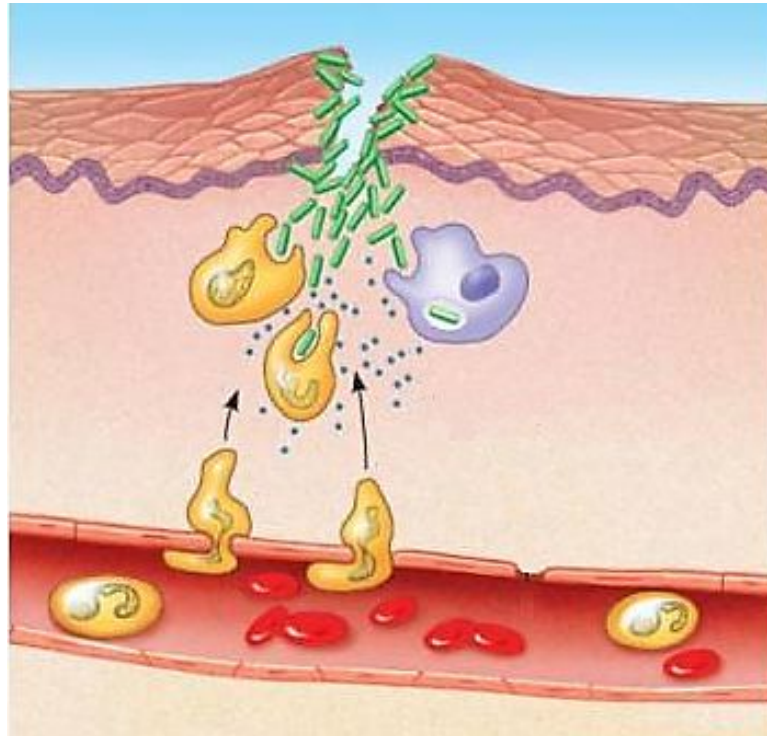


# ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ



# Воспаление

(лат. *inflammatio*, греч. *phlogosis* – воспламенение)

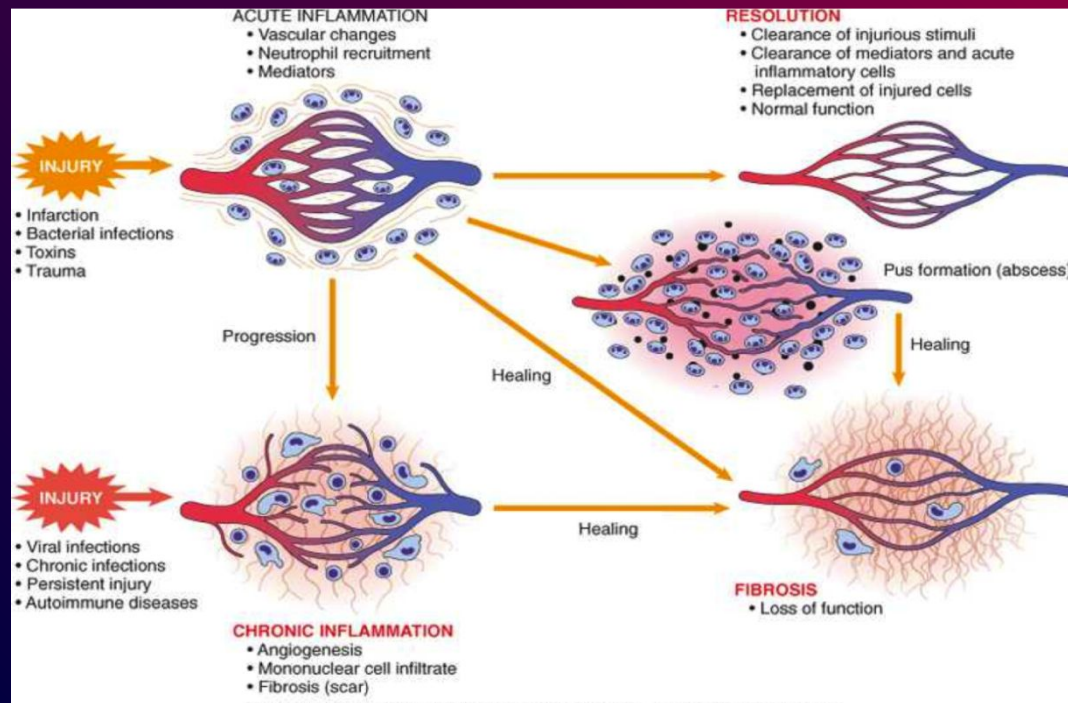
- типовой патологический процесс,
- заключающийся в преимущественно защитной реакции организма
- на различные болезнетворные воздействия

## **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

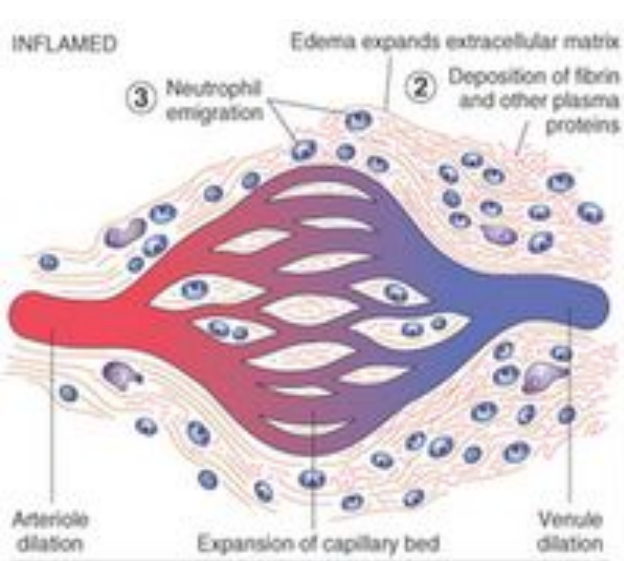
1. Альтерация (повреждение ткани)
2. Экссудация и эмиграция (изменение микроциркуляции)
3. Пролиферация (восстановление целостности ткани)

## Компоненты воспаления:

- **Сосудистый** – обеспечивает выход плазмы и клеток крови в очаг воспаления

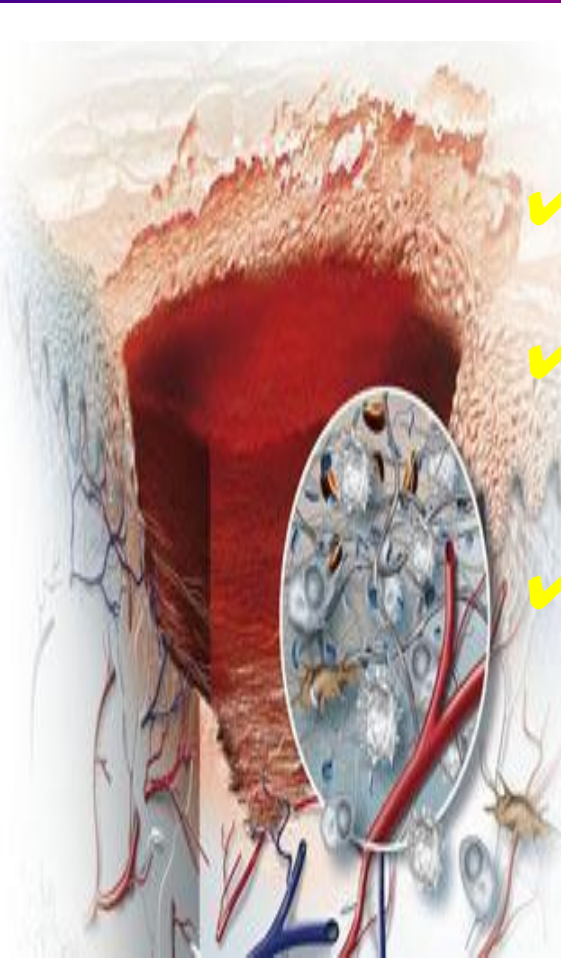
- **Клеточный** – накопление и функционирование в поврежденной ткани клеток иммунной системы

- 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,  $pH \downarrow$ , образование свободных радикалов кислорода
- ✓ **ЛИЗОСОМЫ** → активация протеолитических ферментов

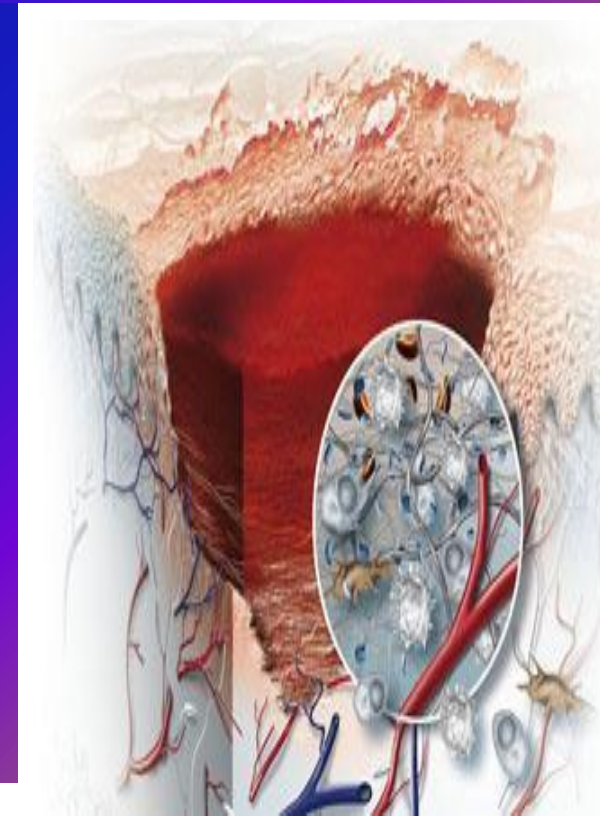
с повреждения лизосом формируется  
**вторичная альтерация**



# 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 ( $K^+$ ) и ( $H^+$ )
- б) активация катаболизма (гликолиз, липолиз, протеолиз) → образование и выделение органических кислот (молочной, жирных, аминокислот...)

## 2) Повышение онкотического давления

а) 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**

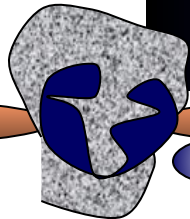
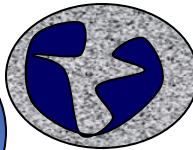
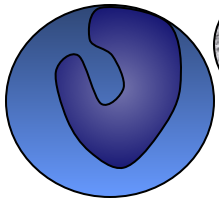
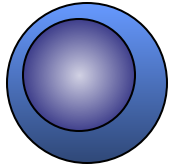
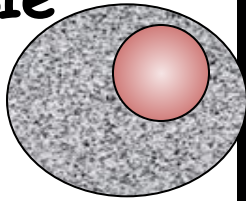
- биологически активные вещества
- запускают сосудистые и клеточные реакции в очаге

**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)...

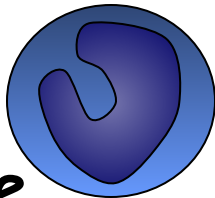
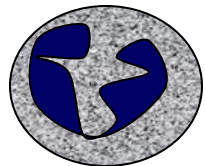
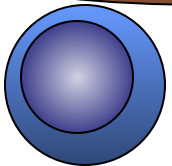
**Нейтрофилы** – ПГ, ЛТ, ФАТ (ф-р активации Трц)

**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 A<sub>2</sub>

✓ 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, простаглицлин, NO...**

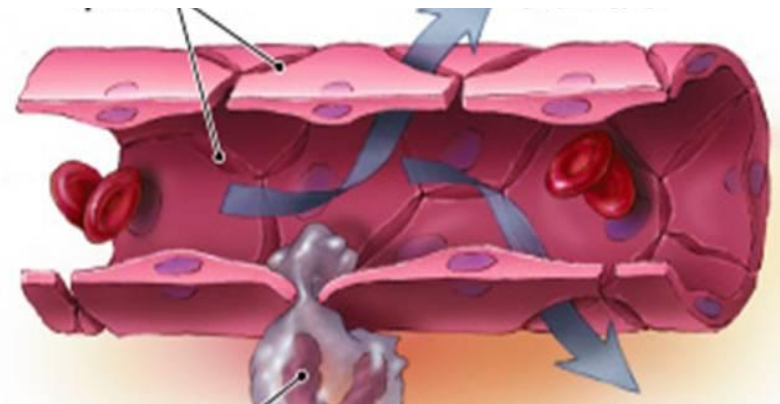
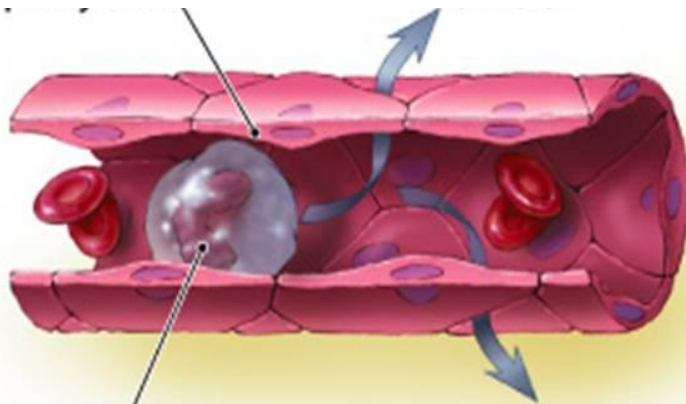


## Венозная гиперемия

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

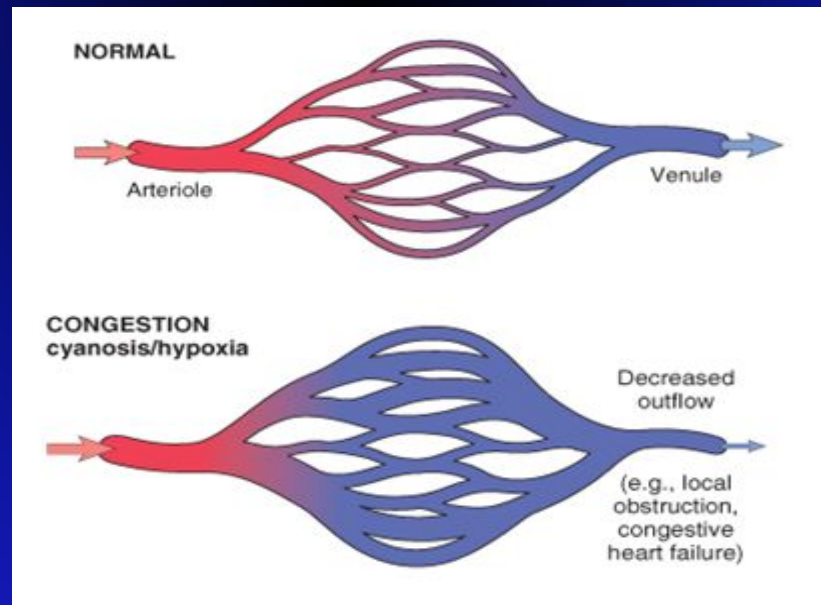
□ повышается проницаемость посткапиллярных венул для белков – **начинается экссудация:**

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 C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>; гистамин; брадикинин; лизосомальные ферменты; C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>)
- Повышение кровяного давления в сосудах очага в стадию артериальной гиперемии
- Повышение онкотического и осмотического давления в очаге в результате альтерации

## Факторы экссудации

1. 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...

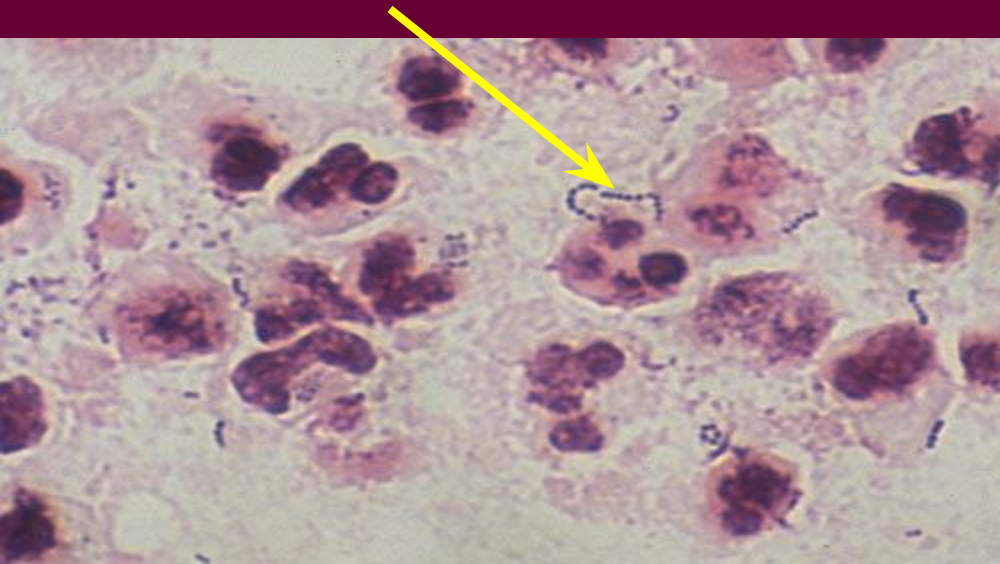


# Гнойный экссудат

- 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...)

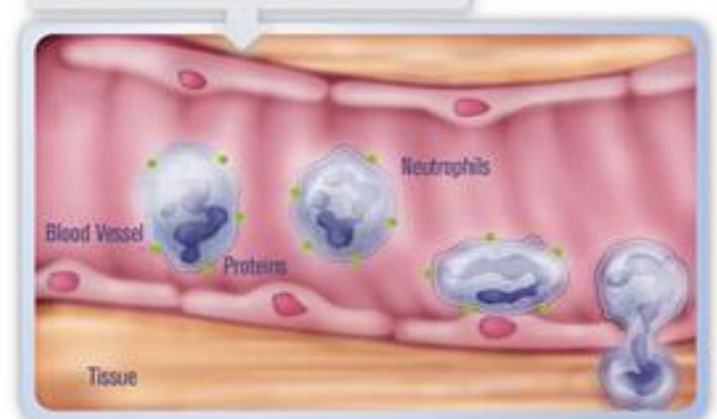
# Клеточные реакции

## Эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз

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

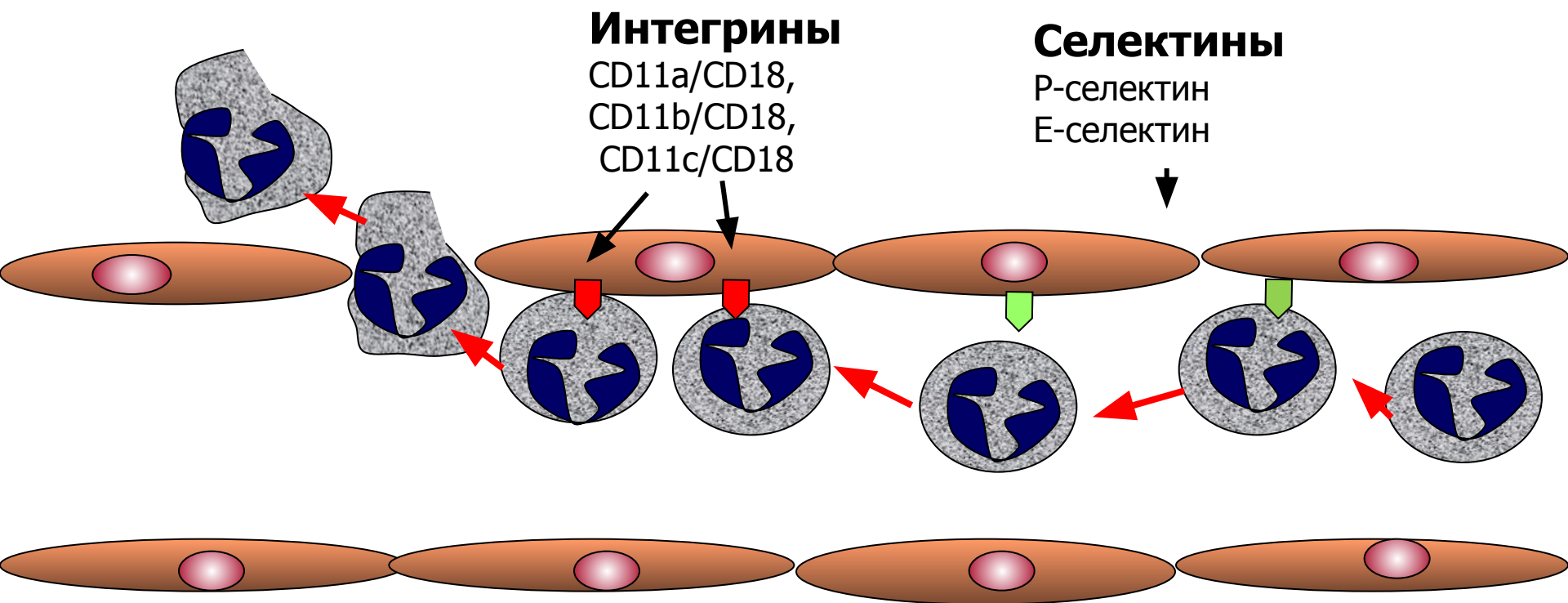
1. «Краевое стояние»
2. Активация
3. Адгезия
4. Миграция сквозь стенку сосуда
5. Хемотаксис

опосредуется молекулами адгезии – **селектинами и интегринами**



- Гистамин, тромбин стимулируют появление **P-селектинов**,
- ИЛ1, ФНО – **E-селектинов** на эндотелии
- На лейкоцитах экспрессируются **интегрины**

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





# Фагоцитоз

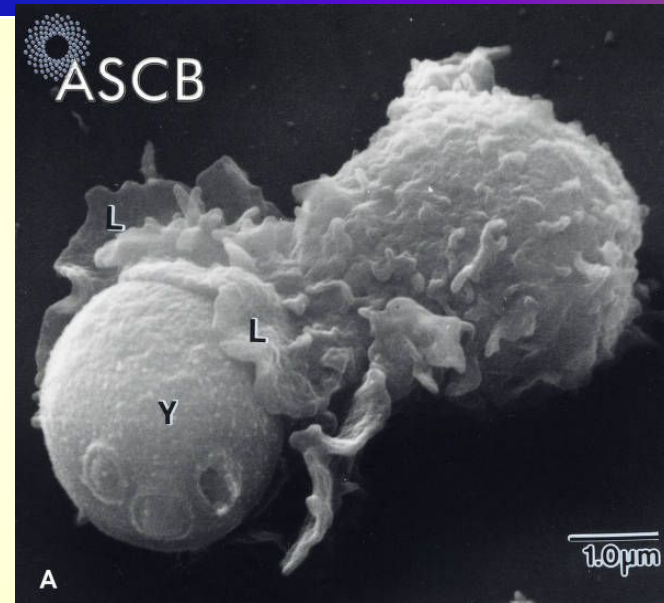
Процесс распознавания, поглощения и разрушения

- ✓ 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)

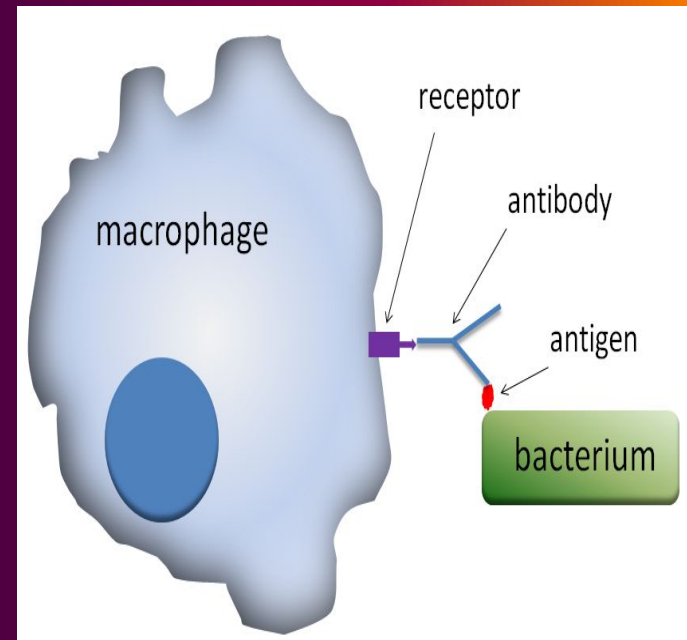
**4** – Хемотаксические цитокины (хемокины)  
**ИЛ-8, MCP-1, NAP-2, RANTES...**



# Опсонизация – покрытие объекта фагоцитоза специальными белками (опсонидами)

## Опсонины:

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



Любые частицы, которые покрыты опсонидами (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**

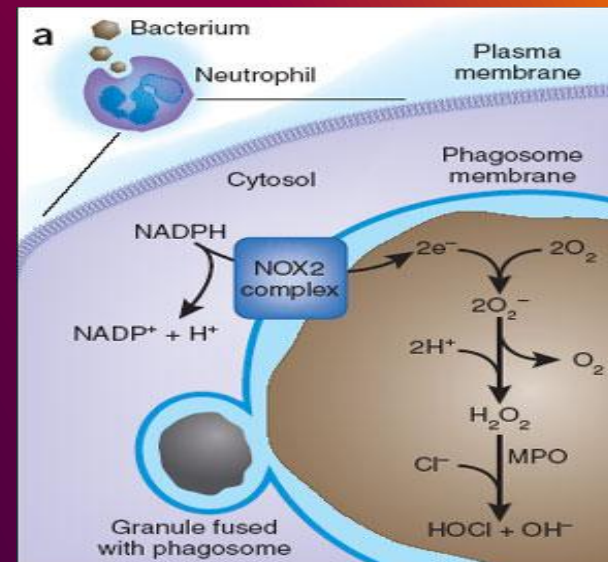
# Переваривание объекта

## 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

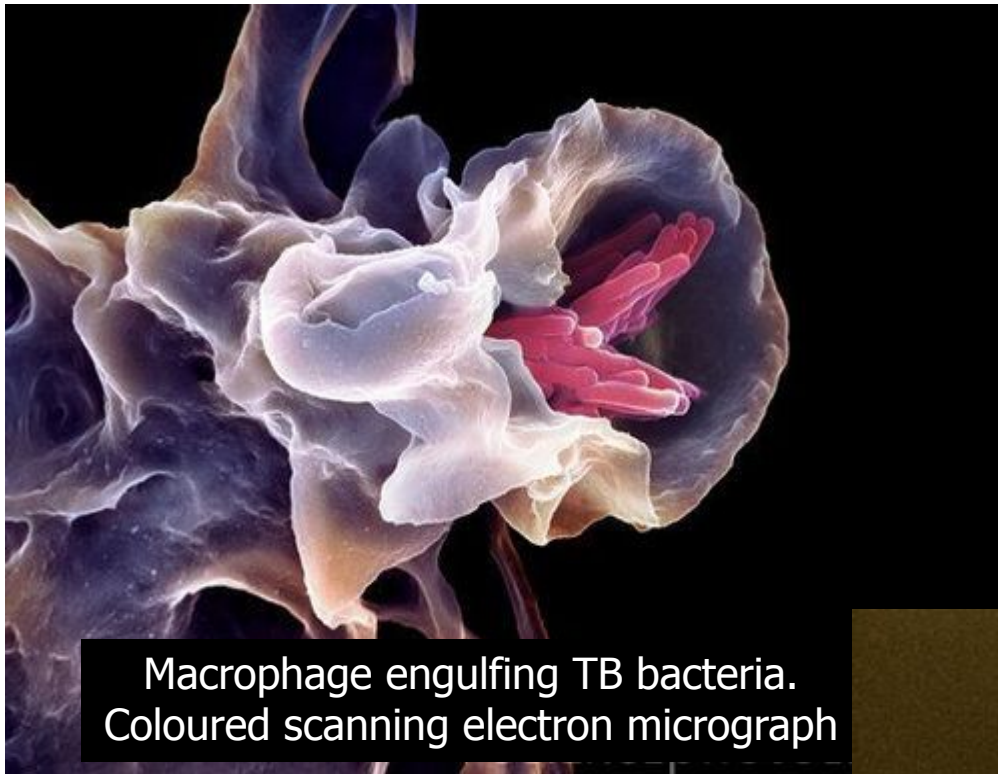
- ▶ наиболее мощный арсенал - против белков  
эластаза, катепсин G, кислые протеиназы  
содержится в азурофильных гранулах
- ▶ в специфических гранулах содержатся коллагеназа,  
лизоцим, лактоферрин
- ▶ негидролитический фермент азурофильных гранул –  
миелопероксидаза, участвует в кислород-зависимом  
переваривании

## Макрофаги

- ▶ 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)







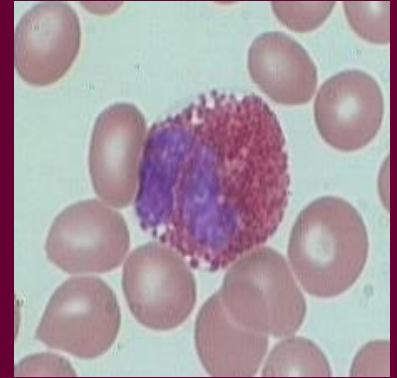
Macrophage engulfing TB bacteria.  
Coloured scanning electron micrograph



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

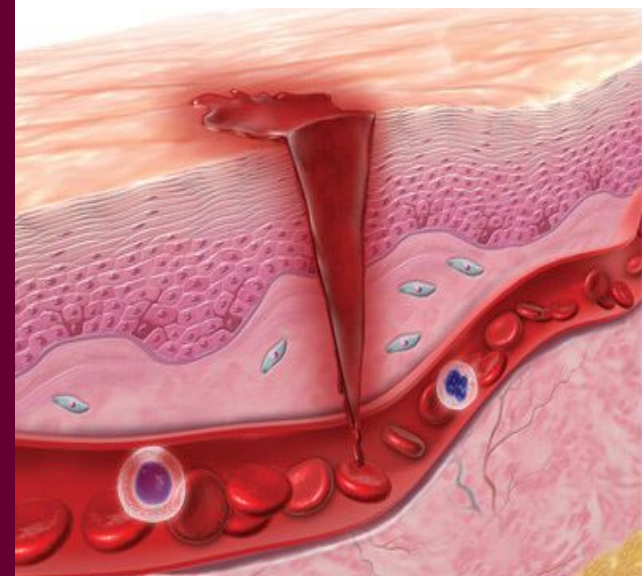
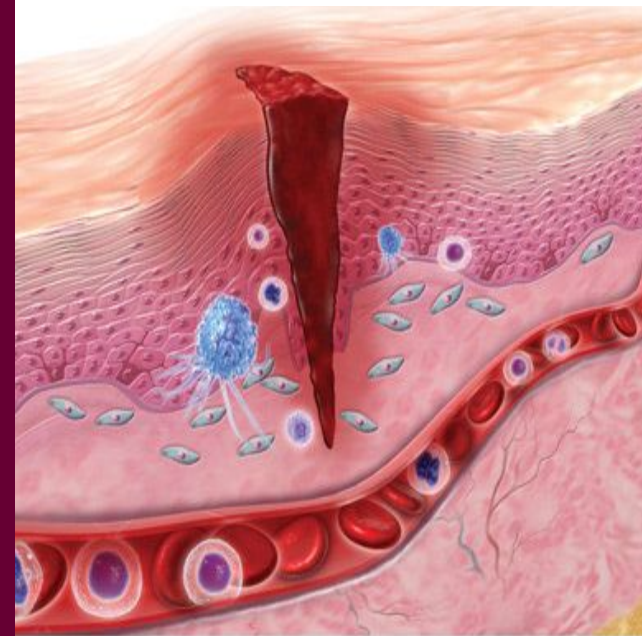
## 3-я стадия - Проллиферация

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

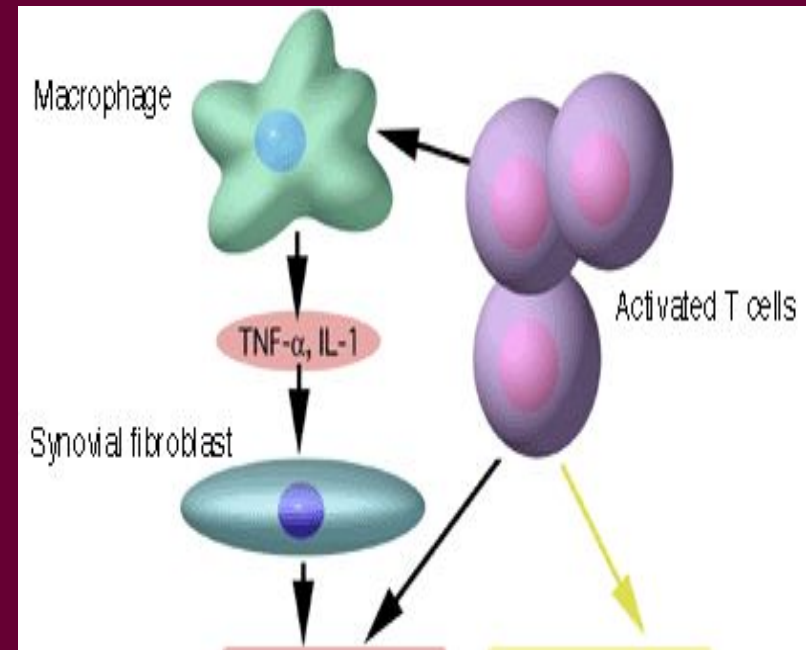
## Макрофаги, лимфоциты –

♦ 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)

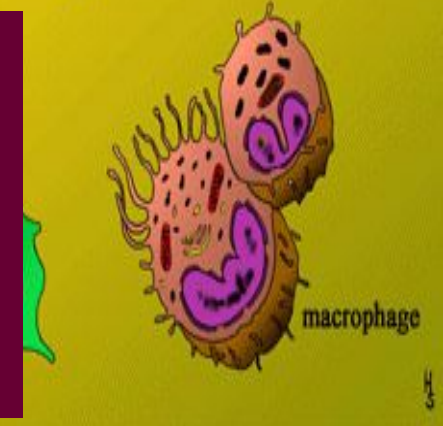
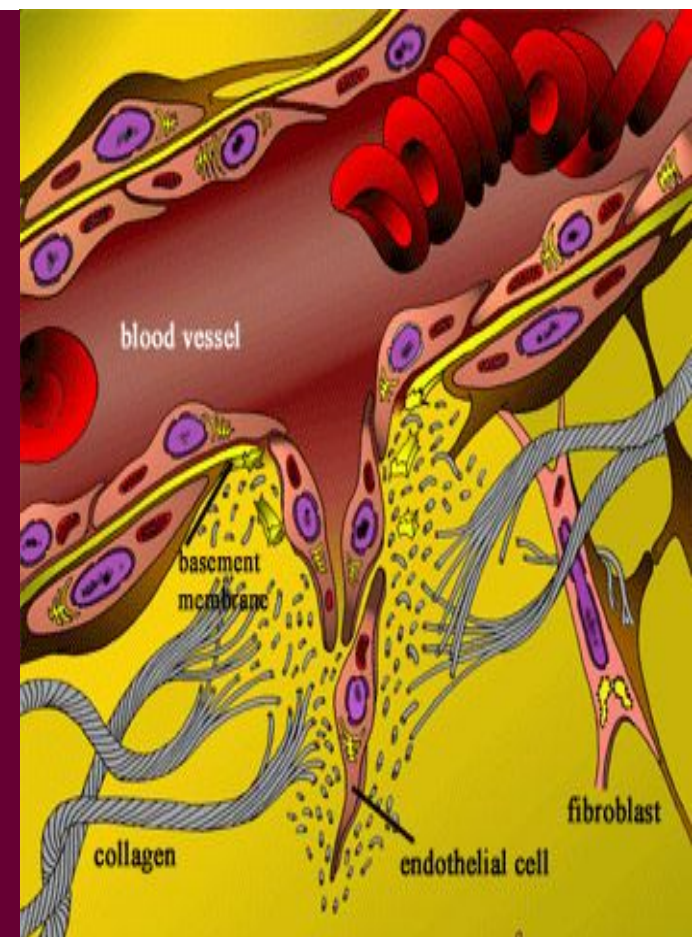
□ Факторы роста фибробластов (FGF)



Клетки эпителия,  
восстановление покровов  
синтез ФР

Клетки эндотелия  
восстановление сосудов – ангиогенез  
синтез ФР

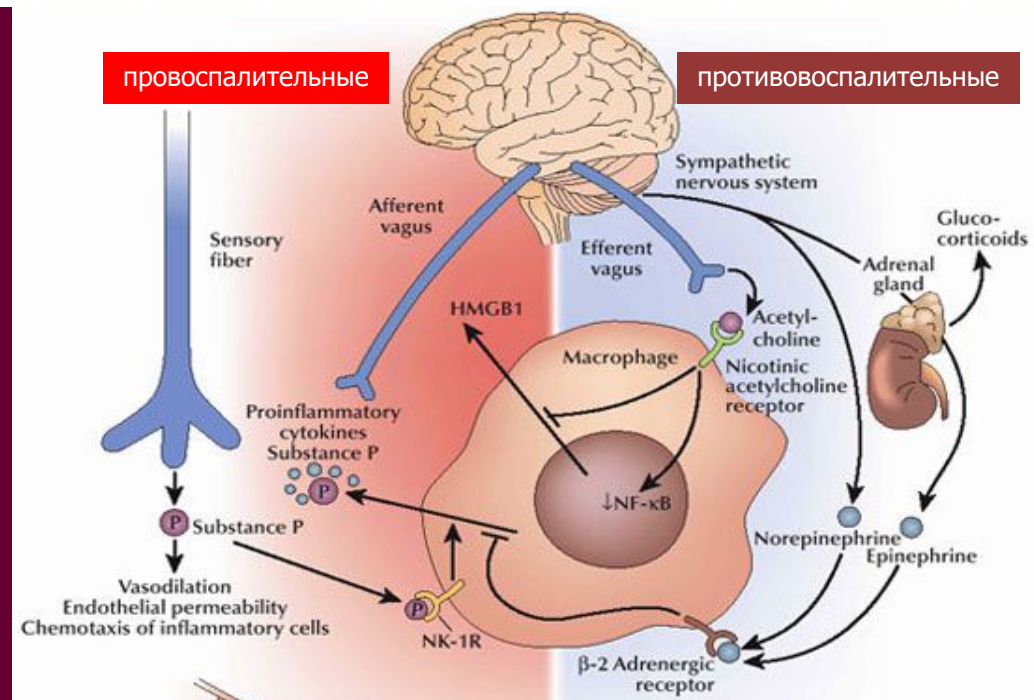
Клетки местной ткани, в которой  
разворачивается процесс воспаления  
(частичная регенерация)



# 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 (сенсibilизации) - 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

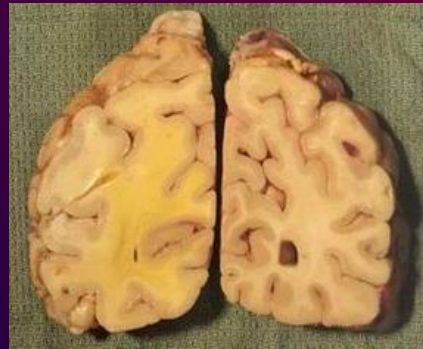
2. уничтожение  
флоггена  
и/или продуктов  
распада ткани

3. восстановление  
целостности ткани



## Отрицательные последствия (осложнения)

- **Распространение** на соседние (или отдаленные) ткани и органы



- **Сдавление** отеком

- ✓ острый респираторный дистресс-синдром ОРДС,  
✓ ДВС-синдром, полиорганная недостаточность

- **Переход в хроническую форму**

- **Прогрессирующее развитие соединительной ткани** — спаяк, рубцов, контрактур...

- **Смерть**

- **Разрывы стенок** органов, сосудов...

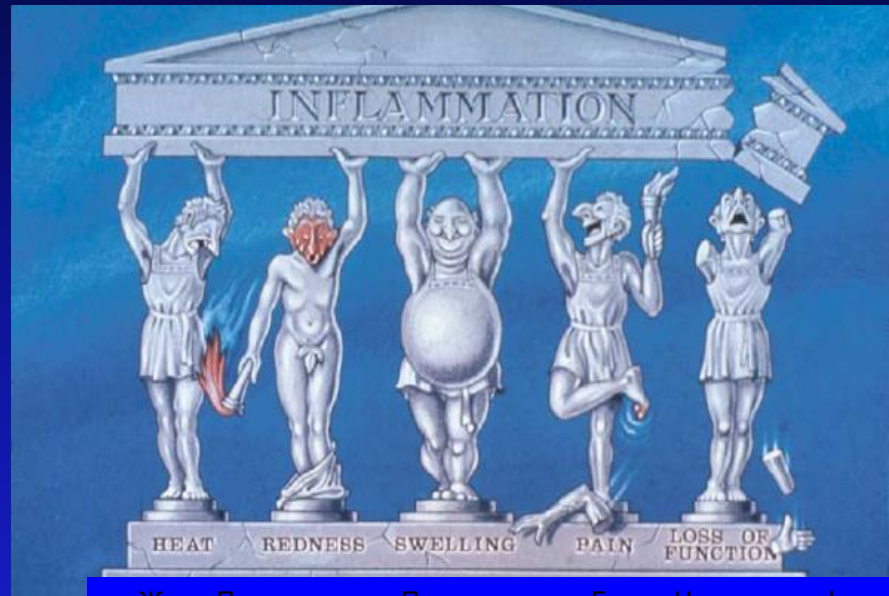
- **Генерализация**

# Местные признаки воспаления



Авл Корнелий ЦЕЛЬС:

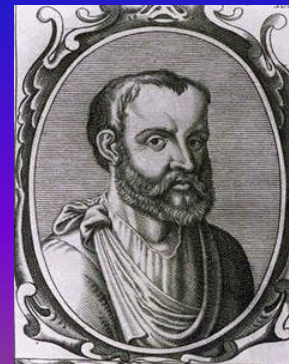
- ♦ **Rubor** (покраснение)
- ♦ **Calor** (жар)
- ♦ **Tumor** (припухлость)
- ♦ **Dolor** (боль)



Жар Покраснение Припухлость Боль Нарушение функции

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 костный мозг и печень**

Возникает системная реакция организма  
на локальное воспаление  
**(Реакция острой фазы)**

Развиваются защитно-приспособительные изменения

## **Головной мозг**

- Лихорадка (повышение  $t^{\circ}$  тела)
- Интоксикационный синдром (сонливость, слабость, потеря аппетита, боли в мышцах и суставах)
- Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы → глюкокортикостероиды



## Красный косный мозг

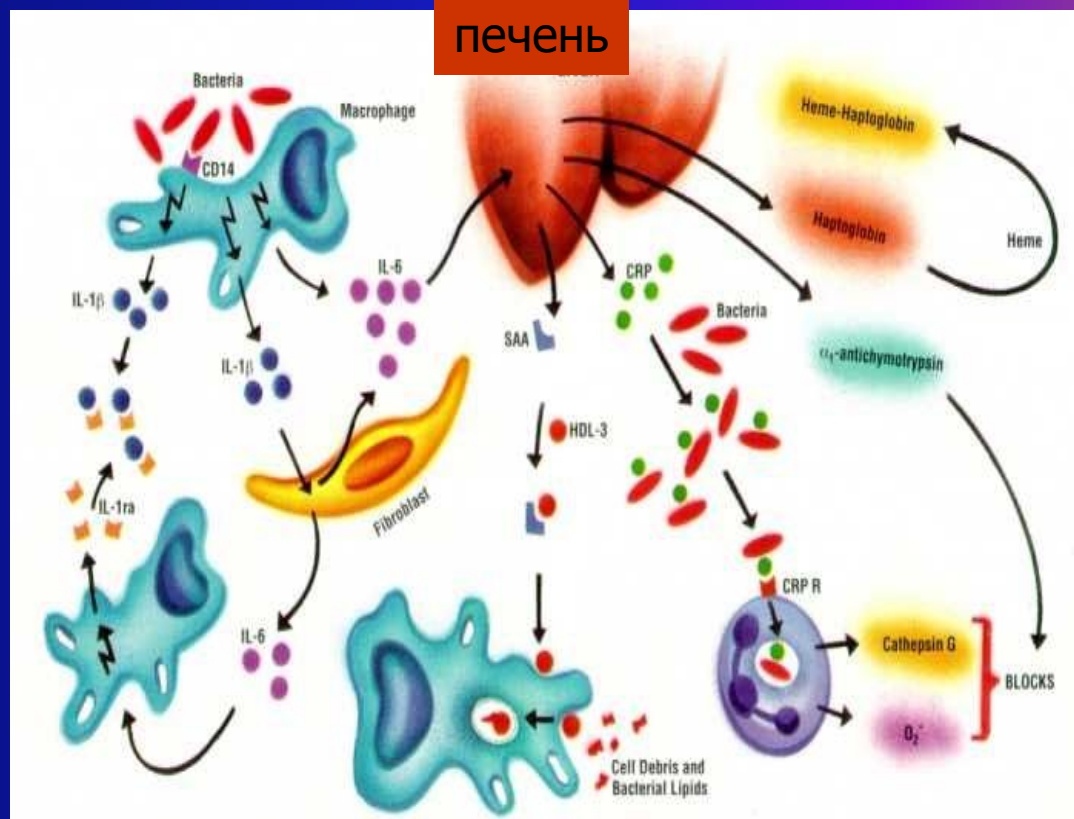
- Увеличение скорости размножения клеток-предшественников лейкоцитов и повышение кол-ва лейкоцитов в крови (Лейкоцитоз)
- нейтрофилия - бактериальные инфекции, некрозы
- эозинофилия - паразитарные инфекции, аллергия;
- лимфоцитоз – вирусные инфекции;
- моноцитоз - некоторые бактериальные и хронические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

## Печень

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

# Функциональные группы белков острой фазы (БОФ):

- Медиаторы
- Ингибиторы
- Транспортные
- Иммунорегуляторы
- Репараторы



Каждый БОФ многофункционален

# Медиаторы

- **C-реактивный белок** - стимулирует фагоцитоз (опсонин), активирует классический путь комплемента
- **Белки Комплемента** – лизис, хемотаксис, опсонизация, дегрануляция тучных клеток
- **Калликреин, кинины** – вазодилатация, 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 !!!**