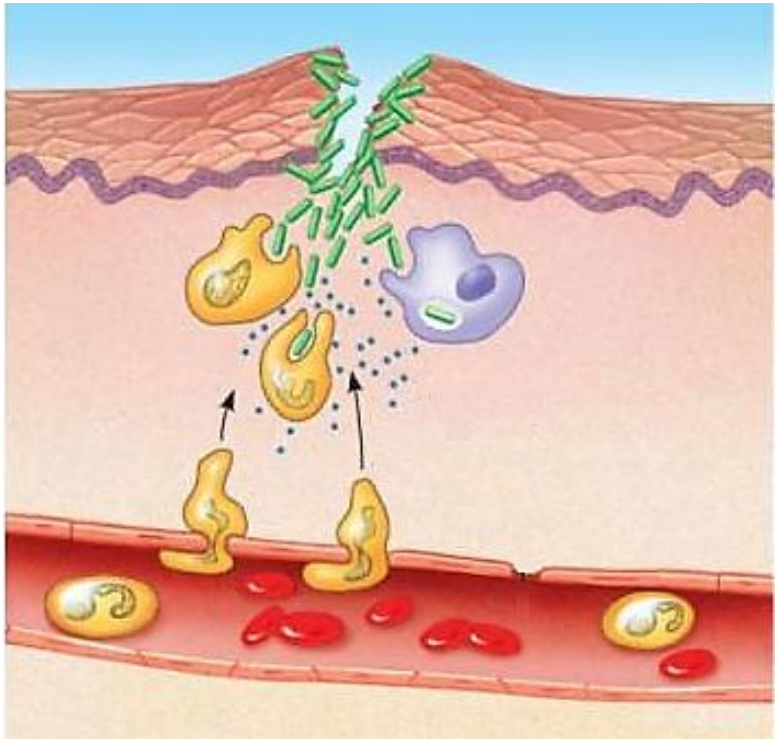
Казанский государственный медицинский университет
Кафедра Общей патологии

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ



Воспаление

(лат. inflammatio, греч. phlogosis – воспламенение)

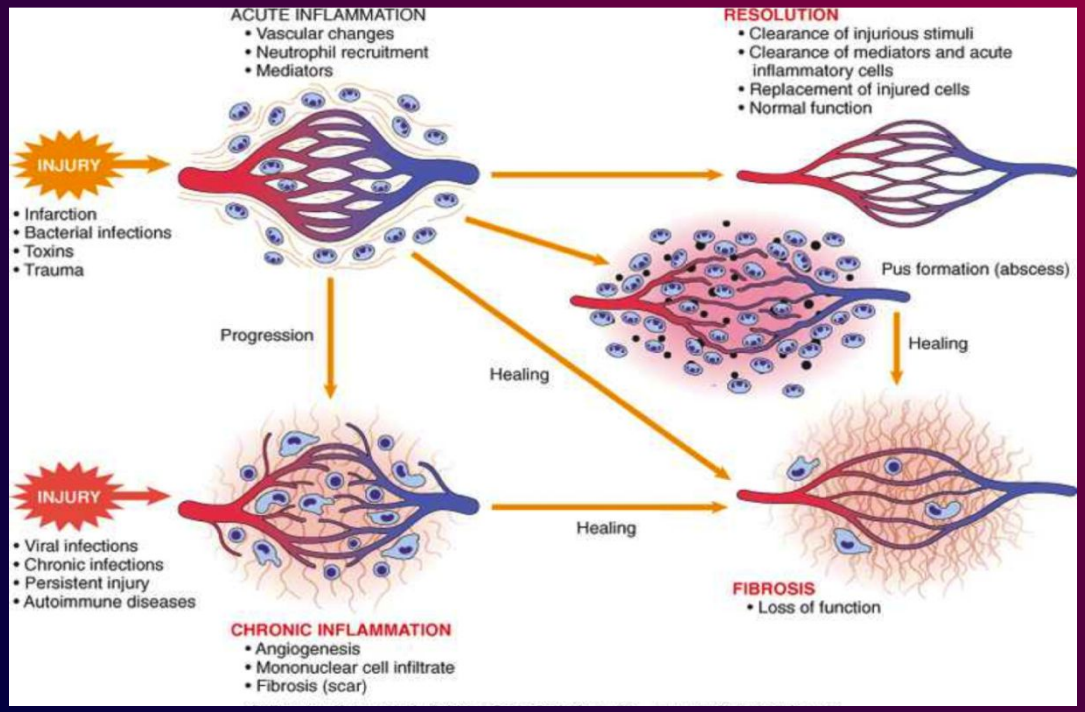
- типовой патологический процесс,
- заключающийся в преимущественно защитной реакции организма
- на различные болезнетворные воздействия

Цель воспаления:

- локализация, уничтожение и удаление патогенного агента
- устранение последствий его действия

Классификация воспаления

Острое воспаление – защитная, целесообразная реакция (14-35 дней)



❖Хроническое воспаление – патологическое состояние, реакции, не адекватные первичному сигналу (месяцы-годы)

Острое воспаление

Причины воспаления – ФЛОГОГЕНЫ

Внешние

- **биологические** - инфицирование бактериями, вирусами, грибами, простейшими…
- **физические** - травма, ожог, облучение…
- **химические** - яды, окислители, кислоты, щелочи…

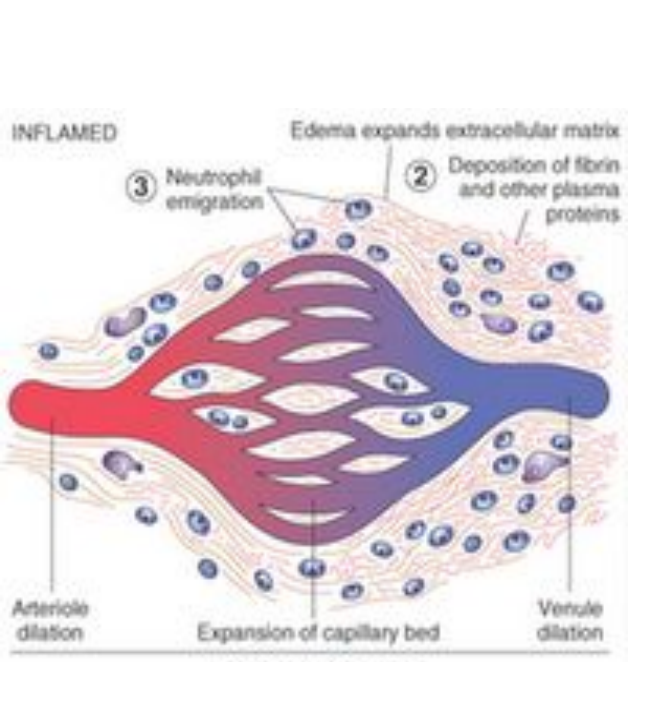
Внутренние

- **реакции гиперчувствительности** иммунный ответ, вызывающий повреждение тканей
- **расстройства кровообращения** (ишемия—>некроз)
- **опухолевый рост**
- **камни, отложения солей**

Стадии острого воспаления

1. Альтерация (повреждение ткани)
2. Экссудация и эмиграция (изменение микроциркуляции)
3. Пролиферация (восстановление целостности ткани)

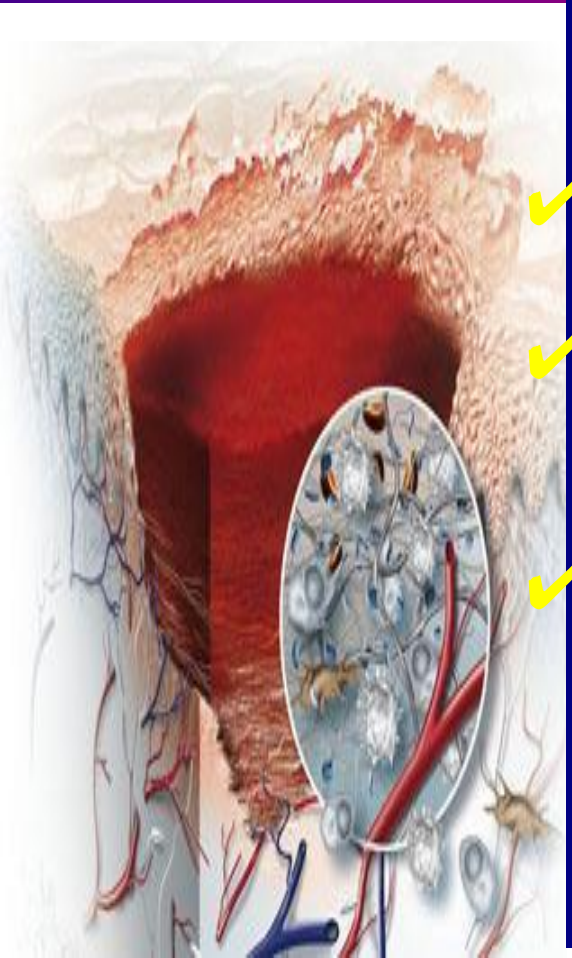
Компоненты воспаления:



- Сосудистый – обеспечивает выход плазмы и клеток крови в очаг воспаления
- Клеточный – накопление и функционирование в поврежденной ткани клеток иммунной системы
- Координация – сигналами – медиаторами

1 стадия - Альтерация (повреждение ткани)

- ✓Обратимая, необратимая
- ✓Первичная, вторичная



Первичная альтерация → последствие прямого влияния флогогена

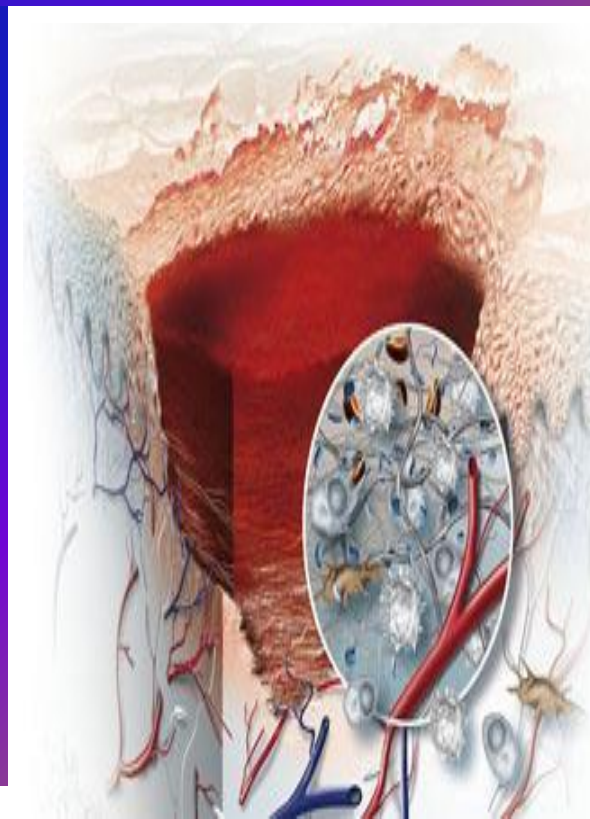
- ✓на мембраны → нарушение ионных градиентов (K+, Na+, Ca++)
- ✓митохондрии → дефицит энергии, активация гликолиза, pH ↓, образование свободных радикалов кислорода
- ✓лизосомы → активация протеолитических ферментов

с повреждения лизосом формируется вторичная альтерация

Вторичная альтерация → последствие влияния

- ферментов
- свободных радикалов
- кислот
- медиаторов воспаления

- расширяет зону повреждения даже после прекращения действия флогогена



Физико-химические изменения при альтерации

1) Повышение осмолярности

а) повреждения ткани → накопление в ней внутриклеточных ионов (К+) и (Н+)
б) активация катаболизма (гликолиз, липолиз, протеолиз) → образование и выделение органических кислот (молочной, жирных, аминокислот…)

2) Повышение онкотического давления

)активация и выделение во внеклеточную среду лизосомальных ферментов → накопление полипептидов

б) повышение сосудистой проницаемости → выход в ткань плазменных белков

3) Ацидоз

Вследствие сосудистых реакций

нарушается удаления из очага кислых продуктов

метаболизма:

молочная к-та, пировиноградная к-та, аминокислоты и др.

В процессе альтерации в очаге накапливаются

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

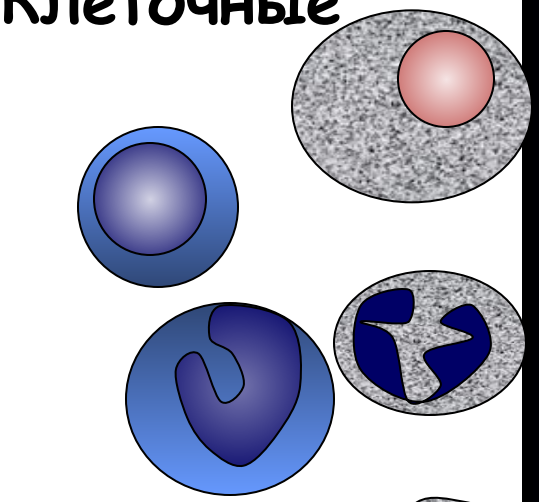
- биологически активные вещества
- запускают сосудистые и клеточные реакции в очаге

Клеточные медиаторы – вырабатываются клетками в очаге воспаления

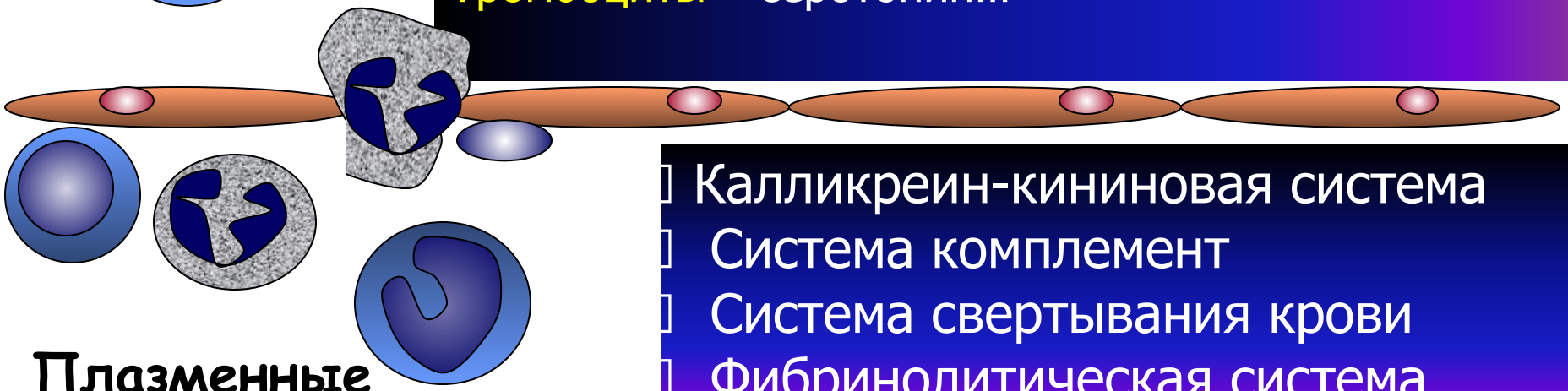
Плазменные медиаторы (гуморальные) – поступают в очаг из плазмы крови

Медиаторы воспаления

Клеточные



Тучные клетки – гистамин, простагландины(ПГ), лейкотриены(ЛТ)…
Нейтрофилы – ПГ, ЛТ, ФАТ (ф-р активации Трц)
Моноциты/макрофаги – цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа)…
Лимфоциты – цитокины…
Эндотелиоциты – ФАТ, эндотелин…
Тромбоциты – серотонин…



Плазменные

- Калликреин-кининовая система
- Система комплемент
- Система свертывания крови
- Фибринолитическая система

2-я стадия - Экссудация и эмиграция (изменение микроциркуляции)

Стадии сосудистых реакций в очаге:

- Кратковременный спазм артериол
- Артериальная гиперемия (активная)
- Венозная гиперемия (пассивная)
- Стаз

Спазм артериол

- длится несколько секунд
- возникает в результате

1/ прямого воздействия повреждающего фактора на гладкие мышцы артериол

2/ выделения сосудосуживающих медиаторов

✔тромбоксан А2

✔эндотелин

✔катехоламины

*необязательный компонент воспаления
(выражен при ожоге или механическом повреждении, может отсутствовать при инвазии бактерий)

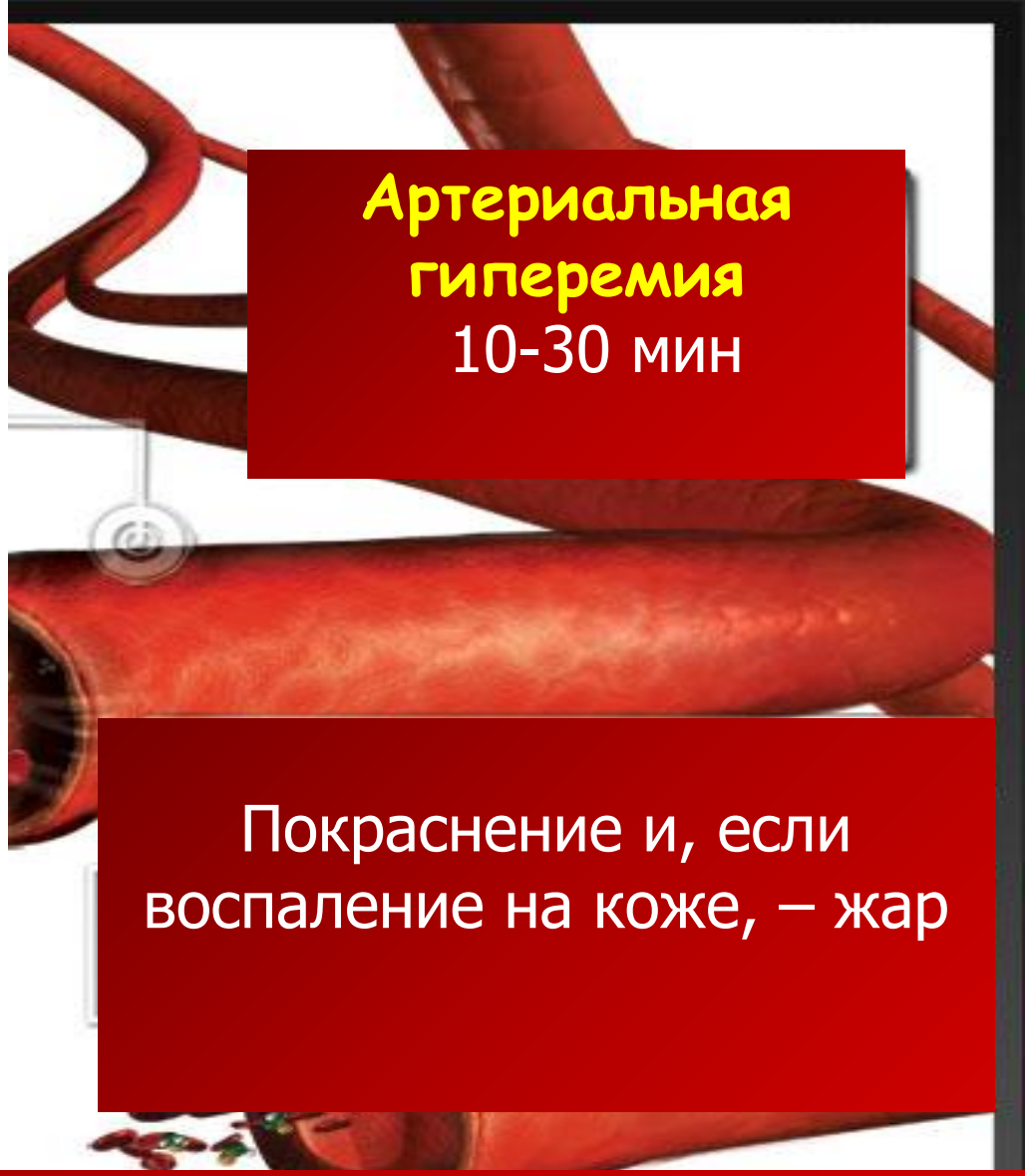
❖расширение артериол, расслабление прекапиллярных сфинктеров

↓

❖увеличивается приток артериальной крови, повышается гидростатическое давление

↓

❖раскрываются нефункционировавшие капилляры



Артериальная гиперемия
10-30 мин

Покраснение и, если воспаление на коже, – жар

Медиаторы - гистамин, брадикинин, простациклин, NO…

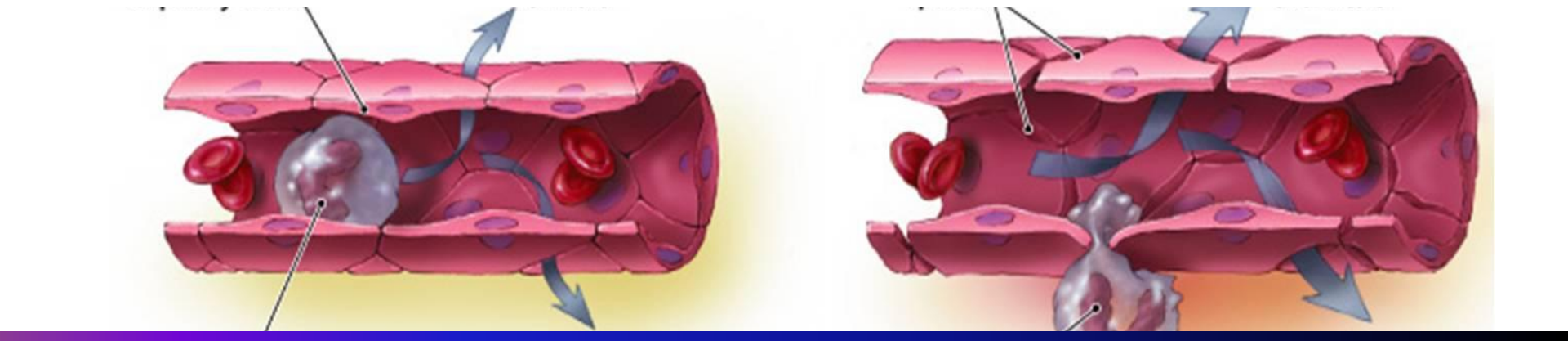
Венозная гиперемия

начинается через 20-30 мин, длится в течение всей воспалительной реакции

 повышается проницаемость посткапиллярных венул для белков – **начинается экссудация:**

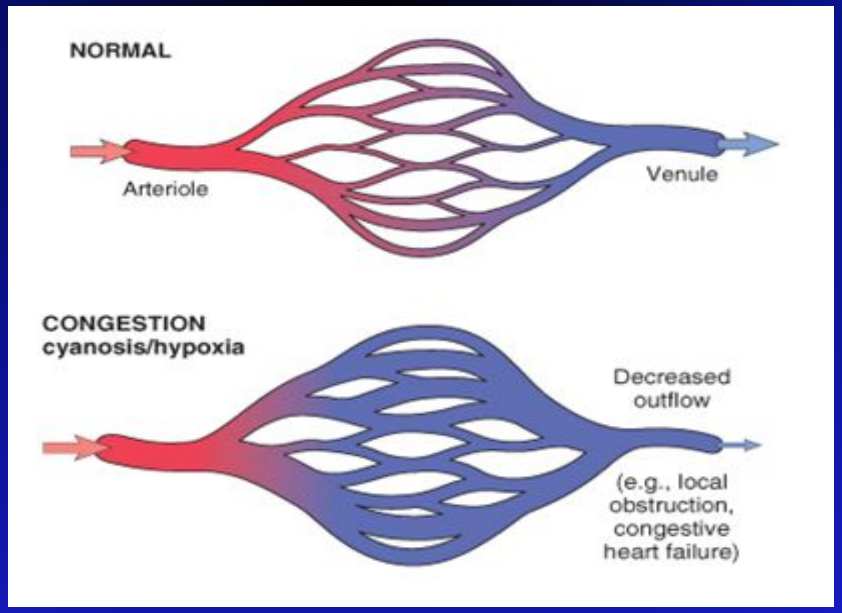
альбумины, вода, устремляются за пределы сосуда в очаг

появляется отек (экссудат)



 вязкость крови повышается
 растет сопротивление току крови
 скорость кровотока снижается

- микротромбы, агрегаты клеток крови, затрудняют кровоток
- сосуды сдавливаются снаружи отечной тканью, нарушается венозный отток крови
- содержание восстановленного гемоглобина повышается, синюшный оттенок ткани



- при значительно сниженной скорости кровотока

- повышенной проницаемости

микрососуды заполнены плотно прилежащими форменными элементами крови

- эта масса не способна продвигаться по сосудам

↓

- Стаз

Биологический смысл сосудистых реакций

- Нарушается отток жидкости из очага воспаления по венулам, что препятствует распространению флогогенов по организму
- Замедление кровотока в очаге облегчает выход лейкоцитов из сосудов, т.е. способствует развитию клеточных реакций

Экссудация (лат. ex-sudare – потеть) – выпотевание белоксодержащей жидкой части крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань

Механизмы:

- повышение проницаемости сосудов под влиянием медиаторов (простагландины; лейкотриены C4, D4, E4; гистамин; брадикинин; лизосомальные ферменты; C3a, C5a)

- Повышение кровяного давления в сосудах очага в стадию артериальной гиперемии

- Повышение онкотического и осмотического давления в очаге в результате альтерации

Факторы экссудации

.Немедленный краткосрочный – 30-60 мин

- гистамин

2. Отсроченный – 2-3 часа

- простагландины
- лейкотриены C4, D4, E4,
- компоненты комплемента C3a, C4a, C5a
- брадикинин
- лизосомальные ферменты

3. Немедленный продленный – более 24 часов

- прямое повреждение эндотелия при ожогах, травмах, действии токсинов

Жидкость, накапливающаяся во внесосудистом пространстве при воспалении – **экссудат**

- состав экссудата близок к составу плазмы

- белки плазмы
  - включая иммуноглобулины
  - комплемент
  - фибриноген

- компоненты крови - клетки,

при разных формах воспаления экссудаты различаются

Серозный экссудат

Содержит

- малое кол-во альбуминов (1,7-2,0 г/л)
- малое кол-во лейкоцитов

Характерен для воспаления на коже, слизистых и серозных оболочках – серозный плеврит, перитонит, перикардит

Причины:

- термические и химические факторы (ожоги и отморожения)
- аллергены
- вирусы, бактерии
- укусы насекомых…

Гнойный экссудат

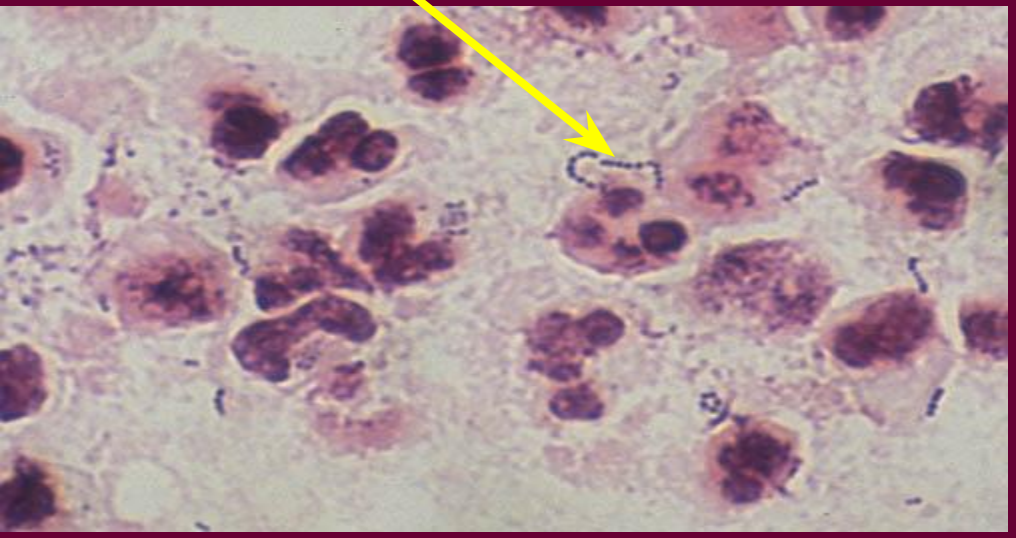
- преобладают нейтрофилы,
- также входят лимфоциты, макрофаги,
- некротизированные клетки ткани,
- гиролитические ферменты
- микробы, называемые пиогенными, которые располагаются свободно, либо содержатся внутри пиоцитов (погибших нейтрофилов)

- это септический гной,

способный к распространению

инфекции

Причины: гноеродные микробы
стафилококки, стрептококки, гонококки, менингококки, вирусы



брюшнотифозная палочка,

микобактерия туберкулеза,

грибы

Асептическое гнойное воспаление развивается под влиянием химических флогогенов

Гной без микробов - асептический гной

Фибринозный экссудат

Образуется при повреждении эндотелия сосудов с утечкой фибриногена, который затем полимеризуется в нити фибрина

Характерен в верхних дыхательных путях,

толстом кишечнике, брюшине, перикарде

Причины:

- возбудители дифтерии, дизентерии,
- стрептококки и стафилококки,
- микобактерия туберкулеза,
- вирусы гриппа …

Геморрагический экссудат

- содержит большое количество эритроцитов при воспалении, со значительным повреждением сосудистой стенки
- иногда содержание эритроцитов так велико, что экссудат напоминает кровоизлияние

❖ встречается в коже, в слизистой верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, в легких, в лимфатических узлах

Причины:

Чума, сибирская язва, грипп…

Значение экссудации

- Разведение токсинов, в том числе бактериальных способствует их удалению с лимфой

- Экссудация фибриногена с образованием нитей фибрина ограничивает очаг, препятствует распространению микроорганизмов, способствуя их фагоцитозу

- Доставка кислорода и субстратов клеткам, в том числе нейтрофилам, имеющим высокую метаболическую активность

- Стимуляция иммунного ответа – дренаж экссудата по лимфатическим сосудам доставляет растворимые антигены в локальные лимфатические узлы, развивается иммунный ответ

- Доставка антител через сосудистую стенку с повышенной проницаемостью способствует

1 - лизису микроорганизмов с участием комплемента (МАК),
2 - фагоцитозу за счет опсонизации,
3 - нейтрализации токсинов

- Транспорт лекарств – жидкость приносит с собой лекарственные вещества (антибиотики…)

Клеточные реакции

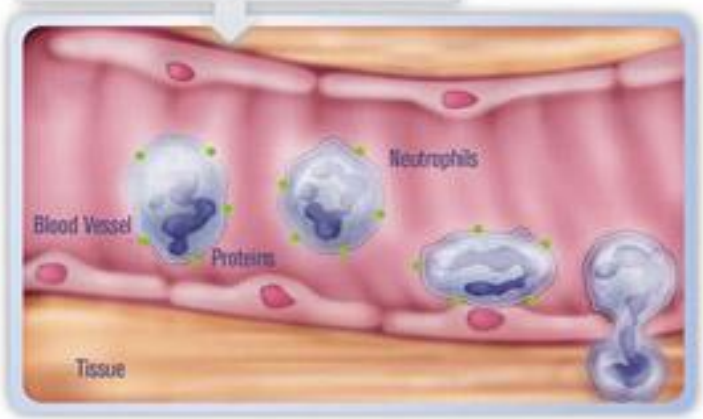
Эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз

Посткапиллярные венулы в стадию венозной гиперемии - место выхода лейкоцитов во внесосудистое пространство

1. «Краевое стояние»
2. Активация
3. Адгезия

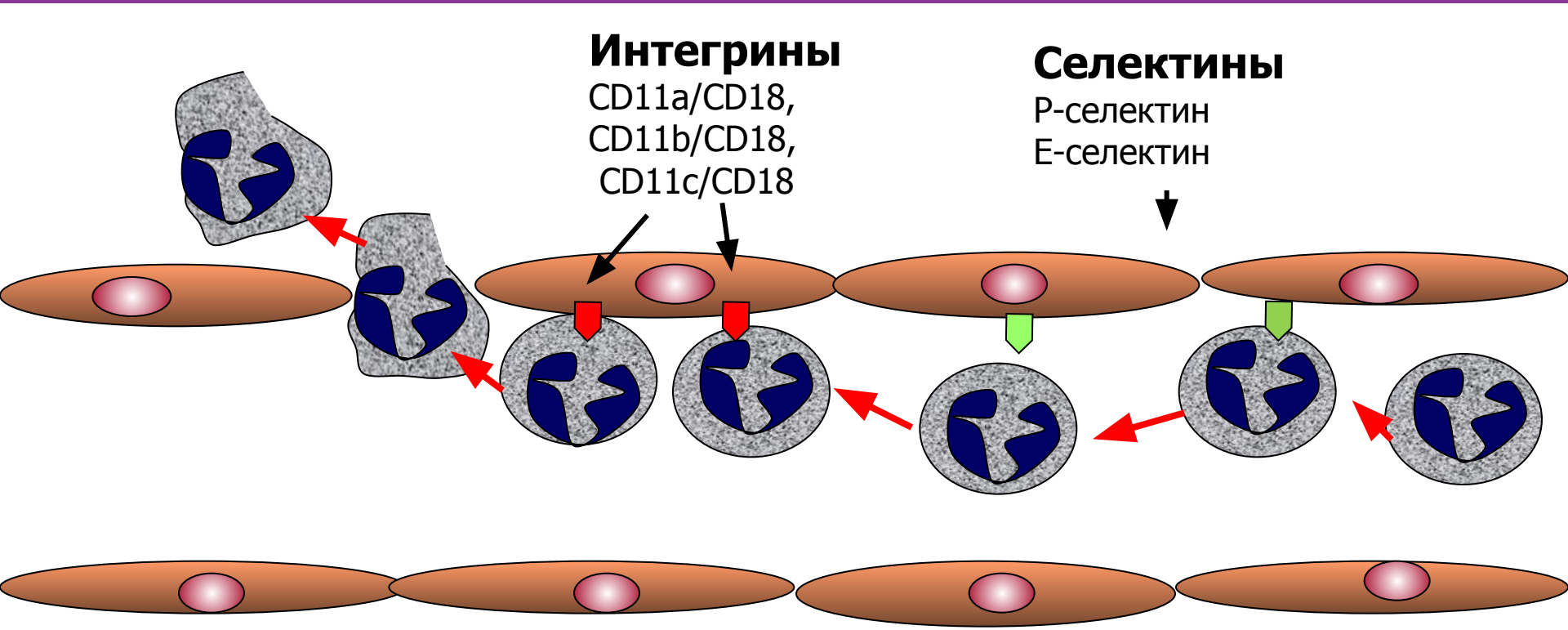
опосредуется молекулами адгезии – селектинами и интегринами

4. Миграция сквозь стенку сосуда
5. Хемотаксис



- Гистамин, тромбин стимулируют появление Р-селектинов,
- ИЛ1, ФНО – Е-селектинов на эндотелии
- На лейкоцитах экспрессируются интегрины

через 1-2 часа начинается массовая эмиграция лейкоцитов через сосудистую стенку в очаг воспаления



Фагоцитоз

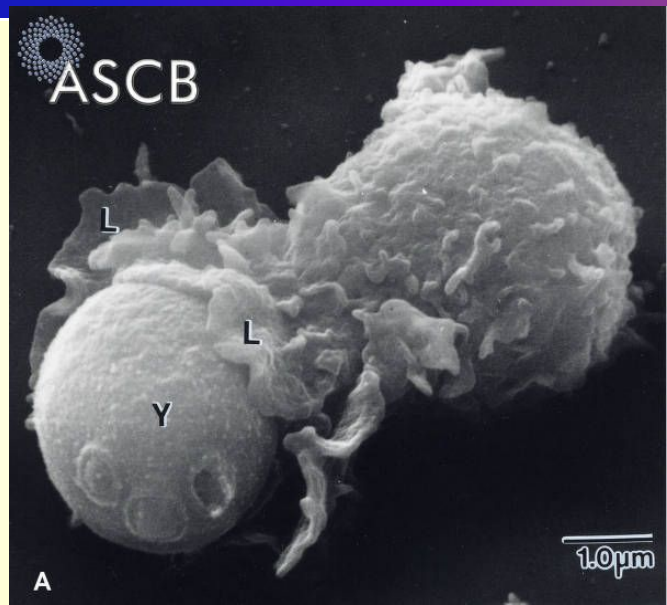
Процесс распознавания, поглощения и разрушения

- микроорганизмов
- чужеродных частиц
- собственных нежизнеспособных тканей

Профессиональные фагоциты: нейтрофилы, моноциты/макрофаги, эозинофилы

Стадии

1. Хемотаксис (направленное движение)
2. Прикрепление (опсонизация)
3. Поглощение
4. Переваривание



Хемотаксис – направленное движение фагоцита в очаг

Обеспечивают:

1 – Продукты жизнедеятельности бактерий или компоненты их мембран (липополисахариды - ЛПС)

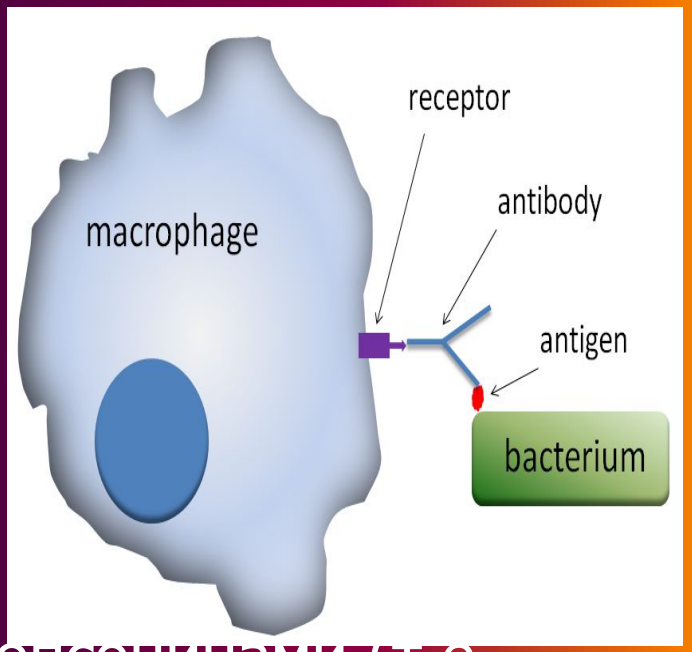
2 – Продукты активации комплемента – С3а, С5а

3 – Липидные клеточные медиаторы – лейкотриен B_4, фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

4 – Хемотаксические цитокины (хемокины)

ИЛ-8, MCP-1, NAP-2, RANTES…

Опсонизация – покрытие объекта фагоцитоза специальными белками (опсонинами)



Опсонины:

- белки комплемента C3b, C4b
- иммуноглобулины G (IgG)
- С-реактивный белок
- фибронектин

Любые частицы, которые покрыты опсонинами (т.е. опсонизированы) фагоцитируются значительно легче, чем «голые» частицы

У фагоцитов есть специальные **рецепторы для опсонинов**

Поглощение объекта

Актин-зависимый механизм

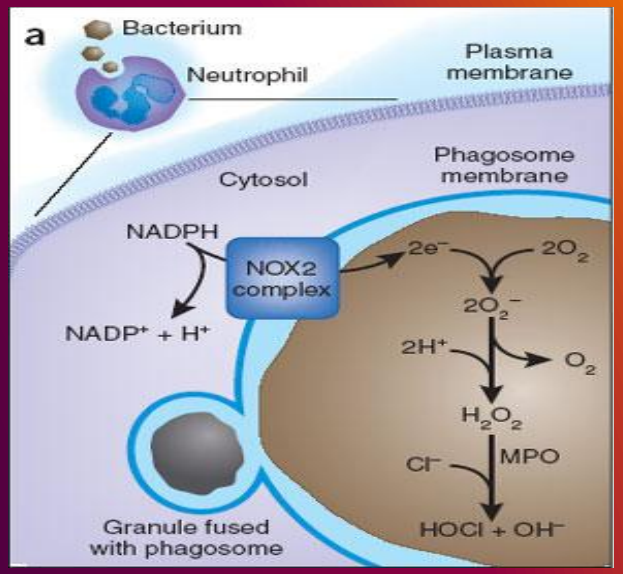
- Взаимодействие частицы с рецептором фагоцита по механизму молнии - последовательно с несколькими рецепторами
- Сигнал передается мономерному актину, запускается полимеризация актина с формированием волокон F-актина
- Формируются ложноножки, окружающие частицу
- образуется частица, попавшая в клетку вместе с участком цитоплазматической мембраны - **фагосома**

Переваривание объекта

Кислород-зависимый механизм

Фагоциты начинают активно захватывать кислород («респираторный взрыв»)

- **НАДФН-оксидаза** начинает синтез и радикалов кислорода, которые поступают в фагосому
- **Миелопероксидаза** катализирует образование гипохлорной кислоты из H_2O_2 и ионов хлора, которая также поступает в фагосому



Кислород-независимый механизм – переваривание объекта с участием лизосомальных гидролитических ферментов

Нейтрофилы

✔ первыми эмигрируют в зону острого воспаления

✔ являются главными клетками воспалительного экссудата в первые 24 часа

✔ преимущественно фагоцитируют микроорганизмы

✔ могут фагоцитировать некротизированный материал

Гидролазы нейтрофилов разрушают
✔ полисахаридную оболочку
✔цитоплазматические белки
✔ядерные нуклеопротеиды микроорганизмов

- наиболее мощный арсенал - против белков эластаза, катепсин G, кислые протеиназы содержится в азурофильных гранулах

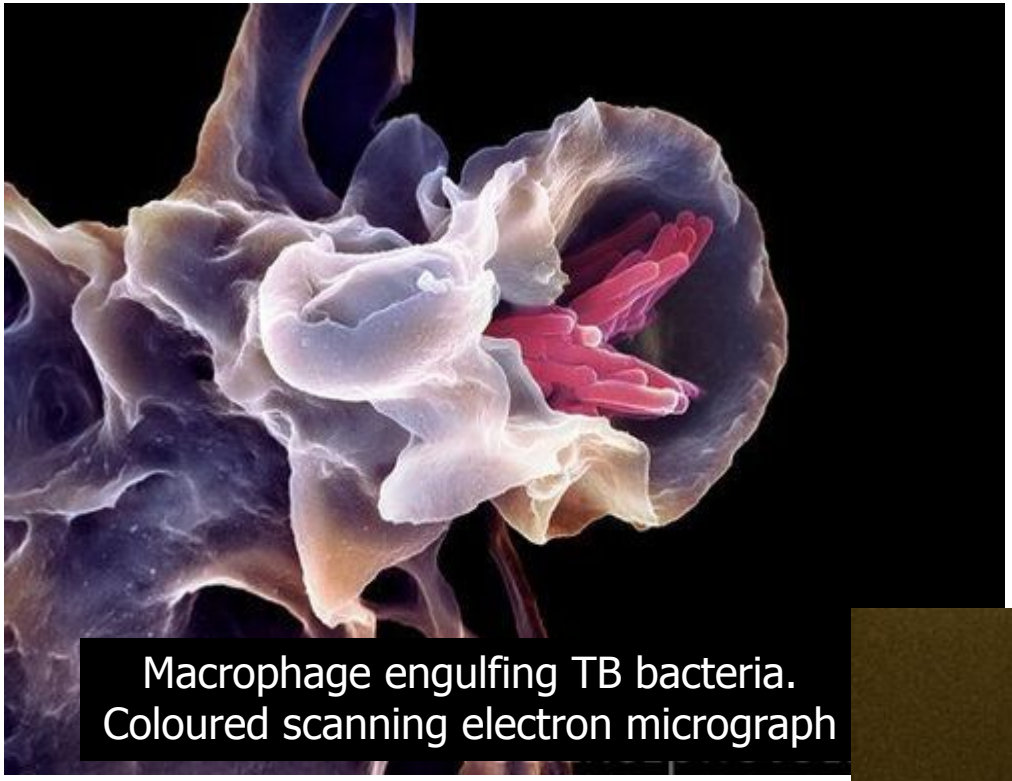
- в специфических гранулах содержатся коллагеназа, лизоцим, лактоферрин

- негидролитический фермент азурофильных гранул – миелопероксидаза, участвует в кислород-зависимом переваривании

Макрофаги

Alveolar macrophage phagocytosis of E. coli

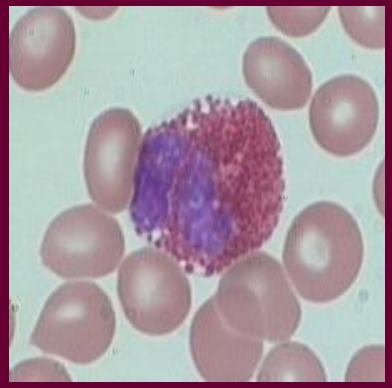
- появляются через 24-48 часов
- Фагоцитоз собственных нежизнеспособных тканей, микроорганизмов
- Участие в иммунном ответе в качестве антиген-представляющих клеток
- выделяют цитокины (ИЛ-1; ИЛ-6; интерферон-гамма; ФНО-альфа)
- регулируют пролиферацию (разнообразные фактор роста)



Macrophage engulfing TB bacteria.
Coloured scanning electron micrograph

Macrophage attacking a foreign body

Эозинофилы



- накапливаются в ткани при:
воспалении,
вызванном гельминтами и простейшими

аллергическом воспалении (аллергический ринит, бронхиальная астма…)

- осуществляют внеклеточное разрушение флогогена
- секретируют катионный белок, пероксидазу…, которые повреждают мембрану паразита

3-я стадия - Пролиферация

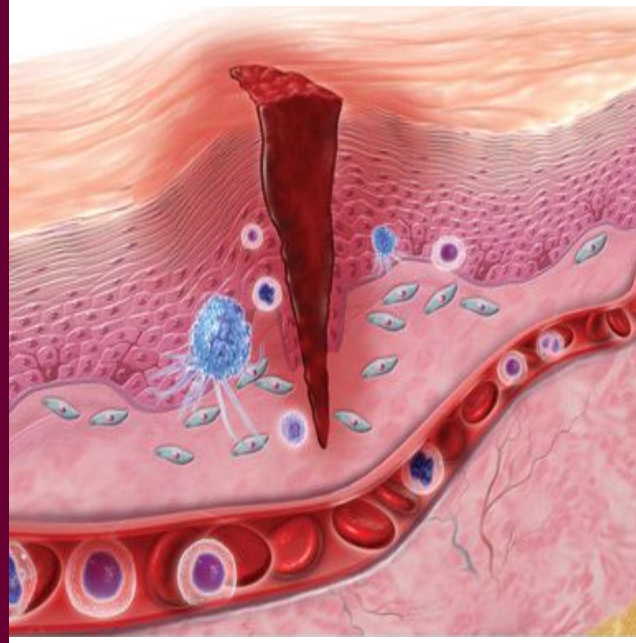
Восстановление целостности поврежденной ткани

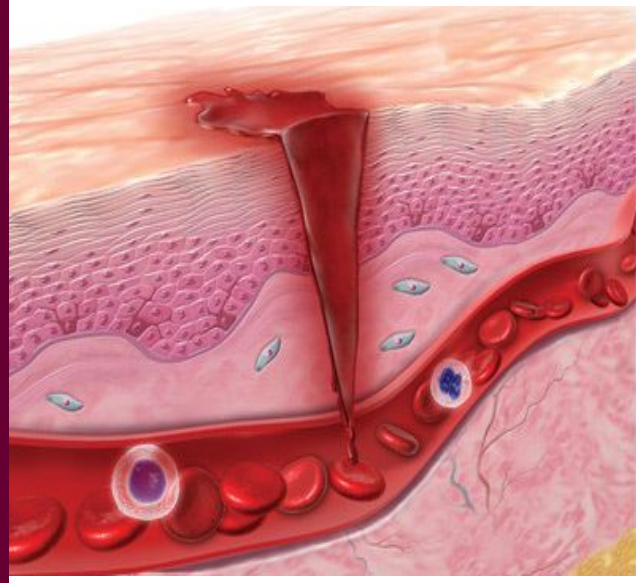
.Рассасывание
.Регенерация
.Репарация

1. Медиаторы исчезают за счет диффузии и инактивации ферментами

- После исчезновения медиаторов проницаемость восстанавливается
- Жидкость и клетки

удаляются лимфатической системой





2. Полное восстановление (регенерация) ткани возможно при

- небольших повреждениях
- в тканях с высокой регенерацией

(повреждения кожи, слизистых, паренхимы печени, крупозное воспаление легких…)

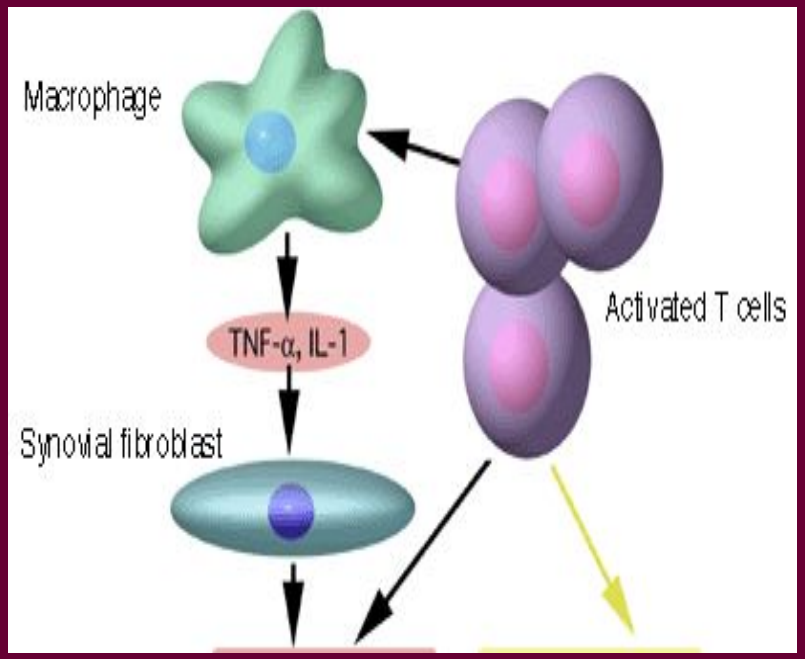
3. В остальных случаях образуется соединительная ткань (репарация)

Клетки-участники репарации

Фибробласты – синтезируют и секретируют компоненты соединительной ткани

Макрофаги, лимфоциты –

- освобождают ткань от микробов
- продуктов распада
- регулируют пролиферацию за счет синтеза цитокинов – **факторов роста(ФР)**

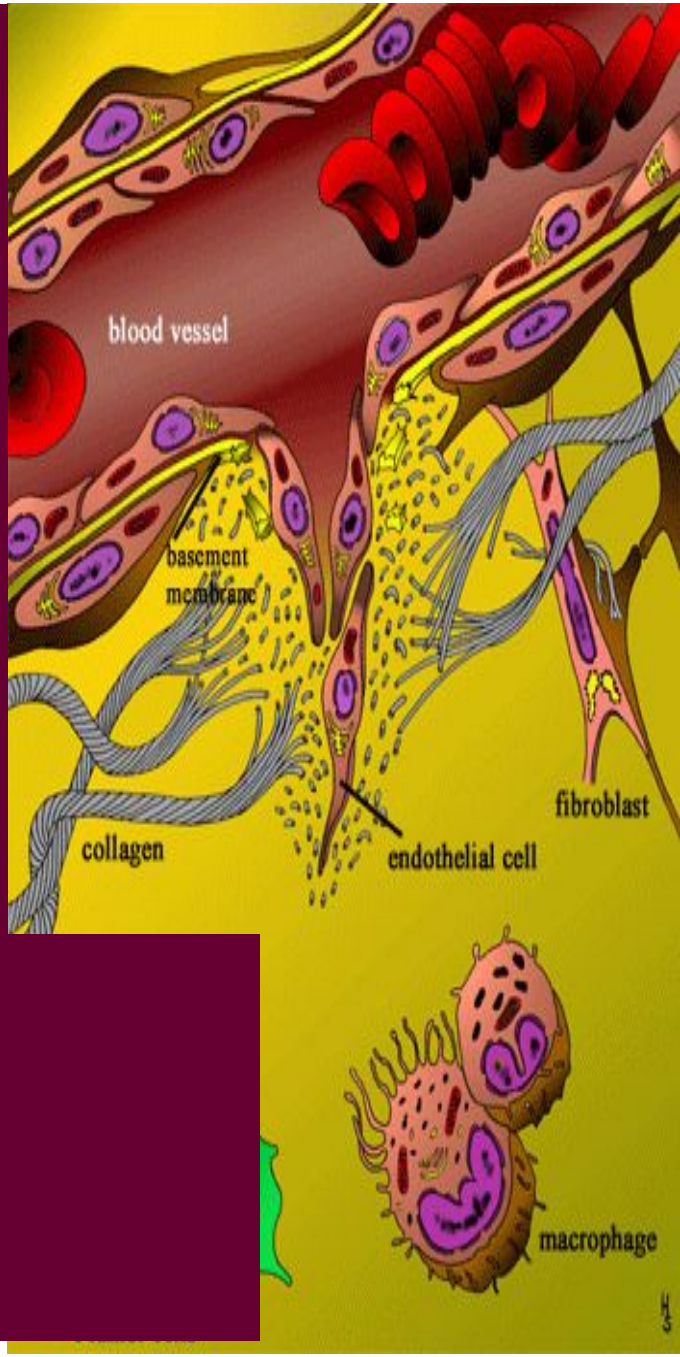


- Трансформирующий фактор роста (TGF-β)
- Эндотелиальный фактор роста (VEGF)
- Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)
- Факторы роста фибробластов (FGF)

- Клетки эпителия,
  восстановление покровов
  синтез ФР

- Клетки эндотелия
  восстановление сосудов – ангиогенез
  синтез ФР

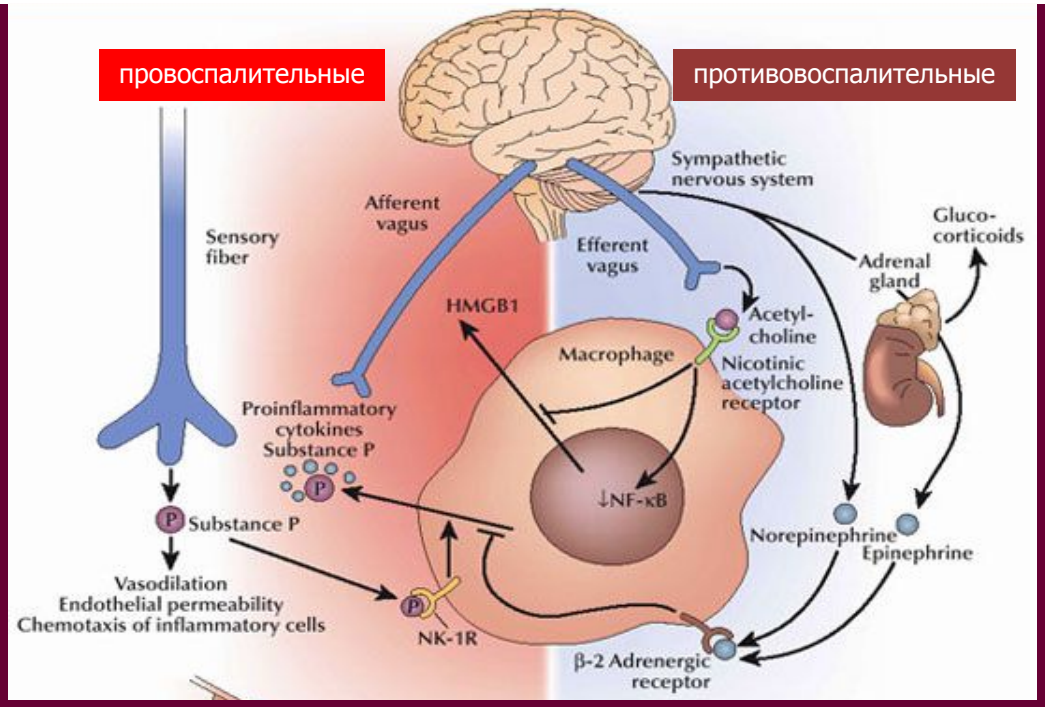
- Клетки местной ткани, в которой разворачивается процесс воспаления (частичная регенерация)



РЕГУЛЯЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Факторы

- Гормональные
- Нервные
- Иммунные



✔ Гормоны, усиливающие воспалительную реакцию – провоспалительные (минералокортикоиды, соматотропный гормон, тиреоидные, альдостерон)

✔ Уменьшающие - противовоспалительные (глюкокортикоиды, адренокортикотропный гормон, половые гормоны)

- Холинергические вещества стимулируют выброс медиаторов воспаления, действуют подобно провоспалительным гормонам

❖Адренергические, угнетают активность клеток, медиаторов ведут себя подобно противовоспалительным гормонам

Состояние иммунитета

- Воспаление протекает бурно при антигенной стимуляции (сенсибилизации) - иммунное или аллергическое воспаление

❖При недостаточном иммунном ответе воспаление приобретает вялотекущее течение, переходит в хроническую форму

защитное значение воспаления

1. ограничение (локализация) поврежденного, инфицированного участка

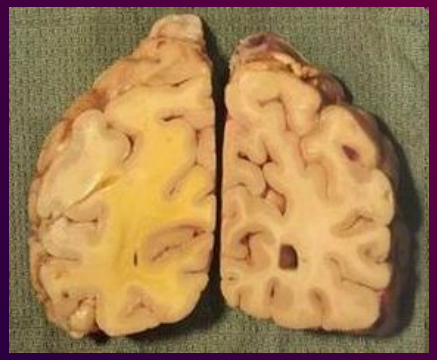
2. уничтожение флогогена

и/или продуктов распада ткани

3. восстановление целостности ткани

Отрицательные последствия (осложнения)

- Распространение на соседние (или отдаленные) ткани и органы



- Разрывы стенок органов, сосудов…
- Сдавление отеком
- Генерализация
  - ✔острый респираторный дистресс-синдром ОРДС,
  - ✔ДВС-синдром, полиорганная недостаточность
- Переход в хроническую форму
- Прогрессирующее развитие соединительной ткани – спаек, рубцов, контрактур…
- Смерть

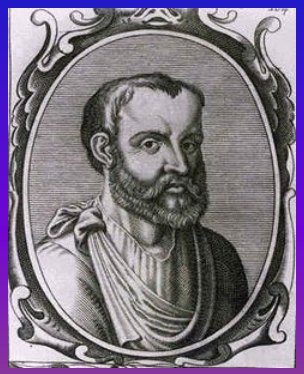
Местные признаки воспаления

Авл Корнелий ЦЕЛЬС:

Жар Покраснение Припухлость Боль Нарушение функции

- Rubor (покраснение)
- Calor (жар)
- Tumor (припухлость)
- Dolor (боль)

ГАЛЕН:



- Functio laesa (нарушение функции)

- **1. Rubor (покраснение)**

вследствие усиленного притока крови в очаг в стадию артериальной гиперемии

- **2. Calor (жар, местное повышение t)**

за счет притока артериальной крови → усиление доставки кислорода и субстратов для окисления → усиление экзотермических обменных процессов

- **3. Tumor (припухлость, отек)** – за счет экссудации

- **4. Dolor (боль) -** активация болевых рецепторов

медиаторы – брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины; протоны водорода; сдавление экссудатом; альтерация

- **Первые 4 признака формируют пятый**

5. Functio laesa (нарушение функции)

Общие системные признаки воспаления

Если воспаление затрагивает большие участки ткани

↓

Активация большого количества макрофагов и лимфоцитов

↓

Синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа
в большом количестве

↓

Цитокины поступают в кровоток и действуют на органы и ткани, прежде всего **на головной мозг, красный косный мозг и печень**

Возникает системная реакция организма на локальное воспаление

(Реакция острой фазы)

Развиваются защитно-приспособительные изменения

Головной мозг

- Лихорадка (повышение t° тела)
- Интоксикационный синдром (сонливость, слабость, потеря аппетита, боли в мышцах и суставах)
- Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы → глюкокортикостероиды

Красный косный мозг

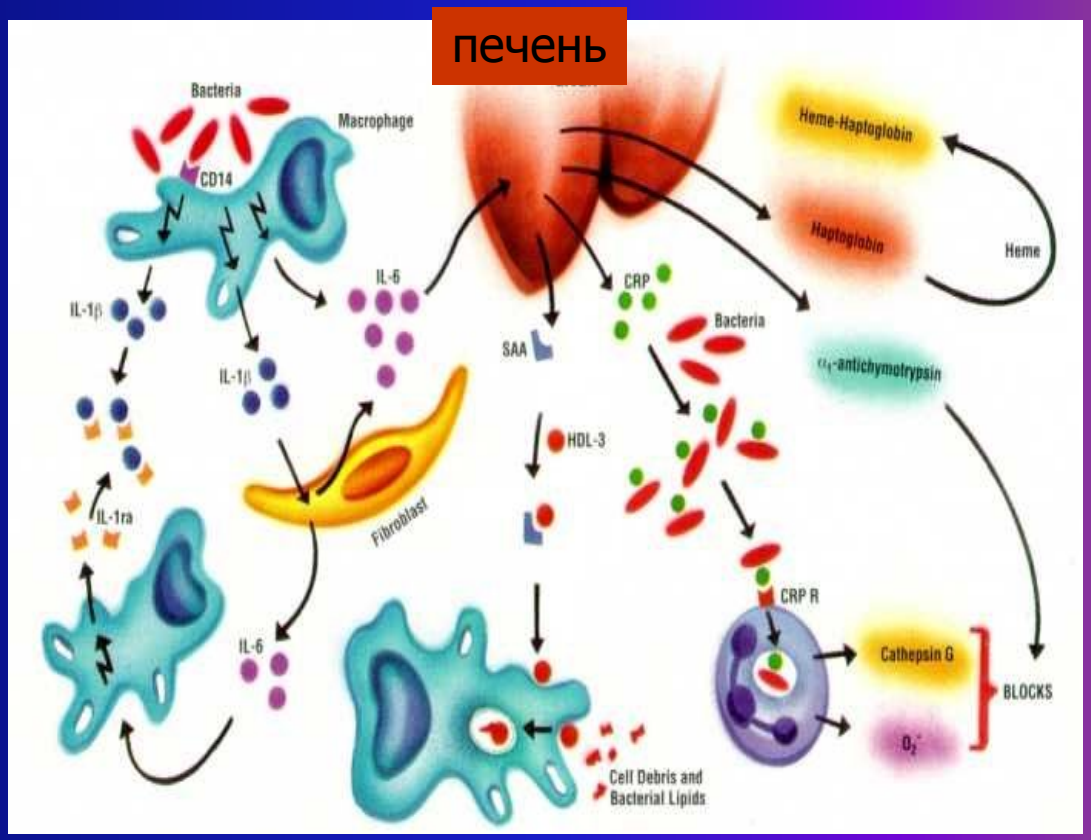
- Увеличение скорости размножения клеток-предшественников лейкоцитов и повышение кол-ва лейкоцитов в крови (Лейкоцитоз)
- нейтрофилия - бактериальные инфекции, некрозы
- эозинофилия - паразитарные инфекции, аллергия;
- лимфоцитоз – вирусные инфекции;
- моноцитоз **-** некоторые бактериальные и хронические инфекции

Печень

- синтез **белков острой фазы** гепатоцитами и макрофагами → **ускорение СОЭ**

Функциональные группы белков строй фазы (БОФ):

- Медиаторы
- Ингибиторы
- Транспортные
- Иммунорегуляторы
- Репараторы



Каждый БОФ многофункционален

Медиаторы

- С-реактивный белок - стимулирует фагоцитоз (опсонин), активирует классический путь комплемента
- Белки Комплемента – лизис, хемотаксис, опсонизация, дегрануляция тучных клеток
- Калликреин, кинины – вазодилятация, повышение сосудистой проницаемости
- Фибриноген – свертывание крови, образование фибринового матрикса для репарации

Ингибиторы

Ингибирование и дезактивация ферментов и свободных радикалов, освобождающихся при повреждении клеток и приводящих к вторичной альтерации

- альфа-1-антитрипсин связывает нейтральные протеазы из лизосом лейкоцитов - коллагеназу, эластазу…
- альфа -1-антихимотрипсин ингибитор протеолитического фермента - катепсина В, высвобождающегося при разрушении тканей

- церулоплазмин - подавляет окисление липидов в разрушенных клеточных мембранах, связывает радикалы кислорода

- гаптоглобин - ингибирует свободно-радикальные реакции

Транспорные (выводят продукты повреждения)

- гаптоглобин - связывание гемоглобина, высвобождаемого из поврежденных эритроцитов

- сывороточный амилоид-А - выведения холестерина и липидов, высвобождаемых из поврежденных клеток

- С-реактивный белок - удаление фрагментов повреждённых клеток

Иммуномодуляторы

- С-реактивный белок

способствует связыванию антигена с дендритными клетками, повышает активность лимфоцитов, нейтрализует иммунные комплексы

- Орозомукоид

подавляет иммунный ответ, снижает продукцию антител

Репараторы

- Орозомукоид - активация роста фибробластов, взаимодействие с коллагеном

- Альфа -1-антитрипсин, альфа -1-антихимотрипсин - ограничение поверхности вновь образованных эластических волокон

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !!!