

**Местные признаки воспаления:**

- краснота (*rubor*)
- припухлость (*tumor*)
- повышение температуры, или жар (*calor*)
- боль (*dolor*)
- нарушение функций (*functio laesa*)



# RUBOR

## Причины покраснения (лат. rubor):

- артериальная гиперемия.
- увеличение числа, а также расширение артериол и прекапилляров.
- возрастание количества функционирующих капилляров, заполненных артериальной кровью.
- «артериализация» венозной крови, обусловленная повышением содержания  $HbO_2$  в венозной крови.

# Механизмы артериальной гиперемии

- Нейрогенный (повышение чувствительности к ацетилхолину -> вазодилатация)
- гуморальный (образование медиаторов с сосудорасширяющим действием: кининов, ПгЕ, ПгI, аденозина, оксида азота, гистамина)
- Миопаралитический (уменьшение базального тонуса артериол)

## Причины припухлости (отек, лат. *tumor*):

- увеличение кровенаполнения ткани в результате развития артериальной и венозной гиперемии;
- увеличение лимфообразования (в связи с артериальной гиперемией);
- развитие отёка ткани;
- пролиферация в очаге воспаления (становится больше клеток).

# Механизмы отёка

- ЭКССУДАТ: жидкость, выходящая из микрососудов с большим количеством белка и форменных элементов крови. Причины: увеличение проницаемости сосудов (гидролиз базальной мембраны, сокращение актомиозина в эндотелии, разрушение цитоскелета эндотелия), ацидоз

# Механизм ацидоза

- недоокисленные соединения (молочная кислота, высшие жирные кислоты и кетоновые тела) из-за гликолиза, липолиза, протеолиза (аминокислоты), со временем – истощение буферных систем
- Ацидоз ведет к: повышению проницаемости сосудов и отеку, повышению проницаемости мембран клеток и набуханию ткани, активации ферментов лизосом, боли, изменяет чувствительность к биоактивным веществам

# DOLOR

## Причины боли (лат. *dolor*):

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

## CALOR

### **Причины повышения температуры (лат. *calor*) в зоне воспаления:**

- развитие артериальной гиперемии, сопровождающейся увеличением притока более тёплой крови;
- повышение интенсивности обмена веществ, что сочетается с увеличением высвобождения тепловой энергии;
- разобщение процессов окисления и фосфорилирования, обусловленное накоплением в очаге воспаления избытка ВЖК,  $\text{Ca}^{2+}$  и других агентов.



## ***Общие признаки воспаления***

Комплекс системных изменений, сопровождающих острое воспаление, называют ***ответом острой фазы*** или ***синдромом системного воспалительного ответа***.

Данные изменения связаны с реакциями цитокинов, продукция которых стимулируется бактериальными продуктами.

Ответ острой фазы включает следующие изменения:

- Лихорадку
- Белки острой фазы
- Лейкоцитоз
- Увеличение СОЭ
- Увеличение ЧСС, повышение АД, озноб, анорексию, сонливость.
- Септический шок

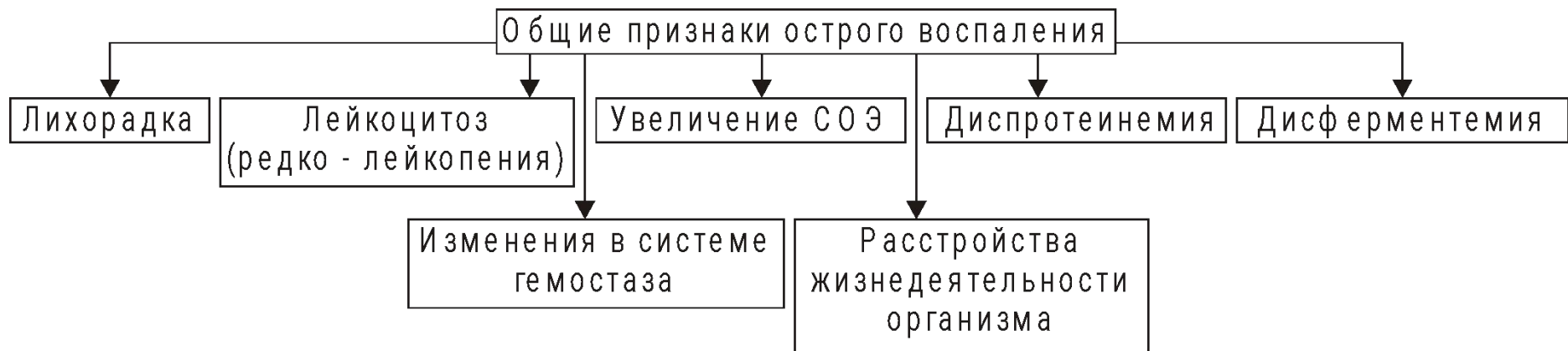
Медиаторы воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), образующиеся из лейкоцитов (нейтрофилов и макрофагов) и тучных клеток, поступают в системный кровоток -> разносятся по организму:

- В печени: стимулируют выброс белков острой фазы (БОФ): фибриноген, С-реактивный белок, альфа-1 антитрипсин, сывороточный амилоид. Эти белки усиливают агрегацию эритроцитов -> повышается СОЭ (скорость оседания эритроцитов). В норме у мужчин 2-12 мм/час, у женщин 2-15 мм/час

Медиаторы воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), разносятся по организму:

- В гипоталамус (центр терморегуляции): усиливают синтез ПгЕ<sub>2</sub>, изменяют «установочную точку» – температура повышается -> лихорадка. Поэтому ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО являются эндогенными пирогенами (т.е. веществами, повышающими темп тела)
- В красный костный мозг -> усиливают лейкопоз -> больше лейкоцитов выбрасывается из ККМ в кровь -> лейкоцитоз. В норме лейкоцитов 4-9x10 в 9 степени в 1 литре крови
- Снижают аппетит, вызывают сонливость, апатию -> астенический синдром

# Механизмы развития общих проявлений воспаления



# Механизмы лейкоцитоза

- Действие флогогенного агента, особенно если он относится к микроорганизмам.
- Продукты, образующиеся и высвобождающиеся при повреждении собственных клеток активируют синтез непосредственных стимуляторов лейкопоэза — лейкопоэтинов и/или блокируют активность ингибиторов пролиферации лейкоцитов.

# Механизмы лихорадки

- **Основная причина лихорадки —** образование избытка ИЛ1 и ИЛ6, обладающих, помимо прочего, также и пирогенным действием
- Воздействие вторичных пирогенов на преоптическую область гипоталамуса -> выброс простагландинов -> лихорадка

# Механизмы ускорения СОЭ

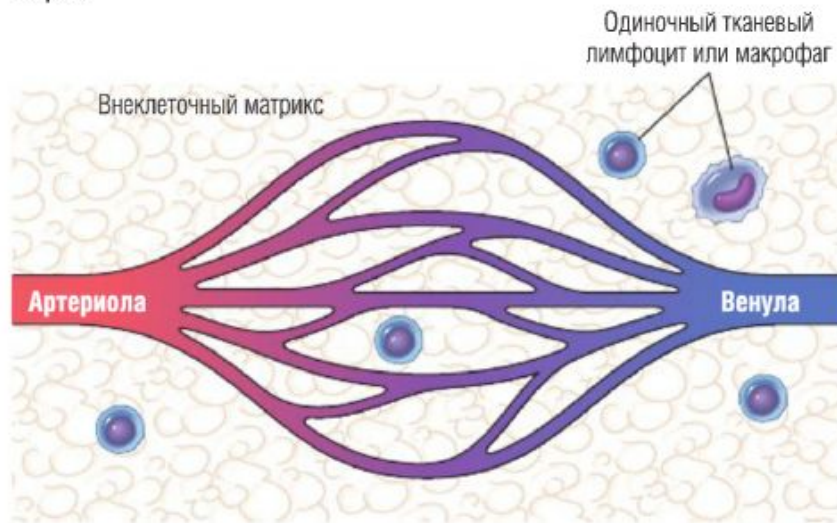
- Диспротеинемия (гипоальбуминемия, гиперглобулинемия)
- Изменение физико-химических параметров крови (развитие ацидоза, гиперкалиемии, увеличение уровня проагрегантов)
- Активация процессов адгезии, агрегации и оседания эритроцитов

## ***Стадии воспаления***

- *Повреждение ткани (**альтерация**)*
- *Сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения*
- **Экссудация**
- **Пролиферация**

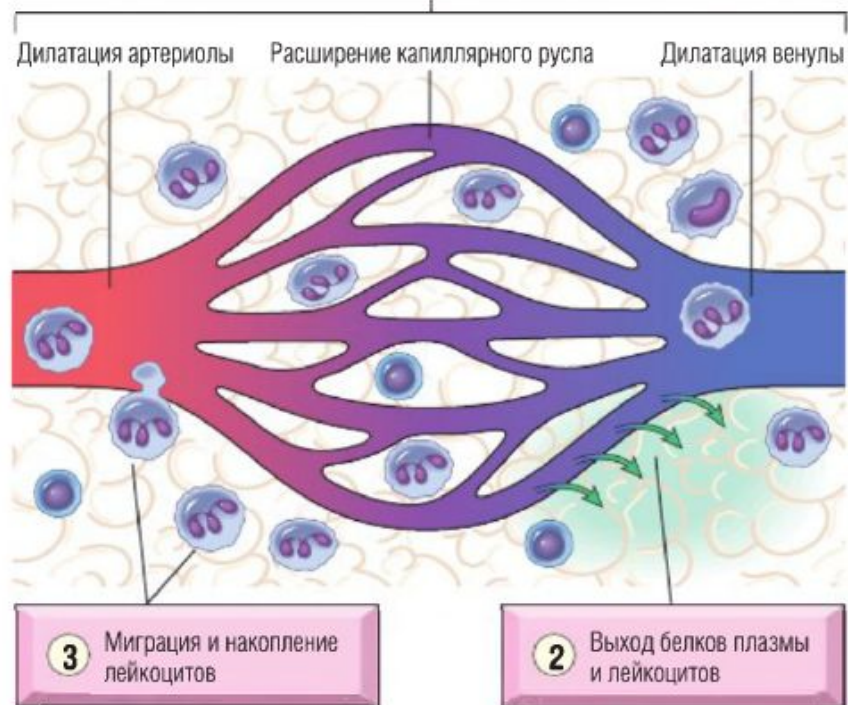


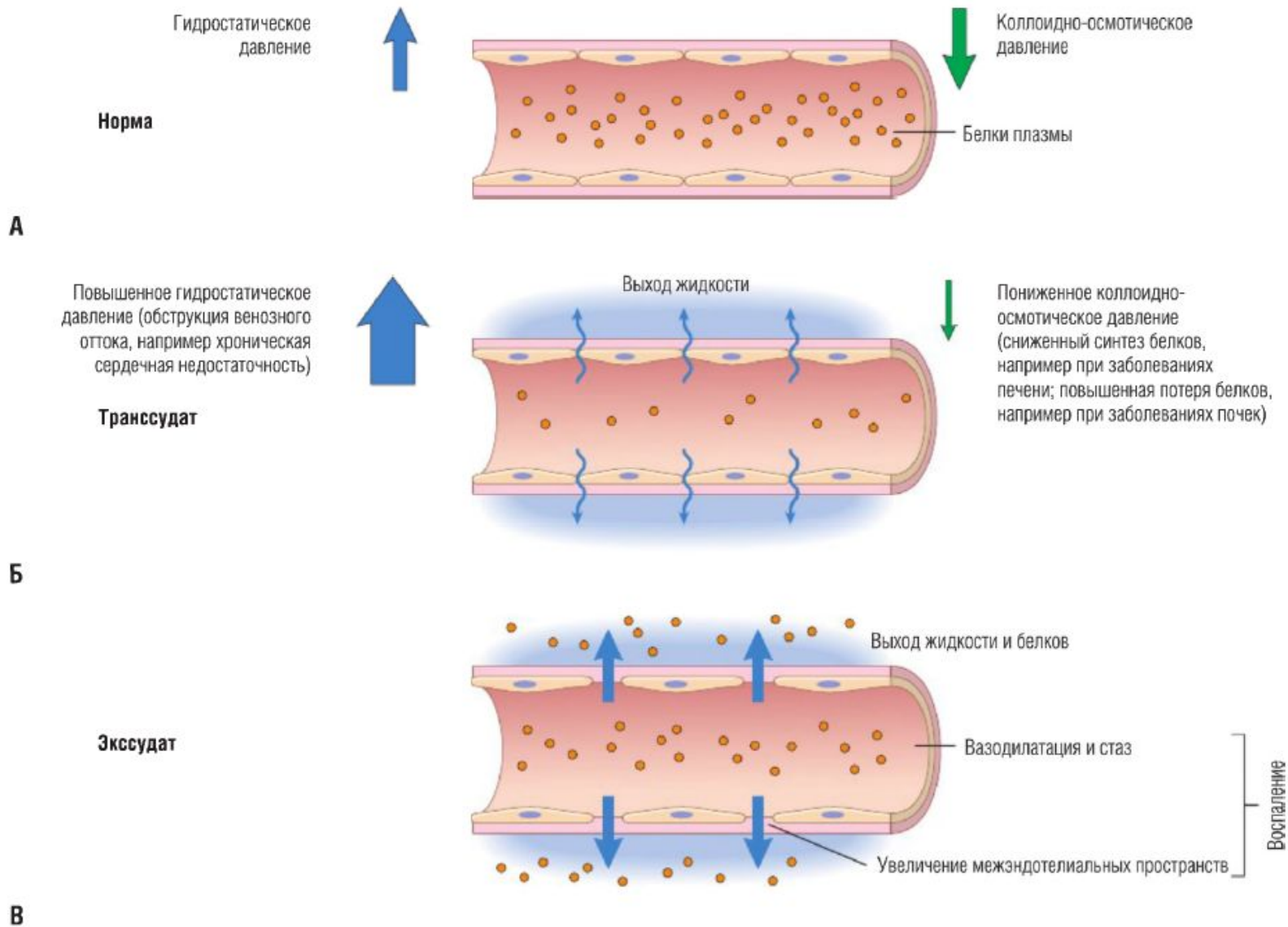
## Норма



## Воспаление

1 Дилатация сосудов и сильный приток крови

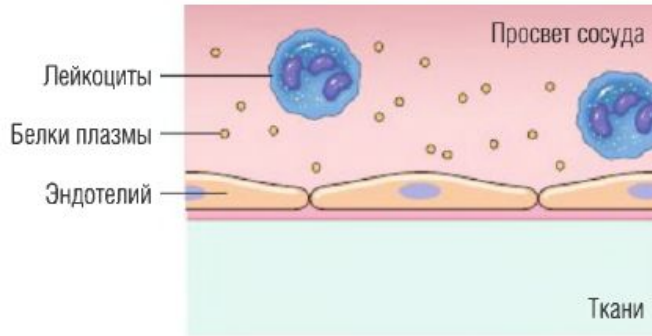




**РИС. 2.2** Формирование транссудата и экссудата. **(А)** Нормальное гидростатическое давление (голубые стрелки)  $\approx 32$  мм рт. ст. в артериальном конце капиллярного русла и 12 мм рт. ст. — в венозном конце; среднее коллоидно-осмотическое давление в тканях  $\approx 25$  мм рт. ст. (зеленые стрелки), что равно среднему давлению в капиллярах. **(Б)** Транссудат формируется при выходе жидкости за пределы сосуда из-за повышенного гидростатического давления или сниженного коллоидно-осмотического давления. **(В)** Экссудат формируется при воспалении из-за повышения сосудистой проницаемости в результате увеличения межэндотелиальных пространств.

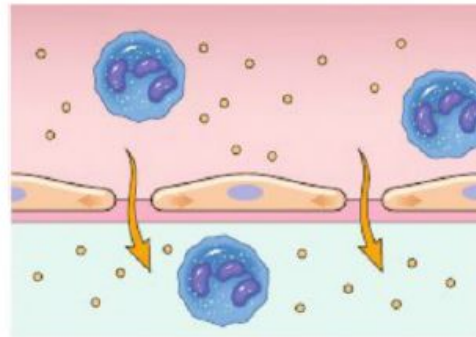
# Механизмы повышения сосудистой проницаемости

## Норма



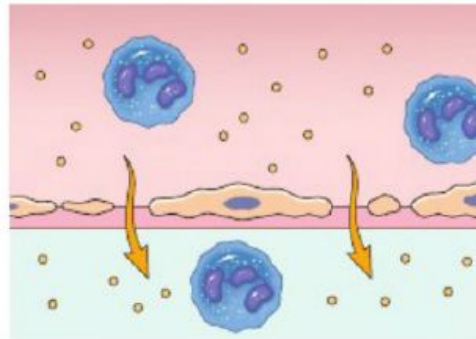
## Сокращение эндотелиальных клеток

- В основном развивается в венах
- Индуцируется гистамином, NO, другими медиаторами
- Развивается быстро, но сокращается недолго (в течение нескольких минут)



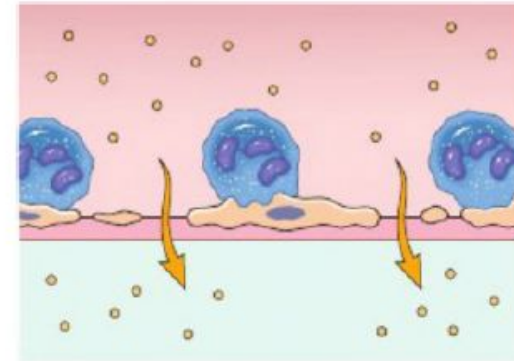
## Повреждение эндотелия

- Происходит в артериолах, капиллярах, венах
- Вызвано ожогами, некоторыми токсинами микробов
- Развивается быстро и может сокращаться длительно (в течение нескольких часов или дней)



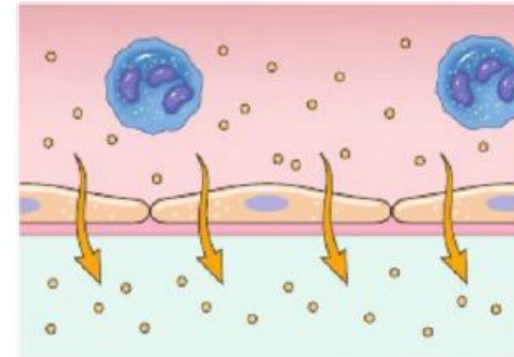
## Повреждение сосудов, опосредованное лейкоцитами

- Происходит в венах, легочных капиллярах
- Сопровождает позднюю стадию воспаления
- Сохраняется длительно (в течение нескольких часов)



## Повышенный транцитоз

- Происходит в венах
- Индуцируется VEGF

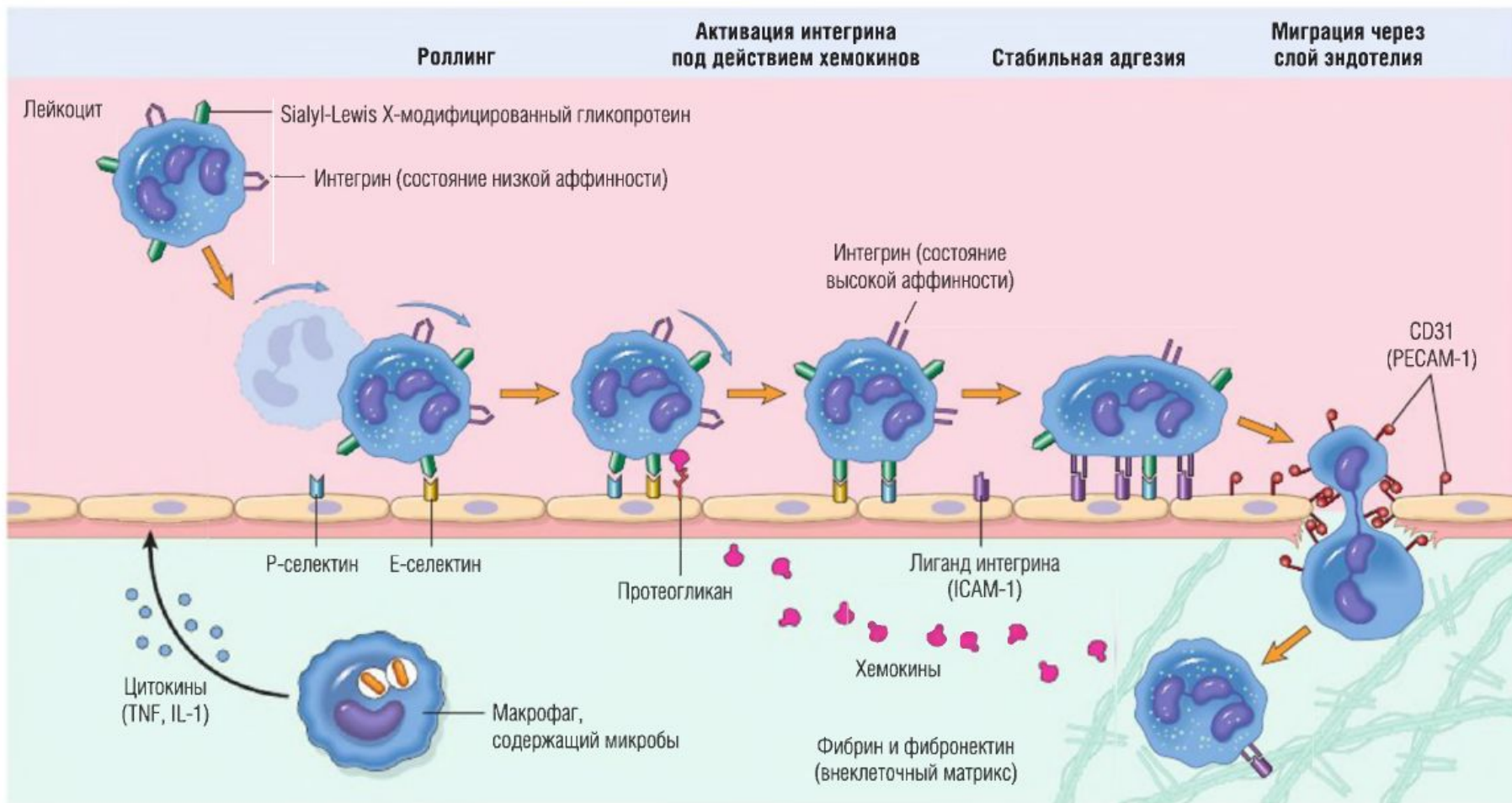


# Мобилизация лейкоцитов в очаге воспаления

Мобилизация лейкоцитов из просвета сосуда через его стенку в интерстициальную ткань (*экстравазация*) может быть разделена на несколько последовательных этапов:

- *маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда.* В норме сосудистый эндотелий в неактивном состоянии не адгезирует клетки из кровотока и не препятствует их прохождению. При воспалении лейкоциты приклеиваются к эндотелию перед выходом из просвета сосуда через стенку;
- *миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда;*
- *миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации.*





**РИС. 2.4** Многоступенчатый процесс миграции лейкоцита через стенку сосуда на примере нейтрофила. Сначала лейкоцит перекатывается по поверхности эндотелия, потом становится активированным и адгезирует к эндотелию, затем проходит сквозь него, проникает через базальную мембрану и мигрирует в участок повреждения ткани под действием хемоаттрактантов. На разных этапах этого процесса работают разные основные молекулы: селектины — при роллинге, хемокины (обычно представленные в связанном виде с протеогликанами) — при активации нейтрофилов для повышения сродства интегрин, интегрин — для стойкой адгезии, CD31 (PECAM-1) — для трансмиграции. Нейтрофилы экспрессируют низкие уровни L-селектина; они связываются с эндотелием преимущественно через Р- и Е-селектины. ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1; IL — интерлейкин; PECAM-1 — тромбоцитарная молекула адгезии эндотелиальных клеток 1; TNF — фактор некроза опухоли.

Мобилизация лейкоцитов:

**А) маргинация** лейкоцитов (за счет интерлейкинов)

**Б) роллинг** лейкоцитов (за счет селектинов на эндотелии и гликопротеинов на лейкоцитах)

**В) адгезия** лейкоцитов (за счет молекул адгезии ICAM и VCAM на эндотелии и интегринов на лейкоците)

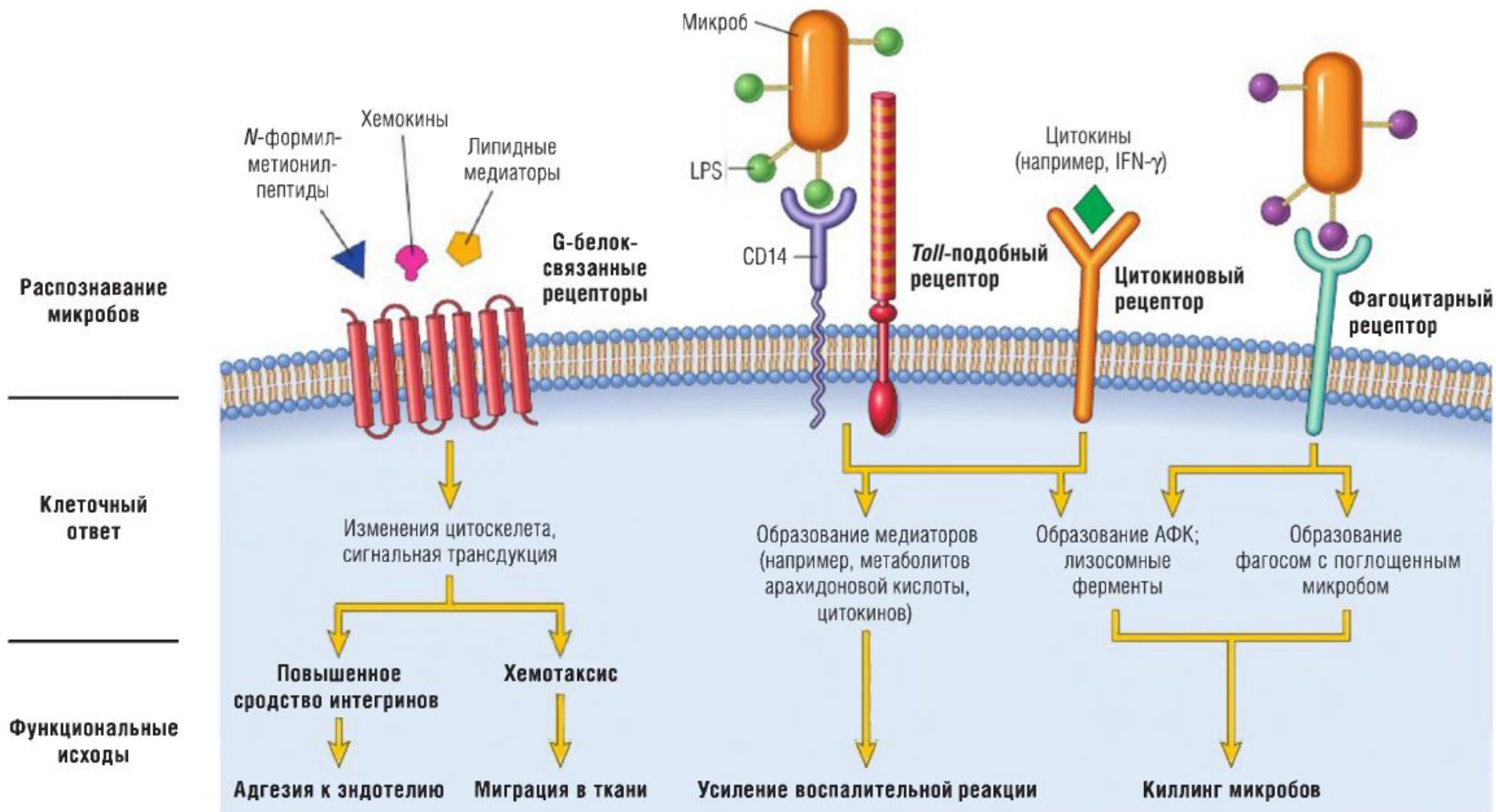
**Г) трансмиграция** лейкоцитов между эндотелиальными клетками (за счет молекул CD31) в очаг воспаления

**ТАБЛИЦА 2.1 Эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии**

<b>Эндотелиальные молекулы</b>	<b>Лейкоцитарные молекулы</b>	<b>Основная функция</b>
Р-селектин	Sialyl-Lewis X-модифицированные белки	Роллинг (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты)
Е-селектин	Sialyl-Lewis X-модифицированные белки	Роллинг и адгезия (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты)
GlyCam-1, CD34	L-селектин*	Роллинг (нейтрофилы, моноциты)
ICAM-1 (семейство Ig)	Интегрины CD11/CD18 ( $\beta_2$ ) (LFA-1, Mac-1)	Адгезия, остановка, трансмиграция (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты)
VCAM-1 (семейство Ig)	Интегрин VLA-4 ( $\beta_1$ )	Адгезия (эозинофилы, моноциты, лимфоциты)

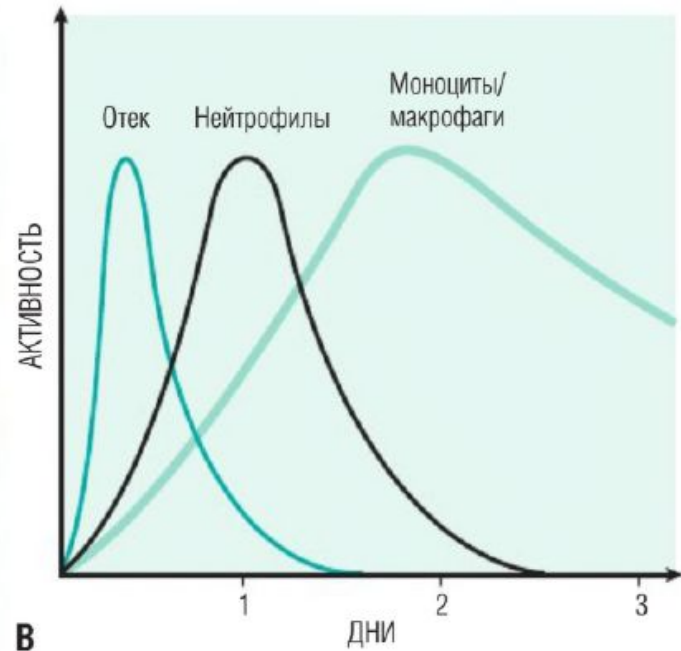
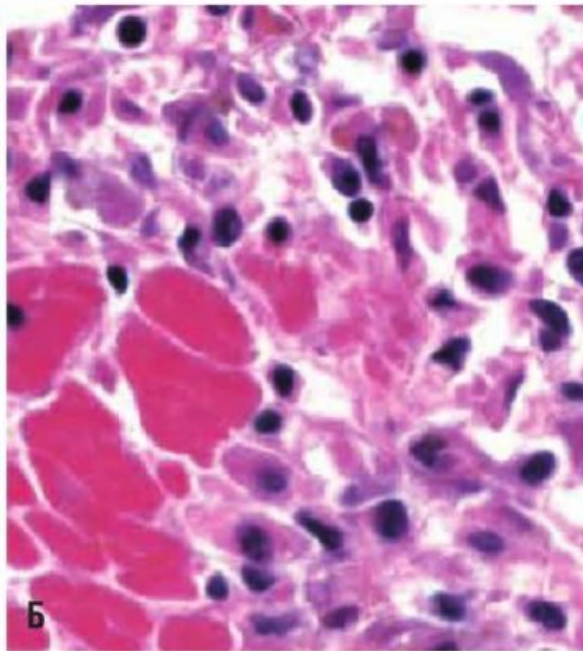
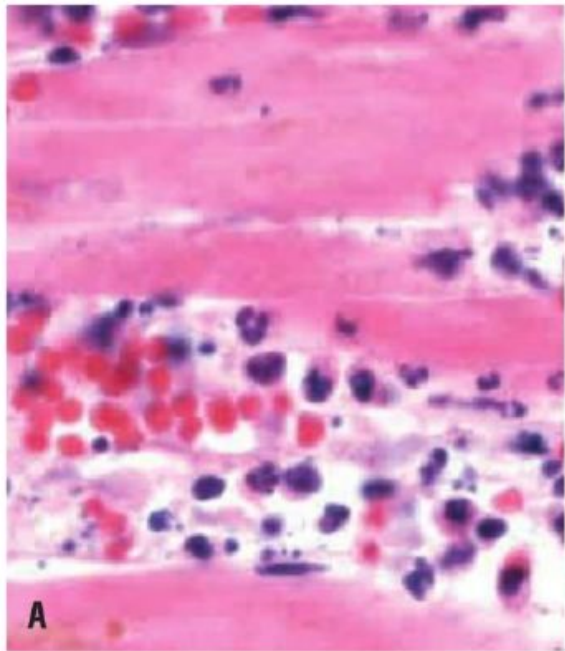
\* Нейтрофилы слабо экспрессируют L-селектин, который участвует в адгезии циркулирующих Т-лимфоцитов в венуле с высоким эндотелием лимфатических узлов и лимфоидной ткани слизистых оболочек, а затем в хоуминге лимфоцитов.

ICAM-1 — молекулы межклеточной адгезии 1; Ig — иммуноглобулин; VCAM-1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1.

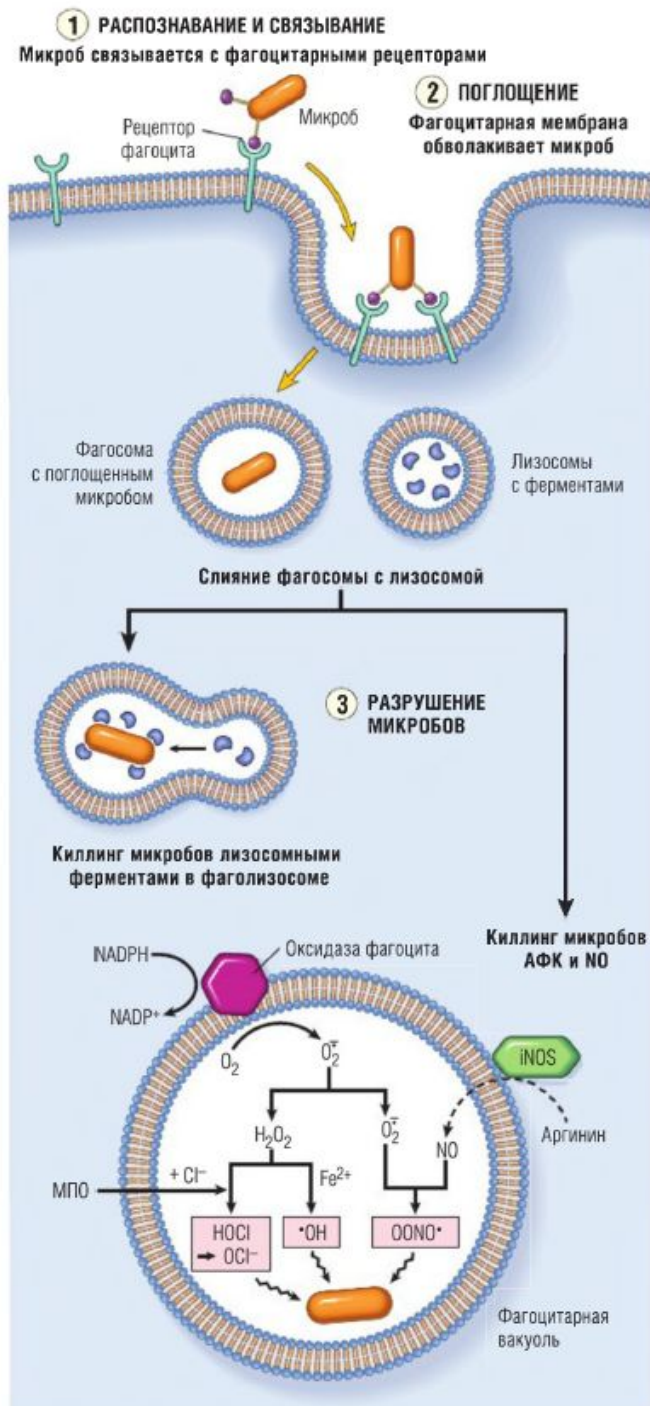


**РИС. 2.8** Рецепторы и реакции лейкоцитов. Различные рецепторы на поверхности лейкоцитов предназначены для распознавания разных агентов. Рецепторы запускают реакции, опосредованные функцией лейкоцитов. Некоторые рецепторы изображены на схеме (см. текст). IFN — интерферон; LPS — липополисахариды; АФК — активные формы кислорода.





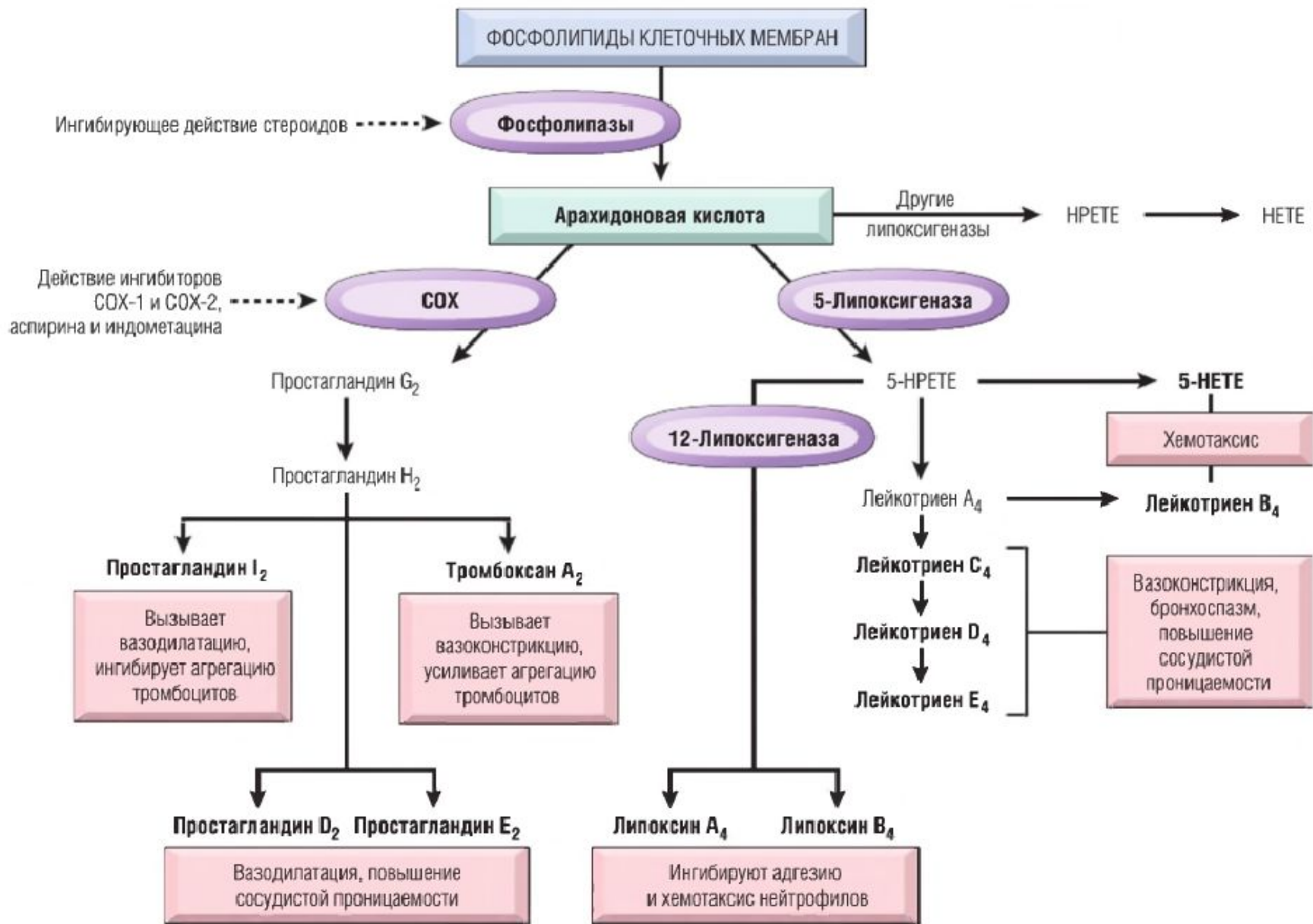
**РИС. 2.7** Лейкоцитарный инфильтрат при воспалительных реакциях. Ранняя (нейтрофильная) (А) и поздняя (мононуклеарная) (Б) фазы образования инфильтрата в зоне демаркационного воспаления при инфаркте миокарда. (В) Кинетика отека и клеточной инфильтрации.



**РИС. 2.9** Фагоцитоз и внутриклеточное разрушение микробов. Фагоцитоз частицы (например, бактерии) заключается в связывании ее с рецепторами на фагоцитарной мембране, поглощении и слиянии с лизосомами фагоцитарных вакуолей. Затем происходит разрушение поглощенных частиц внутри фаголизосомы лизосомными ферментами и активными формами кислорода (АФК) и активными формами азота. Микробицидные продукты, образованные из  $O_2^-$ , — гипохлорит ( $OCl^*$ ) и гидроксильный ион ( $\cdot OH$ ), из оксида азота ( $NO$ ) — пероксинитрит ( $OONO^*$ ). Во время фагоцитоза содержание гранул может высвобождаться во внеклеточную ткань (не показано).  $H_2O_2$  — пероксид водорода; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NADPH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат; МПО — миелопероксидаза.

# Общие свойства и принципы продукции медиаторов воспаления и их эффекты

- *медиаторы имеют клеточное или плазменно-белковое происхождение*
- *активные медиаторы продуцируются в ответ на различные стимулы*
- *один медиатор может активировать высвобождение другого*
- *медиаторы различаются по типу клеток-мишеней*
- *после активации и высвобождения из клетки большинство медиаторов имеют короткий период жизни*



1 Образование метаболитов арахидоновой кислоты и их роль при воспалении. Не показаны факторы, подавляющие образование лейкотриенов и биогенез 5-липосигеназы (например, zileuton) или блокирующие лейкотриеновые рецепторы (например, монтелукаст). COX — циклооксигеназа; HETE — гидроксизикозатетраеновая кислота; HPETE — гидроперизикозатетраеновая кислота.

**ТАБЛИЦА 2.5 Основные воспалительные  
эффекты эйкозаноидов**

<b>Эффекты</b>	<b>Эйкозаноиды</b>
Вазодилатация	Простагландины I <sub>2</sub> , E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub> , D <sub>2</sub>
Вазоконстрикция	Тромбоксан A <sub>2</sub> , лейкотриены C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>
Повышение сосудистой проницаемости	Лейкотриены C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>
Хемотаксис, адгезия лейкоцитов	Лейкотриены B <sub>4</sub> , 5-HETE

HETE — гидроксикоизотетраеновая кислота.



# Основные местные и системные эффекты фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина-1 (IL-1).



**ТАБЛИЦА 2.4 Источники и эффекты основных медиаторов воспаления**

Медиаторы	Основной источник	Эффекты
<b>Клеточного происхождения</b>		
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость, активация эндотелия
Серотонин	Тромбоциты	Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость
Простагландины	Тучные клетки, лейкоциты	Вазодилатация, боль, лихорадка
Лейкотриены	Тучные клетки, лейкоциты	Повышенная сосудистая проницаемость, хемотаксис, адгезия и активация лейкоцитов
Фактор активации тромбоцитов	Лейкоциты, тучные клетки	Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость, адгезия лейкоцитов, хемотаксис, дегрануляция, окислительный стресс
Активные формы кислорода	Лейкоциты	Киллинг микробов, повреждение ткани
Оксид азота	Эндотелий, макрофаги	Релаксация гладких мышц сосудов, киллинг микробов
Цитокины (TNF, IL-1)	Макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки	Локальная активация эндотелия (экспрессия адгезивных молекул), лихорадка/боль/анорексия/гипотензия, снижение сопротивления сосудов (шок)
Хемокины	Лейкоциты, активированные макрофаги	Хемотаксис, активация лейкоцитов
<b>Плазменно-белкового происхождения</b>		
Продукты системы комплемента (C5a, C3a, C4a)	Плазма (продуцируются в печени)	Хемотаксис и активация лейкоцитов, вазодилатация (стимуляция тучных клеток)
Кинины	Плазма (продуцируются в печени)	Повышенная сосудистая проницаемость, сокращение гладких мышц, вазодилатация, боль
Протеазы, активированные во время коагуляции	Плазма (продуцируются в печени)	Активация эндотелия, мобилизация лейкоцитов

**ТАБЛИЦА 2.6 Цитокины при воспалении\***

Цитокины	Основные источники	Основные эффекты
<b>При остром воспалении</b>		
TNF	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты	Стимуляция экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и секреции других цитокинов; системные эффекты
IL-1	Макрофаги, эндотелиальные клетки и некоторые эпителиальные клетки	Похожие на эффекты TNF, большая роль в развитии лихорадки
IL-6	Макрофаги, другие клетки	Системные эффекты (ответ острой фазы)
Хемокины	Макрофаги, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, тучные клетки, клетки других типов	Мобилизация лейкоцитов в очаги воспаления; миграция клеток в нормальные ткани
<b>При хроническом воспалении</b>		
IL-12	Дендритные клетки, макрофаги	Повышенная продукция IFN- $\gamma$
IFN- $\gamma$	Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры	Активация макрофагов (повышение способности уничтожать микробы и опухолевые клетки)
IL-17	Т-лимфоциты	Мобилизация нейтрофилов и моноцитов

\* В таблице перечислены самые важные воспалительные цитокины, другие играют меньшую роль в реакции воспаления. Существует значительное совпадение цитокинов, участвующих в остром и хроническом воспалении. В частности, все цитокины, задействованные в остром воспалении, принимают участие и в развитии хронического воспаления. IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.



***На процесс острого воспаления влияют:***

- *Природа и интенсивность повреждения*
- *Местный и тканевой ответ*
- *Реактивность организма*

## ***Исходы острого воспаления***

- *Разрешение (полное восстановление)*
- *Заживление путем замещения соединительной тканью (фиброз)*
- *Прогрессирование процесса из острого воспаления в хроническое*