



Патофизиология воспаления

7.09.2016

ВОСПАЛЕНИЕ (inflammatio) —

типовой патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение ткани и направленный на ограничение, нейтрализацию и элиминацию флогогенного агента и восстановление поврежденных тканей.

Воспаление состоит из трех основных компонентов:

- альтерация,
- сосудистая реакция с экссудацией и эмиграцией,
- пролиферация.

Причинные факторы воспаления (флогогены)

```
graph TD; A[Причинные факторы воспаления (флогогены)] --> B[Внешние]; A --> C[Внутренние];
```

Внешние

- **Биологические**
(инфекционные агенты);
- **Физические**
(травма, высокая и низкая температура, ионизирующее излучение и др.);
- **Химические**
(кислоты, основания, яды).

Внутренние

- Очаг некроза ткани;
- Эндогенные интоксикации;
- Отложение солей;
- Иммунные комплексы;
- Прочие (гематомы, камни).

Патогены или повреждающие агенты



Неспецифические
защитные механизмы

Специфические
защитные механизмы

Нарушение
всех видов защиты

Неспецифические факторы защиты. Первый защитный барьер

- **Неспецифические механизмы иммунитета** – это общие факторы и защитные приспособления организма

Защитные барьеры

Первый защитный барьер

- непроницаемость здоровой кожи и слизистых оболочек (ЖКТ, дыхательных путей, половых органов)
- непроницаемость гистогематологических барьеров
- наличие бактерицидных веществ в биологических жидкостях (слюне, слезе, крови, спинномозговой жидкости) и др.
- секреты сальных и потовых желез обладают бактерицидным действием по отношению ко многим инфекциям

Неспецифические факторы защиты. Второй защитный барьер

Второй защитный барьер – это воспалительная реакция на месте внедрения микроорганизма.

Ведущая роль в этом процессе принадлежит **фагоцитозу** (фактор клеточного иммунитета)

Фагоцитоз – представляет собой поглощение и ферментативное переваривание макро- и микрофагами микробов или других частиц, в результате чего происходит освобождение организма от вредных чужеродных веществ

Фагоциты – самые большие клетки организма человека, они выполняют важную функцию неспецифической защиты. Защищает организм от любых проникновений в его внутреннюю среду. И в этом его, фагоцита, предназначенье.

Реакция фагоцита протекает в три стадии:

1. Движение к цели
2. Обволакивание инородного тела
3. Поглощение и переваривание (внутриклеточное переваривание)

Неспецифические факторы защиты.

Третий защитный барьер

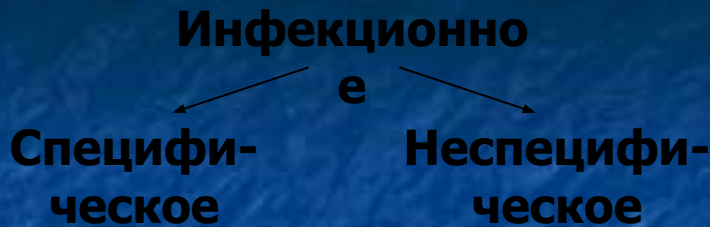
- действует, когда инфекция распространяется далее. Это лимфатические узлы и кровь (факторы гуморального иммунитета).
- Каждый из этих факторов трех барьеров и приспособлений направлен против всех микробов.
- Неспецифические защитные факторы обезвреживают даже те вещества, с которыми ранее организм не встречался

Специфические механизмы

- Это антителообразование в лимфатических узлах, селезенке, печени и в костном мозге
- **Специфические антитела** вырабатываются организмом в ответ на искусственное введение антигена или в результате естественной встречи с микроорганизмом (инфекционная болезнь)
- **Антигены** – вещества, несущие признак чужеродности (бактерии, белки, вирусы, токсины, клеточные элементы)
- **Антигены** – это сами возбудители или продукты их жизнедеятельности (эндотоксины) и продукты распада бактерий (экзотоксины)
- **Антитела** – это белки, способные вступать в связь с антигенами и нейтрализовать их. Они строго специфичны, т.е. действуют только против тех микроорганизмов или токсинов, в ответ на введение которых они выработались.

Виды воспаления

По
этиологическому
фактору:



Неинфекционно
е
(асептическое)

По характеру
сосудисто-
тканевой
реакции:

Альтеративное
(паренхима
органа,
феномен
Артюса)

Экссудативно-
инфильтративное

- серозное
- фибринозное
- гнойное
- гнилостное
- геморрагическое
- смешанное

Пролиферативно
е
(продуктивное)

По течению:

Острое
(экссудативно-
инфильтративное)

Подострое

Хроническое
(пролиферативно
е)

По реактивности
Организма:

Нормергическо
е

Гипергическо
е

Гиперергическо
е

Клинические признаки воспаления



Жар Краснота Отек Боль Нарушение функции

Calor Rubor Tumor Dolor Functio laesa

Происхождение клинических признаков воспаления

Покраснение (rubor) - развитие артериальной гиперемии, увеличение притока крови с повышенным содержанием кислорода, увеличение количества функционирующих капилляров;

Припухлость (tumor) – артериальная и венозная гиперемия, эксудация, эмиграция лейкоцитов;

Жар (calor) - усиление обмена веществ на ранних стадиях воспаления, приток крови с более высокой температурой (особенно при воспалении кожи и слизистых, усилением теплоотдачи за счет гиперемии).



Происхождение клинических признаков воспаления

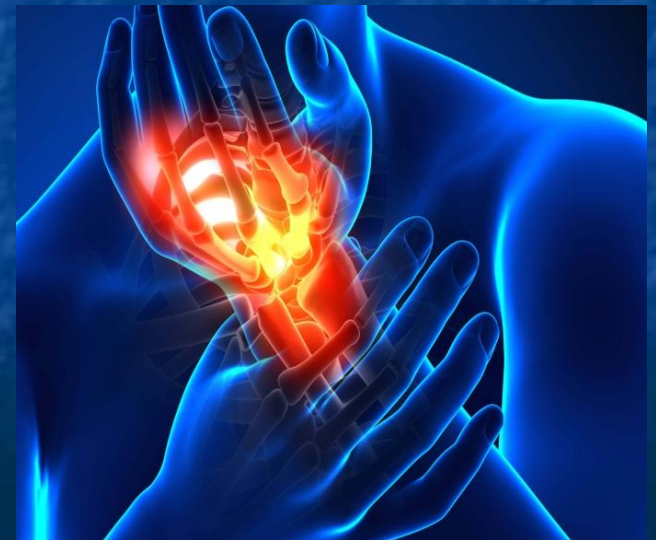
Боль (dolor) - раздражение рецепторов в очаге воспаления медиаторами воспаления (особенно кининами и простагландинами, изменением pH, осмотического давления, дизионией, механическим раздражением рецепторов в результате припухлости в очаге воспаления).

Нарушение функции (functio laesa). При воспалении отмечены повреждение клеток, нарушение обмена веществ, кровообращения, накопление медиаторов воспаления, изменения электролитного баланса, pH, осмотического и онкотического давления, процессы пролиферации. В этих условиях осуществление функции компонентами функционального элемента, а следовательно, и органа невозможно.

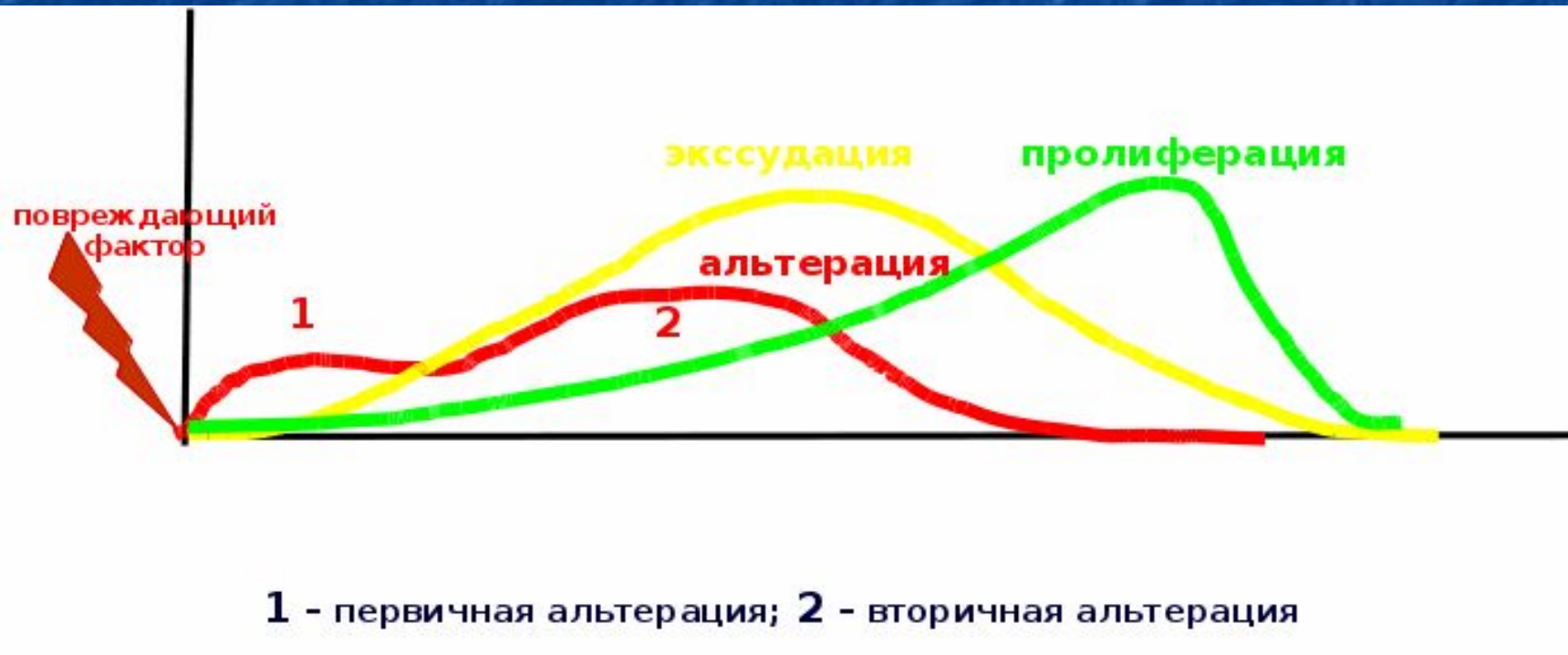


Основные компоненты воспаления

- Альтерация;
- Сосудистая реакция с экссудацией и эмиграцией;
- Пролиферация.



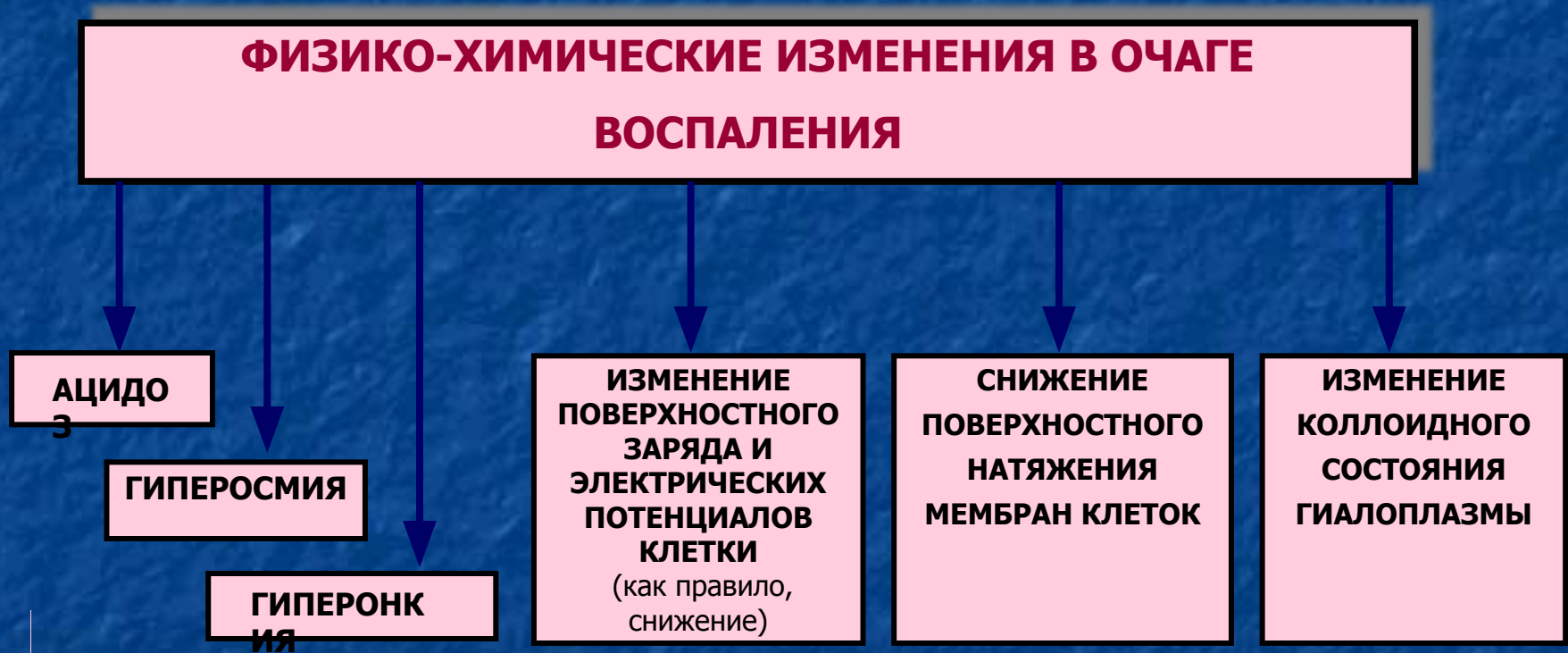
Соотношение компонентов острого воспаления



Альтерация при воспалении (*alteratio*, от лат. *alterare* - изменять)

- **Первичная.** Вызывается непосредственным действием повреждающего агента. Выраженность при прочих равных условиях (реактивность организма, локализация) зависит от свойств флогогена.
- **Вторичная.** Не зависит от воспалительного агента. Является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь высвободившихся внеклеточно лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Их источником служат активированные иммигрировавшие и циркулирующие фагоциты, отчасти - резидентные клетки. Определенную роль в альтерации может играть также литический комплекс C5b-C9, образующийся при активации комплемента плазмы и тканевой жидкости.
 - Нарушение местного кровообращения
 - Действие биологически активных веществ (протеолитические ферменты, активные формы кислорода и др.)
 - Иммунные механизмы
 - Изменение pH и осмолярности тканей
 - Ацидоз

Альтерация как компонент воспаления



Значение альтерации в динамике воспаления

- Инициация образования медиаторов воспаления
- Образование аутоантигенов
- Нарушение функции клеток и тканей, вовлеченных в воспалительный процесс

Виды медиаторов воспаления:



«Гуморальные»

(образующиеся в жидких средах - плазме крови и тканевой жидкости)

- Высвобождаются в плазму крови и/или межклеточную жидкость в неактивном состоянии;
- Активируются в очаге воспаления.

Система комплемента, кинины, факторы ССКр (основные – XII, ВМК, калликреин, IX) и фибринолиза



«Клеточные»



Предсуществующие
(депонированные в клетках в неактивном состоянии)

1. Биогенные амины
2. Нейропептиды
3. Лизосомальные ф-ры



Вновьобразованные
(продуцируемые клетками при стимуляции)

1. Эйкозаноиды
2. Цитокины
3. Лимфокины
4. АФК

Источник: тучные клетки, нейтрофильные и базофильные гранулоциты, тромбоциты и ряд других клеток в очаге воспаления.

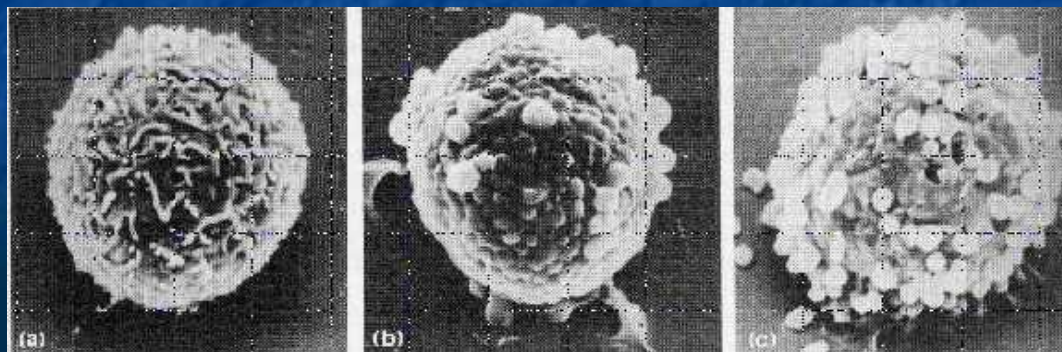
Клеточные медиаторы воспаления и патогенез воспаления (1)

Биогенные амины (гистамин и серотонин)

♦ **Гистамин**, воздействуя на H_2 -рецепторы клеток-мишеней, вызывает дилатацию сосудов микроциркуляторного русла и повышает проницаемость венул, что способствует экссудации. Взаимодействуя с H_1 -рецепторами, гистамин обуславливает: ощущения боли, жжения, зуда, напряжения.

♦ **Серотонин** также повышает сосудистую проницаемость и активирует сокращение ГМК венул (что способствует развитию венозной гиперемии), приводит к формированию чувства боли, стимулирует тромбообразование.

Дегрануляция тучных клеток



Норма

5 секунд

60 секунд

Клеточные медиаторы воспаления и патогенез воспаления (2)

Пептиды и белки

- ◆ **Нейропептиды.** Из числа нейропептидов при воспалении наиболее значимую роль выполняет вещество P.
- ◆ **Цитокины** (факторы роста, интерлейкины, фактор некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, интерфероны и хемокины) - регулируют пролиферативную активность, дифференцировку и фенотип клеток-мишеней.
- ◆ **Лейкокины** - общее название для различных БАВ, образуемых лейкоцитами, но не относящихся к иммуноглобулинам и цитокинам. К группе лейкокинов относятся белки острой фазы, катионные белки, а также фибронектин.
- ◆ **Ферменты.** В очаге воспаления обнаруживаются ферменты всех основных групп. Их основным источником являются нейтрофилы и другие фагоциты. В начале воспаления ферменты вызывают разрыхление соединительнотканых муфт вокруг сосудов и разрушение межклеточного вещества сосудистых стенок, способствуя вазодилатации и повышению проницаемости сосудов. На поздних стадиях воспаления благодаря ферментам происходит очищение очага воспаления от погибших клеток и тканей, а также реализуются пролиферативные процессы.

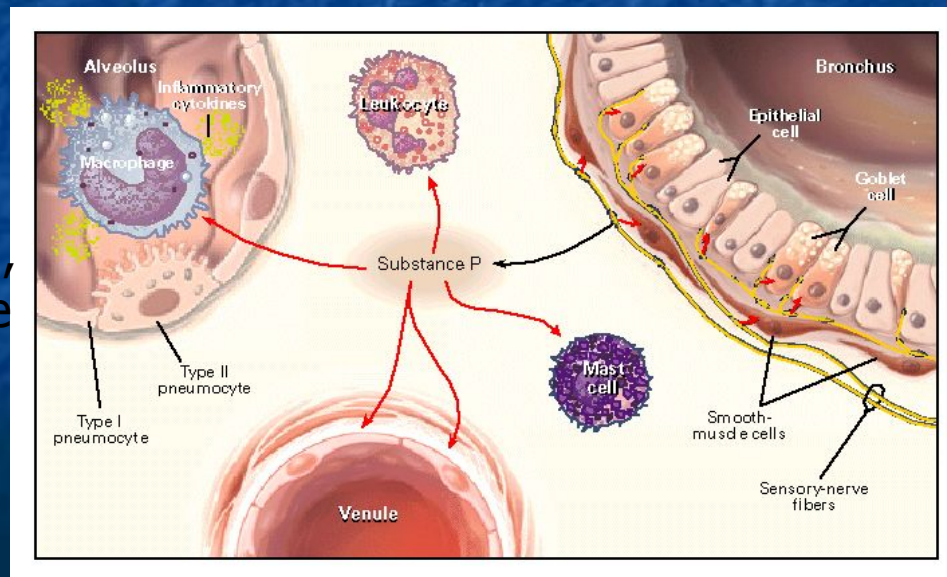
Оксид азота

Роль субстанции-Р в воспалении

- оказывает сосудорасширяющее действие
- влияет на артериальное давление крови
- увеличивает капиллярную проницаемость
- способствует дегрануляции тучных клеток
- является хемоаттрактантом для лейкоцитов
- активирует синтез и высвобождение медиаторов воспаления
- вызывает сокращение гладкой мускулатуры
- оказывает секретогенное действие
- стимулирует высвобождение пролактина и пищеварительных гормонов

Источник SP:

макрофаги, эозинофилы,
лимфоциты, дендритные
клетки моноциты



Клеточные медиаторы воспаления и патогенез воспаления (3)

Липидные медиаторы воспаления

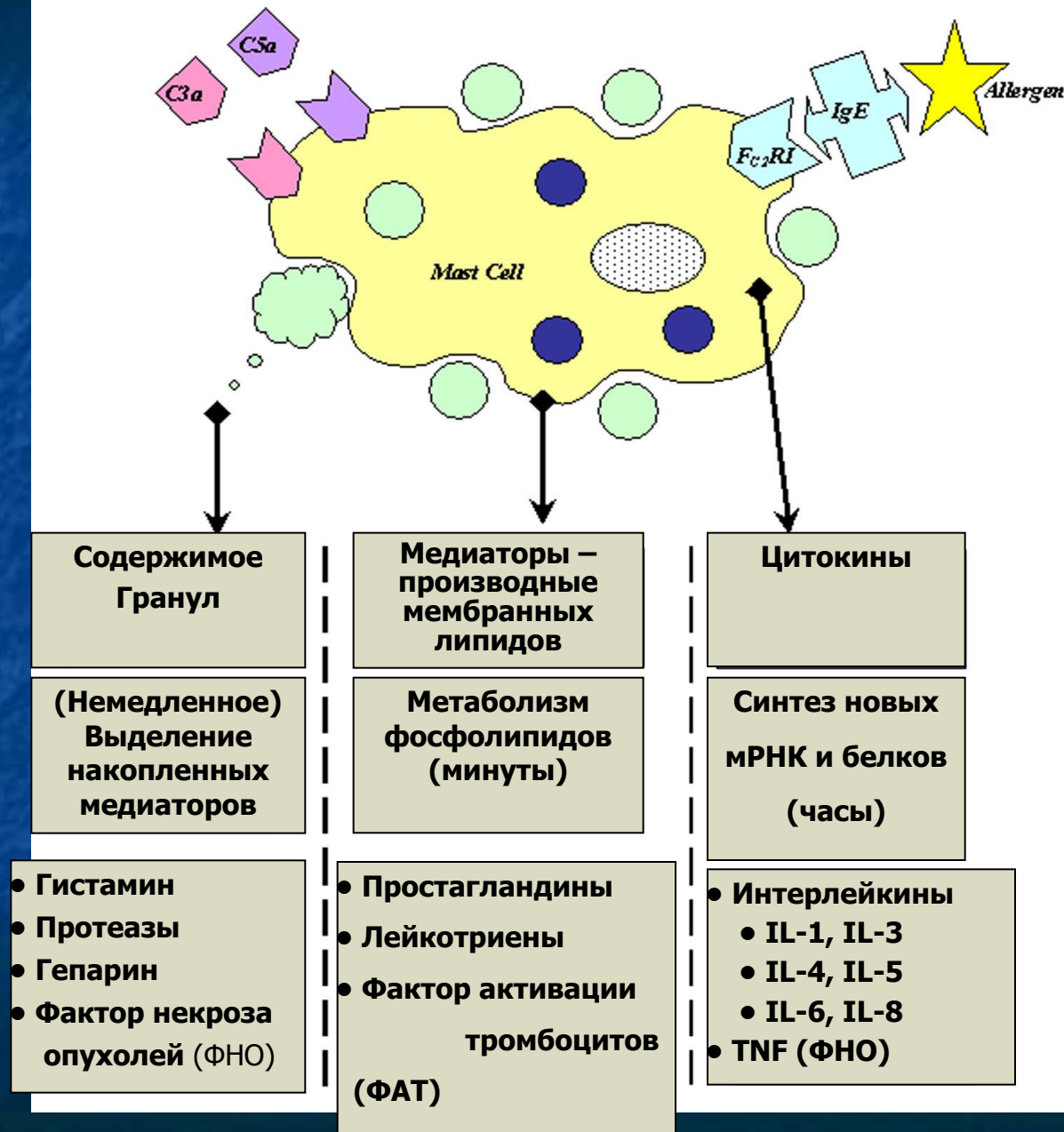
- ◆ **Производные арахидоновой кислоты** - простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Арахидоновая кислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран, откуда и освобождается под влиянием фосфолипаз. Дальнейшие превращения этой кислоты происходят либо по циклооксигеназному (с образованием простагландинов и тромбоксанов), либо по липооксигеназному пути (с образованием лейкотриенов).
- **Простагландины** обладают широким спектром действия, в том числе повреждают стенки сосудов микроциркуляторного русла и повышают их проницаемость, усиливают хемотаксис и способствуют пролиферации фибробластов. Пг снижают порог болевой чувствительности и способствуют развитию лихорадки.
- **Тромбоксаны** вызывают вазоконстрикцию, способствуют агрегации клеток крови, стимулируют тромбообразование.
- **Лейкотриены** вызывают спазм ГМК стенок сосудов, бронхиол и кишечника (длительность эффекта лейкотриенов весьма велика), проявляют положительный хемотаксический эффект по отношению к фагоцитам и повышают проницаемость мембран.
- ◆ **Фактор активации тромбоцитов** образуется из мембранных фосфолипидов и является наиболее сильным сосудосуживающим веществом.
- ◆ **Липопероксиды** - продукты СПОЛ. Они дестабилизируют мембраны лизосом, способствуя высвобождению ферментов из них, и определяют эффективность заключительных этапов фагоцитоза.

Клеточные медиаторы воспаления и патогенез воспаления (4)

Нуклеотиды и нуклеозиды

- ◆ **АТФ** обеспечивает энергетическую «поддержку» клеток и пластических процессов в них в очаге воспаления.
- ◆ **АДФ** стимулирует адгезию, агрегацию и агглютинацию ФЭК \longleftrightarrow вызывает тромбообразование, формирование сгустка, нарушение крово- и лимфотока в сосудах микроциркуляторного русла.
- ◆ **Аденозин**, высвобождающийся из клеток, оказывает существенное сосудорасширяющее действие с развитием артериальной гиперемии.

Медиаторы тучных клеток



Плазменные медиаторы воспаления

Медиаторы кининовой системы. Основное значение при воспалении имеют брадикинин и калликреин.

◆ **Брадикинин** усиливает сосудистую проницаемость, обуславливает чувство боли, обладает выраженным гипотензивным действием.

◆ **Калликреин** вызывает хемотаксис лейкоцитов, активация фактора Хагемана.

Медиаторы системы гемостаза: факторы свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. Первично активируется фактор Хагемана. Он инициирует свёртывание белков крови, повышает проницаемость стенок сосудов, усиливает миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов.

Система комплемента состоит из группы специализированных белков плазмы крови, вызывающих лизис бактерий и клеток. Кроме того, некоторые компоненты комплемента, прежде всего C3b и C5b, повышают проницаемость стенок сосудов, усиливают хемотаксическую активность нейтрофилов и макрофагов.

Антимедиаторы воспаления

гистаминаза разрушает гистамин

карбоксипептидазы – кинины

эстеразы - фракции комплемента

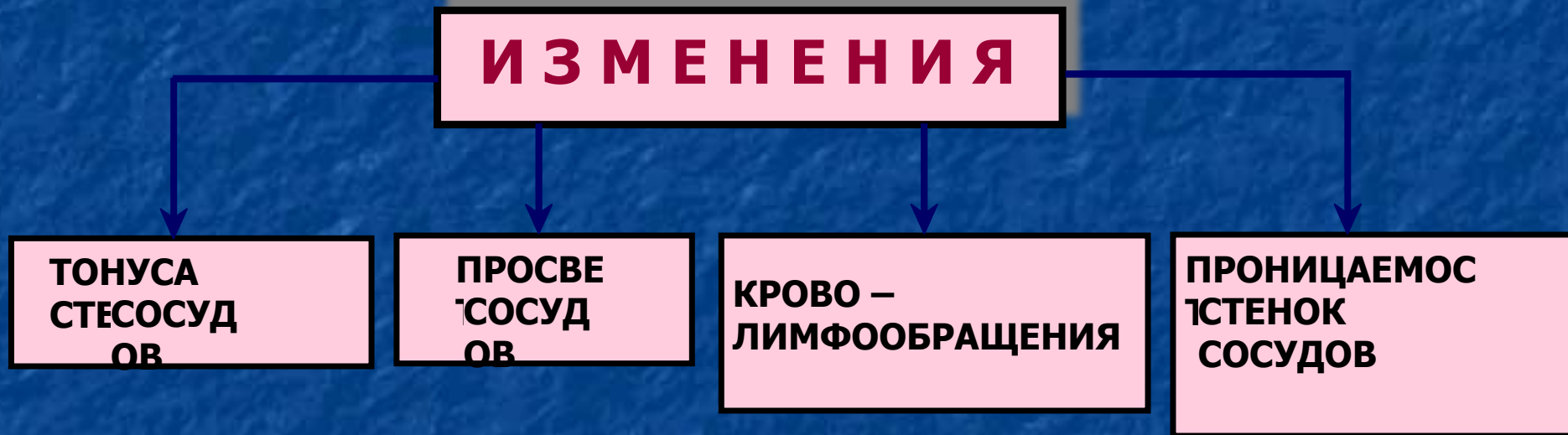
простагландиндегидрогеназа - Пг.

Большое значение имеют гуморальные влияния. Так, образующийся в гепатоцитах один из видов антитрипсина ингибирует ряд протеаз, участвующих в воспалении, что тормозит образование кининов. Глюкокортикоиды ослабляют сосудистые реакции, стабилизируя мембраны сосудов, уменьшают экссудацию и эмиграцию лейкоцитов, а также ослабляют фагоцитоз. Благодаря наличию антимедиаторов, воспаление прекращается после устранения или инактивации повреждающего агента и репарации повреждённых тканей.

Сосудистые реакции при воспалении

Сосудистая реакция с расстройством микроциркуляции в очаге воспаления возникает под воздействием нейрогуморальной регуляции, преимущественно под влиянием вазоактивных медиаторов воспаления.

СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ, ИЗМЕНЕНИЯ КРОВО- И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ КАК КОМПОНЕНТ ВОСПАЛЕНИЯ



* Стадии:

- Кратковременный спазм
- Артериальная гиперемия
- Венозная гиперемия
- Стаз

Кратковременный спазм

Кратковременный спазм артериальных сосудов и вызванная им ишемия имеет рефлекторный и нейрогуморальный характер. Он обусловлен действием вазоконстрикторов, катехоламинов и лейкотриенов, выделенных активированными или повреждёнными эндотелиоцитами и тромбоцитами.

Артериальная гиперемия

развивается вследствие расширения просвета артериол - рефлекторное расширение по типу аксон-рефлекса, и в результате действия гуморальных вазоактивных медиаторов воспаления. Она обуславливает местные признаки воспаления (покраснение в зоне повреждения и местный жар, воспаления вследствие активации метаболизма, а также увеличение транссудации из-за повышения гидростатического давления в артериолах и на артериальном участке капилляров.

Смешанная (артерио-венозная) гиперемия

Постепенно скорость кровотока в сосудах микроциркуляторного русла замедляется. Этому способствует сдавление тонкостенных венозных сосудов экссудатом. Повышение гидростатического давления на венозном участке капилляра препятствует резорбции жидкости из интерстициального пространства, что приводит к развитию отёка.

Венозная гиперемия

Её развитию способствуют:

1) внутрисосудистые факторы - набухание эндотелиоцитов и маргинация лейкоцитов, образование тромбов, ведущие к повышению сопротивления току крови и, следовательно, замедлению скорости кровотока;

2) внесосудистые факторы – сдавление вен, особенно венозного конца капилляров и лимфатических сосудов экссудатом, уменьшение напряжения периваскулярной соединительной ткани, а также снижение тонуса стенок венул.

С развитием венозной гиперемии изменяется обмен веществ в очаге воспаления: вследствие гипоксии снижается интенсивность окислительных процессов и повышается гликолиз, накапливаются продукты неполного окисления субстратов и развивается ацидоз. Окраска ткани приобретает цианотичный оттенок, характерный для венозной гиперемии.

Причины перехода артериальной гиперемии в венозную

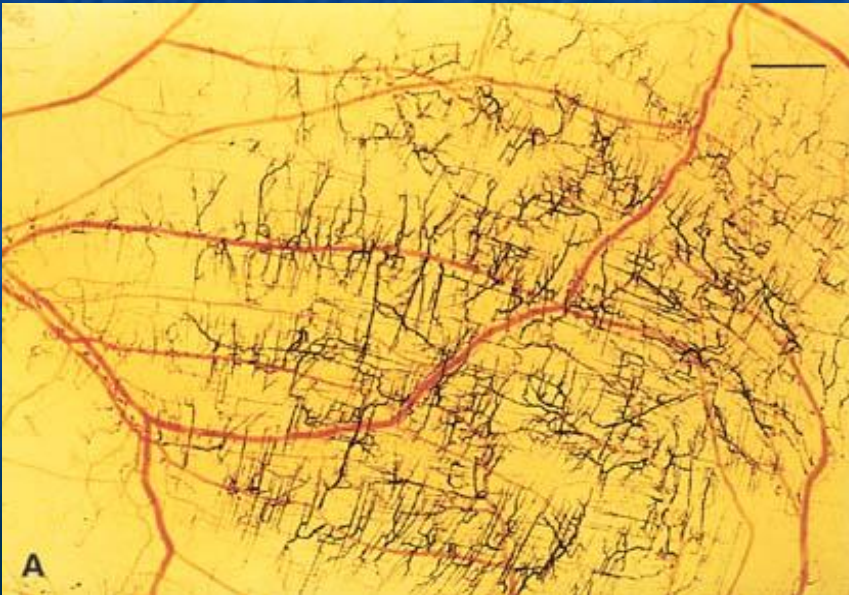
- Сдавление венул отечной жидкостью
- Сужение просвета из-за краевого стояния лейкоцитов
- Тромбоз
- Спазм венул (TxA_2 , серотонин)
- Местное нарушение реологии крови

Стаз

Повышение сопротивления оттоку крови приводит к росту гидростатического давления, уменьшению линейной и объемной скорости кровотока с последующей его остановкой. Одновременно возникает истинный, или капиллярный стаз. Это происходит из-за нарушений биологических свойств крови, проявляющихся в гемоконцентрации (вследствие экссудации) и гемоагрегации (вследствие снижения отрицательного поверхностного заряда эритроцитов, способствующего взаимодействию клеточных элементов).

Экссудация

Экссудация (лат. exsudate – потеть) – выпотевание жидкой части крови, содержащей белки плазмы, через сосудистую стенку в соединительную ткань



Механизмы экссудации



Повышение
проницаемости
сосудов (вен
и капилляров)
под действием
медиаторов
воспаления



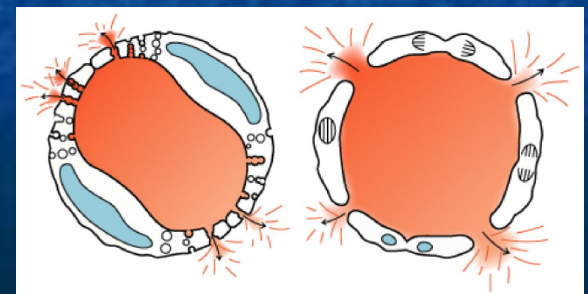
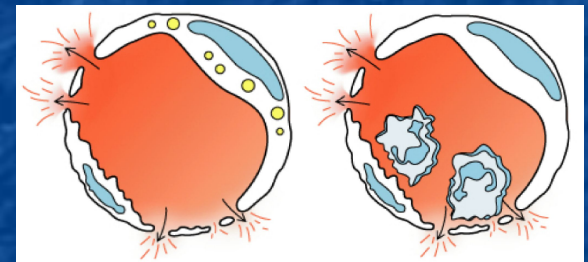
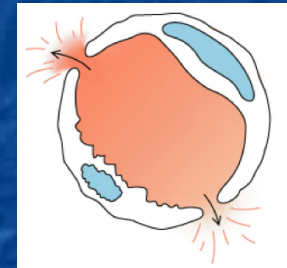
Повышение
фильтрационного
давления и
площади
фильтрации в
сосудах очага
воспаления
вследствие
гиперемии



Повышение
осмотического
и онкотического
давления
в воспаленной
ткани
в результате
альтерации
и начавшейся
экссудации

Механизм повышения проницаемости сосудов

- Изменения эндотелиальных клеток
 - образование межэндотелиальных щелей
 - повреждение эндотелия
 - прямое
 - лейкоцитами
 - усиление трансцитоза
 - ангиогенез



Повышение проницаемости сосудов при воспалении

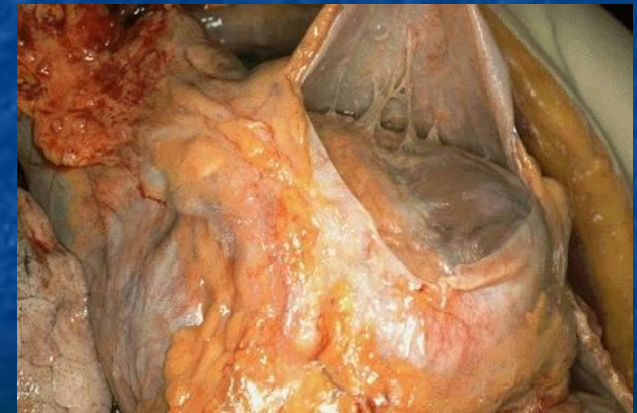
	Немедленная фаза	Замедленная фаза
Продолжительность	20–30 мин	Через 1 час и до 4 сут. и >
Механизмы	Округление эндотелиоцитов венул Увеличение межэндотелиальных щелей Повреждение эндотелиоцитов	Образование трансэндотелиальных каналов, повышение проницаемости вновьобразованных сосудов
Медиаторы	Гистамин, серотонин, брадикинин, субстанция P, C5a, C3a, ЛТ C ₄ и D ₄	Лейкоцитарные факторы, цитокины, VEGF, медиаторы воспаления (новые сосуды)

Виды экссудата (1)

Серозный. Характеризуется накоплением водянистой жидкости, образующейся либо из пропотевающей плазмы крови, либо секретирруется мезотелиальными клетками, выстилающими полости плевры, перикарда, брюшины. Умеренное содержание белка (3-5%), в основном альбуминов, и лейкоцитов. По составу наиболее близок к транссудату. Наблюдается при ожогах, вирусном и аллергическом воспалении.



Фибриновый. Большое количество белка, особенно фибриногена, переходящего в фибрин. При более тяжелых повреждениях и вследствие значительно увеличенной проницаемости сосудистой стенки большие молекулы, такие как фибриноген, проходят через сосудистый барьер, образуя фибрин, который откладывается в межклеточном пространстве.



Виды экссудата (2)

Геморрагический. Содержит много эритроцитов. Характерно для туберкулеза (плеврит), чумы, сибирской язвы, токсического гриппа и др.



Гнойный. Характеризуется образованием больших количеств гноя или гнойного экссудата, состоящего из нейтрофилов, некротизированных клеток и отечной жидкости. Содержит альбумины, глобулины, иногда нити фибрина, много лейкоцитов и гнойных телец, гноеродные бактерии и продукты их распада. Характерен для воспаления, вызванного кокками, патогенными грибами или химическими факторами.



Биологическое значение экссудации

Положительное

- Отграничение очага воспаления от здоровых тканей (локализация повреждения)
- Дилуция (разбавление) вредных веществ – бактериальных токсинов, токсических продуктов распада тканей, метаболитов
- Нейтрализация флогогенов и поврежденных клеток с помощью защитных белков – иммуноглобулинов (антител), ферментов, лейкоцитов

Биологическое значение экссудации

Отрицательное

- Поступление экссудата в полости тела с развитием перикардита, плеврита, перитонита
- Сдавление близлежащих органов
- Образование гноя с развитием абсцесса, флегмоны, пиемии
- Образование спаек с нарушением функции органа
- Усиление воспалительной боли
- Сдавление сосудов с нарушением микроциркуляции и развитием венозной гиперемии и стаза
- Образование свищей

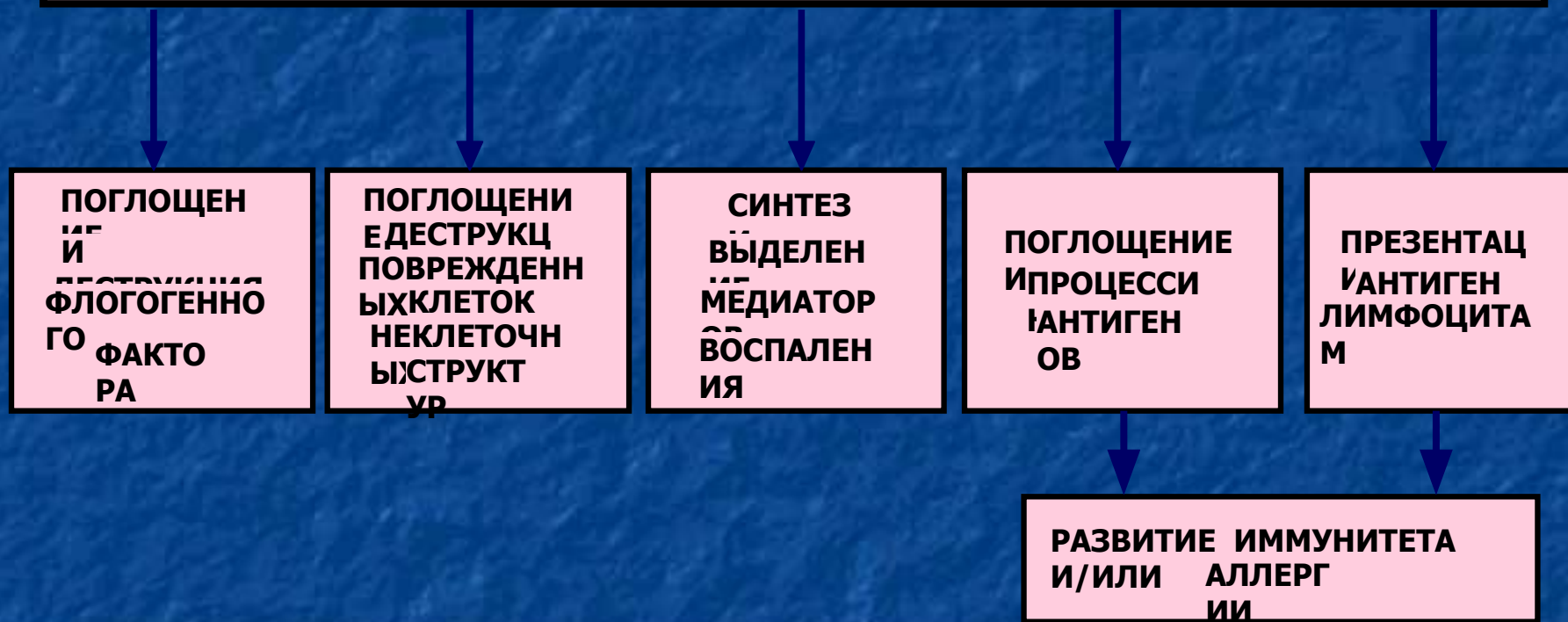
Эмиграция

- Emigratio –выход лейкоцитов за пределы сосудистого русла в зону альтерации.
- Ключевое событие патогенеза воспаления, поскольку лейкоциты являются основными эффекторами воспалительного процесса

Функции лейкоцитов при воспалении

- Фагоцитоз.
- Синтез и выделение медиаторов воспаления.
- Презентация антигена лимфоцитам (реализуется за счёт процессинга (поглощение и трансформация антигенных структур) и представления Ag клеткам иммунной системы (передача информации об Ag лимфоцитам)).

ЗНАЧЕНИЕ ЭМИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ В ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ



Процесс эмиграции

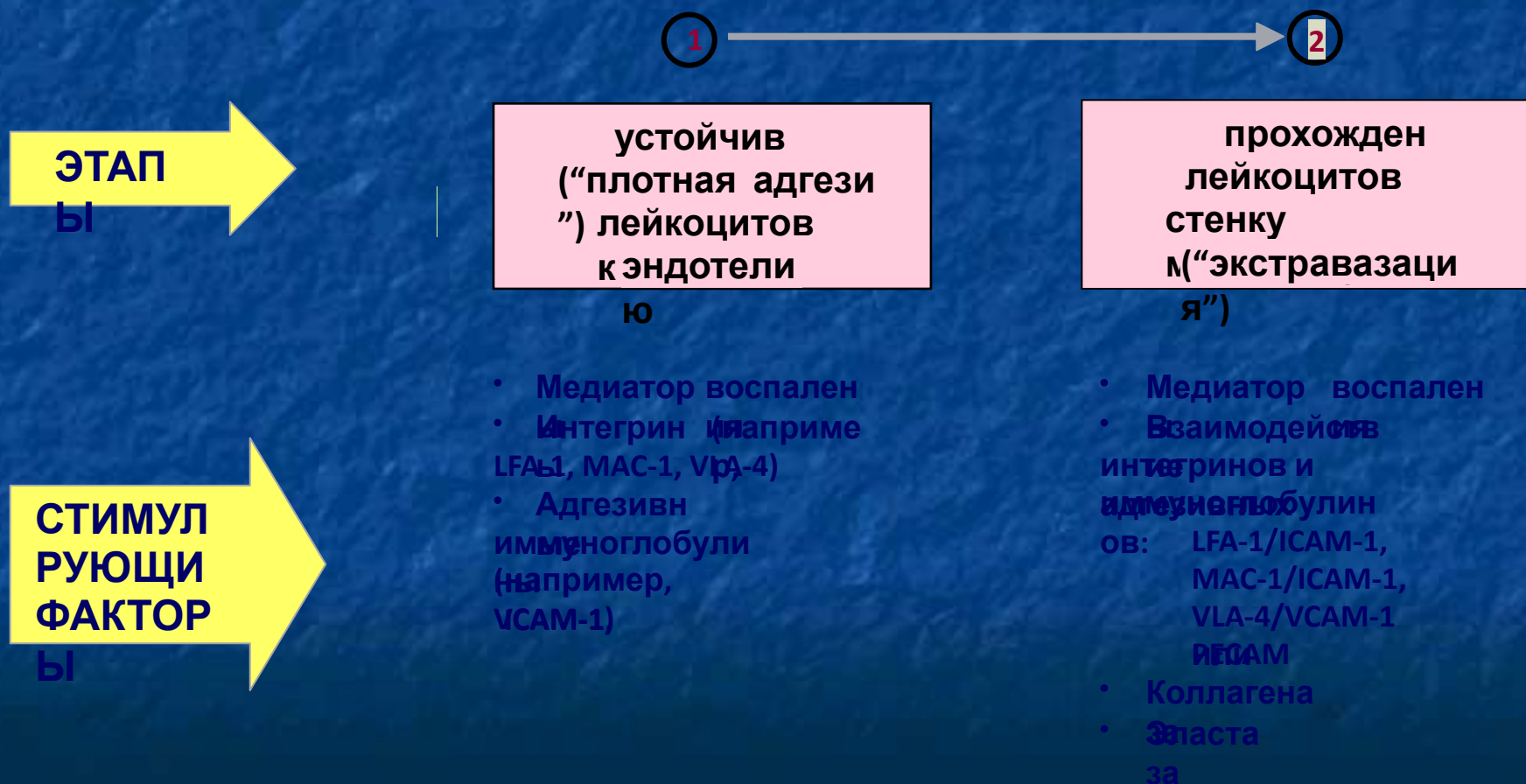
- Краевое стояние лейкоцитов (маргинация)
- Адгезия к эндотелию
- Проникновение через стенку
- Направленное движение лейкоцитов в очаге воспаления

ЭТАПЫ/СТАДИИ КРАЕВОГО СТОЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ФАКТОРЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ИХ



*БАВ - биологически активные вещества

ЭТАПЫ / СТАДИИ УСТОЙЧИВОЙ АДГЕЗИИ И ПРОХОЖДЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕРЕЗ СТЕНКУ МИКРОСОСУДА, ФАКТОРЫ СТИМУЛИРУЮЩИЕ ИХ



Направленная миграция лейкоцитов

За пределами стенки микрососуда начинается направленное движение лейкоцитов к зоне поражения — таксис.

Хемотаксис (греч.taxis – порядок) или направленное движение лейкоцитов к центру очага повреждения, осуществляется по градиенту хемоаттрактантов (лат. attraction – притяжение), максимальная концентрация которых возникает в участке наибольшего повреждения тканей.

Факторы хемотаксиса

Экзогенные: эндо- и экзотоксины микроорганизмов и другие продукты их жизнедеятельности (н-р, бактериальные пептиды, имеющие N-формил—метиониловые фрагменты)

Эндогенные:

- Компоненты систем плазмы крови: С3 и С5а, калликреин, брадикинин, ТАП, тромбин
- Продукты повреждения и метаболизма клеток
- Пурины – АТФ, ДНК; ФХН, ФХЭ, ФАТ, метаболиты арахидоновой кислоты ЛТ В4, ТхА2
- Продукты деградации фибрина и коллагена
- Другие медиаторы воспаления: катионные белки нейтрофилов, фибронектин, СРБ
- Иммунные комплексы, IgE
- Хемокины:
 1. ИЛ-8, ИЛ-1, воспалительный протеин-10 (IP-10)
 2. MIP-1,2; MCP-1,2,3,4; эотаксин

Электротаксис — движение лейкоцитов (несущих на своей поверхности отрицательный заряд) по направлению к эпицентру очага воспаления (где накапливаются положительно заряженные частицы — так называемые **электротаксины**): H^+ , Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , мицеллы белка и другие органические соединения, повреждённые и погибшие клетки, формирующие положительный заряд — «катод».

Ингибиторы хемотаксиса

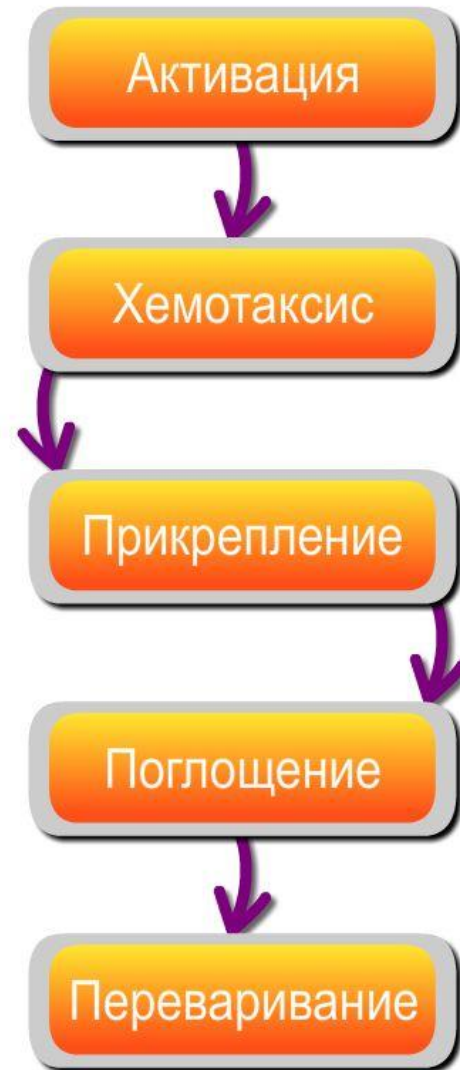
- Трипсин
- Хемотрипсин
- Ацетилхолинэстераза
- Кортикостероиды — гидрокортизон, преднизолон

Фагоцитоз

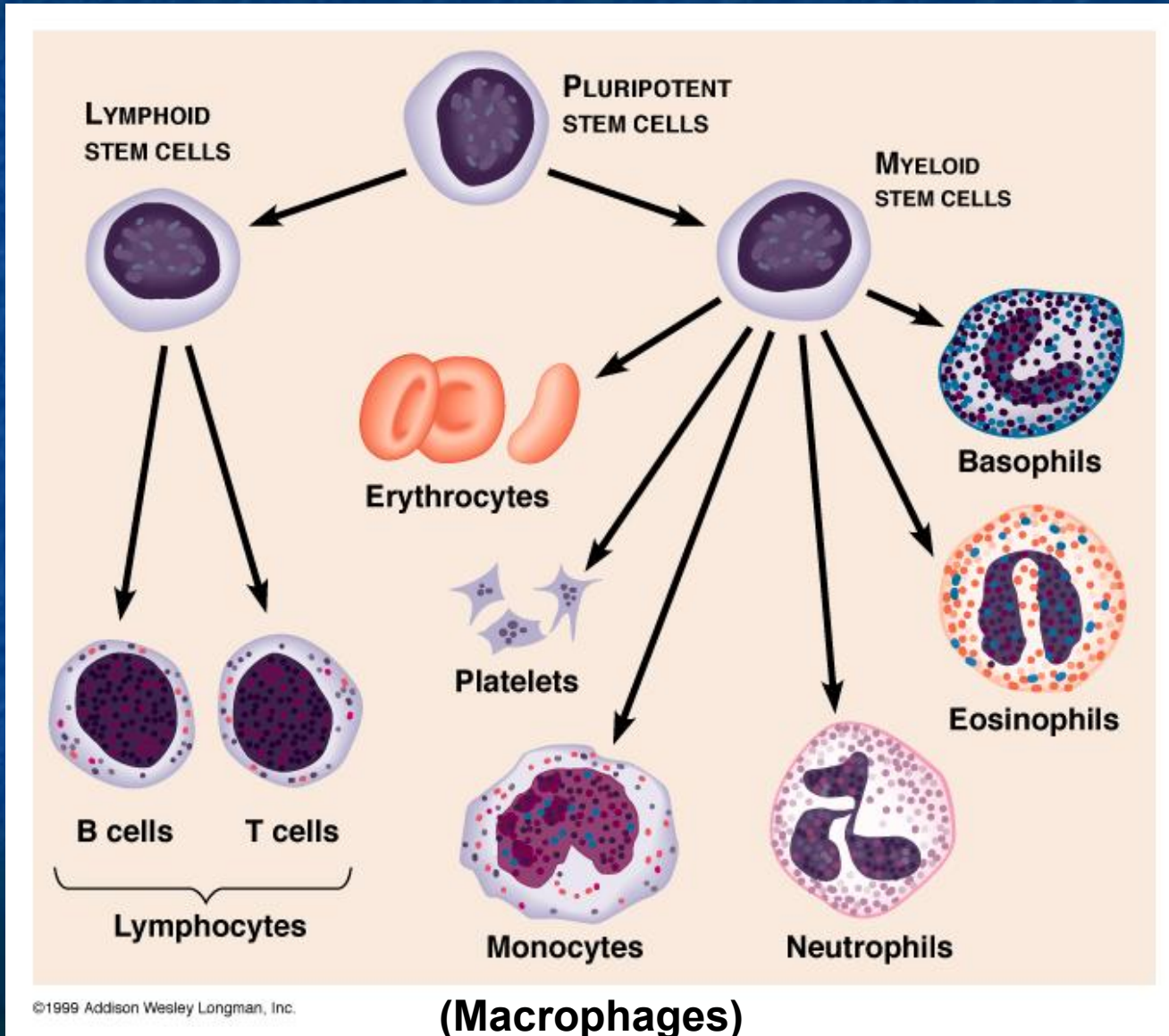
- Ключевое звено механизма воспаления — обнаружение, захват и уничтожение фагоцитами флогогенных агентов (микробов, других клеточных и неклеточных частиц).
- **Фагоцитоз** осуществляют специальные клетки — фагоциты (преимущественно макрофаги и нейтрофилы). В ходе фагоцитоза образуются большие эндоцитозные пузырьки — фагосомы. Фагосомы сливаются с лизосомами и формируют фаголизосомы. Фагоцитоз индуцируют сигналы, воздействующие на рецепторы в плазмолемме фагоцитов (например, АТ, опсонизирующие фагоцитируемую частицу).

Стадии фагоцитоза

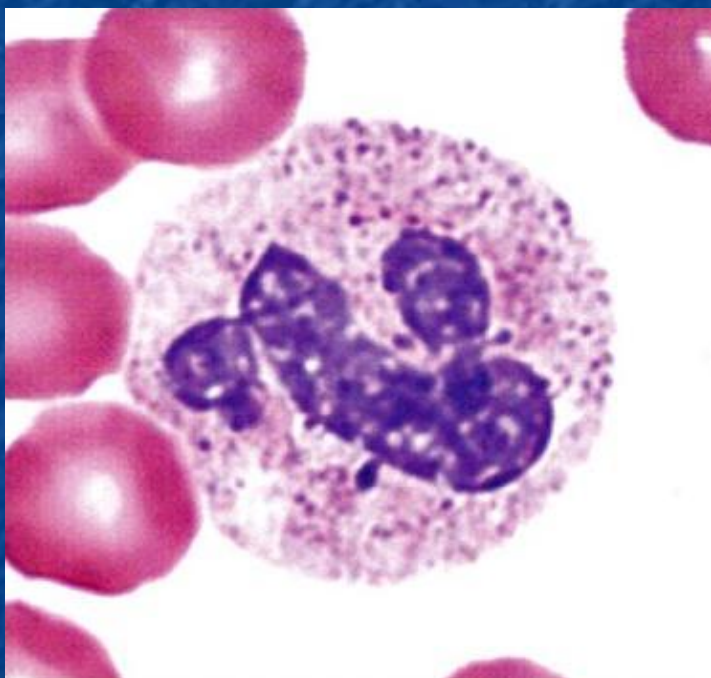
- Сближение фагоцита с объектом фагоцитоза.
- Распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему.
- Поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы.
- Разрушение объекта фагоцитоза.



Фагоцитарные клетки: макрофаги (моноциты), эозинофилы, нейтрофилы, базофилы



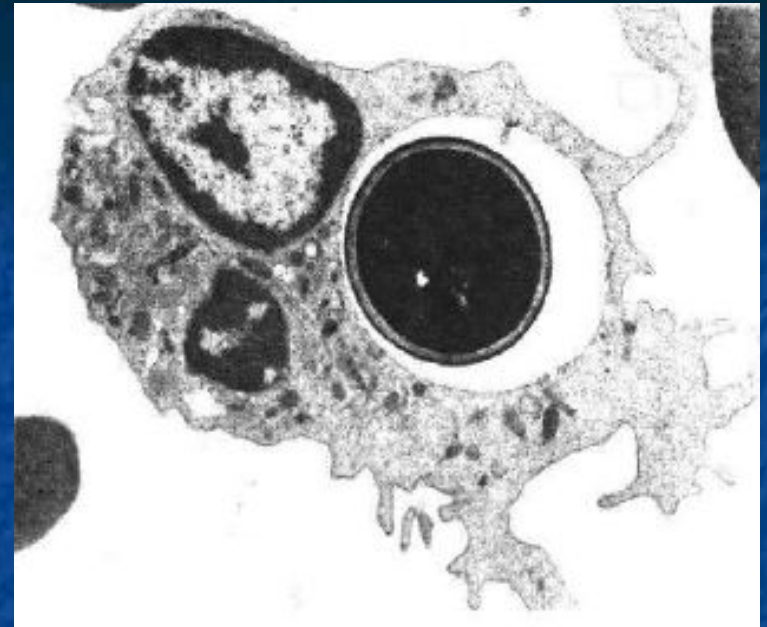
Нейтрофилы



- Основные фагоциты в остром воспалении
- В гранулах содержатся ферменты и другие антибактериальные вещества
- В нейтрофилах образуются токсичные формы кислорода (перекись водорода) и азота (оксид азота)
- В циркуляции находятся в течение 10 часов



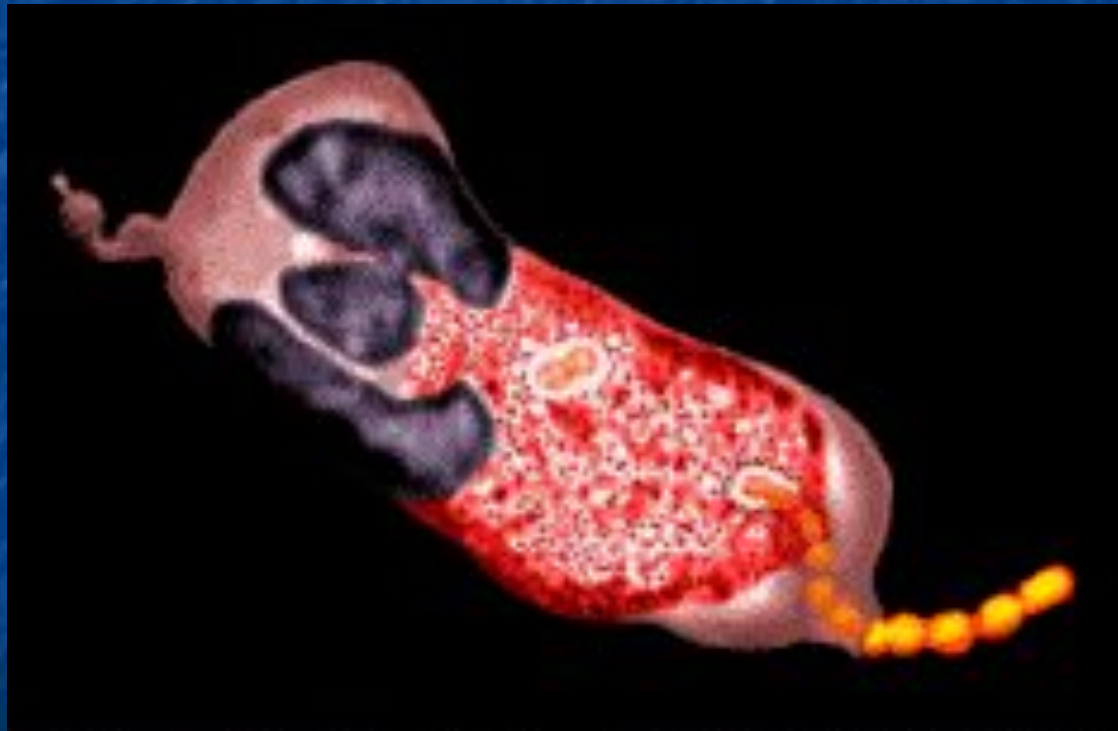
**Нормальный
нейтрофил**



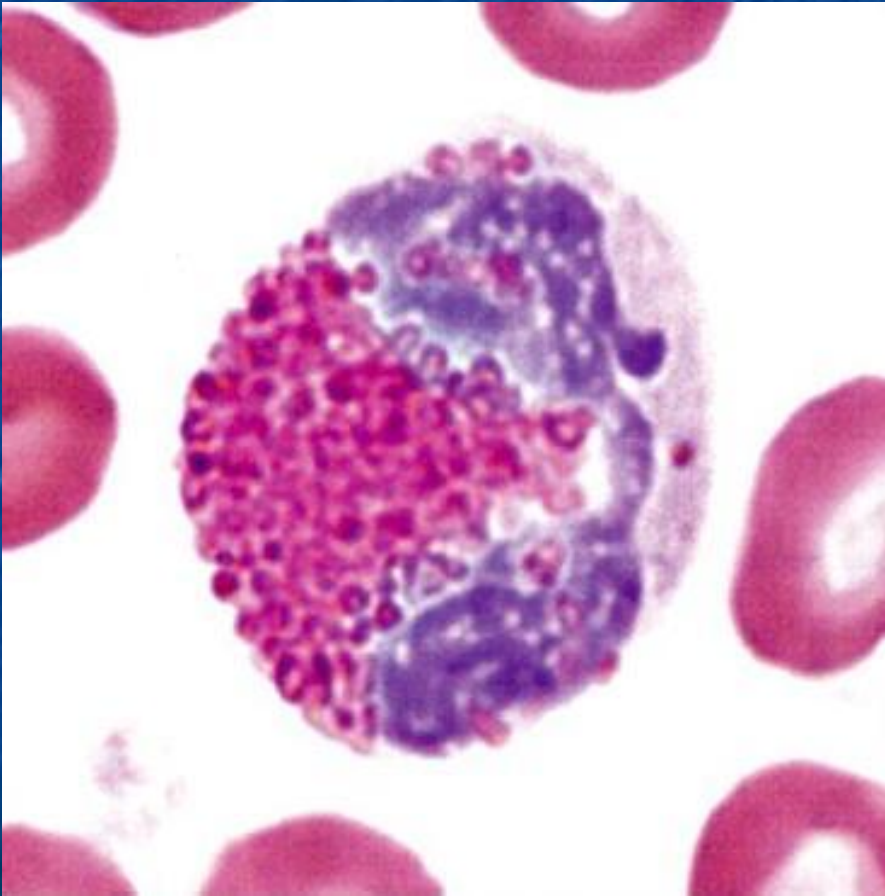
**Фагоцитирующий
нейтрофил**

Нейтрофилы – обычно первые эффекторные клетки, прибывающие в место воспаления

Нейтрофил фагоцитирует *S. pyogenes*

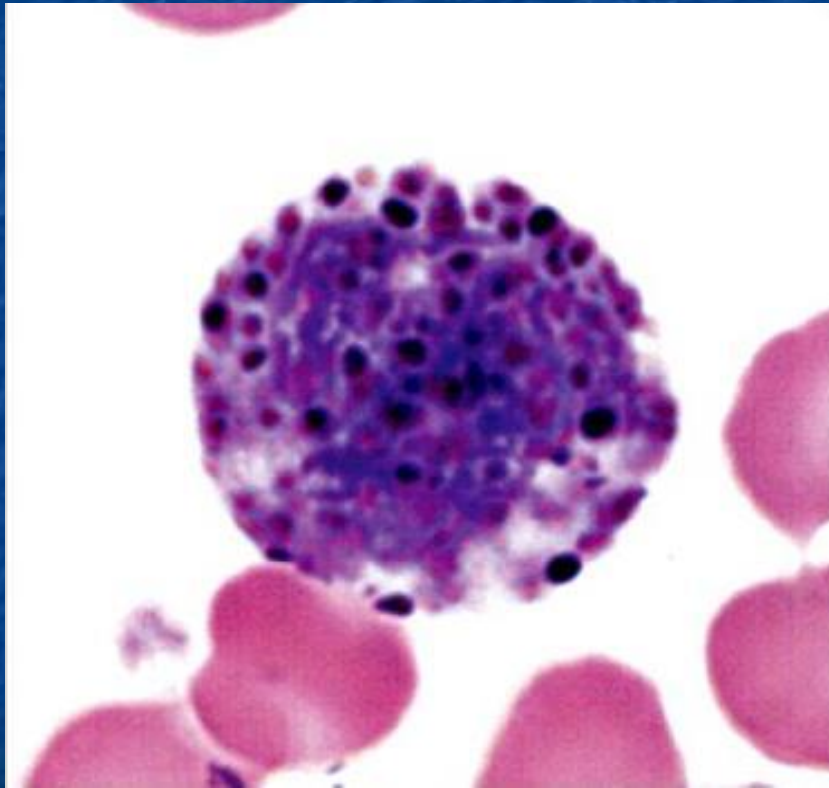


Эозинофилы



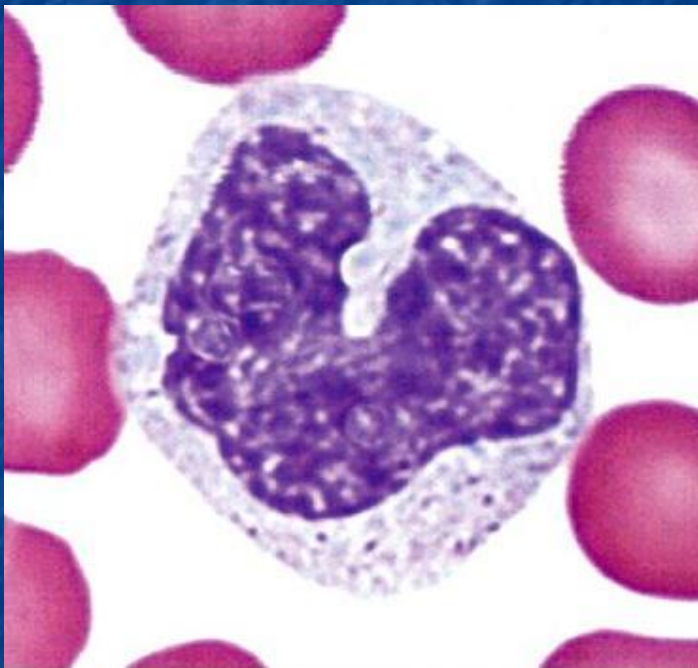
- Паразитоцидное действие (токсичные белки)
- Инактивация медиаторов воспаления и аллергии

Базофилы



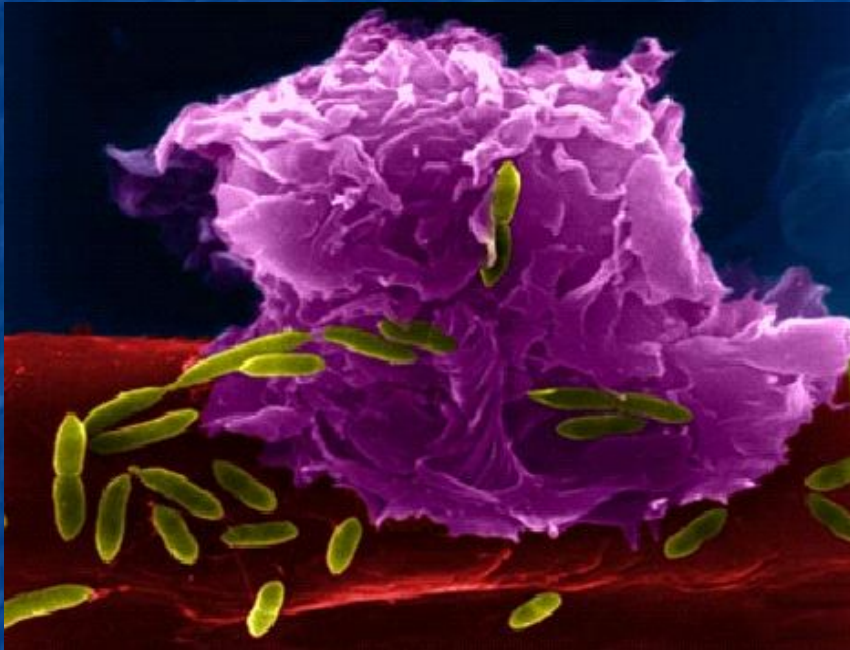
- В гранулах содержатся медиаторы воспаления (гистамин, лейкотриены, гепарин, пероксидаза, калликреин, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор активации тромбоцитов)

Моноциты



- В циркуляции находятся 2 - 4 суток
- Стимуляторы моноцитопоза - провоспалительные цитокины (ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО)

Макрофаги



- Ответственны за фагоцитоз и лихорадку
- Выделяют цитокины, M-KSF, GM-KSF, простагландины, интерфероны, факторы хемотаксиса нейтрофилов, в том числе и эндогенные пирогены
- Поддерживают сигнальные процессы специфического иммунитета

Этапы распознавания фагоцитом (1)

■ **Распознавание поверхностных детерминант объекта фагоцитоза**

Большинство объектов идентифицируется с помощью рецепторов на поверхности лейкоцитов. К таким объектам относятся микроорганизмы, грибы, паразиты, собственные повреждённые или опухолевые, или вируссодержащие клетки, а также фрагменты клеток.

■ **Опсонизация (иммунный фагоцитоз)** — связывание АТ с клеточной стенкой микроорганизма с последующим эффективным поглощением образовавшегося комплекса фагоцитом при взаимодействии Fc-фрагмента АТ с соответствующим Fc-рецептором (FcR) на мембране фагоцита. Наиболее активные опсонины: Fc-фрагмент IgG, IgM, факторы комплемента C3b_i, лектины.

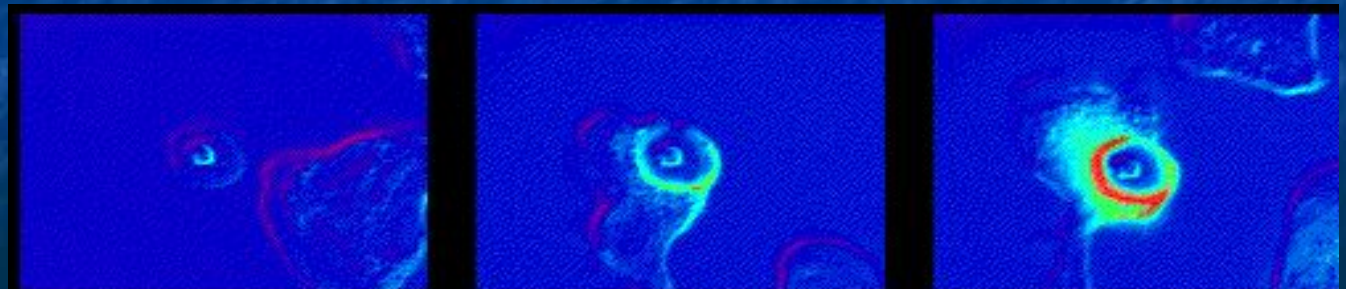
■ **Адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза** реализуется с участием рецепторов лейкоцита FcγR (при наличии у объекта соответствующего лиганда) и молекул адгезии (при отсутствии лиганда, например, у неклеточных частиц).

■ **Экспрессия на поверхности фагоцита гликопротеинов HLA I и II.**

Адгезия

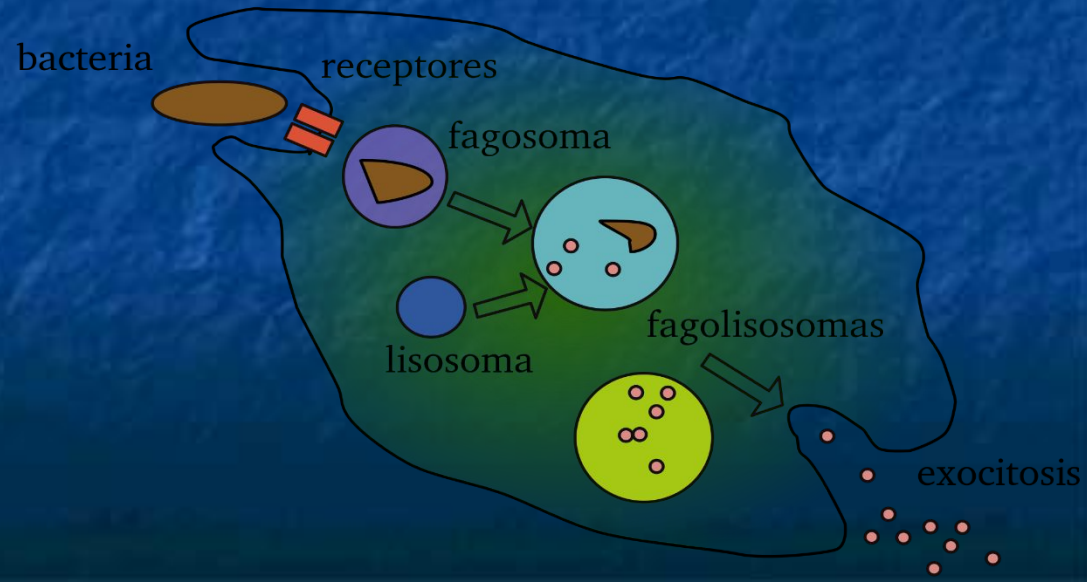
- Адгезия – прилипание фагоцитов к объекту фагоцитоза, в первую очередь, благодаря электростатическому взаимодействию между микробными телами и фагоцитом.
- В процессе узнавания фагоцитами микробов участвуют **опсонины**: IgG1, IgG3, IgM, IgA1, IgA2, C3b, α -1 и β -глобулины, СРБ и др.
- Антитела IgG и IgM специфически связываются с антигеном, а их Fc-компонент – с Fc-рецептором фагоцита. Фагоциты могут соединяться с объектом фагоцитоза и неспецифически – через гидрофобные связи Ван-дер-Ваальса. Если частица опсонизирована, связывание ее с фагоцитом осуществляется через специфические рецепторы, что активирует ее поглощение.

В момент прилипания фагоцита к микроорганизмам в нем наблюдается **метаболический** или **респираторный взрыв**. Он проявляется выраженным (в 2-5 раз) потреблением кислорода, активацией окисления глюкозы в пентозофосфатном цикле, что ведет к синтезу НАДФ-Н₂. Он расходуется для восстановления молекулярного кислорода с образованием АФК, являющихся мощными бактерицидными факторами.



ЭНДОЦИТОЗ

- **Эндоцитоз** – поглощение чужеродного агента. Запускается взаимодействием частицы с плазматической мембраной фагоцита посредством комплекса «опсонин-рецептор».
- Сократительные белки способствуют образованию псевдоподий, образуется фагосома.



Внутриклеточное умерщвление (киллинг) и переваривание объекта

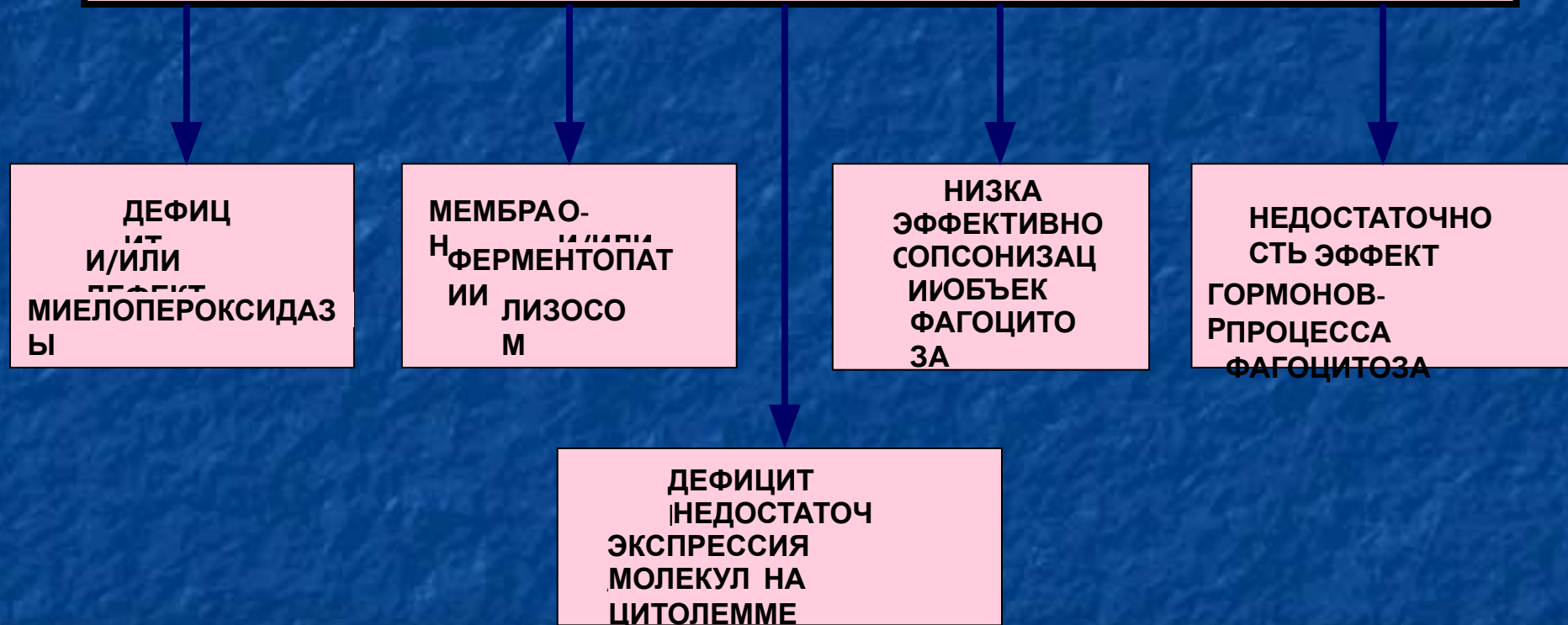
- Фагосома сливается с лизосомами фагоцита, образуя фаголизосому.
- 2 пути киллинга:
 1. Кислород-зависимый. Осуществляется с помощью АФК или миелопероксидазы.
 2. Кислород-независимый (освобождение из гранул фагоцита в фаголизосому бактерицидных веществ:
 - *лизоцима*
 - *лактоферрина*
 - *неферментных катионных белков*

Незавершенный фагоцитоз

- Прерывается на стадии поглощения, при этом патоген остается живым.



ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕЗАВЕРШЕННОГО ФАГОЦИТОЗА



Исход – генерализация инфекции (сепсис), персистенция или затяжное течение воспаления

Пролиферация

- **Пролиферация** (от лат. *proliferatio* – размножение) включает размножение и созревание местных, преимущественно соединительнотканых (редко эпителиальных) элементов, которые в последующем замещают поврежденный участок ткани.

Стадия пролиферации

- Очищение раны (фагоцитоз, действие ферментов)
- Рост соединительной ткани (пролиферация, синтез коллагеновых, эластических волокон, гликозоаминогликанов)
- Пролиферация эпителиальных клеток
- Неоангиогенез

Исходы острого воспаления

- Полное восстановление структуры и функции
- Неполное восстановление структуры (рубец)
- Гибель органа или ткани
- Генерализация (сепсис, септический шок)
- Переход в хроническое

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Персистенция
в организм
микробов
и/грибк в
развитием
аллерги
замедленного
типа

продолжительное действие
на и/или
повреждающих факторов

хронически повышены
в крови
уровни катехоламинов
и/или
глюкокортикоидов

фактор
иммунно
аутоагрессии

фагоцитарная
недостаточность

Примеры факторов или состояний:

- микоплазм
- вирохет
- риккетси
- хламидии
- бактерии
- простейшие

- органические и неорганические компоненты
- инородное в теле ткани

- хронически повторяющийся стресс

- ревматоидный артрит
- системная красная волчанка

- наследственная
- приобретенная