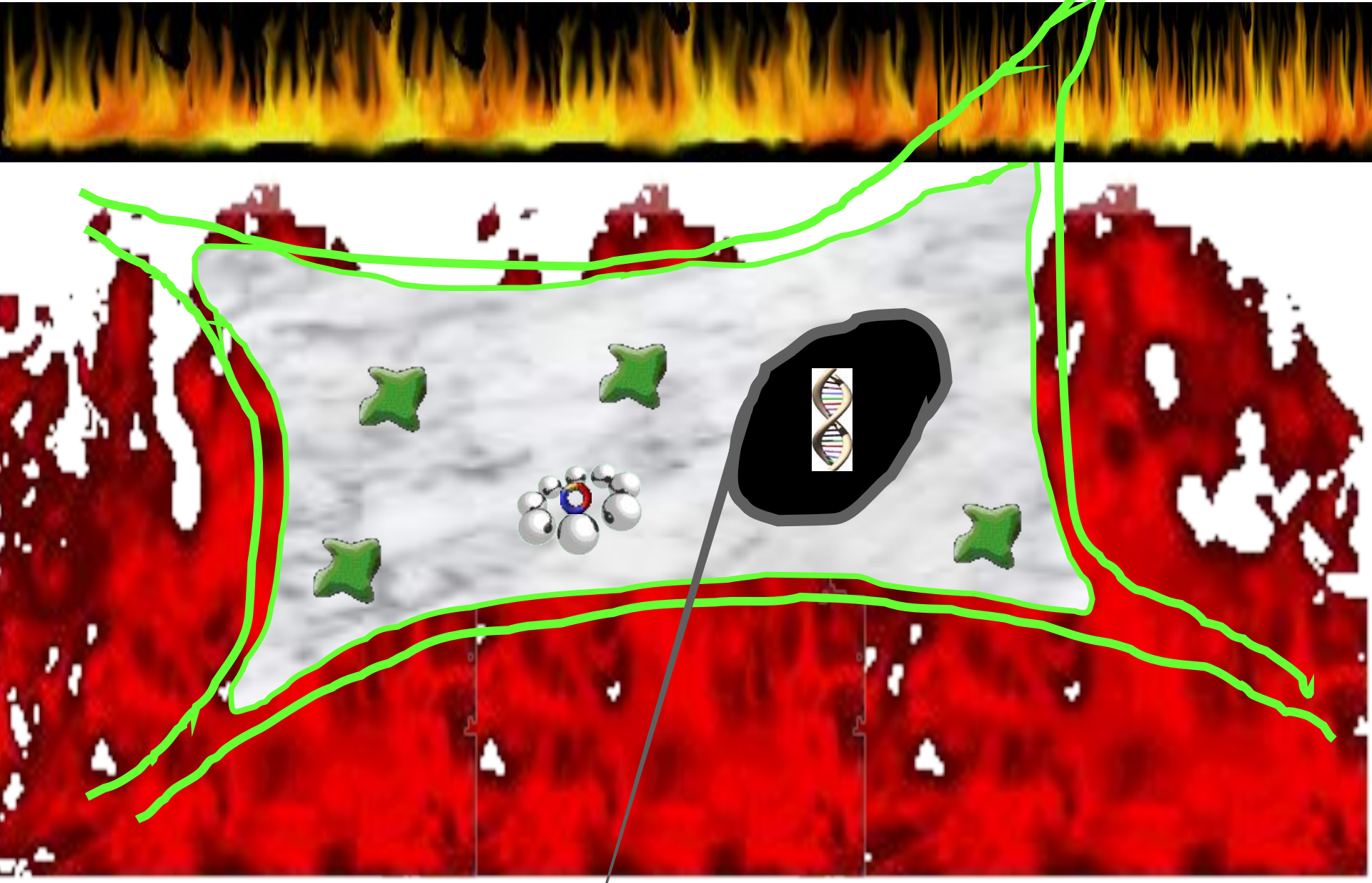


ВОСПАЛЕНИЕ



выработанный в ходе эволюции **типовой патологический процесс**, в основе которого лежит **комплексная, местная, сосудисто-тканевая, защитно-приспособительная** реакция **целостного** организма в ответ на действие **повреждающего фактора** характеризуется нарушением **микроциркуляции**, реакцией соединительной ткани (**ТК, ФБ, МФ, Лф**) и элементов системы крови (**Н, МЦ, Э, Лф, Б, Тр**)

направлена на **локализацию** очага повреждения, **уничтожение** повреждающего фактора и **восстановление** поврежденной ткани

Причиной воспаления может быть **любой** фактор, способный вызвать **тканевое повреждение**

Внешние (экзогенные):

- **физические** (механическая, термическая, лучевая энергия различного рода травмы)
- **химические** (кислоты, щелочи, боевые отравляющие вещества, скипидар, токсины и яды и т. д.)
- **биологические** (чаще всего инфекционными - бактерии, риккетсии, вирусы, грибки, животные-паразиты)

Внутренние

(эндогенные):

- очаг некроза ткани вследствие нарушения кровообращения и дефицита O_2 , гематома, образовавшиеся камни, отложение солей

- аллергия является

Физиологически активные вещества, рассматриваемые как пусковой механизм, под влиянием которого возникает основное звено воспаления - реакция сосудов микроциркуляторного русла и протекающей крови с нарушением ее реологических свойств

Местные в

calor (жар)

rubor (покраснение)

tumor ("припухлость", отечность)

dolor (боль)

functio laesae (нарушение функции)

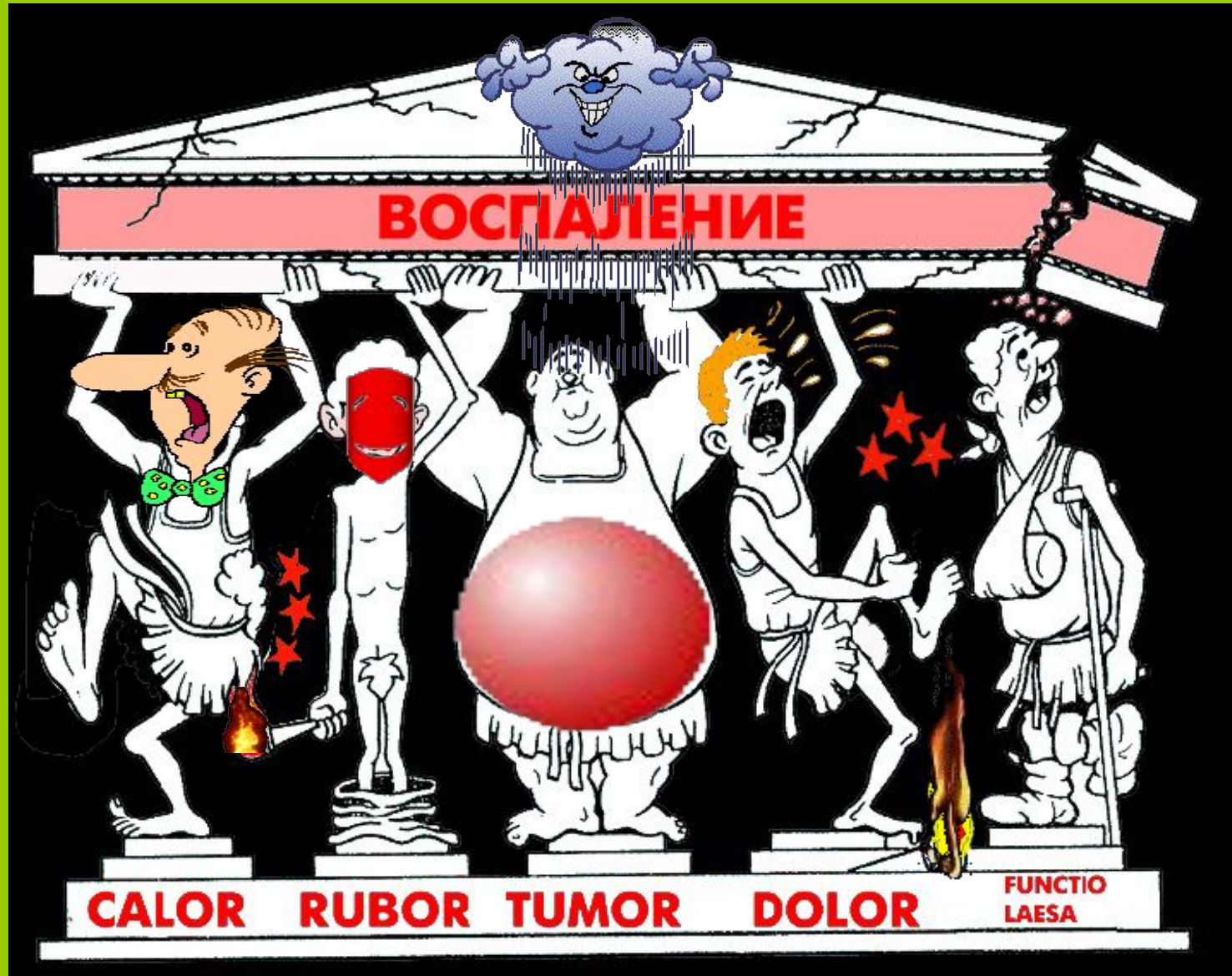
Эти признаки обусловлены действием БАВ - медиаторов воспаления

- воспалительная артериальная гиперемия

- повышение проницаемости капилляров и венул

(экссудация) эмиграция лейкоцитов

Кардинальные признаки воспаления



ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, ПРОИСХОДЯЩИЕ В ТКАНИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ:

- **альтерация** (повреждение)
- нарушения **крово- и лимфообращения**
- **экссудация** (выход жидкости богатой белками в окружающую ткань при воспалении)
- **пролиферация** (увеличение числа клеток ткани вследствие их размножения)

В развитии воспаления лежат **физиологические** реакции:

- ▶ фагоцитоз
- ▶ гемокоагуляция
- ▶ фибринолиз
- ▶ транссудация
- ▶ образование и созревание клеток



βδϵϵ̂ äÿ 0901_Phagocytosis.Ink



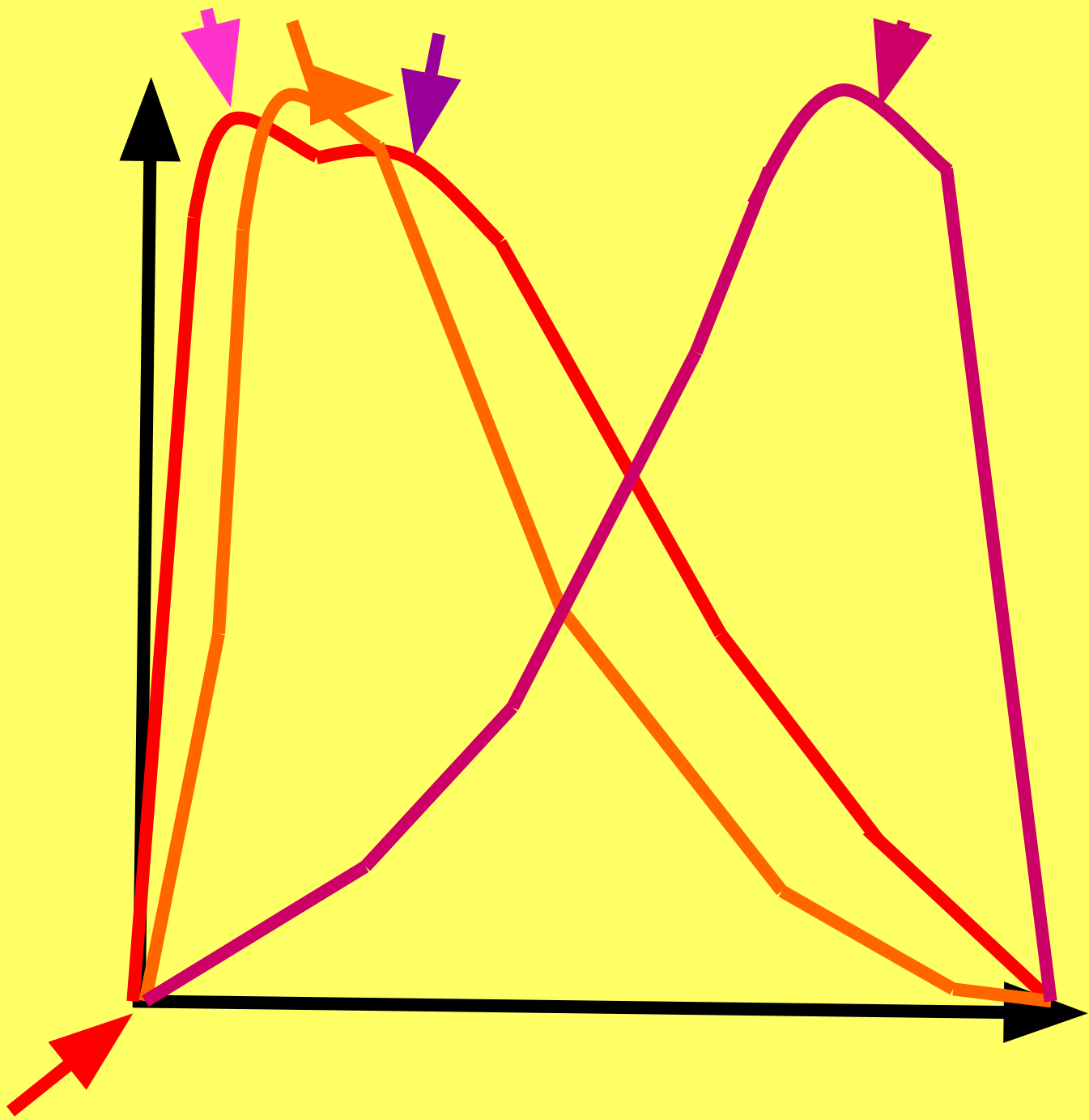
mitosis[1].swf

Общие клинические признаки

воспаления

вызываются поступлением в кровь из очага воспаления **цитокинов** (медиаторы воспаления), представляют собой **системный ответ организма** на воспаление:

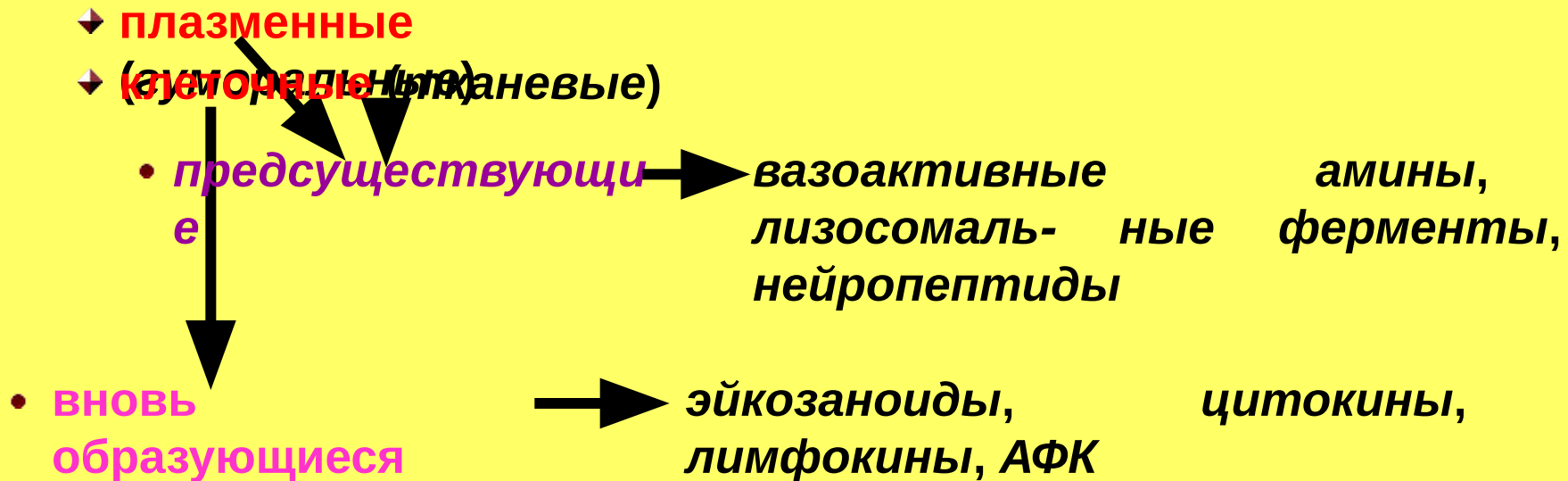
- **лихорадка** (увеличение общей температуры тела)
- **лейкоцитоз** (увеличение содержания в крови лейкоцитов)
- изменение **белкового состава** крови (синтез в печени **БОФ**)
- **ускорение СОЭ**



МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Медиаторное звено является **основным** в патогенезе воспаления. Оно координирует взаимодействие множества клеток - **эффекторов** воспаления, **смену клеточных фаз** в очаге воспаления. Патогенез воспаления **цепь** множественных межклеточных **взаимодействий**, регулируемых **медиаторами** воспаления

Медиаторы разделены на две группы:



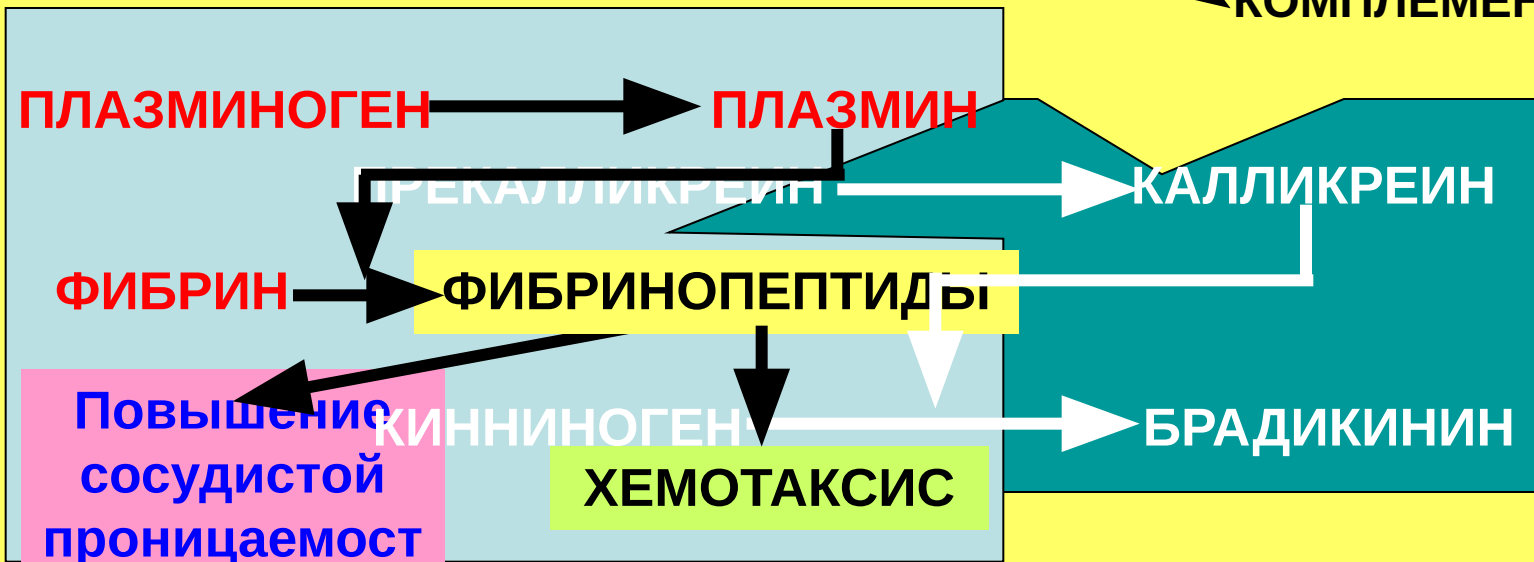
АКТИВАЦИЯ фактора XII (ХАГЕМАНА)

КОАГУЛЯЦИЯ

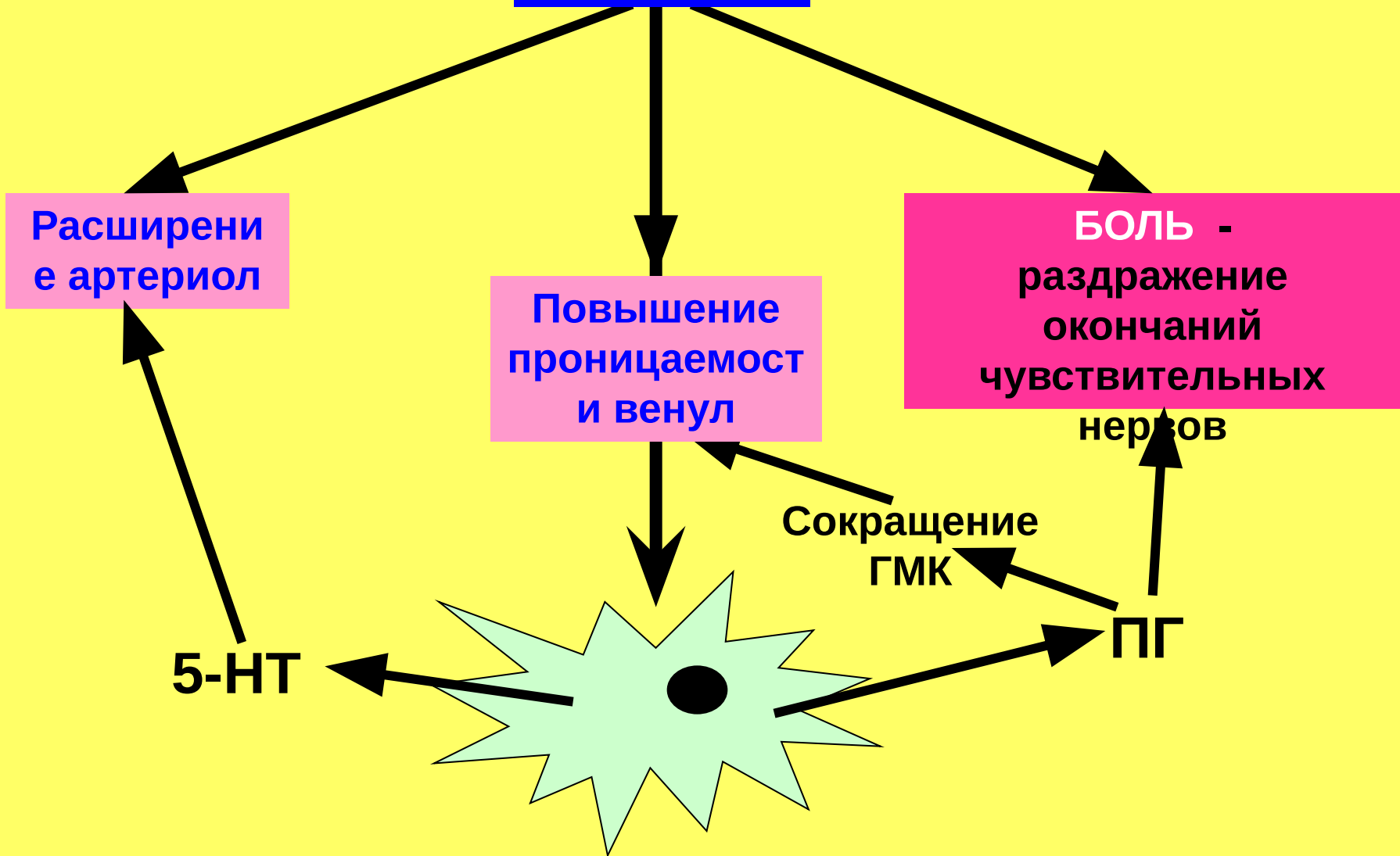
КИНИНОВАЯ
система

ФИБРИНОЛИЗ
плазминовая система

КОМПЛЕМЕНТ



КИНИНЫ

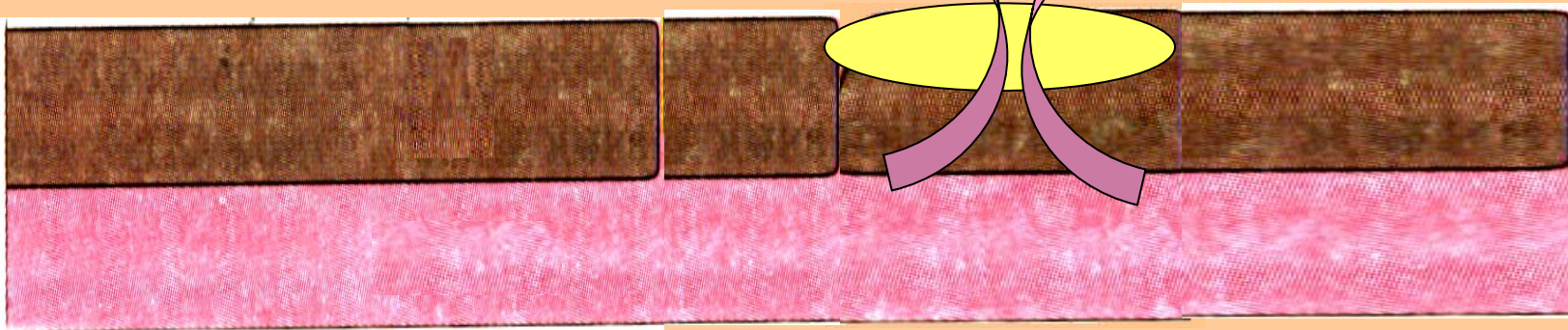
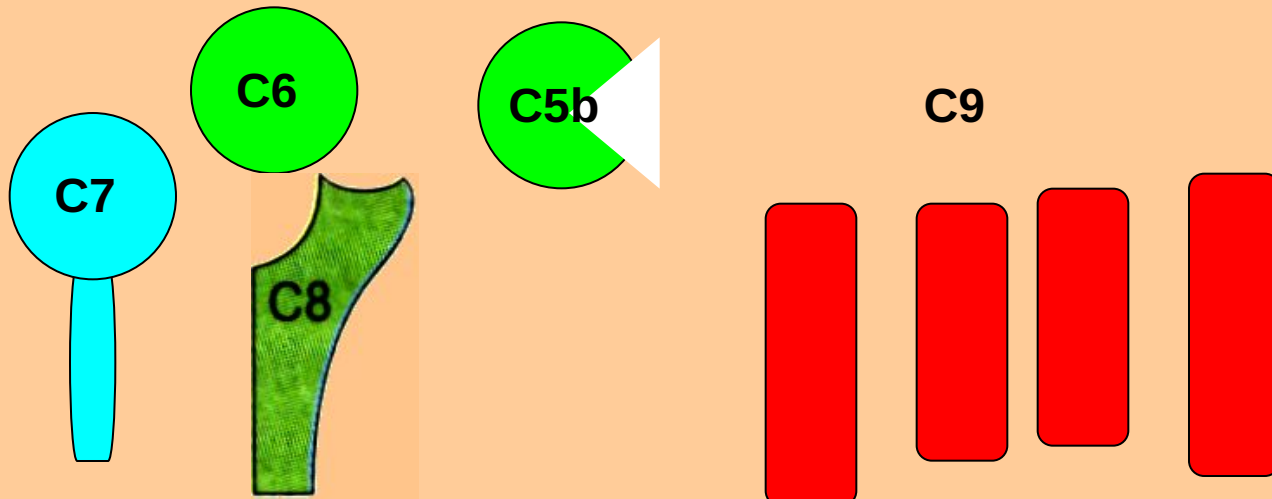


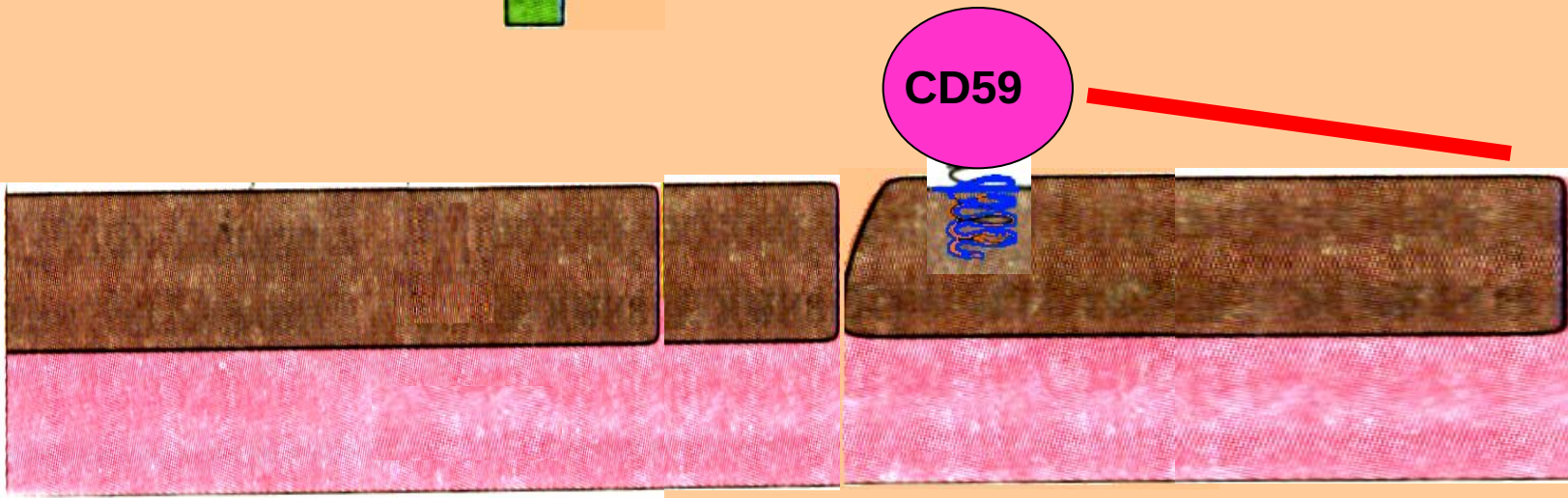
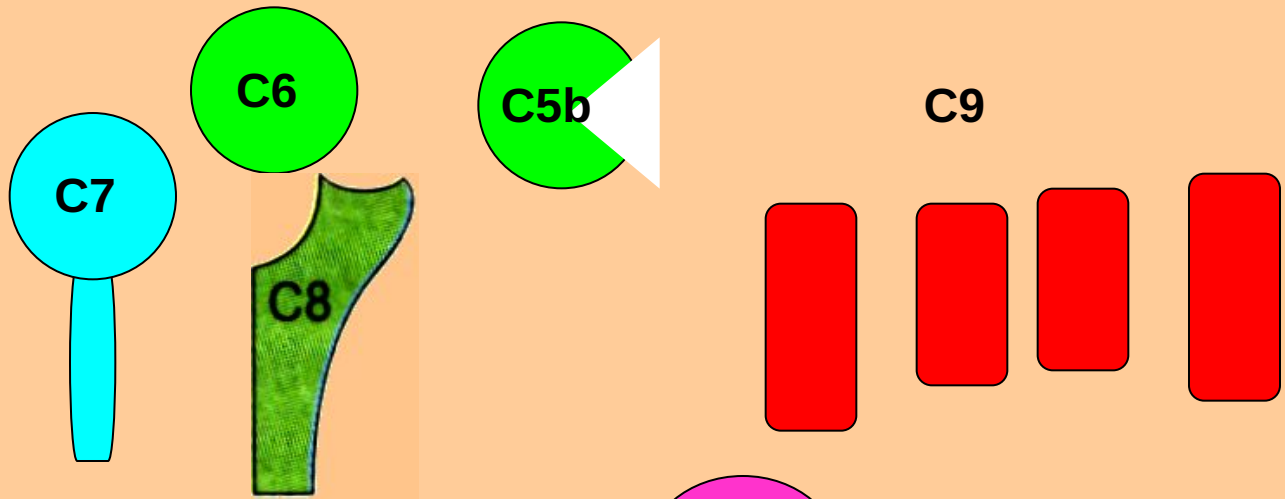
Метаболизм кининовой системы в очаге воспаления





0902_Complement_system.swf





C1 - усиливает агрегацию тромбоцитов

C2, C3a, C3b, C3d, C5a - хемоаттрактанты, опсоины

C3a, C3b - увеличивают выход 5-НТ из ТК и ТхА из

C3a, C3b, C5a - стимулируют образование ЛТР

C3, C4e - увеличивают выход лейкоцитов из костного мозга

C2, C3, C4-4b - нейтрализуют вирусы

C4b - прикрепляют ИК к Н и МЦ

C5a - освобождают лизосомальные ферменты из фагоцитов

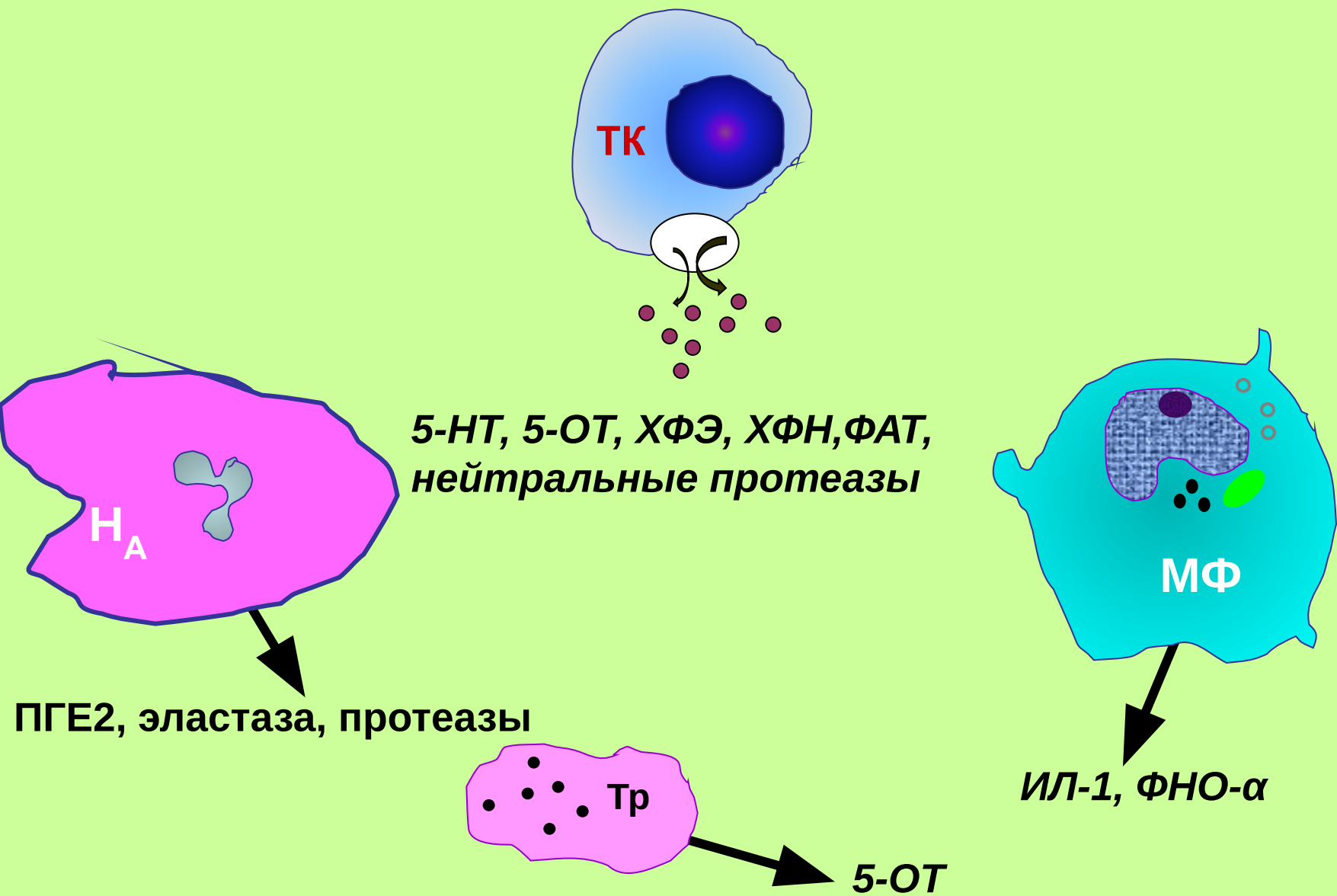
C4a, C5 - увеличивают выход 5-НТ индуцируют агрегацию Н

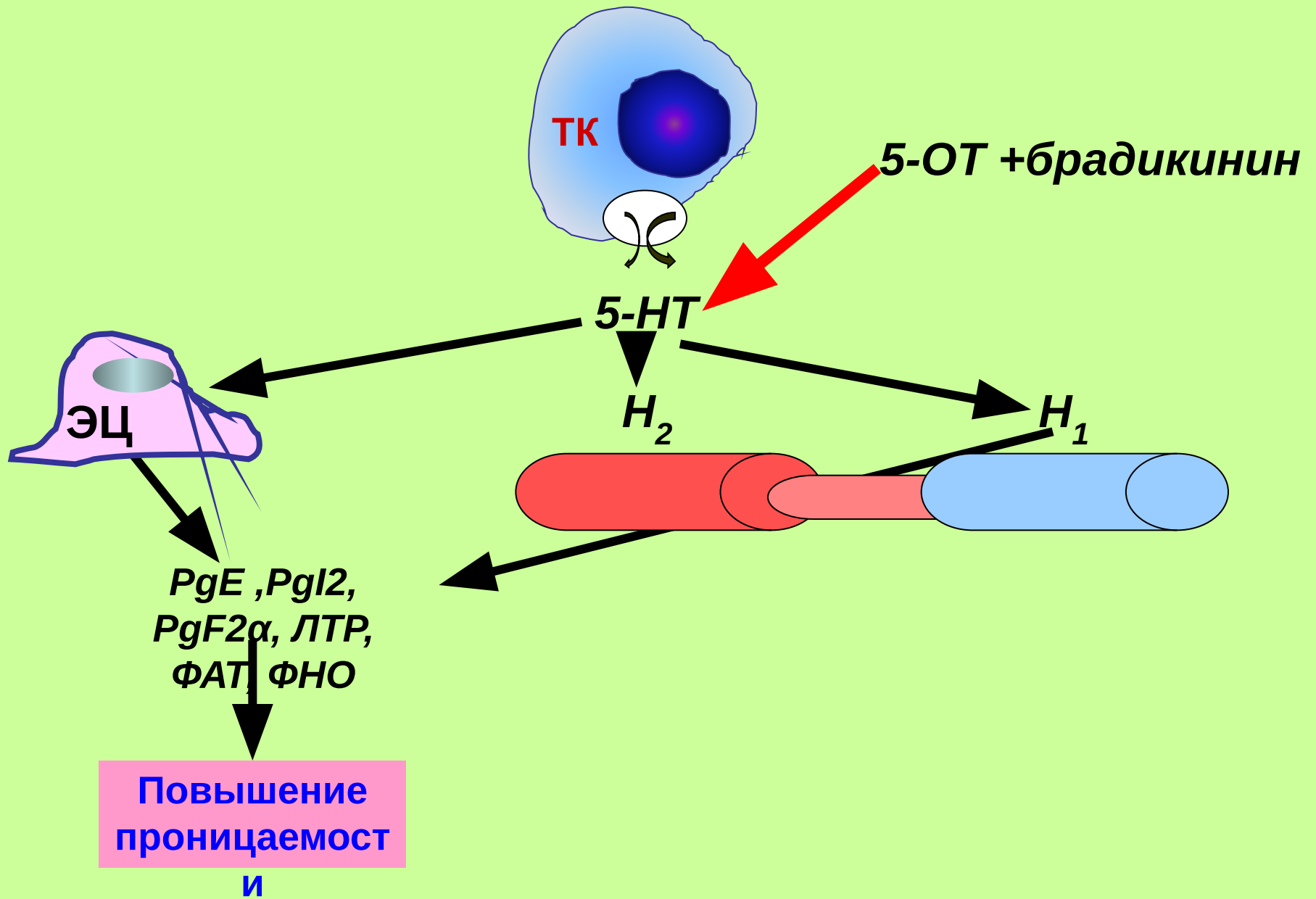
ф.В, C1q, C3b, C3d, C5, C7, C8 - увеличивают цитотоксичность Лф

ф.Н - индуцирует выход биогенных аминов, вазоактивных соединений, активирует фибринолиз

ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

- **опсонизация** микроорганизмов - **фагоцитоз**
- **лизис** микроорганизмов **МАК**
- **х/т** привлечение **лейкоцитов** в очаг воспаления и их **активация**
- **процессинг АТ**
- **индукция продукции АТ**





Метаболизм гистамина в очаге воспаления



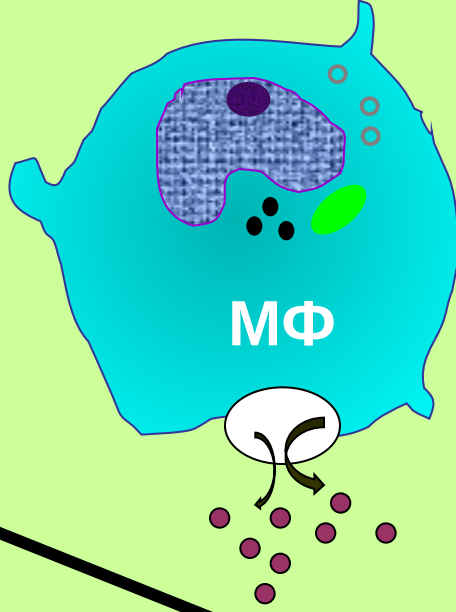
**N-метилтрансфераза,
диаминооксидаза**

**освобождение
лабильного
5-НТ**

5-НТ

**N-метилимидазолуксусная
кислота;
рибозилимидазолуксусная
кислота**

**БОЛЬ, ВАЗОДИЛАТАЦИЯ, ПОВЫШЕНИЕ СОСУДИСТО –
ТКАНЕВОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ**



Регуляция
эмиграции и
дегрануляции
лейкоцитов

МФ

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

$Tx A_2$, PGI_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$,
 PGI_2 , $LTP C4$, $LTP D4$,
 $LTP E4$

ГИПЕРЕМИЯ

ЭКСУДАЦИЯ

БОЛЬ

повышение
чувствительности
окончаний чувствительных
нервов к брадикинину

Повышение
проницаемости
и

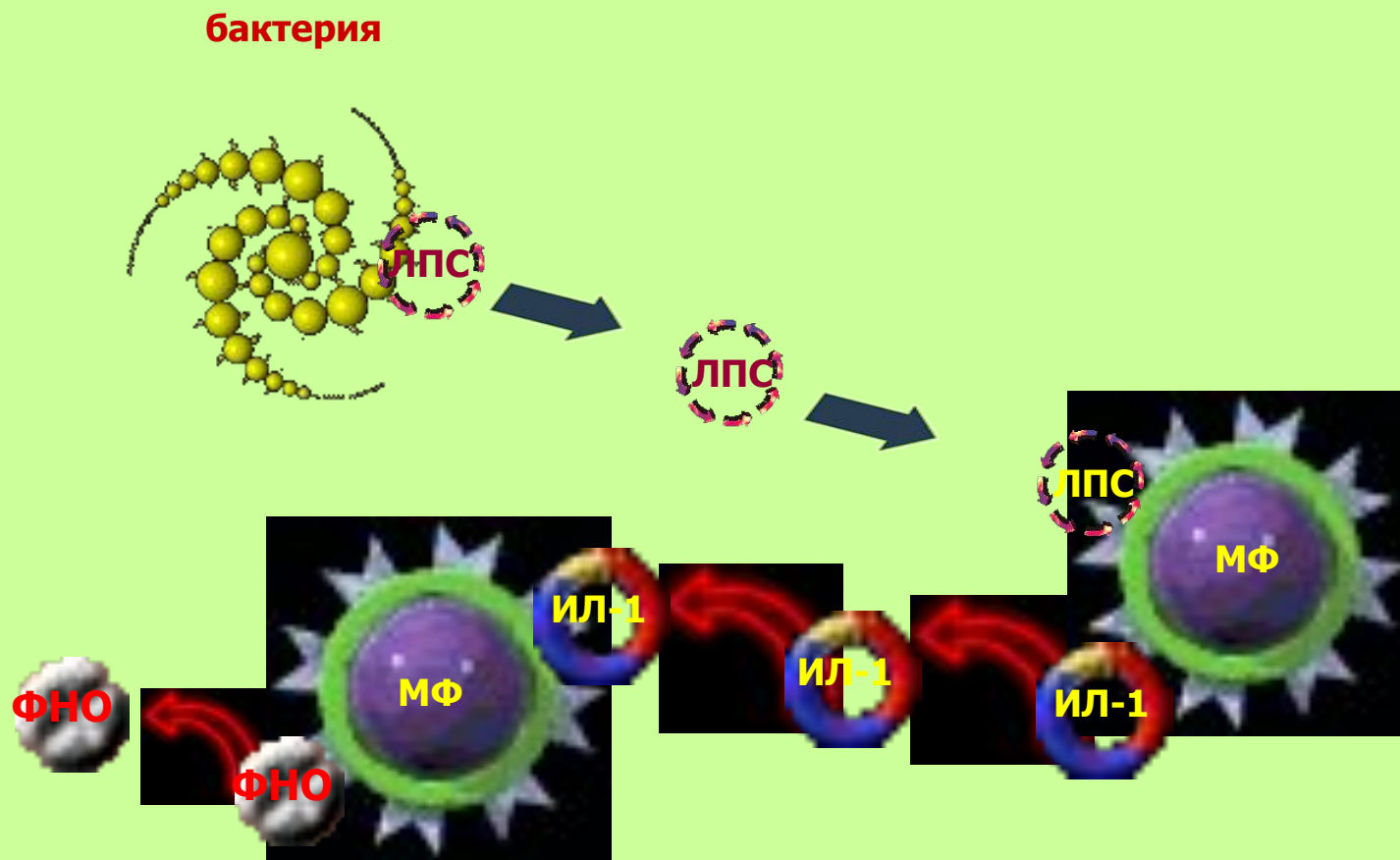
и

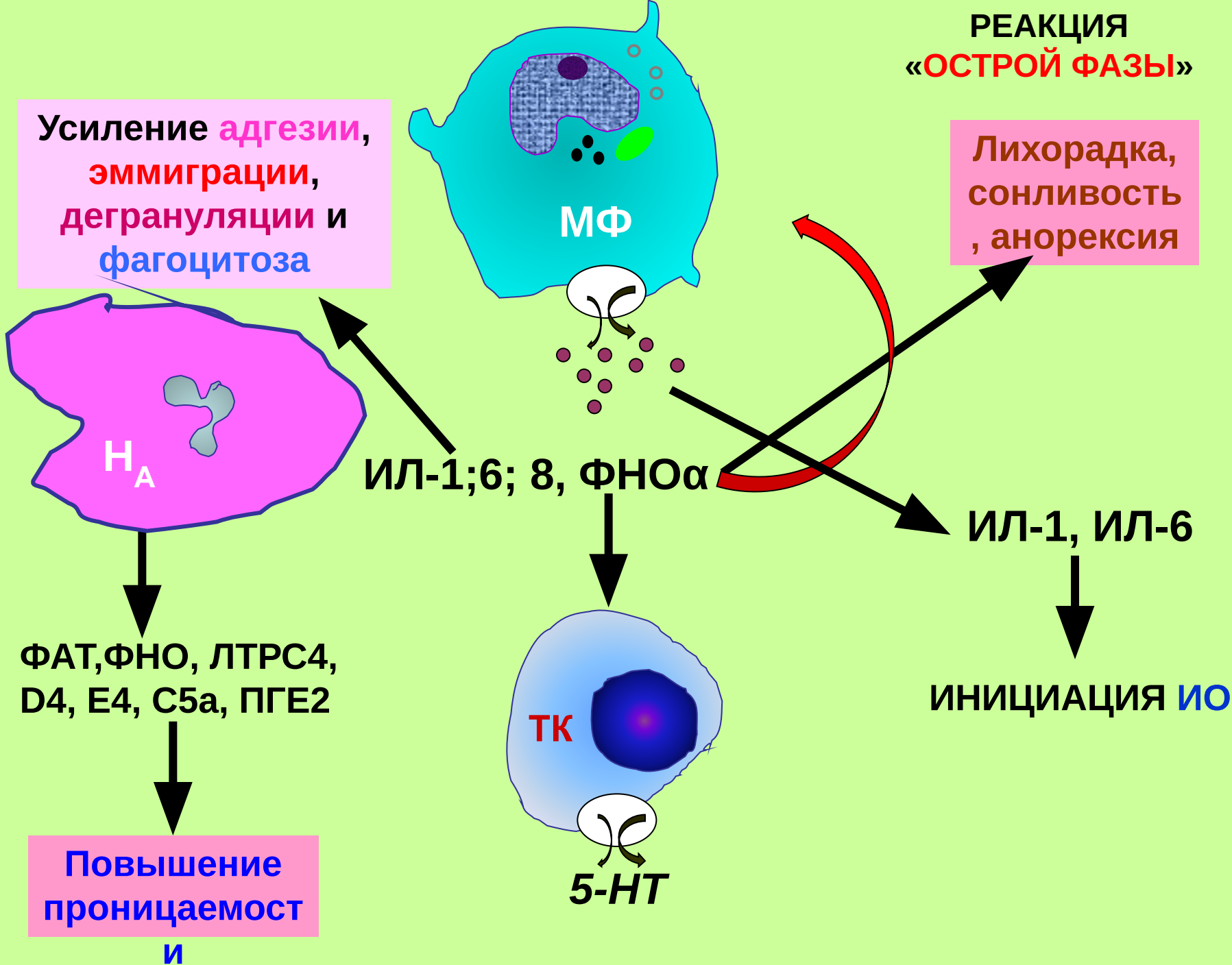
ХЕМОАТРАКТАНТЫ

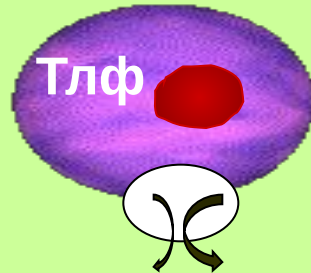


İİÑ.I.swf

Последовательные механизмы выработки цитокинов в очаге воспаления







ИЛ-2

*фактор, угнетающий
миграцию МФ, МФ
активирующий фактор,*

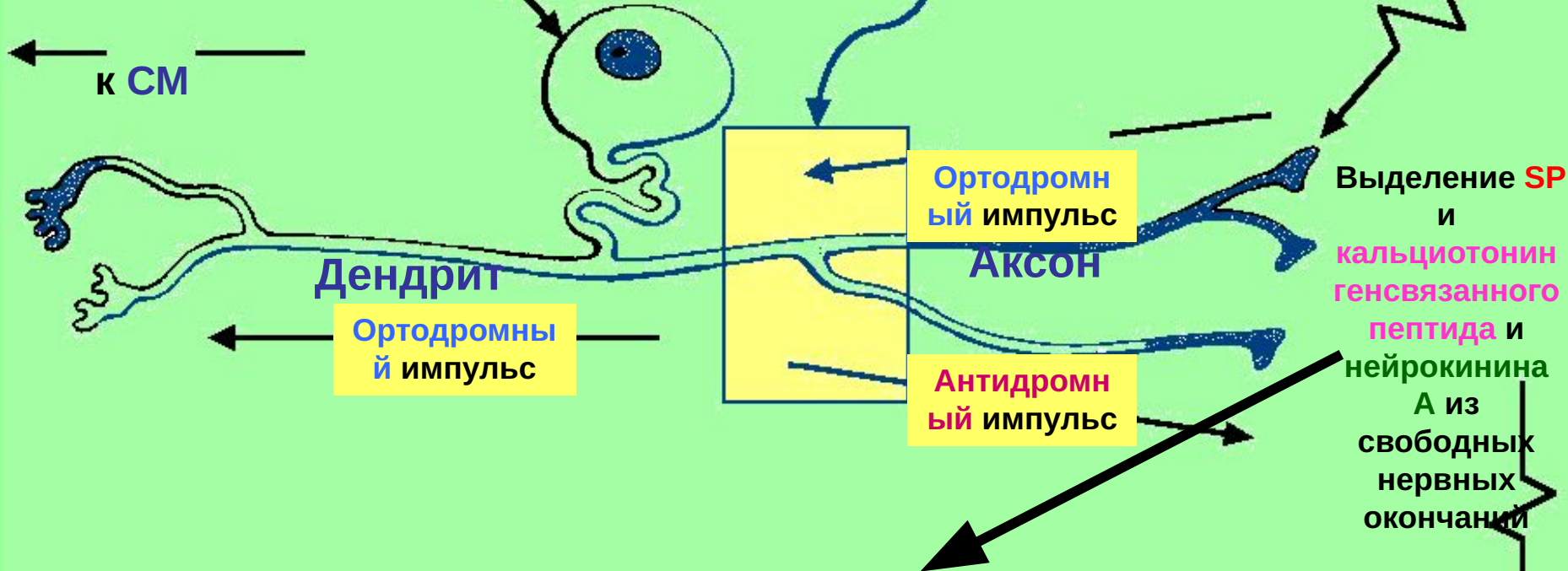
координация взаимодействия **Н**, **МФ** и **Лф** и
таким образом регуляция **воспаления** в
целом

Результат распространения ортодромного антидромного импульсов

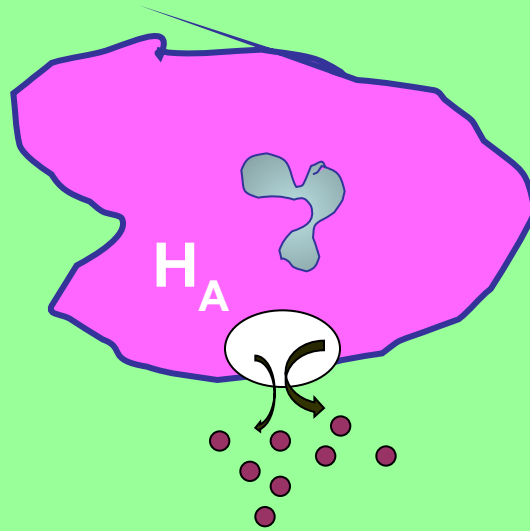
«Аксон-рефлекс»

ортодромный импульс «рефлекторно» ковертируется в антидромный импульс на уровне аксона без участия СМ

Ноцицептивный ортодромный вход



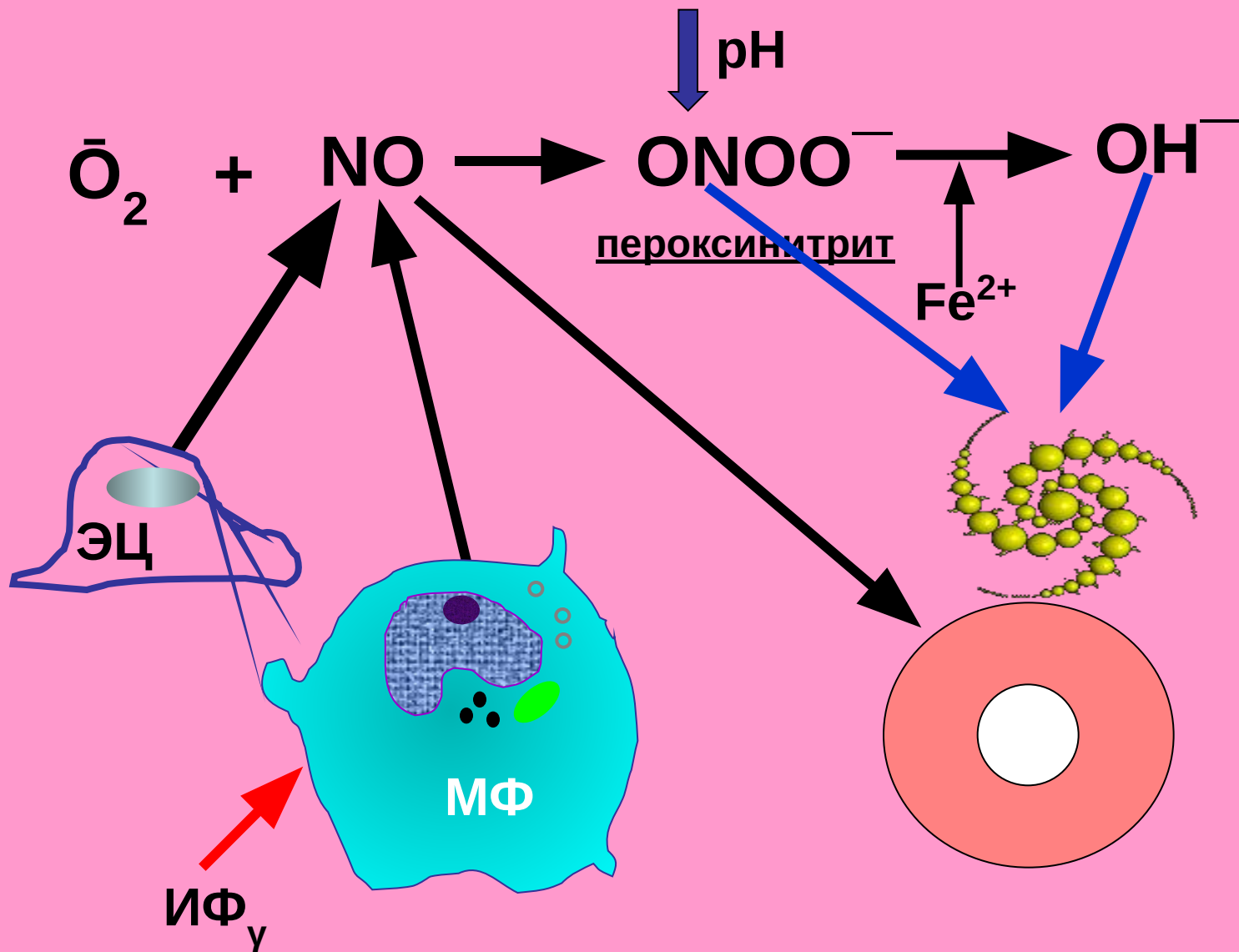
повышают проницаемость сосудов, оказывают потенцирующее воздействие на Н, повышают чувствительность ноцицепторов, воссоздавая воспалительную боль. Синергистически взаимодействуют в повышении проницаемости сосудов с 5-НТ, брадикинином, С5а, ФАТ, ЛТР В4



нейтральные протеиназы
эластаза, катепсин G и
коллагеназы

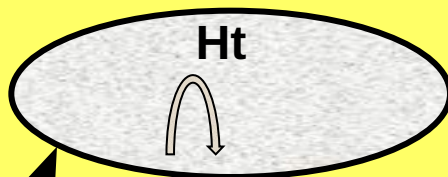
Повышение
проницаемость

за счет лизиса субэндотелиального матрикса, истончения и фрагментации ЭЦ и сопровождается геморрагией и тромбозом активируют системы комплемента, калликреин-кининовую, свертывания и фибринолиза, высвобождают цитокины и лимфокины. Воспаление разворачивается и самоподдерживается в течение длительного времени



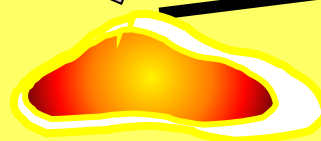
РЕАКЦИЯ «ОСТРОЙ ФАЗЫ»

Лихорадка,
сонливость,
, анорексия



Гипофиз

АКТГ



Надпочечник

кортизол

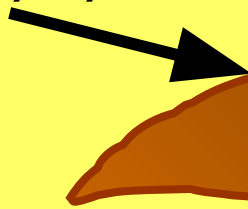
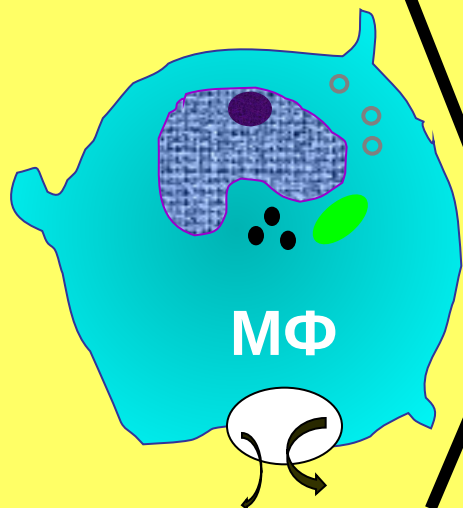
МФ

ИЛ-1;6; 8, ФНО α

ПЕЧЕНЬ

БОФ

С-реактивный белок,
фибриноген, белки
системы
комплемента,
церулоплазмин,
гаптоглобин



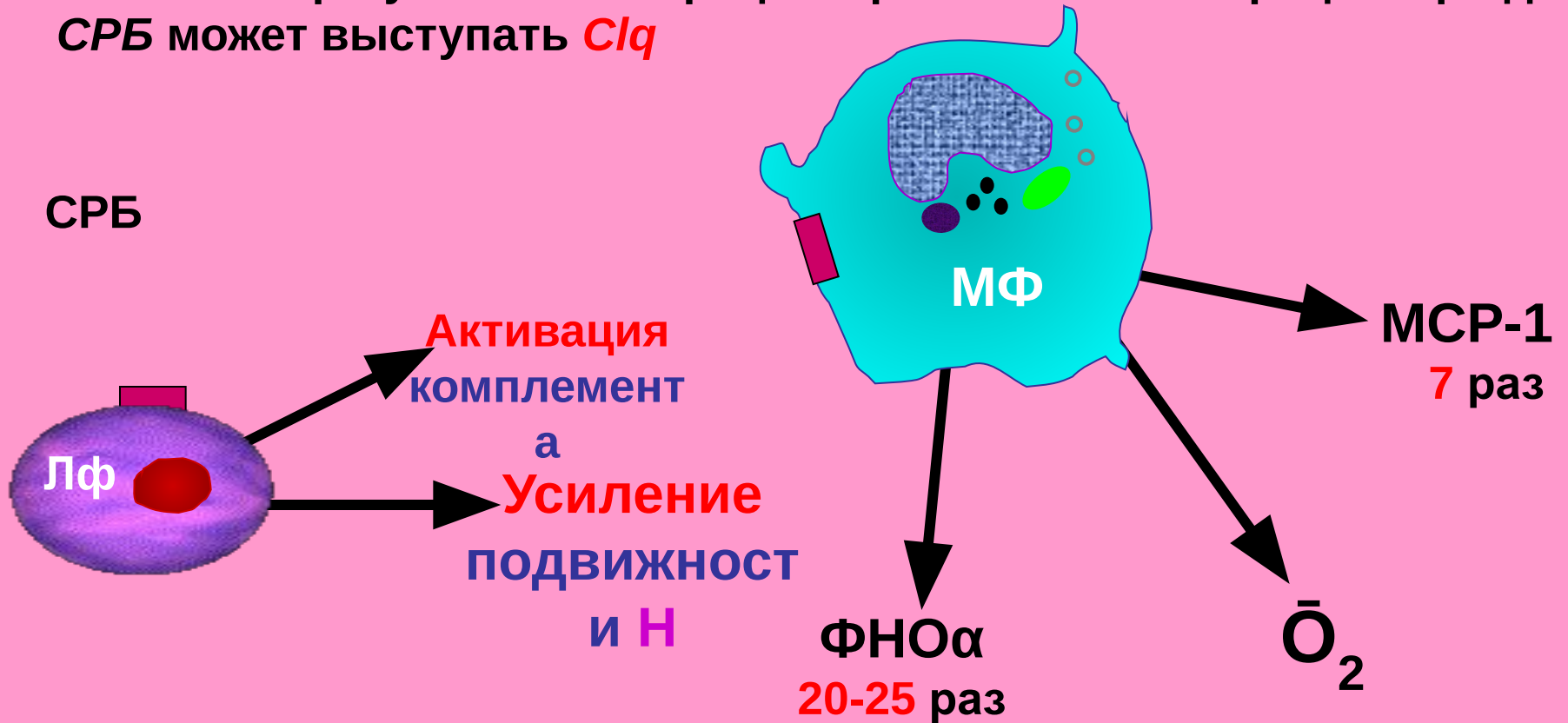
Цитокины как индукторы БОФ воспаления



СРБ

оказывает влияние на функции **H**, **МЦ / МФ**,

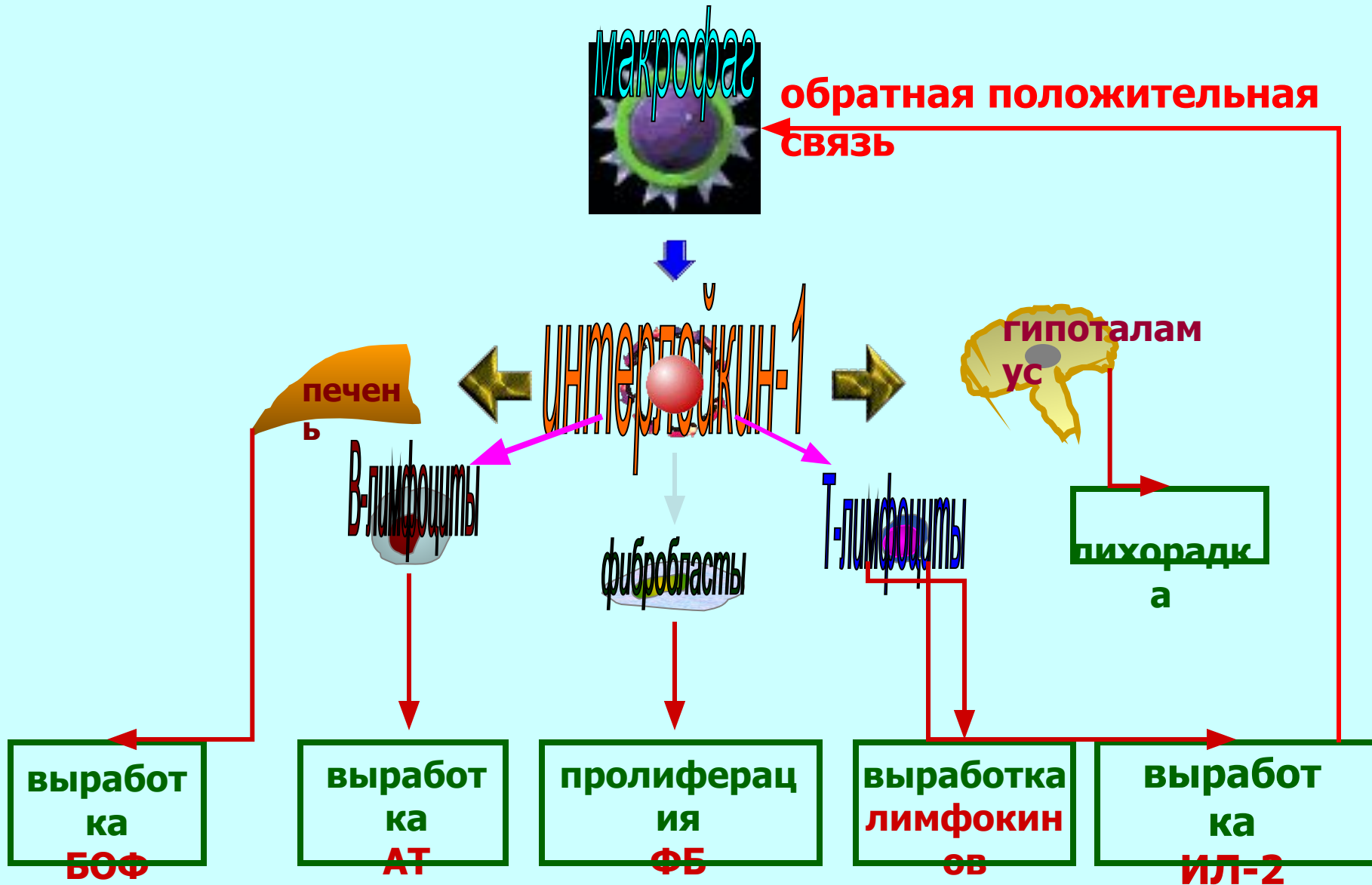
Лей **основная функция - элиминация** патогенных микроорганизмов, "старых" и погибших клеток, нейтрализация бактериальных **токсинов**
участвует также в **опсонизации**, связываясь с микробными клетками при участии **Fc** - рецепторов. В качестве рецептора для **СРБ** может выступать **Clq**



ИЛ-1

- **повышает сосудистую проницаемость** и **увеличивает прокоагулянтную активность**, особенно в присутствии **ФНО**
- **плейотропный медиатор**. Связывание его с рецепторами вызывает повышение T^0 тела, нарушение **сна**, **анорексию**, генерализованную **миалгию**, **артралгию**, **головную боль**, некоторые **гастроинтестинальные** нарушения
- **увеличивает** уровень **ИЛ-6** и продукцию печенью **БОФ**
- **увеличивает** выход из костного мозга **Н** вместе с **КСФР**, образующимся в ответ на действие **ИЛ-1** на **МФ**
- способствует **заживлению ран** и **восстановлению соединительной ткани**
- действует на **ИС**, включает **Т-клеточную пролиферацию** путем стимулирования продукции **ИЛ-2** и увеличения количества **рецепторов ИЛ-2**

Эффекты действия ИЛ-1 в очаге воспаления



ИЛ-6 - **основной** медиатором воспаления

- стимуляции продукции **БОФ** в печени
- включает **увеличение В-клеточной пролиферации** и продукции **АТ**. Способствует созреванию **В-клеток** в **АПК**

ИЛ-8 - вызывает появление в **ЭЦ рецепторов** с высоким сродством, реагирующих с **МЦ** и **Н** и эти клетки **останавливаются** в **капиллярах**, расположенных в зоне воспаления. **Стимулирует** их к **диапедезу** и **миграции** в очаг воспаления **градиент** для **хемотаксиса** фагоцитирующих клеток. Фагоциты имеют рецепторы к **ИЛ-8**, которые "чувствуют" разницу в его концентрации и направляют свое движение по оси максимального отличия

ФНО - **стимуляция** выхода **Н** из костного мозга

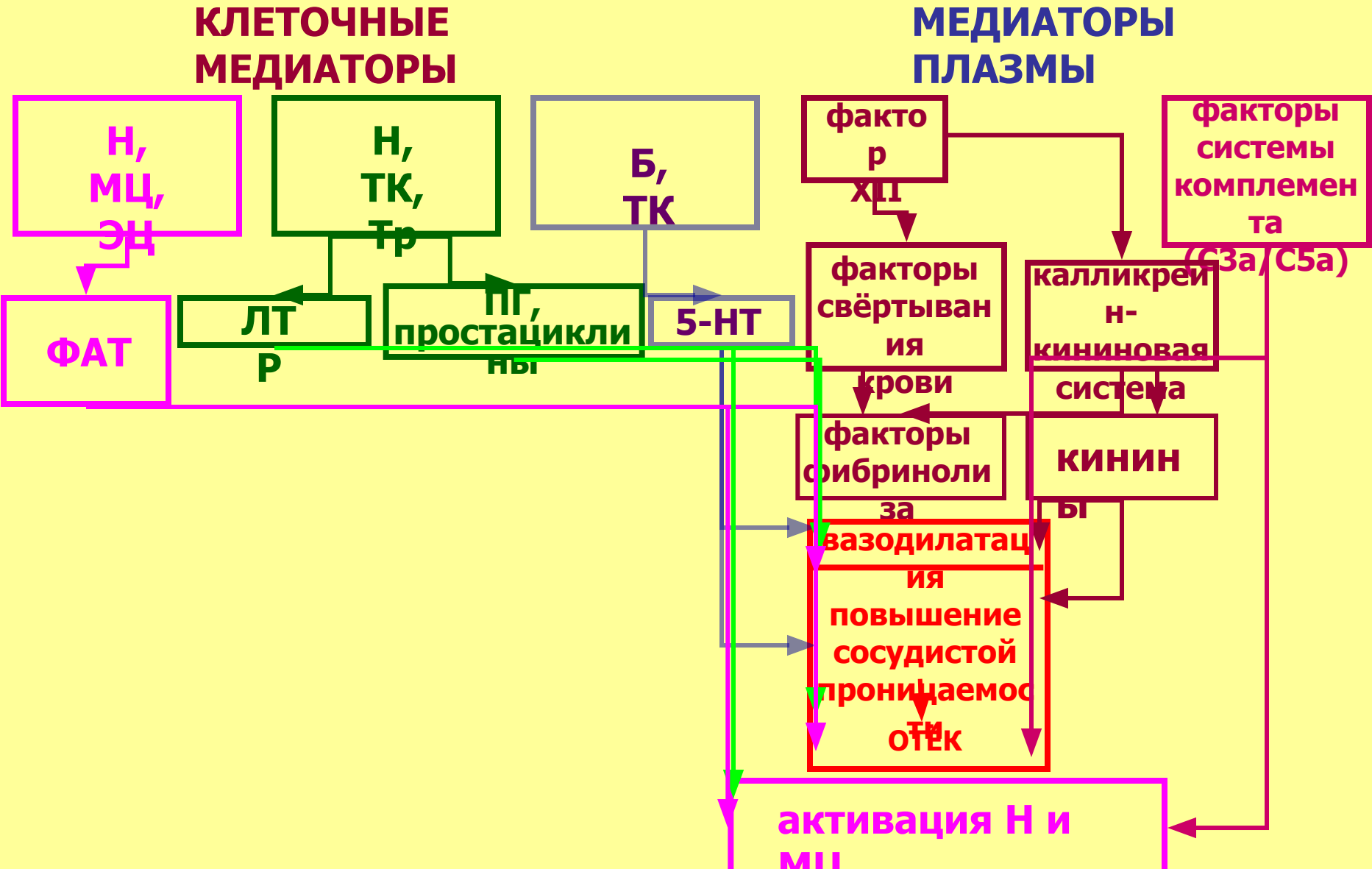
- **ускорение маргинации** и **активация Н**
- **активация МФ** к выработке **ПГ** и **ЛТР**, а также продукции **ИЛ-1** и **ИЛ-6**

ИФ-γ - "**многоцелевой**" медиатор воспаления

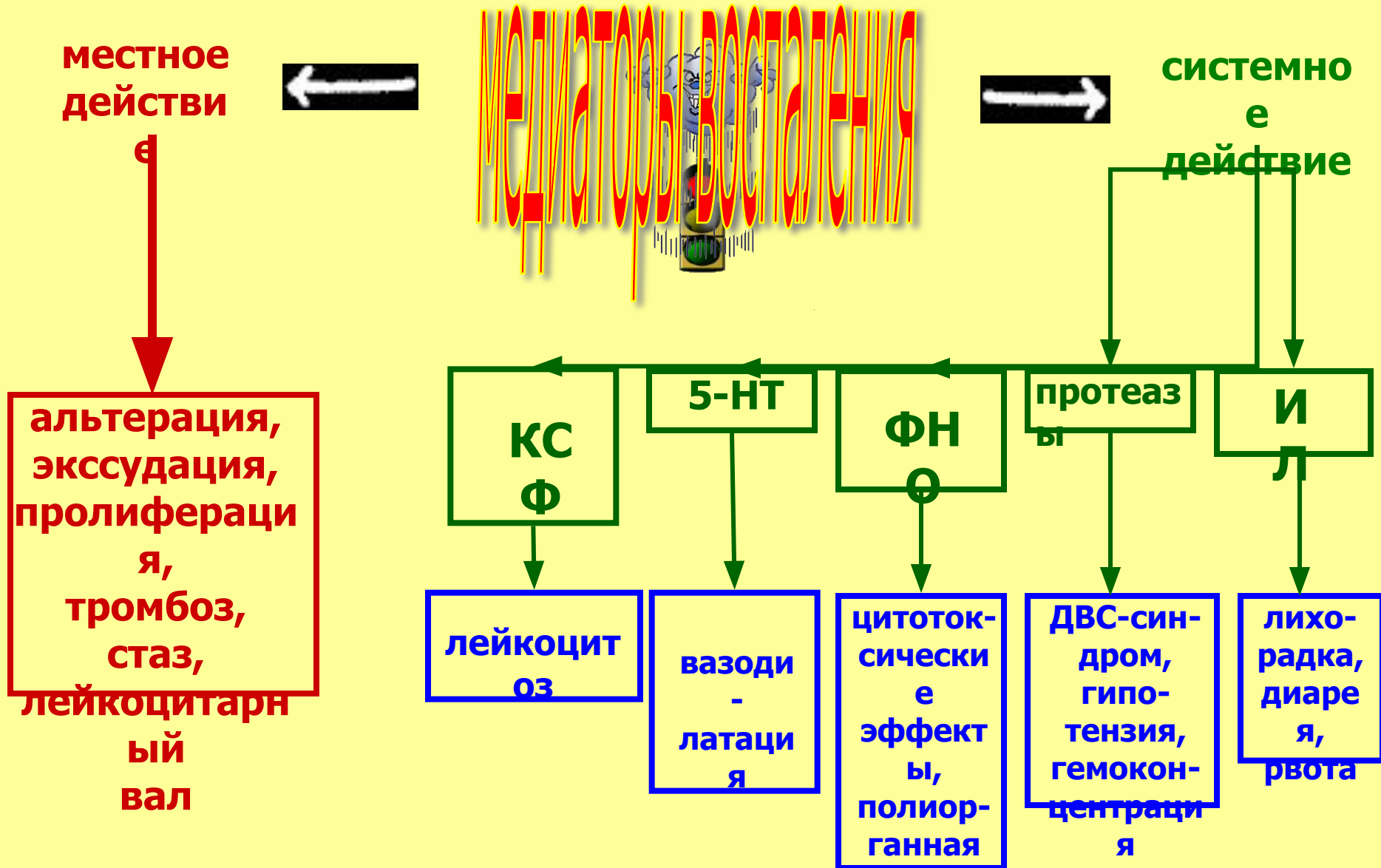
- обеспечивает **аутоактивацию** МФ и активацию Н

В клетках резко усиливается синтез **протеаз**, они накапливаются в *лизосомах*. В них происходит "**O₂ взрыв**" - продукция **АФК** и **NO**, высокотоксичных для микроорганизмов. Количество **рецепторов** на поверхности фагоцитов резко **увеличивается** она становится "**липкой**", увеличивается и "**ощупывающая**" подвижность цитоплазмы. Когда клетка встречается с бактерией, то она "**прилипает**" к поверхности **фагоцита**, обволакивается его псевдоподиями и оказывается внутри клетки, где и **разрушается** протеазами

Совместное действие клеточных и плазменных медиаторов при воспалении (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



Соотношение системных и местных механизмов воспалительного процесса



АЛЬТЕРАЦИЯ

повреждение структуры клеток, тканей и органов, сопровождающееся нарушением их жизнедеятельности
Альтеративно-дистрофические реакции проявляются местным повреждением ткани и расстройством тканевого метаболизма (*дистрофией*)

Первичная альтерация возникает в результате **прямого** повреждающего воздействия на клеточные структуры органа. В ответ повышается проницаемость клеточных и субклеточных мембран. **ТК** выделяют медиаторы воспаления (**5-НТ**, **5-ОТ**, **гепарин** и др.). Из различных клеток высвобождаются *лизосомальные* ферменты, активизирующие в ткани реакции гликолиза, липолиза и протеолиза. **БВВ** оказывают воздействие и вызывают дальнейшее разрушение (*вторичную* альтерацию)

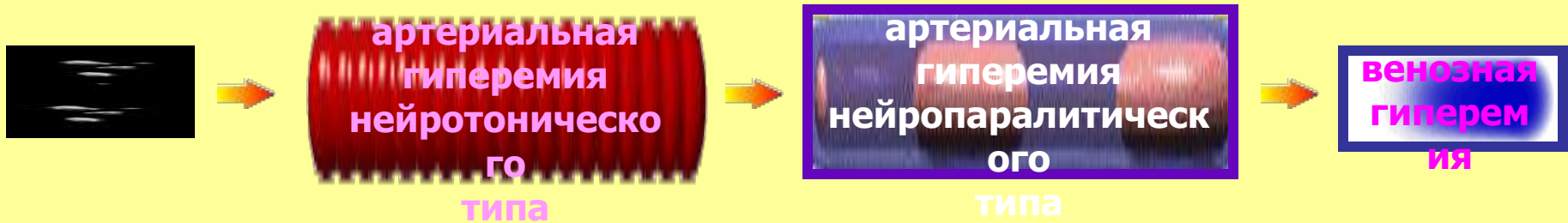
Клеточная альтерация обусловлена *нарушениями микроциркуляции* - результат действия медиаторов на сосуды микроциркуляторного русла, приводящими к развитию **гипоксии** (главная причина *воспалительной деструкции*) в тканях

Область альтерации может **расширяться** за счет неблагоприятных патогенетических факторов, возникающих в очаге повреждения — *гипоксия, ацидоз, отек*

Please wait while the movie loads.

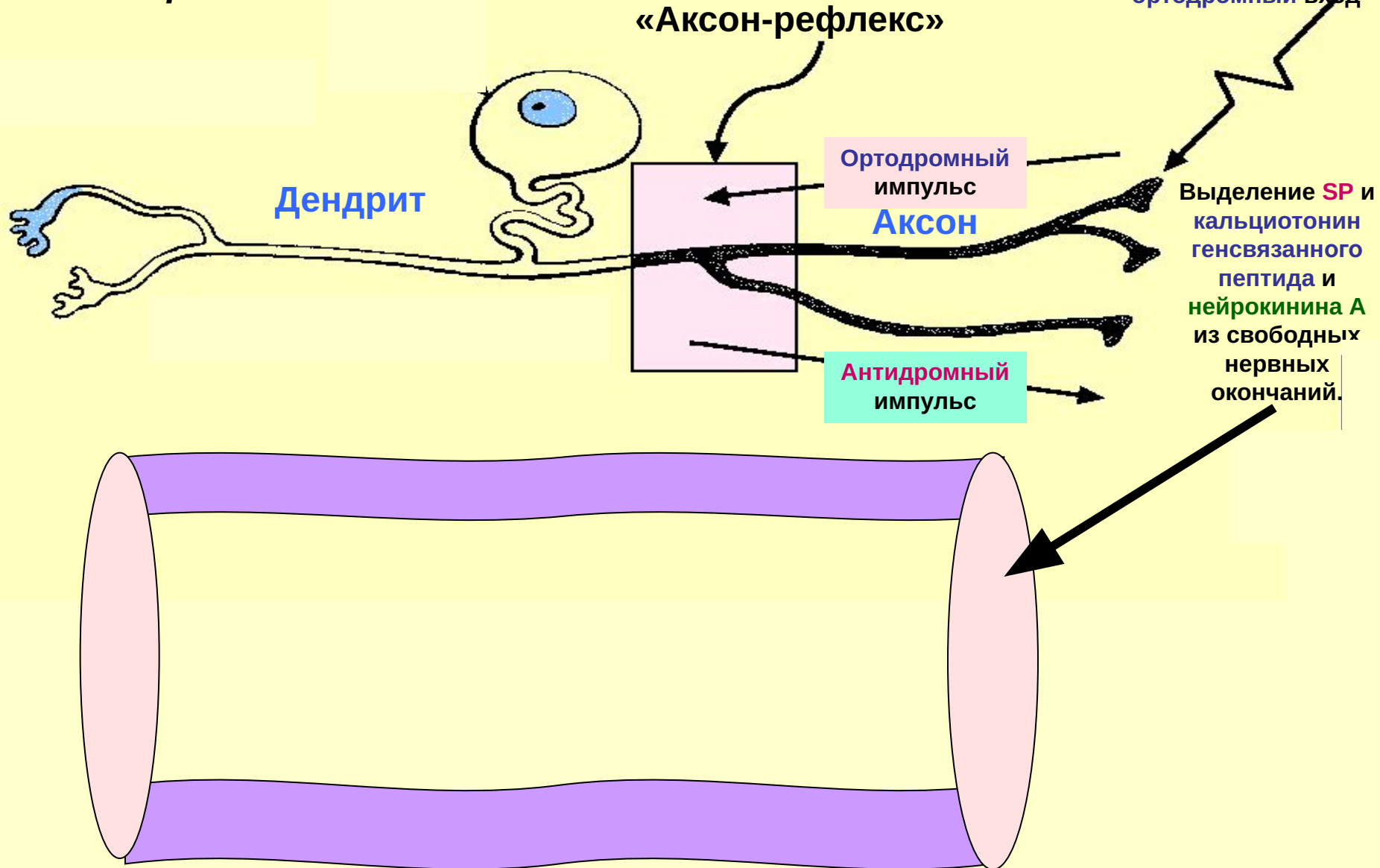


Динамика сосудистой реакции при воспалении

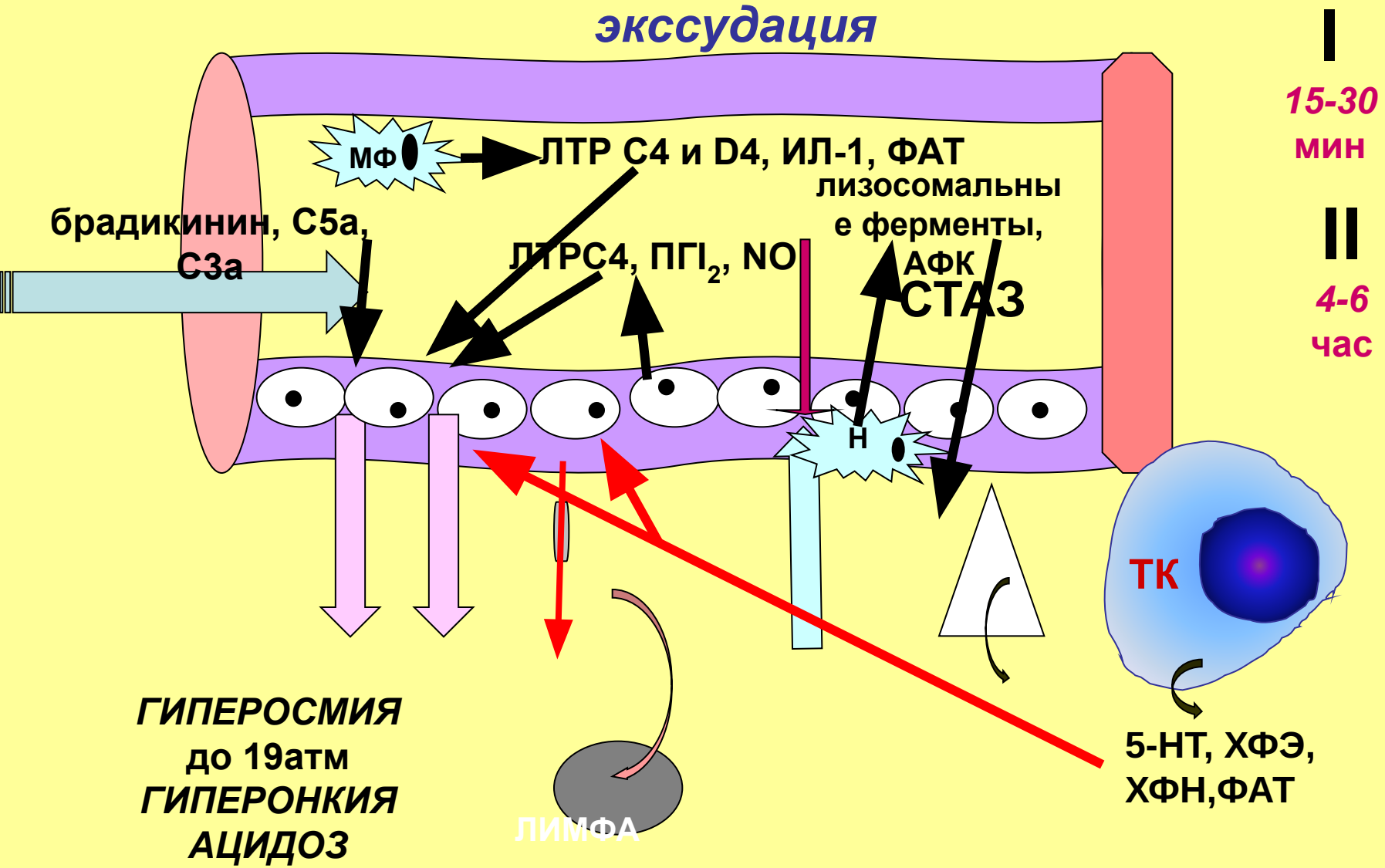


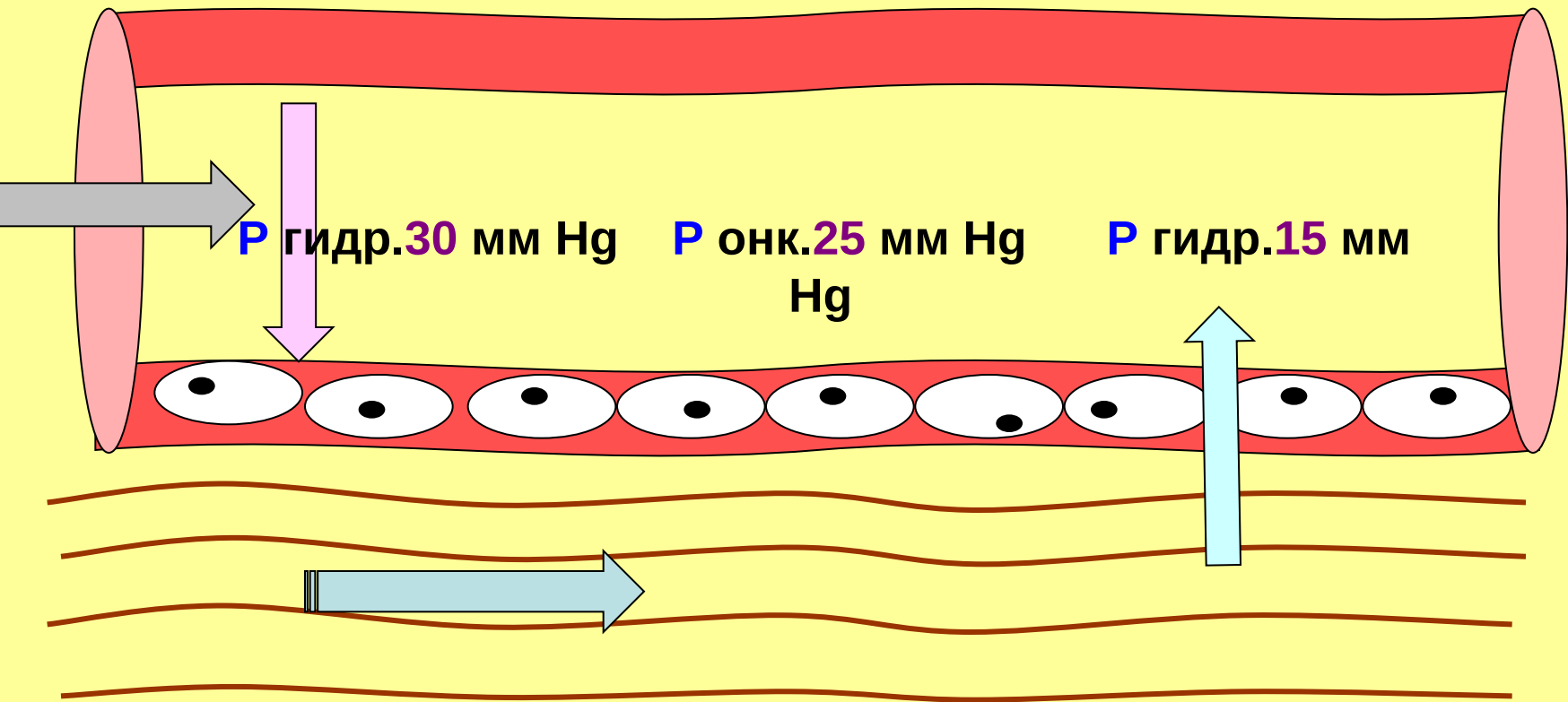
ЭКСУДАЦИЯ

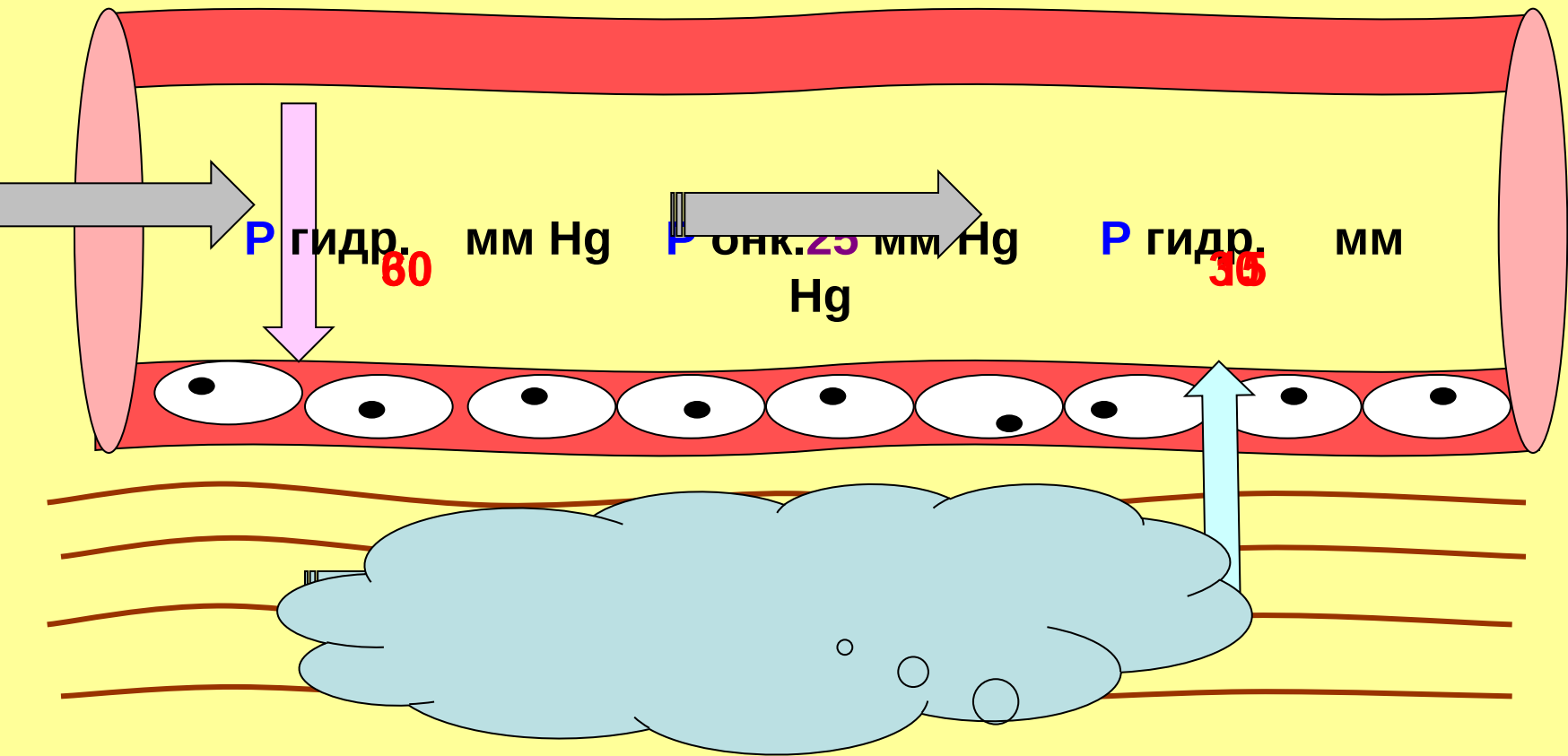
Реакция микроциркуляторного русла с нарушениями реологических свойств крови



Повышение сосудистой проницаемости и экссудация







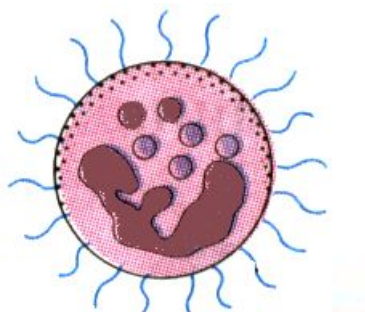
Эмиграция клеток крови, образование экссудата и воспалительного клеточного инфильтрата

1

Маргинация

βδēûê äëÿ 1002_Rolling_Adhesion.Ink

Качение

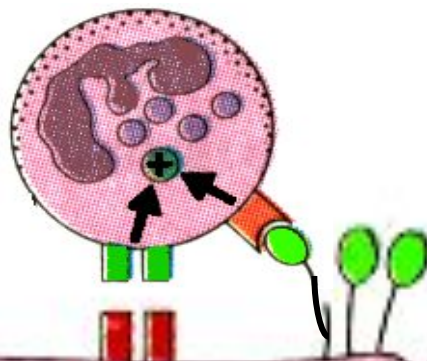


2

Активация

βδēûê äëÿ 0604_Chemokine_Signaling.Ink

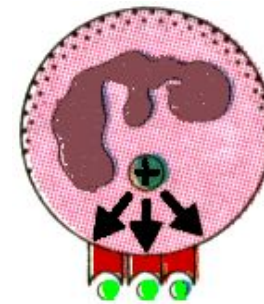
Остановленный лейкоцит



3

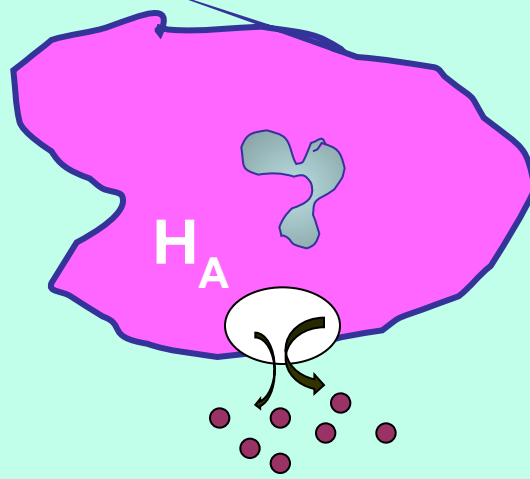
Прикрепление

βδēûê äëÿ 1003_LeukocyteExtravasation.Ink



Хемокины





*протеиназы, катепсины, миелопероксидазы,
катионные белки, кислые гидролазы,
коллагеназы, эластазы*

В очаге воспаления **N** – выполняют основные функции:

- **разрушают** и **удаляют** вызвавшие воспаление агенты и поврежденные ткани, образовавшиеся в результате действия этих агентов
- **фагоцитируют** бактерии или иные инородные тела и частицы отмирающих клеточных элементов, параллельно осуществляя внеклеточную **поставку ферментов, катионных белков, АФК** **воздействуют** на **межклеточный матрикс**, приводя к его **деградации**
- **осуществляют антимикробное и цитотоксическое** действие, **внутри- и внеклеточный лизис** поврежденных тканей и **распадающихся N** с **продукцией БАВ**, синтез макромолекул (**ДНК**)

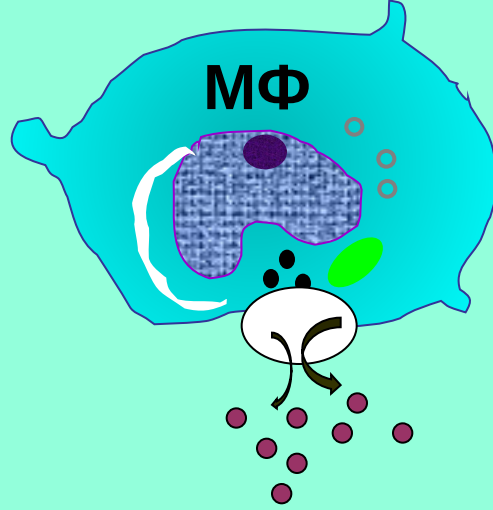
- регулируют поведение клеток, участвующих в воспалении
влияют на бласттрансформацию Лф, вызывают дегрануляцию ТК, действуют на Тр, активируют систему комплемента, хемотаксис МФ, калликреин-кининовую систему, систему свертывания и фибринолиза. Активируются: адгезия и хемотаксис, респираторный взрыв в лейкоцитах, поглощение поврежденных тканей, дегрануляция клеток, экстрацеллюлярная секреция других медиаторов
Мигрирующему Н достаточно 3-12 мин, чтобы пройти эндотелий, появление гранулоцитов в очаге может наблюдаться уже к 10 мин от начала воспаления

Скорость аккумуляции Н в очаге является наивысшей в первые 2 ч

Количество их достигает максимума через 4-6 ч

В этот период лейкоциты очага представлены Н более чем на 90%

Н остаются преобладающим типом клеток в течение нескольких дней



цитокины, ферменты, АФК

сопрягают **экссудацию**, **пролиферацию**, **регенерацию** и **фиброз**
выполняют **бактерицидную функцию** (в кооперации с **Н**)
очищают ткань путем **фагоцитоза**, **внеклеточного лизиса** (**ферментами**: коллагеназой, эластазой, нейтральными протеиназами, кислыми гидролазами)
обеспечивают **отграничение** очага воспаления, формируя **барьеры** (**Н-МФ**, **МФ-ФБ**)

управляют **пролиферацией** и **дифференцировкой** **Н** и **МЦ**

вливают на **дифференцировку** **СК**

индуцируют **рост** **ФБ** и **синтез** **коллагена**

обеспечивают руководство клеточными реакциями при воспалении, влияя на миграцию, функции *МЦ*, *Н*, *Лф*

Фагоцитирующие *МФ* появляются в очаге воспаления после первых **24-48** часов с иммунологически активными клетками типа *Лф* и *плазматических* клеток

миграция *МЦ* из крови в ткань начинается **одновременно** с миграцией *Н*

МЦ обычно преобладают в очаге острого воспаления спустя **16-24** ч и достигают **пика**, как правило, на **3** сутки

МФ имеют преимущественное значение в **фагоцитозе** остатков погибших клеток, в частности *Н*. **Аккумуляция** *МЦ* связана с **торможением хемотаксиса** *МЦ* под влиянием продуктов жизнедеятельности *Н* до определенного времени. Поэтому понятна **зависимость аккумуляции** *МЦ* от предыдущего **выхода** *Н*. С другой стороны, аккумуляция *Н* во многом зависит от *МЦ*

ПРОЛИФЕРАЦИЯ

размножение местных клеточных **элементов** в очаге воспаления за счет **мезенхимальных** элементов стромы, а также элементов паренхимы органов. В ней участвуют **камбиальные, адвентициальные, эндотелиальные** клетки. В результате дифференцировки **СК** соединительной ткани в очаге появляются **эпителиоидные** клетки, **ФБ** и **ФЦ**. **Основными** клеточными элементами, ответственными за репаративные процессы в очаге воспаления, являются **ФБ**. Они продуцируют основное межклеточное вещество - **гликозаминогликаны**, а также синтезируют и секретируют волокнистые структуры - **коллаген, эластин, ретикулин**. В свою очередь, коллаген является **главным компонентом рубцовой ткани**.

гуморальном контроле над пролиферацией решающее значение имеют **МФ** - основной источник **ФРФ**, стимулирующего пролиферацию **ФБ** и синтез **коллагена**. За счет **фибронектина** и **ИЛ-1** **МФ** усиливают привлечение **ФБ** в очаг воспаления. Стимулируют образование **микрососудов**, усиливая пролиферацию **ЭЦ** и **ГМК**. **МФ** опосредуют регуляторное влияние на **ФБ** и **Т-лф**, которые активируются протеиназами, образующимися в очаге воспаления в результате распада ткани

ФБ зависят от **ТрФР**. В качестве других **ФР** для **ФБ** называют **соматотропин, соматомедины, ЭпФР, инсулиноподобные пептиды, инсулин, глюкагон**

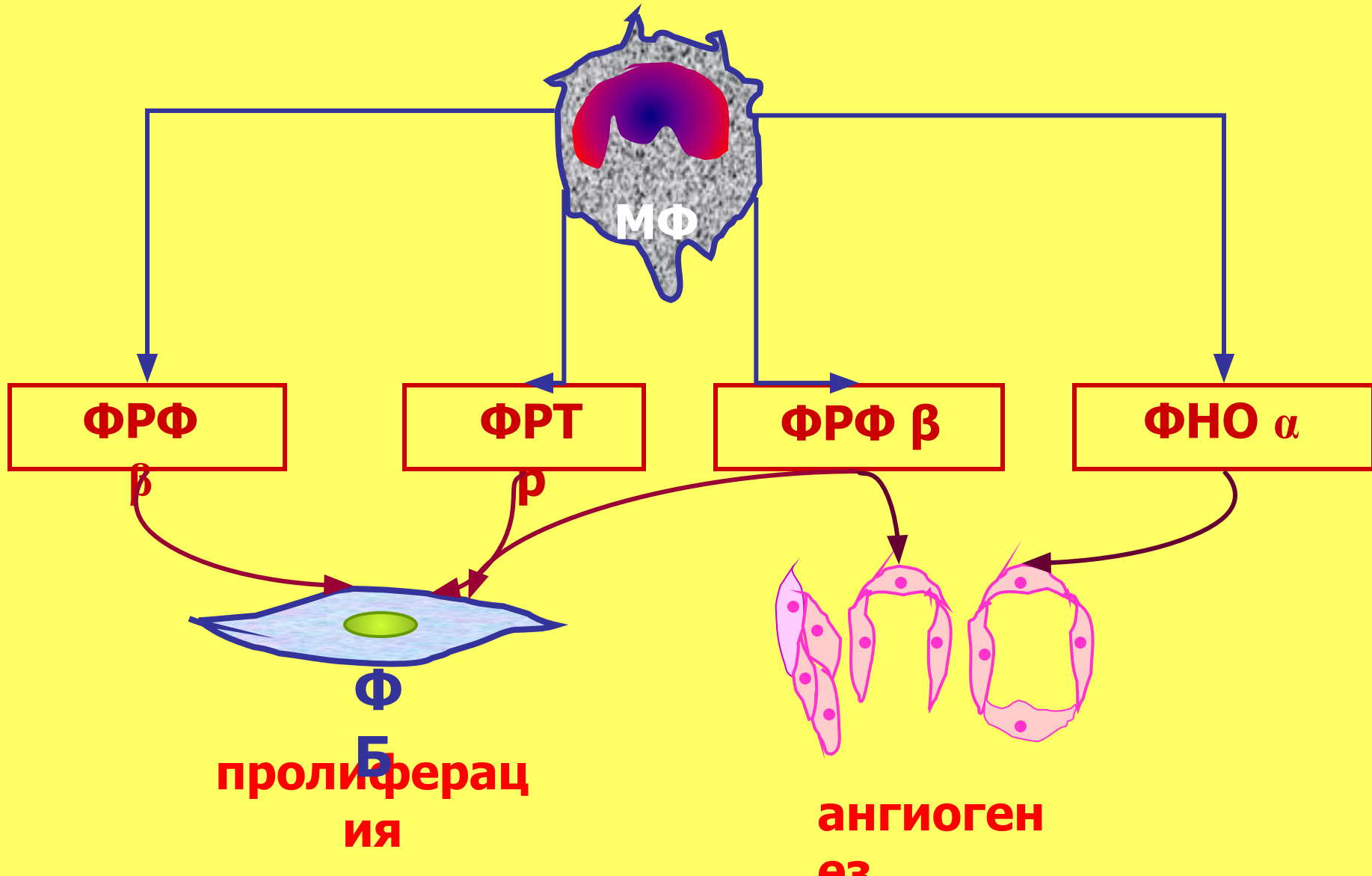
Важнейшим условием **прогрессирования** пролиферации является эффективность **очищения** очага воспаления от микроорганизмов, продуктов альтерации тканей, погибших лейкоцитов. Ведущая роль в этом принадлежит **МФ**

Очищение происходит путем **внеклеточной деградаци** поврежденной ткани и за счет **фагоцитоза**. Осуществляется под регуляторным влиянием цитокинов и с помощью ферментов: **протеогликаназы, коллагеназы, желатиназы**

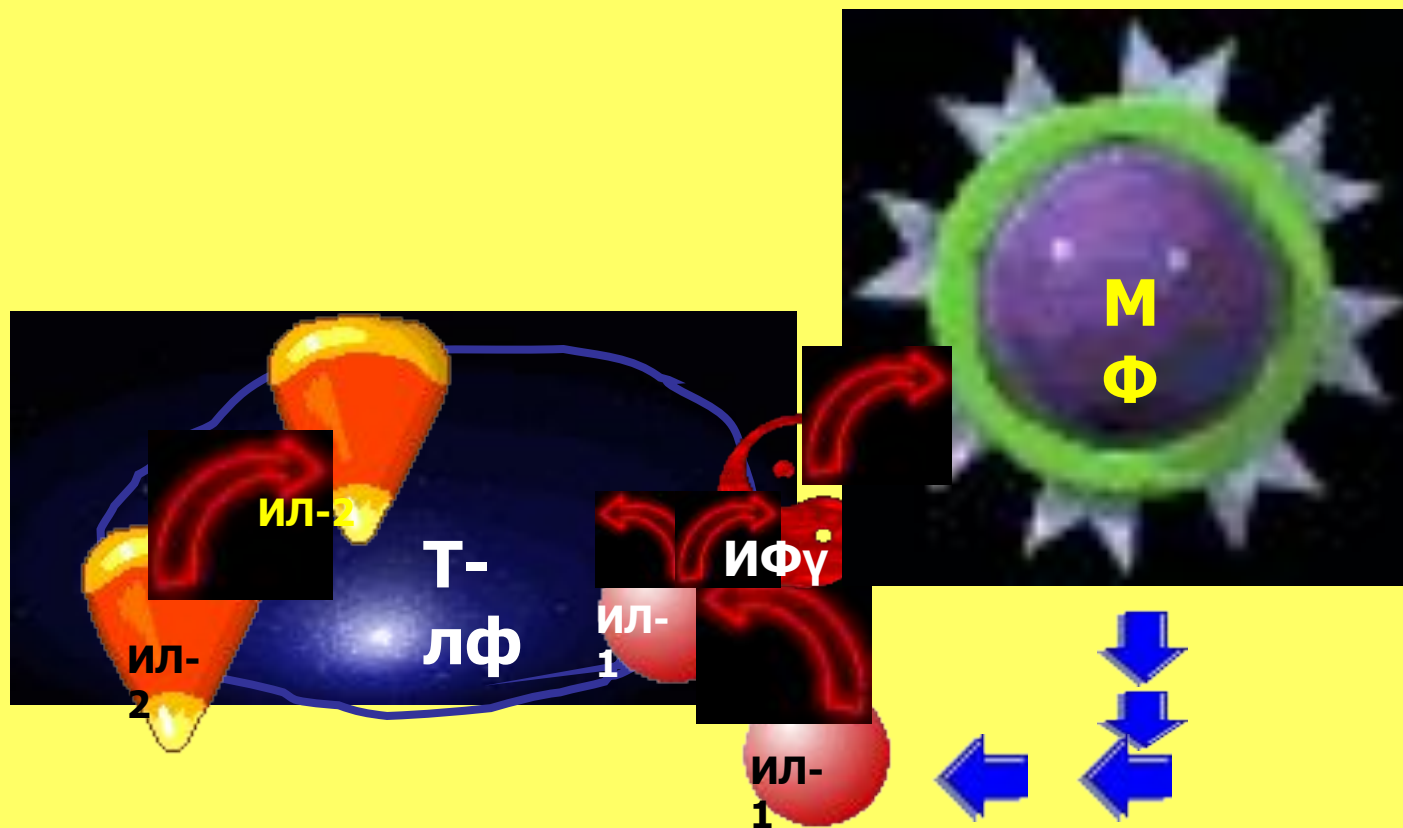
Элиминируя остатки лейкоцитов и разрушенных тканей, **МФ** **устраняют** один из важнейших **источников** собственной **хемотаксической стимуляции**. По мере очищения очага воспаления количество **МФ** убывает. **Лф** частью погибают, частью превращаются в **АПК**, продуцирующие **АТ**

Пролиферативные процессы при воспалении

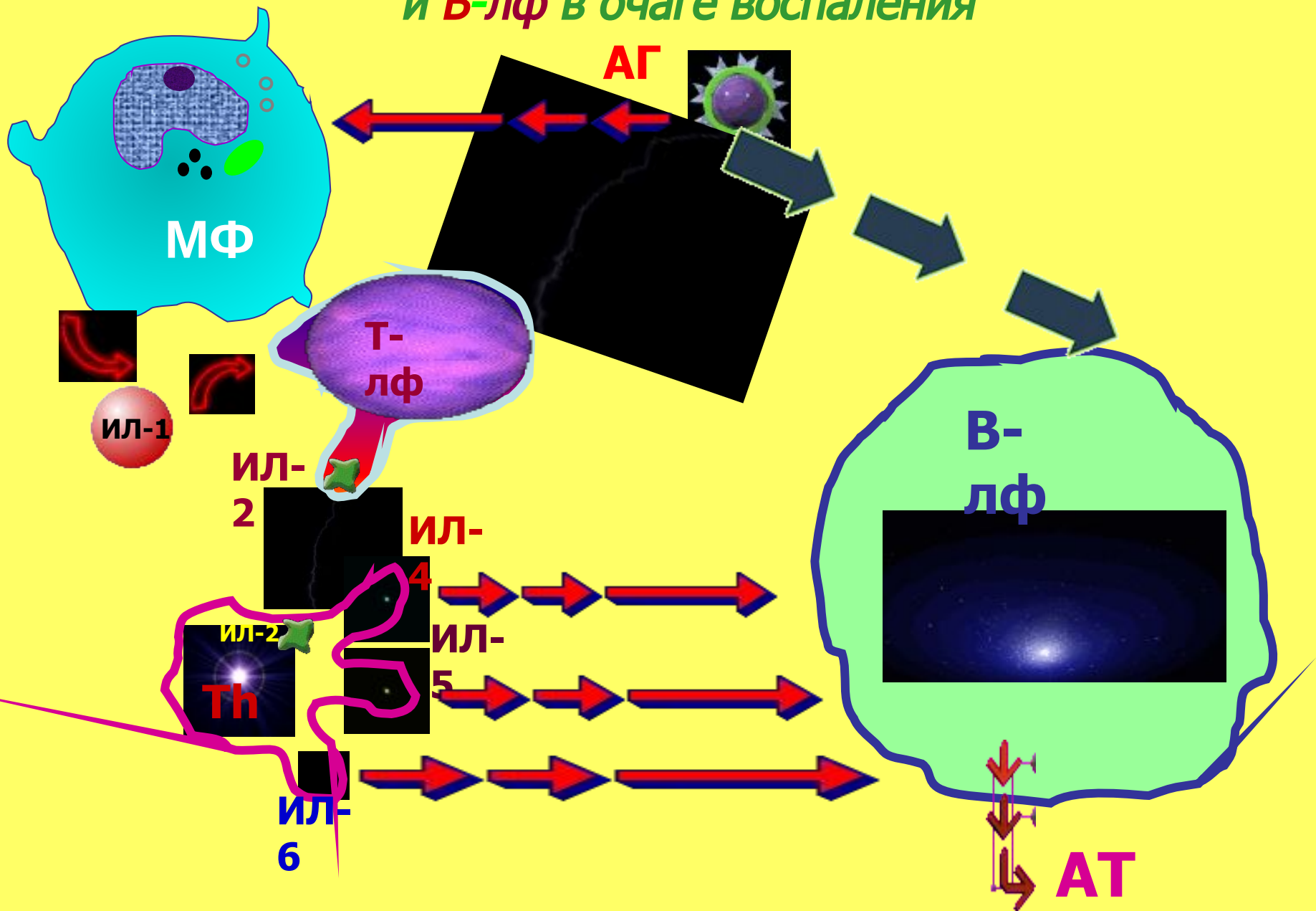
(по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

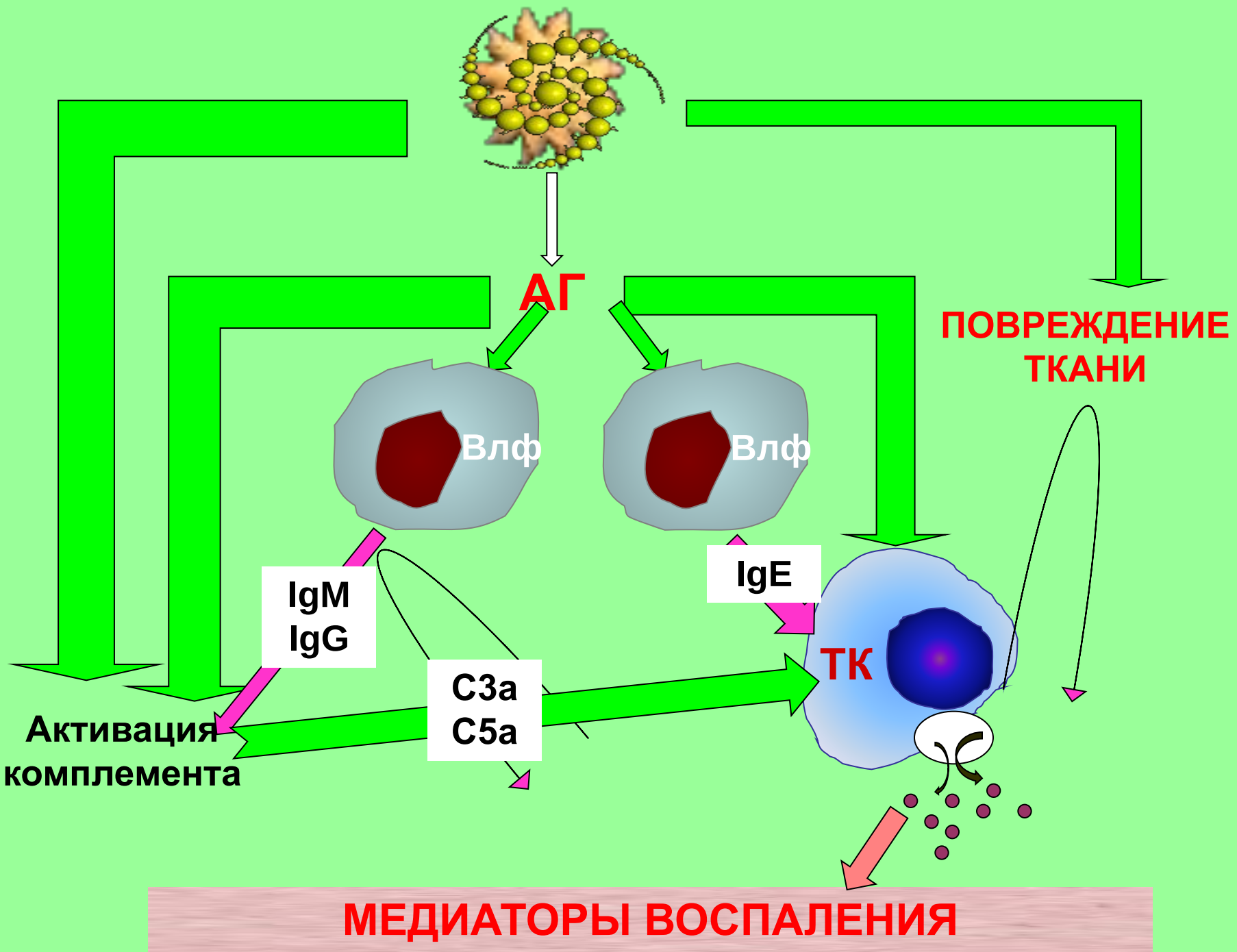


Роль цитокинов в обеспечении взаимодействия Т-лф и МФ в очаге воспаления



«Каскад цитокинов», обеспечивающий взаимодействие Т- и В-лф в очаге воспаления





ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

это **патологический процесс**, характеризующийся **персистенцией** патогенного агента, развитием в связи с этим **дисфункции ИС** и иммунологической недостаточности, что обуславливает **своеобразие морфологических** изменений тканей в области воспаления и течение процесса по принципу **порочного круга**, чрезвычайно **затрудняющее репарацию** поврежденных тканей и **является проявлением** возникшего **дефекта** в системе защиты и **восстановление гомеостаза** приспособления организма к меняющимся условиям существования. При этом теряется биологическая целесообразность как защитно-приспособительной реакции организма, ибо **утрачивает** способность **уничтожения** и **постоянное повреждение** тканей создается **АГ** агентом, что ведет к **активации иммунитета**

Основные параметры, обуславливающие развитие хронического воспаления:

- **персистенция** повреждающего фактора
- развитие **иммунологической недостаточности**
- характерные **морфологические** изменения

длится достаточно долго для того, чтобы возникли **ИО** и **регенерация**

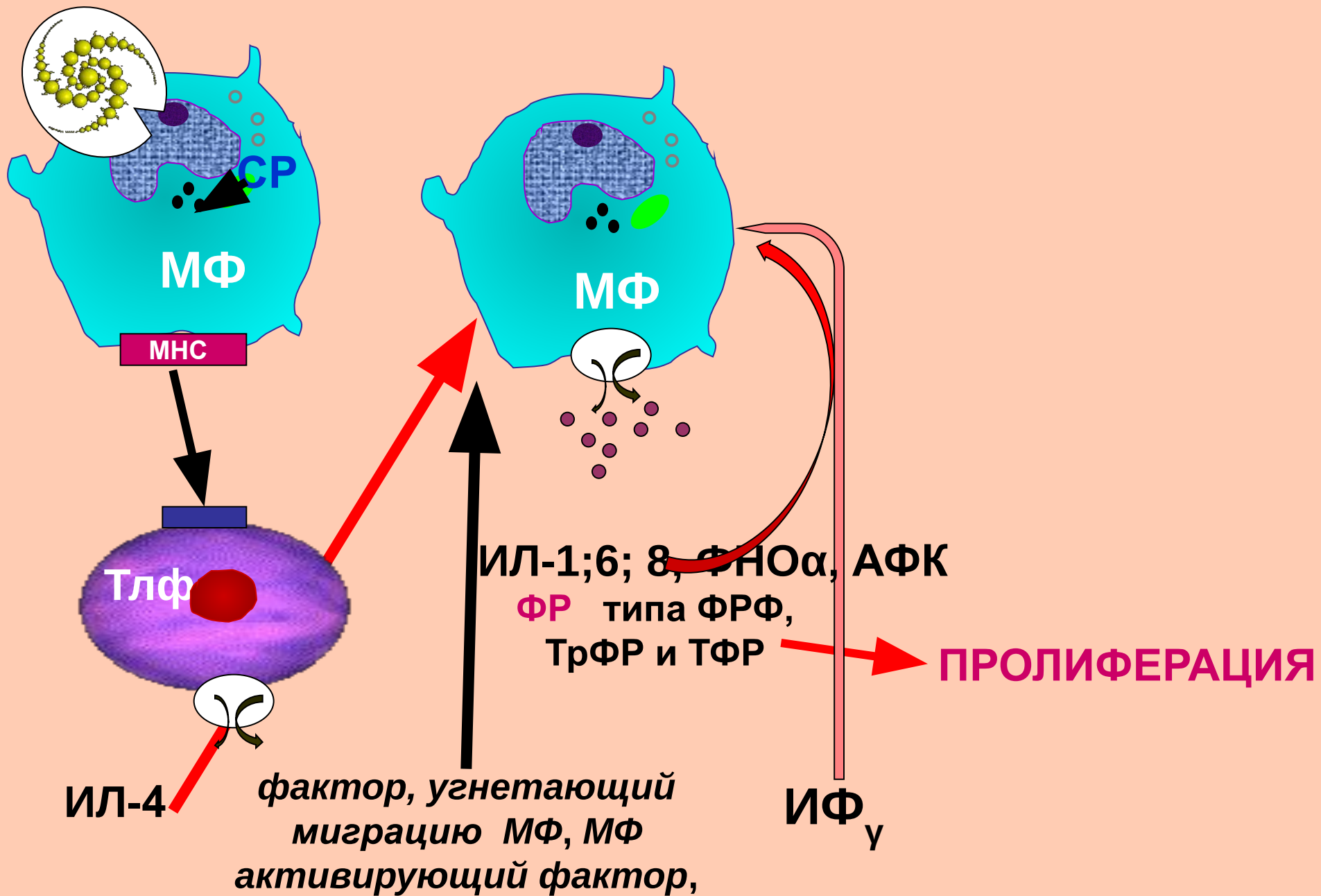
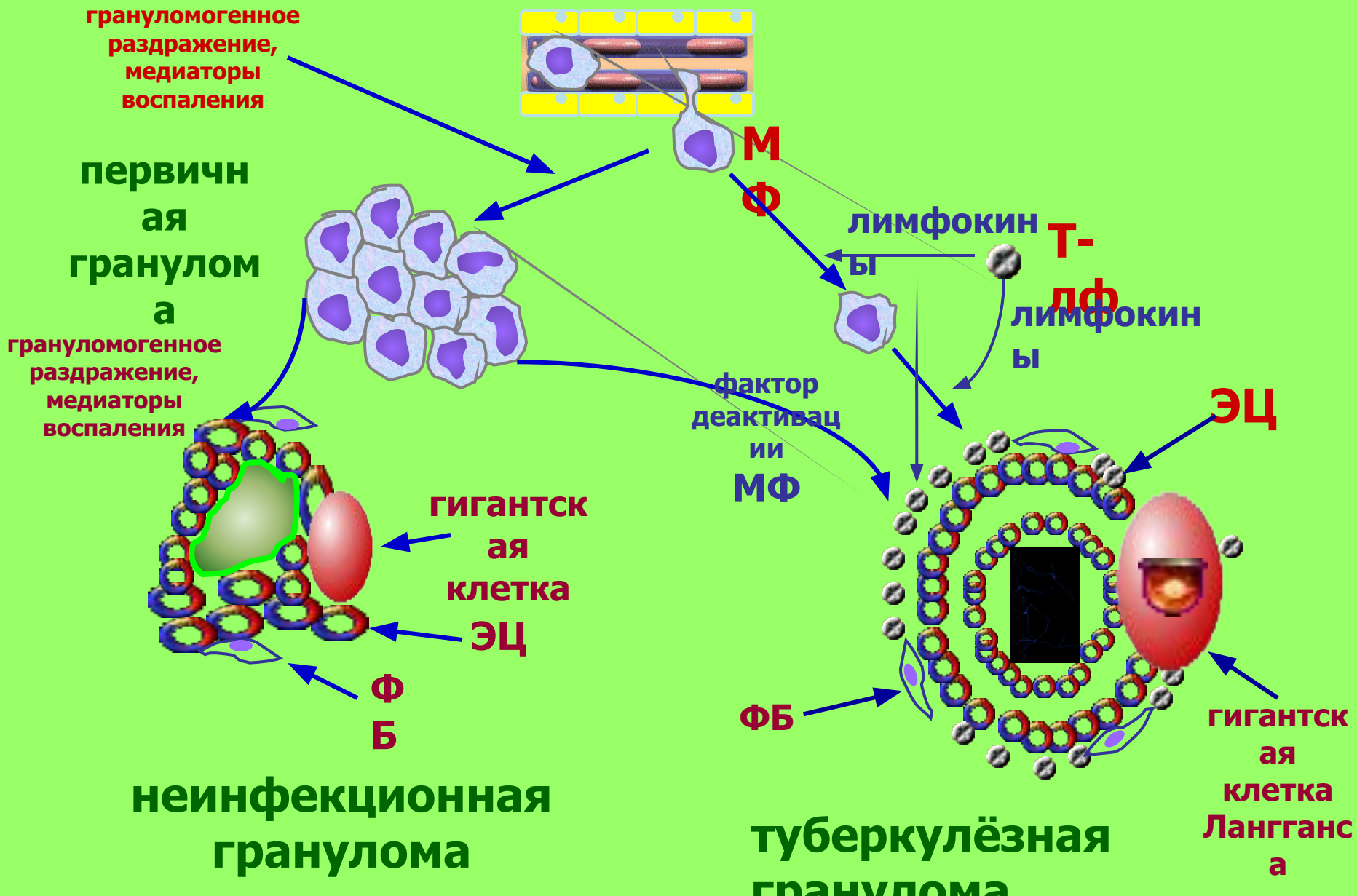


Схема развития пролиферативного воспаления (по: W. Böcker, H. Denk, Ph. U. Heitz)



ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

- отсутствует **нейрогенный** (**сужение**) компонент сосудистой реакции
- более значительно выражен **альтеративно-дегенеративный**
- невелико значение **медиаторов** воспаления
- слабо выражена **эмиграция** лейкоцитов
- имеются **дефекты фагоцитоза** - «**незавершенный фагоцитоз**»:

- **дефицит C3 и C5** ухудшает **хемотаксис**
- **N** плохо деформируются из-за **жесткости мембраны**
- **низкая активность** бактерицидной системы фагоцитов
- **больше** образуется \bar{O}_2
- **слабо инактивируется** H_2O_2 – ведет к аутокаталитическому (**снижается активность**) **бактерицидной системы**

- **слабо** протекает **пролиферация**
- имеется склонность к **генерализации В**
- недостаток **vit E** ведет к повреждению мембран и снижает активность **антиоксидантной системы**