


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Учебное пособие

*Для системы послевузовского и дополнительного
профессионального образования врачей*

 ВОЛГОГРАД
ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГГМУ
2011

VOX
AUDITA LATET,
LITTERA SCRIPTA
MANET

УДК 616 – 036(07)
ББК 52.5
Г93
УМО № 17-29/147
02.04.2010 г.

Рецензенты:
заслуженный работник высшей школы РФ,
зав. кафедрой патологической физиологии
ГОУ ВПО Ростовский ГМУ Росздрава,
д. м. н., проф. *В. Г. Овсянников*;
зав. кафедрой патологической физиологии
ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава им. В. И. Разумовского,
д. м. н., проф. *В. В. Моррисон*

Печатается по решению Центрального методического совета
Волгоградского государственного медицинского университета

Губанова, Е. И.
Г 93 Неспецифические механизмы развития болезней: Учебное пособие / Сост.: Е. И. Губанова, Л. Н. Рогова, Н. Ю. Дзюбенко; под ред. проф. Е. И. Губановой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – 76 с.

Учебное пособие содержит информацию о неспецифических механизмах развития болезней и включает оценку общих и местных реакций организма в ответ на повреждение.

Предназначено в качестве дополнительного источника знаний по курсу клинической патофизиологии для клинических ординаторов.

УДК 616 – 036(07)
ББК 52.5

© Волгоградский государственный
медицинский университет, 2011
© Издательство ВолгГМУ, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА	5
1.1. Стресс-реакция	5
1.2. Стресс-лимитирующие системы	10
1.3. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии	11
1.4. Особенности эмоциональных стрессоров и эмоциональной стресс-реакции	19
2. ВОСПАЛЕНИЕ	21
2.1. Признаки воспаления. Механизмы их развития	22
2.1.1. Местные признаки воспаления	22
2.1.2. Общие признаки воспаления	23
2.1.3. Гистологические признаки воспаления	24
2.2. Механизмы развития воспаления	24
2.2.1. Компоненты воспаления	29
2.2.2. Эмиграция лейкоцитов. Фагоцитоз. Механизмы киллинга бактерий	31
2.2.3. Пролиферация в очаге воспаления	35
2.2.4. Виды воспаления	36
2.2.5. Особенности патогенеза хронического воспаления	38
3. ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ	41
3.1. Лихорадка. Современные представления о температурном гомеостазе	55
3.1.1. Этиология лихорадки	59
3.1.2. Патогенез лихорадки	61
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	68
ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	73
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	74

ПРЕДИСЛОВИЕ

Неспецифические механизмы развития болезней всегда интересовали врача, поскольку знание их, во многом, определяет путь лечения больного. Еще Семен Герасимович Зыбелин в своих лекциях по общей патологии в Московском университете придавал особое значение описанию отдельных симптомов, которые свойственны многим заболеваниям, и использовал для их изучения эксперимент. Среди неспецифических механизмов развития болезней отечественные ученые пытались определить ведущее звено патогенеза, отдавая предпочтение одному из многих. Так, Леон Абгарович Орбели придавал большое значение адаптивно-трофической роли симпатической нервной системы. Иван Петрович Павлов уделял большое внимание охранительному торможению. Алексей Дмитриевич Сперанский создал учение о нейродистрофическом процессе. На протяжении XX века наиболее популярной концепцией о неспецифических механизмах развития болезней стало учение Ганса Селье о стрессе. В настоящее время продолжается поиск и уточнение общих механизмов развития болезней. Согласно современным представлениям общие и местные неспецифические признаки болезней и механизмы их развития чаще всего тесно связаны с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитием воспаления, ответом острой фазы и лихорадкой. Изложению этих вопросов посвящено настоящее учебное пособие, которое предназначено в качестве дополнительного источника информации по курсу клинической патофизиологии для клинических ординаторов.

1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА

В общем виде стресс, применительно к человеку, можно определить как состояние организма, всегда возникающее в ответ на действие любых раздражителей, угрожающих гомеостазу, и характеризующееся мобилизацией неспецифических приспособительных реакций и повышением устойчивости к действующему фактору.

В качестве стрессора, то есть агента, вызывающего стресс, могут выступать любые внешние или внутренние раздражители, обычные или не обычные по своей природе, но предъявляющие к организму повышенные требования, нарушающие постоянство внутренней среды организма.

В ответ на стресс человек и животное либо избегают действия стрессора, избавляются от него, либо, если избавление невозможно, приспособляются (то есть адаптируются) к этим новым требованиям среды. При этом **при первичном действии стрессора возникает стресс-реакция, или так называемая срочная (аварийная) адаптация**, которая весьма расточительна и несовершенна и не обеспечивает организму эффективного устойчивого приспособления.

Устойчивая «долговременная адаптация», характеризующаяся высокой резистентностью к стрессору, формируется лишь в результате повторных воздействий этого стрессора.

Стресс как биологическая категория – сложное явление, присущее всему живому – от простейших одноклеточных до *Homo sapiens*. Стресс не отделим от самого явления жизни.

На стресс организм отвечает стресс-реакцией, то есть адаптивным процессом, направленным на восстановление гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности.

1.1. Стресс-реакция

Патогенез стресса включает три стадии, последовательно переходящие друг в друга, проявление которых не зависит от природы повреждающего агента.

Первая стадия называется «**реакция тревоги**». Эта стадия начинается с момента действия стрессора и продолжается 48 часов после начала воздействия.

Первая стадия проявляется уменьшением размеров тимуса, лимфатических узлов, печени, селезенки, исчезновением жировой ткани, отечностью, снижением мышечного тонуса, образованием язв в пищеварительном тракте, уменьшением содержания липидов и хромаффинных веществ в надпочечниках. При большой силе воздействия уже эта «реакция тревоги» может закончиться гибелью организма.

Вторая стадия, или «стадия резистентности», характеризуется активизацией механизмов резистентности и возвращением функции органов практически к норме. В этот период стресса происходит перестройка эндокринной системы. Отмечается увеличение надпочечников, восстановление их липидных гранул, вакуолизация хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, появление многочисленных базофилов в гипофизе, тенденция к гиперплазии щитовидной железы, атрофии гонад.

Если повреждающее действие было не столь сильным, не столь продолжительным, то у животных возрастает резистентность как к стрессору, так и действию других повреждающих факторов (перекрестная резистентность). Но если действие повреждающего агента продолжается дольше, то после этой стадии животные теряют резистентность.

Развивается третья стадия стресса – стадия истощения. В третью стадию человек (или животное) может погибнуть.

Стресс является **неспецифическим** по своему происхождению, так как формируется при действии стрессоров разной природы: механической, физической, химической, биологической и психической.

Специфическая природа стресса проявляется специфическими симптомами, такими как реакция тимуса, надпочечников и т. д.

При действии стрессирующих факторов стресс-реакция у высших животных характеризуется комплексом поведенческих и физиологических изменений в организме. Изменения в поведении включают обострение внимания и познавательных способностей, настороженность, возбуждение, подавление пищевого и сексуального поведения, что в целом отражает «ориентировочную реакцию» и «болеую готовность».

Физиологические изменения выражаются в мобилизации функции органов и систем, ответственных за адаптацию. Запускается этот синдром нервной системой и в дальнейшем поддерживается эндокринной системой. Усиливается выработка адаптивных гормонов: глюкокортикоидов (ГК), катехоламинов, СТГ, глюкагона, пролактина. Решающая роль в развитии общего адаптационного синдрома (ОАС) принадлежит трем железам – гипоталамусу, гипофизу и надпочечникам, функция которых неизбежно усиливается при действии почти любого раздражителя. При этом высокий уровень глюкокортикоидов в крови и тканях обеспечивает высокую резистентность организма, в то время как недостаток ГК приводит или к развитию шока в раннем периоде действия стрессора, или стадии истощения на позднем этапе общего адаптационного синдрома.

Стресс через высшие регуляторные центры активизирует регуляторную стресс-систему, которая объединяет определенные отделы нервной и эндокринной систем и неспецифически активизируется в ответ на любой стрессор, а также функциональную систему, объединяющую органы и ткани, специфически ответственные за приспособление к конкретному стрессору: холоду, физической нагрузке, недостатку кислорода, то есть к гипоксии и др.

Например, при физической нагрузке функциональная система объединяет соответствующие моторные центры в головном и спинном мозге и управляемые ими скелетные мышцы, выполняющие необходимую мышечную работу. Активируются также органы дыхания и кровообращения, обеспечивающие увеличенный приток кислорода и питательных веществ к работающим мышцам и центрам управления.

При этом стресс-система обеспечивает более полную мобилизацию и потенцирует работу функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к физической нагрузке, и координирует адаптационные процессы.

Таким образом, стресс-система – сложный регуляторный комплекс, который помогает координировать гомеостаз в обычных условиях и играет ключевую роль в активации и координации всех изменений в организме, составляющих адаптивную реакцию на стресс. Общепринято, что эта система состоит из центрального звена и двух

периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена со всем организмом.

Центральное звено находится в головном мозге: в **гипоталамусе и других отделах ствола мозга**. Гипоталамус ответственен за нервную регуляцию эндокринных функций, он получает информацию о появлении стрессора и «запускает» работу стресс-системы. **Центральное звено стресс-системы объединяет три основных группы нейронов: 1) нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ-нейроны)**, которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), то есть гормон, стимулирующий секрецию адренкортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе (центральной эндокринной железе) и тем самым активирующий гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, или ось; **2) нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (АВ-нейроны), вырабатывающие гормон аргинин-вазопрессин (АВ); КРГ-нейроны в ядрах медуллы; 3) группы нейронов (НА-нейроны), синтезирующих катехоламины, главным образом норадреналин (НА), в стволе мозга, в гипоталамусе и других отделах;** ключевую роль играет центр НА-нейронов – синее пятно.

Периферические ветви стресс-системы представлены двумя основными отделами: **1) гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью**, которая активируется КРГ и конечным продуктом которой являются гормоны-глюкокортикоиды, выделяющиеся из коры надпочечников под влиянием АКТГ; **2) симпатико-адреналовой системой**, в которую входит симпатическая нервная система, иннервирующая все органы и ткани, и мозговой слой надпочечников; конечным продуктом этой системы являются катехоламины – норадреналин и адреналин. При стрессе может активироваться и парасимпатическая нервная система. Эффект этого влияния может реализовываться путем влияния блуждающего нерва на поджелудочную железу.

Существенно, что **гормоны и медиаторы, продуцируемые нейронами центрального звена стресс-системы, определяют весь комплекс процессов, реализующихся при стресс-реакции**. В качестве примера можно привести КРГ, который не только активирует продукцию АКТГ в гипофизе, но и играет ключевую роль в реализации поведенческих и гормональных реакций на эмоциональные

стрессы, участвует в изменении функций висцеральных органов и иммунной системы при стрессе.

Вазопрессин также выполняет многогранные функции. Наряду с КРГ этот гормон является стимулятором секреции АКТГ, повышает активность симпатической системы, что усиливает ее действие при стрессе, и на центральном уровне участвует в реализации «защитного» агрессивного поведения и подавлении иммунных реакций организма при стрессе.

Основные звенья стресс-системы тесно взаимодействуют с тремя другими отделами центральной нервной системы (ЦНС): мезокортикальной и мезолимбической дофаминовыми системами. Эти отделы имеют особое значение при эмоциональном стрессе и связанных с ним патологических состояниях, так как они вовлечены в феномены «оборонительной реакции», страха, в изменение болевой чувствительности и влияют на эмоциональный тонус.

Сигналы о внешних стрессорах поступают в стресс-систему от коры мозга через ассоциативную кору, амигдалу, гиппокамп, а также от мезокортико-лимбической системы. Сигналы о стрессорах от органов чувств, кровеносных сосудов, мышц, внутренних органов поступают в стресс-систему через краниальные и периферические нервы, чувствительные афферентные волокна и кровь. Выход сигналов из центрального звена стресс-системы осуществляется не только к органам через периферические ветви системы, но также к другим отделам ЦНС: к коре головного мозга, аркуатному ядру гипоталамуса, спинному мозгу и т. д.

Основным результатом активации стресс-системы является увеличенный выброс глюкокортикоидов и катехоламинов – главных стресс-гормонов, которые способствуют мобилизации функции органов и тканей, ответственных за адаптацию, и обеспечивают увеличение их энергообразования.

Помимо прямых продуктов стресс-системы в стресс-реакцию вовлечены также вещества, потенцирующие или опосредующие эффект стресс-системы, таких как ангиотензин II, цитокины, например интерлейкины, а также – нейропептид Y, субстанция P и др. В частности, **цитокины** опосредуют воздействие стресс-системы на иммунную систему. **Нейропептид Y**, синтезирующийся в аркуатном

ядре и выделяющийся из терминалей аксонов в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, усиливает сосудосуживающее действие катехоламинов. Вместе с тем нейропептид Y, выделяющийся из аксонов НА-нейронов в гипоталамусе, оказывает угнетающее действие на НА-нейроны, но потенцирующее – на КРГ-нейроны.

1.2. Стресс-лимитирующие системы

Активность и реактивность стресс-системы регулируются двумя основными механизмами: механизмом саморегуляции и механизмом внешней регуляции.

Механизм саморегуляции реализуется за счет влияния друг на друга компонентов самой системы. Так между КРГ- и НА-нейронами в центральном звене стресс-системы существуют нервные связи, приводящие к **взаимоактивации** этих нейронов: КРГ, выделяемый КРГ-нейронами, активизирует НА-нейроны синего пятна и другие и НА-нейроны и соответственно секрецию ими НА, и наоборот, НА-нейроны активизируют КРГ-нейроны. По принципу отрицательной обратной связи гормоны, вырабатываемые в системе, ограничивают свою собственную продукцию. Кроме того, глюкокортикоиды ограничивают активность норадреналинового звена стресс-системы, угнетая синтез, высвобождение и обратный захват НА в симпатических нейронах.

Механизм внешней регуляции осуществляется стресс-лимитирующими системами. Стресс-лимитирующие системы способны ограничивать активность стресс-системы и чрезмерную стресс-реакцию на центральном и периферическом уровнях регуляции.

К **основным центральным стресс-лимитирующим системам относятся ГАМК-ергическая система:** система нейронов, продуцирующих γ -аминомасляную кислоту, оказывающую тормозное действие на нейроны головного и спинного мозга; **опиоидергическая система,** объединяющая нейроны в гипоталамусе и секреторные клетки в гипофизе, продуцирующие опиоидные пептиды (ОП), также оказывающие тормозное действие.

КРГ-, АВ- и НА-нейроны стресс-системы взаимосвязаны с ГАМК- и ОП-нейронами. Выделяющиеся при активации стресс-

системы НА, КРГ и АВ стимулируют ГАМК- и ОП-нейроны, они секретируют ГАМК и ОП, которые, в свою очередь, ограничивают активность стресс-системы в целом.

Тормозное действие ГАМК и ОП на катехоламиновое звено стресс-системы осуществляется не только в ЦНС, но и на периферии: рецепторы для ГАМК и ОП локализованы на аксонах симпатических нейронов, иннервирующих органы и ткани, и в самих органах, что обеспечивает ограничение высвобождения катехоламинов и их влияния.

В регуляции стресс-системы участвуют также другие нейропептиды. Важная роль отводится субстанции P, которая образуется в гипоталамусе и амигдале и оказывает тормозное действие на КРГ-нейроны и секрецию КРГ. Продуцируемая в надпочечниках субстанция P модулирует высвобождение из них катехоламинов, уменьшая выброс этих гормонов при стрессе. Доказано также, что субстанция P на центральном уровне угнетает стрессорную реакцию и повышает устойчивость к эмоциональному стрессу.

1.3. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии

Повреждающие эффекты стресс-реакции возникают как «издержки» активации стресс-системы в ответ на сильное стрессорное воздействие и связаны с избыточным «выбросом» стресс-гормонов.

Для понимания роли стресс-реакции для адаптации к действию стрессоров и возникновении стрессорных повреждений рассмотрим 5 основных, во многом сопряженных друг с другом, эффектов стресс-реакции, за счет которых формируется «срочная» адаптация к факторам среды на уровне систем, органов, клеток и которые могут превращаться в повреждающие эффекты стресс-реакции.

Первый адаптивный эффект стресс-реакции состоит в мобилизации функции органов и тканей путем увеличения концентрации в цитоплазме универсального мобилизатора функции – кальция, а также путем активации ключевых регуляторных ферментов – протеинкиназ.

При стресс-реакции увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке и активация внутриклеточных процессов осуществляется благодаря

стрессорному повышению в крови уровня паратгормона паращитовидных желез. Под влиянием паратгормона происходит выход Ca^{2+} из костей и повышение его содержания в крови, что способствует увеличению вхождения этого катиона в клетки органов, ответственных за адаптацию. Возросший «выброс» катехоламинов и других гормонов обеспечивает их увеличенное взаимодействие с соответствующими рецепторами клеток, в результате происходит активация механизма вхождения Ca^{2+} в клетку, повышение его внутриклеточной концентрации, усиление активации протеинкиназ и, как следствие, активация внутриклеточных процессов. Ca^{2+} активирует кальмодулин(КМ)-зависимую протеинкиназу, которая «запускает» внутриклеточные процессы, приводящие к мобилизации функции клетки. Одновременно Ca^{2+} участвует в активации генетического аппарата клетки.

Гормоны и медиаторы, воздействуя на соответствующие рецепторы в мембране, потенцируют активацию этих процессов через посредство вторичных мессенджеров: диацилглицерола (ДАГ) и инозитолтрифосфата (ИФ₃). ДАГ активирует протеинкиназу С (ПК-С), ИФ₃ стимулирует высвобождение Ca^{2+} из СПР, что потенцирует вызываемые кальцием процессы. Глюкокортикоиды, проникая в клетку, взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами стероидных гормонов и активируют генетический аппарат.

Протеинкиназы играют двоякую роль. Во-первых, они активируют процессы, ответственные за функцию клетки: в секреторных клетках стимулируется выход соответствующего «секрета», в мышечных клетках усиливается сокращение и т. п. Одновременно они активируют процессы образования энергии в митохондриях.

Во-вторых, протеинкиназы участвуют в активации генетического аппарата клетки, то есть процессов, протекающих в ядре, вызывая экспрессию генов регуляторных и структурных белков, что приводит к образованию соответствующих мРНК, синтезу указанных белков и обновлению и росту клеточных структур, ответственных за адаптацию. При повторных действиях стрессора это обеспечивает формирование структурной основы устойчивой адаптации к данному стрессору.

На фоне действия чрезмерно сильных раздражителей возможна трансформация реакции адаптации в реакцию дезадаптации, повреж-

дения, в дистресс. Почему же стресс-синдром, защитная по своей сути реакция, при определенных обстоятельствах способна приводить к истощению адаптационного потенциала организма? Каковы неблагоприятные факторы чрезмерного стресса?

При чрезмерно сильной и/или затянувшейся стресс-реакции, когда содержание Ca^{2+} и Na^{+} в клетке чрезмерно увеличивается, возражающий избыток Ca^{2+} может приводить к повреждению клетки. Это может усугубляться при врожденной неполноценности ферментов и/или других субъединиц катионных насосов, которые должны обеспечивать своевременное удаление кальция из цитоплазмы в депо и внеклеточную среду.

Применительно к сердцу реализуется так называемая «**кальциевая триада**» повреждения клеточных структур избытком кальция, которая складывается из необратимых контрактурных повреждений миофибрилл, нарушения функции перегруженных кальцием митохондрий и активации миофибриллярных протеаз и митохондриальных фосфолипаз. Все это может приводить к нарушению функции кардиомиоцитов и даже к их гибели и развитию очаговых некрозов миокарда.

Второй адаптивный эффект стресс-реакции состоит и том, что «стрессорные» гормоны – катехоламины, вазопрессин и др. – прямо или опосредованно через соответствующие рецепторы активируют липазы, фосфолипазы и увеличивают интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) липидов. Это реализуется путем повышения содержания в клетке кальция и активации зависимых от него кальмодулин-протеинкиназ, а также за счет повышения активности зависимых от ДАГ и цАМФ протеинкиназ ПК-С и цАМФ-ПК.

В результате в клетке повышается содержание свободных жирных кислот, продуктов СРО, фосфолипидов. Этот липотропный эффект стресс-реакции меняет структурную организацию, фосфолипидный и жирнокислотный состав липидного бислоя мембран и тем самым меняет липидное окружение мембраносвязанных функциональных белков, то есть ферментов, рецепторов, каналов ионного транспорта, ионных насосов, локализованных в мембране. В результате миграции фосфолипидов и образования лизофосфолипидов, обладающих детергентными свойствами, снижается вязкость и повышается

«текучесть» мембраны. Такие изменения умеренной степени увеличивают «подвижность» полипептидных цепей функциональных мембраносвязанных белков и повышают их активность.

Показано в опытах *in vitro*, что при умеренной активации СРО, когда в процесс вовлечено не более 2–5 % фосфолипидов мембраны, происходит увеличение подвижности полипептидных цепей мембраносвязанных белков и соответственно повышение их активности и функциональной активности.

Адаптивное значение липотропного эффекта стресс-реакции велико, так как этот эффект может быстро оптимизировать активность всех мембраносвязанных белков, а следовательно, функцию клеток и органа в целом и таким образом способствовать срочной адаптации организма к действию факторов среды. Однако при чрезмерно длительной и интенсивной стресс-реакции, избыточная активация фосфолипаз, липаз и СРО может привести к повреждению мембран, поэтому она приобретает ключевую роль в превращении адаптивного эффекта стресс-реакции в повреждающий.

Повреждающими факторами становятся при этом свободные жирные кислоты, накапливающиеся в результате избыточного гидролиза триглицеридов липазами и при гидролизе фосфолипазами, а также лизофосфолипиды, образующиеся в результате гидролиза фосфолипидов. Высокий уровень жирных кислот, их производных, лизофосфолипидов позволяет им взаимодействовать с фосфолипидами бислоя и внедряться в их молекулы. В результате **меняется структура бислоя мембран**. При высоких концентрациях такие соединения образуют мицеллы, которые «разбивают» мембрану и нарушают ее целостность. **В итоге повышается проницаемость клеточных мембран для ионов и особенно для Ca^{2+} .**

При прогрессировании СРО растет доля ненасыщенных фосфолипидов в микроокружении функциональных белков. Это приводит к уменьшению жидкости мембраны и подвижности пептидных цепей указанных белков. Возникает явление «вмораживания» этих белков в более «жесткую» липидную матрицу, и, как следствие, активность белков снижается или полностью блокируется. Дальнейшее накопление окисленных ненасыщенных фосфолипидов приводит к образованию так называемых «перекисных кластеров». Повреж-

дающим мембраны фактором также становится избыток NO, оказывающий токсическое действие.

Таким образом, чрезмерное усиление липотропного эффекта стресс-реакции, то есть ее «липидной триады» (активации липаз и фосфолипаз, активации СРО и увеличения количества свободных жирных кислот), может приводить к повреждению биомембран, что играет ключевую роль в инактивации ионных каналов, рецепторов и ионных насосов. В результате адаптивный липотропный эффект стресс-реакции может превратиться в повреждающий эффект, липидная триада адаптивного эффекта – в липидную триаду повреждения клеток.

Третий адаптивный эффект стресс-реакции состоит в мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма, которая выражается в увеличении в крови концентрации глюкозы, жирных кислот, нуклеидов, аминокислот, а также в мобилизации функции кровообращения и дыхания. Этот эффект приводит к увеличению доступности субстратов окисления, исходных продуктов биосинтеза и кислорода для органов, работа которых увеличена. Оценивая этот адаптивный эффект стресс-реакции, следует иметь в виду, что главную роль в мобилизации резерва углеводов и увеличения поступления в кровь глюкозы играют **катехоламины и глюкагон за счет прямой активации гликогенолиза и гликолиза.**

При этом глюкагон выделяется при стрессе несколько позже катехоламинов и как бы дублирует и подкрепляет эффект катехоламинов. Особую значимость это приобретает в условиях, когда действие катехоламинов реализуется не полностью из-за **десенситизации β -адренорецепторов, вызванной избытком катехоламинов.** В этом случае активация аденилатциклазы осуществляется через глюкагоновые рецепторы.

Другим источником глюкозы, возникающим под влиянием глюкортикоидов и в известной степени паратгормона, является активация гидролиза белков, а также активация глюконеогенеза в печени и скелетных мышцах.

Важно, что оба гормональных механизма мобилизации глюкозы при стресс-реакции обеспечивают своевременное поступление глюкозы к таким жизненно важным органам, как мозг и сердце. П

стресс-реакции, связанной с острой физической нагрузкой, особое значение приобретает возникающая под влиянием глюкокортикоидов в скелетных мышцах активация глюкозо-аденинового цикла, который обеспечивает образование глюкозы из аминокислот непосредственно в мышечной ткани.

В мобилизации жировых депо при стрессе главную роль играют катехоламины и глюкагон, которые активируют липазы и липопролеинлипазы в жировой ткани, скелетных мышцах, сердце. В гидролизе триглицеридов крови, по-видимому, играют роль паратгормон и вазопрессин.

В целом мобилизация энергетических и структурных ресурсов выражена при стресс-реакции достаточно сильно и обеспечивает «срочную» адаптацию организма к стрессорной ситуации, то есть является адаптивным фактором. Однако в условиях затянувшейся интенсивной стресс-реакции, когда не происходит формирования «структурных следов адаптации», интенсивная мобилизация ресурсов перестает быть адаптивным фактором и приводит к прогрессирующему истощению организма.

Четвертый адаптивный эффект стресс-реакции может быть обозначен как «направленная передача энергетических и структурных ресурсов в функциональную систему, осуществляющую данную адаптационную реакцию. Одним из важных факторов этого избирательного перераспределения ресурсов является локальная «рабочая гиперемия» в органах системы, ответственной за адаптацию, которая одновременно сопровождается сужением сосудов «неактивных» органов. Действительно при стресс-реакции, вызванной острой физической нагрузкой, доля минутного объема крови, протекающей через скелетные мышцы, возрастает в 4–5 раз, а в органах пищеварения и почках этот показатель, напротив, уменьшается в 5–7 раз по сравнению с состоянием покоя.

Главная роль в реализации этого эффекта стресс-реакции принадлежит катехоламинам, вазопрессину и ангиотензину II, а также субстанции P, секреция которых, как известно, увеличена при стресс-реакции. Эти гормоны вызывают сужение сосудов в тех органах и тканях, где этому не препятствует «рабочая гиперемия». Так,

при стрессорных поведенческих реакциях, когда активированы локомотории, выделяющаяся в центральном звене стресс-системы субстанция P способствует снижению кровотока в почках, но увеличивает его в скелетных мышцах.

Ключевым локальным фактором «рабочей гиперемии» является продуцируемый эндотелием сосудов оксид азота (NO), главный вазодилататор, продукция которого возрастает параллельно росту потребления кислорода. «Рабочая гиперемия» обеспечивает увеличенный приток кислорода и субстратов к работающему органу путем вазодилатации в этом органе. При стрессе увеличенная продукция NO в органах с повышенной функцией, по-видимому, противостоит констрикторному действию гормонов, обеспечивая в них рабочую гиперемию и тем самым участвуя в реализации рассматриваемого адаптивного эффекта стресс-реакции.

Очевидно, что перераспределение ресурсов организма при стрессе, направленное на преимущественное обеспечение органов и тканей, ответственных за адаптацию, независимо от своего механизма представляет собой важный адаптивный феномен. Вместе с тем при чрезмерно выраженной стресс-реакции он может сопровождаться ишемическими нарушениями функции и даже повреждениями других органов, не участвующих непосредственно в данной адаптивной реакции. Например, ишемические язвы желудочно-кишечного тракта, возникающие у спортсменов при тяжелых длительных эмоционально-физических нагрузках.

Превращение адаптивного эффекта увеличения коронарного кровотока в повреждающий. В норме в сердце преобладает β -адренергический эффект катехоламинов, и он может стимулировать коронародилатацию и «рабочую гиперемию» миокарда. Однако при большой длительности стресса, особенно при эмоциональном стрессе, высокие концентрации в крови вазопрессина, адреналина и гистамина могут приводить к десенситизации β -адренергических рецепторов, при этом на первый план будут выходить α -адренорецепторы и другие кальциймобилизующие рецепторы, стимулирующие коронарострикцию. Кроме того, при кратковременных и умеренных стрессорных воздействиях продукция NO возрастает, что может способствовать «рабочей гиперемии», но при сильных и длительных стресс-ре-

акциях продукция NO снижается, и это может обуславливать возникновение стрессорных спазмов коронарных сосудов, а также стрессорных гипертензивных состояний.

Пятый адаптивный эффект стресс-реакции состоит в том, что при однократном достаточно сильном стрессорном воздействии вслед за «катаболической фазой» стресс-реакции реализуется значительно более длительная «анаболическая фаза».

«Анаболическая фаза» проявляется генерализованной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в различных органах. Эта активация обеспечивает восстановление структур, пострадавших в катаболическую фазу, и является основой формирования структурных «следов» и развития устойчивого приспособления к различным факторам среды.

В основе этого адаптивного эффекта лежит гормональная активация образования вторичных мессенджеров ИФ₃ и ДАГ, повышение в клетке уровня кальция, а также действие на клетку глюкокортикоидов. Помимо мобилизации функции клетки и ее энергообеспечения, этот процесс имеет «выход» на генетический аппарат клетки, что приводит к активации синтеза белков. Кроме того, показано, что в процессе развертывания стресс-реакции активируется секреция «приторможенных» в начале реакций соматотропного гормона, инсулина, тироксина, которые потенцируют синтез белков и могут играть роль в развитии анаболической фазы стресс-реакции и активации роста клеточных структур, на которые приходилась наибольшая нагрузка при стрессорной мобилизации функции клеток.

Вместе с тем следует иметь в виду, что **чрезмерная активация этого адаптивного эффекта, по-видимому, может приводить к нерегулируемому клеточному росту.** В частности, наряду со стрессорным иммунодефицитом, это может играть роль в механизме онкогенного эффекта стресса.

В целом можно сделать заключение, что при затянувшейся по времени интенсивной стресс-реакции все рассмотренные основные адаптивные эффекты трансформируются в повреждающие и именно так могут стать основой стрессорных болезней.

Эффективность адаптивной реакции на стресс и вероятность возникновения стрессорных повреждений и болезней в значительной

мере определяются, помимо интенсивности и длительности действия стрессора, состоянием стресс-системы: ее базальной (исходной) активностью и реактивностью, то есть степенью активации при стрессе, которые обусловлены генетически, но могут меняться в процессе индивидуальной жизни.

Хронически увеличенная базальная активность стресс-системы и/или избыточная ее активация при стрессе сопровождаются повышенным артериальным давлением, нарушением функции органов пищеварения, подавлением иммунитета. При этом могут развиваться сердечно-сосудистые и другие заболевания. Сниженная базальная активность стресс-системы и/или неполноценная активация ее при стрессе также неблагоприятны. Они приводят к снижению способности организма адаптироваться к окружающей среде, решать жизненные задачи, к развитию депрессивных и других патологических состояний.

1.4. Особенности эмоциональных стрессоров и эмоциональной стресс-реакции

Эмоциональный стресс применительно к человеку определяется следующим образом: «Стресс эмоциональный (синонимы – стресс психический, психологический, психофизиологический; психическая, нервно-психическая, эмоциональная напряженность) – понятие, отражающее разновидность общей системной реакции (стресс-синдрома) индивида с характерными объективно регистрируемыми симптомами на воздействие внутренних или внешних факторов информационной природы. Определение «эмоциональный» выделяет особую роль эмоций в генезе стресса. Термином «эмоциональный стресс» стали именовать понятие тревоги, конфликта, эмоционального расстройства, переживания угрозы безопасности, неудачи, досады и т. д. – такие эмоциональные состояния, которые развиваются у человека, когда он сталкивается с реальными психологически трудными ситуациями либо считает их психологически трудными или неразрешимыми».

Исследование реакции на эмоциональные стрессоры указывает как на общность физиологических изменений, возникающих

при действии физических и психических стрессоров, так и на важные различия в механизмах формирования этих изменений. Цель эмоционального стресса, как и физического, – адаптировать организм к действию стрессора. Вместе с тем, если при действии физических стрессоров стресс-реакция возникает в ответ на непосредственное влияние стрессора, то в случае действия эмоциональных стрессоров стресс-реакция опосредуется через сложные психические процессы.

Эти процессы включают оценку воздействующего фактора и сопоставление его с предыдущим опытом. Таким образом, если физический фактор, как правило, есть «стрессор для всех», то психический фактор может являться стрессором для одного индивидуума и быть полностью индифферентным для другого.

Психический фактор приобретает характер стрессора, если в результате индивидуальной психологической оценки («переработки») возникает ощущение угрозы или иная сильная эмоция. При этом большинство авторов уделяют главное внимание негативным эмоциям, и это оправданно, так как именно отрицательные эмоциональные стрессы чреваты патологическими последствиями; они способствуют возникновению патологических состояний, а также ухудшению уже имеющейся патологии. Однако дело здесь не только в знаке информации или события, которые воздействуют на человека. Даже положительные ситуации, такие как успешное поступление в вуз, вступление в брак, новая желанная работа и т. п., могут стать тяжелым эмоциональным стрессором, так как они связаны с разрушением привычных стереотипов, с возможной несостоятельностью, с требованиями новых усилий и т. д. Иными словами, даже положительные желанные ситуации могут при определенных условиях вызывать отрицательные эмоции. Здесь решающую роль играет индивидуальное отношение к этим ситуациям.

Вместе с тем К. В. Судаков подчеркивает двоякую роль отрицательных эмоций. По его мнению, отрицательная эмоция, или отрицательный эмоциональный стресс, играет ключевую роль как в успешной адаптации к условиям жизни, так и в развитии патологических состояний. Автор считает, что отрицательные эмоции мобилизуют организм на удовлетворение ведущих биологических

и социальных потребностей, на избегание повреждающих воздействий. В нормальных условиях жизнедеятельности отрицательные эмоции, как правило, кратковременны, эпизодичны и при достижении полезных для субъекта результатов завершаются положительными эмоциями.

Стресс-реакция проявляется в виде двух синдромов:

1) генерализованного адаптационного синдрома (ГАС, общий адаптационный синдром – ОАС);

2) местного адаптационного синдрома (МАС).

Для МАС характерны выраженные изменения на месте действия стрессора. Механизм его формирования аналогичен ГАС, при этом гормоны стресса сенсибилизируют ткани к действию провоспалительных гормонов, следствием чего становится развитие воспалительного процесса, локализуя патогенный агент в месте его внедрения.

2. ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление возникает как реакция тканей организма на повреждение. Повреждающие факторы в случае воспаления называют флогогенами (гр. *Phlogosis* – воспаление). Флогогены по происхождению объединяют в две большие группы – экзогенные и эндогенные.

В свою очередь, экзогенные и эндогенные флогогены разделяют на инфекционные и неинфекционные. Инфекционные флогогены представлены бактериями, вирусами, риккетсиями, паразитами, простейшими. Неинфекционные флогогены – физические (механическая травма, термические, электрические, лучевые воздействия), химические (кислоты, щелочи), биологические (чужеродные белки, яды насекомых) факторы.

К эндогенным факторам относят продукты тканевого распада, злокачественные опухоли, тромбы, инфаркты, кровоизлияния, отложения солей, а также сапрофитную флору.

В зависимости от исходного состояния организма выраженность воспалительной реакции может быть различной. При адекватности

ответной реакции организма силе воздействия флогогена развивается воспаление норморгергического типа. В иных случаях воспаление может быть гипер- или гипоргергическим.

В настоящее время нет единого удовлетворяющего всех исследователей определения воспаления. Наиболее приемлемым является определение академика Алексея Михайловича Чернуха:

«Воспаление – это возникшая в ходе эволюции реакция организма (живых тканей организма) на местные повреждения; состоящая из сложных поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены, в конечном счете, на изоляцию и устранение повреждающего агента и восстановление (или замещение) поврежденных тканей».

2.1. Признаки воспаления. Механизмы их развития

2.1.1. Местные признаки воспаления

Цельс указал четыре основных признака воспаления: *rubor* (покраснение), *calor* (жар), *tumor* (припухлость), *dolor* (боль). Считают, что Гален прибавил к ним пятый признак – *functio laesa* (нарушение функции). Лишь в XIX веке были выяснены механизмы этих признаков.

Покраснение связано с развитием артериальной гиперемии и «артериализацией» венозной крови в очаге воспаления.

Жар обусловлен увеличенным притоком крови, активацией метаболизма, разобщением биологического окисления.

Припухлость возникает вследствие развития экссудации и отека, набухания тканевых элементов, увеличения суммарного диаметра сосудистого русла в очаге воспаления.

Боль развивается в результате раздражения нервных окончаний различными биологически активными веществами (гистамин, серотонин, брадикинин), сдвига реакции среды в кислую сторону, возникновения дисионии, повышения осмотического давления и механического растяжения или сдавления тканей.

Нарушение функций воспаленного органа связано со структурными повреждениями, расстройством нейроэндокринной регуляции его функций и развитием боли.

2.1.2. Общие признаки воспаления

Общие реакции организма при воспалении получили название «ответа острой фазы» (ООФ). Важнейшие проявления ООФ связаны с активацией нервной, эндокринной, иммунной и кровяной систем.

Какие же признаки общего характера могут свидетельствовать о развитии воспаления?

1. *Изменение содержания гормонов в крови* заключается, как правило, в увеличении концентрации гормонов стресса – катехоламинов, ГКС.

2. *Лихорадка* развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных веществ, таких как липополисахариды и пирогенные цитокины.

3. *Изменение количества лейкоцитов в периферической крови*: лейкоцитоз или реже лейкопения. Лейкоцитоз обусловлен активацией лейкопоэза и перераспределением лейкоцитов в кровеносном русле. К числу основных причин его развития относятся: стимуляция симпатoadреналовой системы; воздействие некоторых бактериальных токсинов, продуктов распада тканей, а также медиаторов воспаления (ИЛ-1, ГМ-КСФ, М-КСФ и др.)

4. *Изменение белкового профиля крови* выражается в том, что при остром воспалении в крови накапливаются синтезируемые в печени «белки острой фазы» – С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин, компоненты комплемента и др. Для хронического воспаления характерно увеличение в крови содержания α - и особенно γ -глобулинов.

5. *Изменение ферментного состава крови* выражается в увеличении активности трансаминаз (АЛАТ – печень, АСАТ – сердце), гиалуронидазы, тромбокиназы и др. Появление клеточных ферментов в крови – свидетельство аутолиза поврежденных клеток.

6. *Увеличение СОЭ* из-за снижения отрицательного заряда эритроцитов, повышения вязкости крови, агрегации эритроцитов, изменения белкового спектра крови.

7. *Изменения в иммунной системе и алергизация организма* выражаются в нарастании титра антител, появлении сенсibilизированных лимфоцитов в крови, развитии местных и общих алергических реакций.

Кроме перечисленного, очаг воспаления может быть источником патологических рефлексов (например, развитие стенокардии при холецистите, аритмий сердца при аппендиците), а также интоксикации организма и сепсиса.

2.1.3. Гистологические признаки воспаления

В настоящее время все исследователи признают, что в очаге воспаления встречаются следующие гистологические признаки:

- 1) альтерация тканей,
- 2) выделение медиаторов воспаления и реакции микроциркуляторного русла,
- 3) экссудация и эмиграция лейкоцитов,
- 4) пролиферация.

Если отсутствует хотя бы один из четырех гистологических признаков, то говорить о воспалении мы не имеем права.

2.2. Механизмы развития воспаления

Закономерный характер развития воспалительного процесса обусловлен медиаторами воспаления. Медиаторы воспаления – это комплекс биологически активных веществ, опосредующих действие флогенных факторов, определяющих развитие и исходы процесса воспаления. По происхождению различают клеточные и плазменные (гуморальные) медиаторы.

Клеточные медиаторы. Эту группу веществ образуют различные клетки, принимающие участие в развитии воспаления.

1. Полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ), в основном нейтрофилы и базофилы, являются источником: высокоактивных лизосомальных гидролаз, катионных белков, простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов, биогенных аминов. Эозинофилы в очаге воспаления участвуют в обезвреживании оксидантов и лейкотриенов и играют важную роль в развитии аллергического компонента воспаления.

2. Мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги) вырабатывают цитокины (от греческого слова *kineo* – приводить в движение). Кроме того, они выделяют большое количе-

ство ферментов (нейтральные протеазы, эстеразы, кислые гидролазы и другие биологически активные вещества).

3. Тромбоциты являются источником адгезивных белков, АДФ, серотонина, лизосомальных ферментов.

4. Тучные клетки (лаброциты) выделяют множество медиаторов: биогенные амины, тромбоцитаактивирующий фактор, лейкотриены (ЛТ) (С4, Д4), которые входят в состав медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А).

5. Другие клетки ткани и органов, подвергшихся активации или разрушению, могут быть источником: лизосомальных ферментов, простагландинов, продуктов ПОЛ.

Плазменные (гуморальные) медиаторы. Эту группу составляют вещества, поступающие в очаг воспаления в основном из плазмы. Они представляют сторожевую полисистему плазмы крови (СППК). Компоненты сторожевой полисистемы плазмы крови представлены протеазами:

- 1) системы комплемента;
- 2) свертывающей системы;
- 3) системы фибринолиза;
- 4) кининовой системы.

Функциональное единство протеаз СППК обусловлено:

- 1) макрофагальным происхождением белков;
- 2) свойством «плавающих регуляторов» (в крови имеются их проактиваторы);
- 3) способностью работать по каскадному принципу, взаимно запуская друг друга;
- 4) имеют общие эффекторы.

Ядром сторожевой полисистемы плазмы служат 4 белка:

- 1) фактор Хагемана (ХПф);
- 2) высокомолекулярный кининоген;
- 3) плазменный прекалликреин;
- 4) XIф свертывания крови.

Запуск СППК происходит в результате контакта с полианионной поверхностью (коллаген, базальная мембрана и т. д.). Белки СППК автоматически собираются в комплекс и активируют друг друга. При повреждении тканей СППК выполняет как защитную, так и по-

вреждающую функцию. Так, запуск свертывания крови способствует отграничению очага воспаления от неповрежденных тканей. Активация системы фибринолиза препятствует избыточности коагуляции. Вазоактивные полипептиды калликреин-кининовой системы способствуют дренажности воспалительного очага и препятствуют чрезмерному развитию ишемизации тканей.

Клеточные и плазменные медиаторы в очаге воспаления взаимодействуют друг с другом. Например, многие продукты ПЯЛ опосредуют свое влияние на проницаемость сосудов через плазменные факторы.

По своей природе медиаторы воспаления объединены в следующие группы:

I. Биогенные амины. В эту группу входят гистамин и серотонин (преформированные медиаторы).

1. Гистамин (основные источники – базофилы и тучные клетки) реализуют свое действие через мембранные рецепторы двух типов – H_1 и H_2 . Эффекты гистамина в малых концентрациях преимущественно H_1 -рецепторами, а в более высоких концентрациях (10^{-6} – 10^{-5} М) – H_2 -рецепторы. Воздействуя на H_1 -рецепторы, гистамин способен вызвать чувство кожного зуда, жжения, боли. Оказывая свое влияние через H_2 -рецепторы, гистамин увеличивает продукцию простагландинов E_2 и F_{2a} , тромбоксана; подавляет хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, снижает высвобождение лизосомальных ферментов нейтрофилов; подавляет высвобождение медиаторов (в том числе гистамина) из базофилов; угнетает Т-киллерную активность лимфоцитов и выработку цитокинов. Действуя через оба типа рецепторов, гистамин в очаге воспаления вызывает вазодилатацию прекапиллярных артериол (в легких вазоконстрикторный эффект) и повышение проницаемости стенки сосудов (округление эндотелиальных клеток, ослабление межклеточных контактов) кожи и некоторых органов.

2. Серотонин (основное депо – дельта-гранулы тромбоцитов, тучные клетки кожи и других тканей) реализует свое действие через серотонинэргические рецепторы, вызывая сужение венул, увеличение проницаемости стенки сосудов, боль, тромбообразование.

II. Активные полипептиды и белки. К этой группе относится ряд веществ.

1. Нейропептиды. При воспалении из числа нейропептидов важную роль играет вещество Р.

2. Цитокины представлены факторами роста, интерлейкинами, фактором некроза опухоли, колониестимулирующими факторами, интерферонами и хемокинами. Цитокины в очаге воспаления регулируют пролиферативную активность, дифференцировку и фенотип клеток мишеней.

3. Лейкокины – общее название для образуемых лейкоцитами биологически активных веществ, которые не относятся к цитокинам и иммуноглобулинам. К лейкокинам относят белки острой фазы, катионные белки, фибронектин. Катионные белки гранулоцитарного происхождения увеличивают проницаемость сосудистой стенки, активизируют освобождение гистамина из тучных клеток, обладают пирогенной активностью, вызывают адгезию лейкоцитов к эндотелию.

4. Кинины – брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин образуются в общем кровотоке или местно из неактивных предшественников белковой природы – кининогенов (синтезируются в печени, легких, почках, сердце, коже) под действием специфических ферментов – кининогеназ (калликреинов, образующихся в основном в поджелудочной железе), которые, в свою очередь, происходят из неактивных предшественников – прекининогеназ (прекалликреинов, калликреиногенов). Факторы, активирующие калликреиноген: протеазы, ацидоз, фибринолизин, катехоламины, фактор Хагемана. Разрушают кинины следующие ферменты: кининаза-I (находится в плазме) и кининаза-II (мембраносвязанный фермент, локализованный в эндотелии сосудов, главным образом, в легких, а также в почках). **Эффекты кининов в основном те же, что и биогенных аминов, но их действие доминирует на поздних стадиях воспаления.**

5. Компоненты системы комплемента, то есть системы сывороточных белков – одного из факторов естественного иммунитета. Активизация системы комплемента осуществляется при помощи ферментов и с участием IgG и IgM. Компоненты комплемента C3a и C5a вызывают выделение гистамина, повышают проницаемость сосудов, а также обладают опсонизирующим действием, стимулируя хемотаксис ПЯЛ (C3v).

6. Ферменты (преимущественно лизосомального происхождения). Их основной источник – нейтрофилы, а также другие фаго-

циты и клетки поврежденных тканей. В начале воспаления ферменты вызывают разрыхление соединительнотканых муфт вокруг сосудов и межклеточное вещество сосудистых стенок, способствуя тем самым вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, развитию отека и эмиграции лейкоцитов, микротромбообразованию. На поздних стадиях воспаления, благодаря ферментам, происходит раневое очищение очага воспаления от погибших клеток и тканей.

III. **Производные полиненасыщенных жирных кислот** (арахидоновой, линолевой), входящих в состав фосфолипидов мембран (новообразующиеся медиаторы). К ним относятся:

1. Простагландины. В развитии воспаления медиаторную функцию могут выполнять различные типы простагландинов, в том числе:

а) простагландины типа E, которые способны вызывать вазодилатацию, увеличивать проницаемость сосудистых мембран, стимулировать эмиграцию гранулоцитов, раздражать болевые рецепторы;

б) простаглицлин (PGI_2 – продукт циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты). Основной источник простаглицлина – эндотелиальные клетки. Простаглицлин обладает выраженным вазодилаторным действием, препятствует тромбообразованию, оказывает слабое фибринолитическое действие.

2. Тромбоксаны – продукты циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты (основной источник – тромбоциты). Тромбоксаны стимулируют тромбообразование, вызывают вазоконстрикцию, способствуют агрегации клеток крови.

3. Лейкотриены (ЛТ) – продукты липооксигеназного превращения арахидоновой кислоты. Основной источник лейкотриенов – нейтрофилы, эозинофилы, а также Т-лимфоциты и очевидно тучные клетки. При воспалении существенное значение имеет в основном лейкотриен B_4 . Он оказывает выраженное стимулирующее действие на эмиграцию лейкоцитов, увеличивает проницаемость мембран.

4. Продукты свободнорадикального перекисного окисления липидов участвуют в процессах обновления и модификации клеточных мембран, биосинтеза простагландинов и лейкотриенов, влияют на активность ферментов, дестабилизируя лизосомы, определяют эффективность заключительных этапов фагоцитарной реакции.

5. Липоксины.

Ряд исследователей эйкозаноиды относят к модуляторам воспаления, а к медиаторам воспаления причисляют еще нуклеиновые кислоты, активные формы кислорода, гепарин, кейлоны и антикейлоны, нуклеотиды, нуклеозиды, аденозин.

По механизму действия медиаторы воспаления разделяются на две группы:

1. Провоспалительные (например, ИЛ-1, ФНО- α , лейкотриены);
2. Противовоспалительные (например, ТФР- β , липоксины – антагонисты лейкотриенов).

2.2.1. Компоненты воспаления

Патогенетическую основу воспаления составляют три компонента – альтерация, экссудация и пролиферация, которые тесно взаимосвязаны между собой. Все компоненты воспалительного процесса имеют точку отсчета от момента повреждения тканей и финал при завершении репарации.

Альтерация (от латинского *alteratio* – изменение). Под альтерацией в очаге воспаления понимают комплекс обменных, физико-химических и структурно-функциональных изменений. Принято выделять первичную и вторичную альтерацию. *Первичная* альтерация возникает в ответ на прямое действие причины воспаления. Сам причинный фактор может уже не контактировать с организмом. *Вторичная* альтерация в очаге воспаления опосредована в основном медиаторами воспаления, а также реакциями со стороны нервной системы (нервно-трофические воздействия), сосудистыми реакциями и физико-химическими факторами (ацидоз, дисония).

Обменные изменения при развитии альтерации включают в себя интенсивный распад углеводов, жиров и белков, усиление аэробного гликолиза и тканевого дыхания, разобщение процессов биологического окисления, снижение активности анаболических процессов. Следствием указанных изменений являются увеличение теплопродукции, развитие относительного дефицита макроэргов, накопление недоокисленных продуктов обмена.

Комплекс физико-химических изменений включает в себя ацидоз, гиперкалиемию (накопление в очаге воспаления ионов K^+ , Ca^{2+} , HPO_4^{2-}).

Na⁺), дисионию (изменение соотношения между отдельными ионами, например увеличение K⁺/Ca²⁺ коэффициента), гиперосмию, гиперонкию (обусловлена увеличением концентрации белка, его дисперсности и гидрофильности).

Структурно-функциональные изменения при воспалении весьма разнообразны. Они могут развиваться на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях, при этом сохраняется **локальность** очага воспаления.

Экссудация (от латинского слова *exsudatio* – выпотевание). Этот компонент воспаления включает в себя триаду:

1) сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления;

2) выход жидкой части крови из сосудов – собственно экссудацию;

3) эмиграцию (от латинского слова *emigratio* – выселение) лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитарной реакции.

Динамика сосудистых реакций в очаге воспаления:

1. В начале воспалительного процесса возникает кратковременный рефлекторный спазм артериол и прекапилляров. Этот феномен можно наблюдать в препарате Конгейма по замедлению кровотока.

2. Затем, сменяя друг друга, развиваются артериальная и венозная гиперемия. Артериальная гиперемия – вследствие накопления медиаторов воспаления и доминирования парасимпатических влияний на стенку сосуда (аксон-рефлекс). Вазодилатацию поддерживают ацидоз, гиперкалийиония, разрушения соединительнотканых муфт вокруг сосудов. Медиаторы воспаления вызывают повышение проницаемости сосудов и экссудацию.

3. Венозная гиперемия развивается вследствие сдавления сосудов экссудатом, микротромбоза вен и лимфатических сосудов, набухания эндотелия, краевого стояния лейкоцитов, сладжирования крови.

4. И, наконец, развивается престааз (толчкообразный кровоток, маятникообразное движение крови) и стаз – остановка кровотока.

В результате стаза формируется своеобразный барьер, обеспечивающий ограничительную функцию очага воспаления.

Выход жидкой части крови в очаг воспаления (собственно экссудация) происходит вследствие резкого усиления процесса фильтрации и микровезикулярного транспорта, а накопление жидкости

в тканях связано со снижением процесса резорбции из-за увеличения венозного давления. Экссудат как воспалительная жидкость, в отличие от транссудата, содержит большое количество белка, ферментов, иммуноглобулинов, клеток крови и остатки тканевых элементов (клеточный детрит). Выделяют несколько видов экссудата: серозный, фибриновый, гнойный, гнилостный, геморрагический и катаральный. Вид экссудата определяет название формы острого экссудативного воспаления.

Биологический смысл выхода жидкой части крови в очаг воспаления заключается в отграничении очага воспаления, разбавлении токсинов и продуктов распада тканей, осуществляется защита от флогогенных агентов и поврежденных клеток с помощью ферментов и иммуноглобулинов. Патогенное значение экссудата проявляется образованием очагов деструкции, сдавлением тканей и смещением органов.

2.2.2. **Эмиграция лейкоцитов. Фагоцитоз. Механизмы киллинга бактерий**

При остром воспалении через 1–2 ч после воздействия на ткань флогогенного фактора в очаге обнаруживается большое количество эмигрировавших из просвета микрососудов нейтрофилов и других гранулоцитов. Через 15–20 и более часов в очаг воспаления эмигрируют моноциты, а позднее и лимфоциты. Эмиграция лейкоцитов за пределы сосудов – процесс активный.

Временная последовательность эмиграции разных видов лейкоцитов в очаг воспаления обусловлена стадийностью образования и экспрессии на их поверхности молекул адгезии, а также стадийностью появления факторов хемотаксиса. К факторам хемотаксиса относят C5a компонент комплемента, 4 тромбоцитарный (антигепариновый) фактор, метаболиты арахидоновой кислоты, цитокины и др. Процесс эмиграции последовательно проходит стадии:

1) краевого стояния лейкоцитов (маргинация) и адгезии к эндотелию;

2) проникновения лейкоцитов через сосудистую стенку;

3) направленного движения лейкоцитов в очаг воспаления.

Маргинация дает возможность подействовать на лейкоциты и эндотелиоциты цитокинам и другим медиаторам воспаления. Ад-

гезию лейкоцитов и их проникновение через сосудистую стенку обеспечивают молекулы адгезии (селектины, интегрины, белки суперсемейства иммуноглобулинов). Селектины опосредуют самую раннюю стадию маргинации лейкоцитов (обратимую адгезию). После активации цитокинами лейкоциты прячут L-селектины и экспрессируют интегрины. Интегрины участвуют в самосборке ткани, опосредуют прикрепление клеток к межклеточному веществу. Белки суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1, ICAM-2, VCAM – имеют сходство строения с Fab фрагментами иммуноглобулинов) экспрессируются преимущественно эндотелием под воздействием цитокинов, в частности, ИЛ-1, ФНО, γ -ИФН и обеспечивают отсроченную фазу адгезии и прохождение лейкоцитов через сосудистую стенку. Через базальную мембрану лейкоциты проходят, выделяя коллагеназу и другие гидролитические ферменты.

За пределами сосудов начинается направленное движение лейкоцитов к зоне поражения – таксис (электро- и хемотаксис). Направленное движение лейкоцитов объясняется накоплением в очаге воспаления положительных хемоттрактантов – белков, полипептидов, продуктов жизнедеятельности микробов (хемотаксис), а также развитием условий для гальванотаксиса, гидротаксиса, тигмотаксиса (от греческого слова *thigma* – прикосновение).

Биологический смысл и значение эмиграции лейкоцитов заключается в реализации ими следующих функций:

1. Обнаружение, поглощение и деструкция флогогена, а также собственных поврежденных и погибших клеток (собственно фагоцитоз).
2. Синтез и выделение медиаторов воспаления.
3. Процессинг чужеродных антигенов.
4. Презентация чужеродного антигена клеткам иммунной системы.

Несколько подробнее о фагоцитозе. **Фагоцитоз** – это эволюционно выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в узнавании, активном захвате (поглощении) и переваривании микробов, разрушенных клеток и инородных частиц специализированными клетками – фагоцитами. Различают 3 стадии фагоцитоза:

- 1) сближение фагоцита с объектом и прилипание (аттракция, адгезия);

- 2) захват объекта фагоцитоза;

- 3) внутриклеточное положение и переваривание флогогена.

В момент сближения фагоцита с объектом фагоцитоза в процессе его узнавания большую роль играют особые компоненты сыворотки крови – опсонины. Опсонины являются молекулярными посредниками при рецепторном взаимодействии фагоцитов с микроорганизмами. Основная роль при поглощении принадлежит сократительным белкам, способствующим образованию псевдоподий и фагосомы. Далее фагосома соединяется с лизосомами, образуется фаголизосома, начинается киллинг и переваривание объекта фагоцитоза. Бактериостатическое и бактерицидное действие в фаголизосомах обеспечивается кислородзависимым и кислороднезависимым механизмами. Следует отметить, что кислородзависимый механизм киллинга бактерий начинается осуществляться с момента поглощения и даже еще при движении фагоцита, когда лейкоцит начинает поглощать кислород (респираторный взрыв) и в фагоците происходит образование активных форм кислорода – супероксидного аниона радикала, перекиси водорода и гидроксильного иона. А уже в фаголизосомах фермент миелопероксидаза и галогены (хлор, бром) усиливают действие АФК. **Кислородзависимый киллинг бактерий более мощный, чем кислороднезависимый.** Кислороднезависимый механизм киллинга обеспечивается за счет действия лизоцима, лактоферрина, катионных белков, ацидоза и лизосомальных гидролаз.

Механизмы действия

кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов

Лизоцим (муромидаза) расщепляет совместно с гидролазами лизосом мураминую кислоту пептидогликанов оболочек микробов. Наиболее чувствительны к лизоциму Gr(+) микробы (стафилококки, стрептококки).

Лактоферрин – хелатирующе связывает железо микробов, которое играет для них роль ростового фактора.

Катионные белки – оказывают бактерицидное действие на микробы, заключенные в фаголизосомах (ранний этап в условиях щелочной среды).

Ацидоз:

- рН 4,0–6,5 – бактерицидное и бактериостатическое действие;
- рН 4,0–3,5 – гибель бактерий;
- накопление ионов водорода, а также нитритов, хлорамина и синглетного кислорода вызывает совместный бактерицидный эффект;
- увеличение проницаемости лизосом вызывает увеличение содержания гидролитических ферментов.

Гидролазы – лизосомальные ферменты, которые обеспечивают переваривание флогогена.

Среди фагоцитирующих клеток различают микрофаги и макрофаги. Микрофаги – это нейтрофилы и эозинофилы. Нейтрофилы фагоцитируют мелкие неподвижные частицы жидкой среды организма и обладают завершённым фагоцитозом, то есть они обеспечивают не только киллинг, но и переваривание микробов. Тканевая фаза жизни у нейтрофилов непродолжительная, они погибают через 1–2 суток после эмиграции в ткани и становятся мощным источником лизосомальных ферментов. По сравнению с нейтрофилами эозинофилы фагоцитируют, в основном, комплексы антиген-антитела. Опсонинами для эозинофилов являются антитела класса IgE. Филогенетически эозинофилы обеспечивают противогельминтную защиту. Поскольку миграционные формы гельминтов достаточно крупные, то их повреждение и киллинг достигается за счёт экзоцитоза активных форм кислорода, катионных и основных белков. Такая форма защиты со стороны эозинофилов называется фрустрированным фагоцитозом. Экзоцитоз биологически активных веществ, содержащихся в гранулах эозинофилов, вызывает развитие иммунопатологических реакций. Таким образом, эозинофилы поддерживают развитие хронического воспаления.

В очаге воспаления роль фагоцитов выполняют еще и макрофаги. Все макрофаги в тканях являются производными моноцитов крови. Объектом фагоцитоза макрофагов являются не только флогогены, но и поврежденные клетки организма, а также фрагменты поврежденных клеток. Различают блуждающие и резидентные макрофаги. Продолжительность тканевой фазы жизни этих клеток составляет до 30–60 суток. Блуждающие макрофаги, как и нейтрофилы, обладают завершённым фагоцитозом. Функции резидентных макрофагов тесно связаны с развитием иммунных реакций при вос-

палении. Резидентные макрофаги представлены в коже клетками Лангерганса, в тимусе – интердигитирующими клетками, в герминативных центрах лимфатических узлов – дендритическими клетками.

Известно, что носитель чужеродной антигенной информации после его модификации в резидентном фагоците (процессинг) экспрессируется на поверхности клетки. Такой антиген (Ag) становится более иммуногенным. Клетки, осуществляющие процессинг Ag, называют антигенпредставляющими (антигенпрезентирующими) клетками. Презентируя антиген, макрофаг представляет двоякую информацию: о чужеродном Ag, и о собственных антигенах, кодируемых генами главного комплекса гистосовместимости HLA, и необходимых для их сравнения с чужими Ag.

Активизированные макрофаги в очаге воспаления продуцируют и выделяют в межклеточную жидкость ряд БАВ, регулирующих развитие иммунитета, аллергии, либо состояние толерантности. Таким образом, воспаление непосредственно связано с формированием иммунитета или иммунопатологических реакций в организме.

На ранних этапах в очаге воспаления неспецифические защитные функции по отношению к чужеродным антигенам выполняют натуральные киллеры (CD16+). Их действие опосредуется лектинами (лектины представлены семейством белков, как правило, растительного происхождения). Функция натуральных киллеров в очаге воспаления заключается в элиминации из организма клеток, пораженных вирусами. Натуральные киллеры при взаимодействии с клеткой-мишенью секретируют белки перфорины, которые облегчают поступление в клетку-мишень регуляторов, ускоряющих ее гибель через механизм апоптоза.

На поздних этапах экссудации значительная часть лейкоцитов, мигрирующих в очаг воспаления, подвергается дистрофиям и превращается в «гнойные тельца» или подвергается апоптозу. Часть лейкоцитов (лимфоциты, эозинофилы), выполнив свои функции, возвращается в сосудистое русло и циркулирует в крови.

2.2.3. Пролиферация в очаге воспаления

Пролиферация (от латинского слова *proliferatio* – размножение) – завершающий компонент воспалительного процесса.

При остром воспалении пролиферация начинается вскоре после действия флогогена на ткани и более выражена по периферии зоны

воспаления. Условием оптимального течения пролиферации является затухание альтерации и экссудации. Для характеристики этого момента воспаления используют термин «раневое очищение», который обозначает деструкцию и элиминацию поврежденных тканей. Активация пролиферативных процессов прогрессирует с образованием противовоспалительных медиаторов. Ход пролиферации находится под контролем медиаторов воспаления, которые стимулируют пролиферацию клеток (митогены). *К числу наиболее действенных из них относятся: ингибиторы гидролаз, плазмина, факторов комплемента, антиоксиданты; полиамины; минералокортикоиды, гепарин, цГМФ, клеточные медиаторы ростового эффекта соматомединов (соматомедин С или инсулиноподобный фактор роста), трансформирующий фактор роста (ТФР-β).*

Пролиферация характеризуется увеличением стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием сосудов и межклеточного вещества в очаге воспаления, что обеспечивает регенерацию поврежденного участка ткани. Наиболее активным разносторонним медиатором фибро- и ангиогенеза следует признать ТФР-β, источниками которых являются макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелиоциты, тромбоциты, эпителий тимуса. В очаге воспаления ТФР-β, ингибируя протеолиз, стимулирует фиброгенез. В малых концентрациях ТФР-β стимулирует пролиферацию через индукцию тромбоцитарного фактора роста, в больших – ингибирует, подавляя продукцию рецепторов тромбоцитарного фактора роста. Мишени действия ТФР-β – фибробласты, лимфоциты.

Заключительный этап пролиферации – вторичная инволюция рубца, когда лишние коллагеновые волокна лизируются, удаляются, и остается лишь то их количество, которое необходимо для адекватного завершения воспалительного процесса.

2.2.4. Виды воспаления

Примерно одинаковая выраженность альтерации, экссудации и пролиферации наблюдаются при классической картине воспаления. В случае преобладания альтерации развивается некротическое воспаление. Различают также экссудативный и пролиферативный типы воспаления в соответствии с выраженностью того или иного компонента воспаления.

По характеру течения воспаление может быть острым и хроническим. Острое воспаление длится от нескольких дней до 2 недель. Для него характерна выраженная интенсивность воспалительной реакции и преобладание альтеративных либо сосудисто-экссудативных явлений.

Хроническое воспаление – это вялый, длительно текущий процесс. В нем, как правило, преобладают дистрофические и пролиферативные явления.

Хроническое воспаление развивается:

- 1) при различных формах фагоцитарной недостаточности;
- 2) в случаях длительного стресса;
- 3) при повторном повреждении тканей за счет присоединения иммунопатологических реакций;
- 4) при персистирующей инфекции и/или интоксикации (микробы, грибки) в сочетании с аллергическими реакциями;
- 5) при патогенном действии факторов иммунной аутоагрессии.

Условия, способствующие хроническому течению воспаления:

1. Значительное накопление в очаге воспаления активированных макрофагов.
2. Длительная стимуляция макрофагов.
3. Избыточная миграция в очаг воспаления ПЯЛ, которые вызывают деструкцию матрикса соединительной ткани, секретируют медиаторы воспаления, которые привлекают, удерживают и активируют в очаге воспаления мононуклеарные фагоциты.
4. Активация ангиогенеза. В частности, плазмолемма вновь образованных эндотелиальных клеток содержит молекулы адгезии, называемые адресинами, которые стимулируют миграцию в очаг хронического воспаления лимфоцитов и моноцитов.

Функции активированных макрофагов в очаге хронического воспаления:

- 1) потенцируют развитие хронического воспаления за счет продукции гидролаз, эйкозаноидов, АФК, деструкция тканей продуктами ПОЛ;
- 2) стимулируют образование фиброзной ткани тканевыми факторами роста, факторами ангиогенеза, стимуляторами фибриногенеза.

Характер течения хронического воспаления определяется местными и общими факторами. К числу местных факторов относятся: клеточный состав, цитокины, медиаторы воспаления, осо-

бенности поврежденной ткани (на фоне варикоза). К общим факторам причисляют особенности гормонального статуса индивида. В частности, ИЛ-1 определяет уровень продукции кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе. КРФ контролирует продукцию АКТГ и ГКС, которые детерминируют реакции в очаге хронического воспаления.

Несколько подробнее о фагоцитарной недостаточности, сопровождающейся незавершенным фагоцитозом.

Основные причины незавершенного фагоцитоза:

1. Мембрано- и/или ферментопатии лизосом.
2. Низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза.
3. Недостаточность миелопериоксидазы.
4. Дефицит и/или недостаточность экспрессии молекул адгезии.
5. Недостаточный эффект гормонов регуляторов процесса фагоцитоза.

Незавершенный фагоцитоз опасен тем, что вызывает персистенцию флогогенов. Персистенция флогогенов опосредуют при основных механизмах:

1. Блокада фагосома-лизосомального слияния (вирус гриппа, микобактерии, токсоплазмы).
2. Резистентность к лизосомальным ферментам (гонококки, стафилококки).
3. Способность патогенных микроорганизмов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (риккетсии).

2.2.5. Особенности патогенеза хронического воспаления

Различают два варианта хронического воспаления:

- 1) персистирующие инфильтраты;
- 2) экссудативно-деструктивная форма.

Хроническое воспаление при формировании персистирующих мононуклеарных инфильтратов

Персистирующие инфильтраты состоят, главным образом, из макрофагов, лимфоцитов и их производных. Мононуклеарные инфильтраты

могут иметь диффузный и локальный характер. Миграция мононуклеаров в очаг воспаления связана с появлением гельминтов; микробов, паразитирующих в макрофагах; инородных тел и трудно метаболизирующихся частиц.

Гранулемы и другие варианты мононуклеарной инфильтрации персистируют в связи с накоплением в них макрофагов. Макрофаги периодически генерируют цитокины, которые поддерживают специфические иммунные реакции. Гранулема растет не только за счет размножения в ней мононуклеарных фагоцитов (зрелые макрофаги вообще не делятся), сколько за счет нарушения равновесия между притоком и оттоком в пользу первого. Макрофаги, активированные антигеном, вырабатывают цитокины, которые поддерживают персистенцию инфильтрата. Цитокины обеспечивают не только поступательное развитие очага воспаления, но и фиброгенез с последующим склерозом. Ангиогенез, поглощение и переваривание поврежденных клеток и матрикса, стимуляция фибробластов, синтез коллагена должны быть сбалансированы в интересах гомеостаза. Разбалансировка может привести к необратимым последствиям, вплоть до опухолей.

Морфологически гранулема имеет некоторое сходство с грануляционной тканью, которая образуется при заживлении ран. Она состоит из сосудистых элементов – молодых капилляров – и содержит большое количество макрофагов и фибробластов. При длительном существовании в очаге воспаления макрофаги, подвергаясь сигнальному действию γ -ИНФ и ФНО- α (кахексин), сливаются между собой и формируют гигантские многоядерные клетки, характерные для многих гранулем. Гигантские многоядерные клетки способствуют прекращению жизнедеятельности персистентных внутриклеточных возбудителей. Кроме того, γ -ИНФ и кахексин Т-лимфоцитарного происхождения чрезвычайно важны для поздних стадий эволюции макрофагов. Фибробласты продуцируют коллаген, который ограничивает гранулему от нормальной ткани. В зависимости от этиологии внутри гранулемы содержится разное количество нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. Специальные клетки гранулем – эпителиоидные клетки – напоминают своей формой клетки росткового слоя чешуйчатого эпителия. Происходят они из макрофа-

гов, которые утрачивают способность к делению и становятся активно секретирующими клетками. В секрете эпителиоидных клеток имеются медиаторы, поддерживающие воспаление.

Эксудативно-деструктивная форма хронического воспаления

Ведущую роль в патогенезе эксудативно-деструктивной формы играют нейтрофильные лейкоциты.

Главный толчок к воспалению эксудативного типа – повреждение эндотелия посткапиллярных венул, прямое или опосредованное через лейкоциты. Это ведет к подключению каскадов биологически активных веществ плазмы – активация комплемента, свертывания, кининов. Создаются условия для миграции лейкоцитов в ткани. Оказавшись в тканях, лейкоциты не просто поглощают, убивают и переваривают микробы в очаге, но и выделяют лейкоцитарные медиаторы повреждения. Известно, что нейтрофильные лейкоциты – клетки острого воспаления. Почему же в одном случае воспаление протекает остро, а в некоторых – приобретает затяжное хроническое течение? Оказываются, к затяжному течению приводят, прежде всего, функциональные дефекты нейтрофилов. Функциональные дефекты нейтрофилов могут быть наследственного или приобретенного характера.

Защитно-приспособительное значение воспаления впервые описал И. И. Мечников, он же предложил эволюционный принцип в изучении воспаления. В чем же выражается защитный характер воспаления?

1. Организм, включая воспаление как защитную реакцию, активно локализует очаг повреждения. Чем более местно протекает эта реакция, тем благоприятнее для организма ее исходы.
2. В очаге воспаления создаются условия для инактивации и уничтожения флорогена и поврежденных им тканевых структур.
3. В очаге воспаления формируются условия для мобилизации разнообразных защитных сил организма специфического и неспецифического характера.
4. Восстановление поврежденных структур тканей за счет регенерации тканей.

5. Очаг воспаления обладает дренажной функцией, поскольку создает условия для выделения из зоны повреждения патогенных раздражителей и продуктов распада тканей во внешнюю среду.

Являясь эволюционно выработанным защитным процессом, воспаление в то же время оказывает повреждающее влияние на организм больного. Оценка каждого конкретного воспаления должна исходить из анализа многих факторов: причины возникновения воспаления, его локализации, интенсивности процесса, исходного состояния организма.

Врачом должна быть установлена мера адекватности воспалительного процесса, с одной стороны, характеру и интенсивности действия флорогена, а с другой – потребности организма в защите от данного флорогена. В зависимости от такой оценки воспалительный процесс в одних случаях необходимо стимулировать, а в других – подавлять.

3. ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ

В ответ на любое повреждение при физической травме, ожогах, хирургических операциях в организме развивается комплекс физиологических реакций, направленных на локализацию очага повреждения и скорейшее восстановление нарушенных функций. Этот процесс известен как воспаление, а комплекс местных и системных изменений, возникающий после повреждения в совокупности, составляет острую фазу воспаления.

В развитии острой фазы участвуют ряд систем: иммунная, нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая. Важнейший аспект острой фазы – радикальное изменение биосинтеза белков преимущественно в печени. Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в воспалительном ответе на повреждение. Концентрация белков острой фазы существенно зависит от стадии, характера течения, массивности повреждения, что определяет ценность этих методов для клинической лабораторной диагностики.

Развитие острой фазы воспалительного ответа инициируется и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины,

анфилоксины, факторы роста и глюкокортикоиды. Некоторые из них выделяются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и другими клетками и могут оказывать как местное, так и системное воздействие.

Условно факторы, регулирующие синтез белков острой фазы, можно разделить на 4 группы:

– ИЛ-6 и сходные с ним по действию ИЛ-11, гамма-интерферон, онкостатин М и др.

– ИЛ-1 и сходные с ним по действию ФНО-альфа и -бета.

– Глюкокортикоиды.

– Факторы роста, к числу которых относится инсулин, фактор роста фибробластов, тромбоцитов, гепатоцитов.

Установлено, что цитокины обеспечивают своего рода коммуникационную сеть. Регуляция синтеза белков острой фазы не является универсальной. Это сложный многофакторный механизм, отдельный для каждого белка. В общих чертах можно представить, что цитокины действуют как первичные стимуляторы генной экспрессии, глюкокортикоиды и факторы роста являются модуляторами действия цитокинов.

Как правило, концентрация белков острой фазы меняется в течение первых 24–48 часов. Классическая острая фаза длится несколько дней, что указывает на защитную, гомеостатическую природу этого важного ответа. Однако цикл может быть пролонгирован при продолжении действия повреждающих факторов и при нарушении механизмов контроля и регуляции.

Особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. Это выгодно отличает белки острой фазы от таких показателей, как СОЭ, подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В связи с этим наиболее эффективно использовать тесты на белки острой фазы для мониторинга течения заболеваний, контроля лечения. В то же время диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности может быть весьма ограниченной.

Изменение концентрации разных белков в условиях повреждения варьирует в широких пределах. К «главным» белкам острой фазы

у человека относят С-реактивный белок и амилоидный А-белок сыворотки крови. Уровень этих белков возрастает при повреждении в первые 6–8 часов, причем возрастает значительно – в 2–100 раз, в отдельных случаях – в 1000 раз.

Вторую группу составляют белки, концентрация которых может увеличиваться существенно – в 2–5 раз. Тесты на α 1-кислый гликопротеин, гаптоглобин, фибриноген имеют очевидную информативность при многих заболеваниях.

Индивидуальной оценки требует интерпретация результатов измерения концентрации церулоплазмينا, С3, С4 компонента комплемента, уровень которых увеличивается на 20–60 % от исходного и в ряде случаев не превышает диапазона вариаций их нормальных концентраций.

К так называемым нейтральным реактантам острой фазы относятся белки, концентрация которых может оставаться в пределах нормальных значений, однако они принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Это α 2-макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

Содержание «негативных» реактантов острой фазы может снижаться на 30–60 %. Наиболее диагностически значимые из этой группы белков – альбумин, трансферрин, апоА1-липопротеин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления, изменением их распределения в организме.

К острофазным относятся белки с разной биологической функцией, однако все они выполняют важную роль в месте повреждения, участвуя в реакциях, направленных на удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения, восстановление нарушенной структуры.

При острых воспалительных заболеваниях, включая сепсис, самым чувствительным и самым быстрым маркером повреждения является С-реактивный белок. Для наблюдения за течением хронического процесса желательнее измерять концентрации нескольких медленно реагирующих белков – α 1-кислого гликопротеина, α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина. Определение только одного маркера воспаления не оправдано, так как у больного возможен дисгармо-

ничный острофазный ответ. В частности, для белков, обладающих антипротеазной активностью, таких как α 1-кислый гликопротеин, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин, характерно в начальной стадии острого воспаления снижение уровня из-за потребления. Вслед за этим усиливается их синтез и соответственно возрастает концентрация в плазме крови.

C-реактивный белок (СРБ) относится к α 2-глобулинам, содержание в норме менее 0,005 г/л. Белок получил название благодаря способности к преципитации пневмококкового полисахарида С в присутствии кальция.

СРБ — это компонент неспецифического иммунного ответа, который встречается на ранних стадиях после проникновения антигена в организм и действует благодаря стимуляции фагоцитоза. Другая важная функция СРБ заключается в удалении эндогенных веществ, образующихся в результате деструкции клеток. Он может связывать не только полисахариды, присутствующие на поверхности многих бактерий, грибов, паразитов, но и фосфатидилхолин, галактозообогащенные гликопротеиды, полианионины, поликатионы, нуклеиновые кислоты.

СРБ, присоединенный к мембранам микроорганизмов и поврежденным клеткам, активирует каскад комплемента по классическому пути. Связанный СРБ сам по себе, подобно опсонинам, способствует фагоцитозу. Этот эффект усиливается связыванием комплемента. Активация комплемента усиливает разрушение связанных структур. Очевидно, основное значение СРБ заключается в распознавании потенциально токсических веществ, образующихся при распаде собственных клеток организма, связывании их и затем удалении из крови.

СРБ синтезируется в печени со скоростью 1–10 мг в день. При выраженном воспалении синтез возрастает более чем в тысячу раз. Период полужизни СРБ составляет 12–24 часа.

Преимущества теста на СРБ для клинической практики обусловлены: а) быстрым, в течение 6–12 часов, увеличением концентрации при развитии острофазного ответа; б) многократным, исчисляемым в десятки и сотни раз возрастанием уровня, что делает тест очень чувствительным; в) возможностью дифференцирования вирусной и бактериальной инфекции по степени увеличения концентрации;

г) быстрым снижением уровня при эффективном лечении. При адекватной терапии уровень СРБ снижается на 2-е сутки, что позволяет контролировать течение болезни и лечение.

При травме или хирургическом вмешательстве концентрация СРБ увеличивается до 150 мг/л в течение двух дней. Если травма не осложняется воспалением, концентрация СРБ возвращается к норме в следующие 3–5 дней. Плохой прогноз, если его уровень сохраняется более 200 мг/л на протяжении 10 дней и более или через 7–10 дней после оперативного вмешательства происходит только незначительное снижение концентрации. Заметное увеличение СРБ типично за 1–2 дня до летального исхода.

Проведенные в 1997 году эпидемиологические исследования показали, что незначительное увеличение его концентрации может явиться чувствительным индикатором развития атеросклероза и угрозы таких осложнений, как инфаркт миокарда.

Увеличение СРБ в диапазоне от 10 до 50 мг/л отмечается при местных бактериальных инфекциях, вирусных инфекциях, инфаркте миокарда, хронических инфекциях, заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка, дерматомиозит. Увеличение СРБ более 50 мг/л ассоциирует с тяжелыми бактериальными инфекциями, активным ревматоидным артритом, острым панкреатитом, метастазирующими, некротизирующимися опухолями.

К острофазным белкам относится α 1-антитрипсин. Это α 1-глобулин, на долю которого приходится более 80 % антипротеазной активности сыворотки. Он ингибитор сериновых протеаз, таких как трипсин, химотрипсин, плазмин, калликреин, ренин, урокиназы. Наиболее клинически значимый эффект α 1-антитрипсина заключается в подавлении активности лейкоцитарной эластазы. Благодаря небольшим размерам он может проникать и функционировать в тканях. Выработка α 1-антитрипсина запускается через фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-6. Период его полужизни около 4 дней.

В период реакции острой фазы и кортикостероидной терапии увеличивается концентрация α 1-кислого гликопротеина, период полужизни которого оставляет 5,5 дней. Концентрация в сыворотке уменьшается при введении эстрогенов и увеличивается при введении андрогенов. Бактериальная инфекция является самым мощным

индуктором повышения уровня этого белка, поэтому в послеоперационном периоде прогрессивное повышение α 1-кислого гликопротеина, несмотря на повреждение тканей, указывает на локальную инфекцию, абсцесс или сепсис. При воспалении значимое увеличение его уровня развивается в течение 1–2 сут, то есть значительно медленнее, чем СРБ.

Белок гаптоглобин – α 2-глобулин – обладает неспецифической защитной функцией, комплексируясь с белками, освобождающимися при распаде клеток. Гаптоглобин выступает как ингибитор катепсинов. Его основное функциональное значение – связывать свободный гемоглобин в сыворотке при внутривенном гемолизе, предохраняя организм от потери железа. Фактором, мешающим использовать его как показатель гемолиза, является его участие в острофазном ответе. Достоверность диагностики острого воспаления значительно возрастает при одновременном увеличении концентрации не только гаптоглобина, но СРБ и α 1-кислого гликопротеина.

Система комплемента – группа, по меньшей мере, 26 сывороточных белков, опосредующих воспалительные реакции при участии гранулоцитов и макрофагов. Компоненты способствуют межклеточным взаимодействиям, необходимым для процессинга Ag, вызывают лизис бактерий и клеток, инфицированных вирусом, а также участвуют в реакциях свертывания крови.

В норме компоненты системы находятся в неактивной форме. Активация комплемента приводит к поочередному, каскадному появлению его активных компонентов в серии протеолитических реакций, стимулирующих защитные процессы. Основные функции компонентов комплемента в защитных реакциях – стимуляция фагоцитоза, нарушение целостности клеточных стенок микроорганизмов мембраноповреждающим комплексом и индукция синтеза медиаторов воспаления, таких как, например, ИЛ-1. Известно, что ИЛ-1 играет в воспалении одну из основных ролей. Он стимулирует лихорадочные реакции, повышает проницаемость сосудов и адгезивные свойства эндотелия, а также активирует моно- и полиморфноядерные фагоциты. Кроме того, компоненты комплемента активируют хемоаттрактанты для фагоцитов и через активацию макрофагов участвуют в иммунных реакциях. При воспалении отмечается в течение 48 ча-

сов незначительное, на 20–60 %, увеличение концентрации компонентов комплементарной системы: С3, С4.

В группу реактантов острофазного ответа с незначительным увеличением концентрации кроме компонентов комплемента относится церулоплазмин. Церулоплазмин – медьсодержащий α 2-гликопротеин, обладающий свойствами фермента ферроксидазы. Это депонирующий белок для меди. Церулоплазмин окисляет Fe^{2+} до Fe^{3+} , что обеспечивает транспорт железа трансферрином, активирует окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина и сульфгидрильных соединений, активирует супероксидрадикалы кислорода, предотвращает окисление полиеновых кислот. Противовоспалительная активность церулоплазмينا обусловлена ингибированием сывороточной гистаминазы.

К «нейтральным» реактантам острой фазы принадлежит α 2-макроглобулин – гликопротеид, ингибитор протеиназ, имеет большую емкость по связыванию протеиназ, низкое сродство. Включается в физиологическую инактивацию протеиназ после истощения других ингибиторов, обладающих высоким сродством, но малой емкостью. В частности, при активации фибринолиза образующийся из плазминогена плазмин в первую очередь связывается α 2-антиплазмином, после полного насыщения α 2-антиплазмина дальнейшая нейтрализация плазмина осуществляется за счет α 2-макроглобулина. Кроме того, он инактивирует плазменный калликреин и компоненты комплемента.

Синтез α 2-макроглобулина происходит в основном в печени. Период полужизни 4–7 дней. 3/4 белка присутствует в крови, а 1/4 – в тканевой жидкости. Так как на долю α 2-макроглобулина приходится примерно 1/3 фракции α 2-глобулинов, то его определение в сыворотке может использоваться для выяснения повышенного уровня α 2-глобулинов неизвестного происхождения. При гипоальбуминемии компенсаторно повышается синтез α 2-макроглобулина в печени, что приводит к увеличению α 2-фракции на электрофореграмме.

К «негативным» реактантам острой фазы относят альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, трансферрин, фибронектин, апоА-липопротеин. Их уровень снижается в течение 12–48 часов.

Преальбумин и ретинол-связывающий белок (РСБ) относят к транспортным белкам. С одной стороны, молекулы преальбумина

присоединяют молекулу РСБ. 30–50 % преальбумина связано с РСБ. С другой стороны, к преальбумину присоединены две молекулы тироксина или трийодтиронина. РСБ в комплексе с преальбумином транспортирует витамин А. Синтезируется преальбумин и РСБ в гепатоцитах. Синтез стимулируется кортикостероидами. При реакциях острой фазы синтез ингибируется ФНО- β . Уровень может упасть до 20 % от исходного.

Трансферрин — β -глобулин, гликопротеид, основной переносчик железа. В норме лишь 1/3 емкости трансферрина, способной связывать железо, занята железом. Трансферрин может помимо железа обратимо связывать медь, цинк, кобальт, кальций. Физиологически значимо лишь связывание железа и меди. Апоферрин, свободный от железа, выполняет бактериостатическую функцию, поскольку лишает бактерию жизненно важного железа. Апоферритин связывает железо, освобожденное при катаболизме гемоглобина или реабсорбируемое в кишечнике. Комплекс трансферрин — железо переносится в места хранения, коими являются печень и ретикулоэндотелиальная система. Там железо связывается ферритином или гемосидерином. Кроме того, комплекс может поступать в клетки, синтезирующие железосодержащие вещества — гемоглобин, миоглобин, цитохромы.

Синтез трансферрина происходит главным образом в печени. Он стимулируется эстрогенами, кортикостероидами и низкой концентрацией железа в сыворотке. Подавляется синтез ФНО- β при реакциях острой фазы, недостатком аминокислот и повреждением паренхимы печени.

Уменьшение концентрации трансферрина может быть следствием неэффективного эритропоэза, гемохроматоза, потерь белка при белок-теряющих энтеропатиях, нефротическом синдроме. Кроме того, снижение уровня трансферрина развивается при нарушении синтеза белка, поэтому при поиске лабораторных признаков железодефицитной анемии необходимо определять не только трансферрин, но также ферритин и белки острой фазы, такие как α 1-кислый гликопротеин, не регулируемый эстрогенами, а также СРБ, на уровень которого практически не влияют потери белка и нарушение его синтеза. Трансферрин — чувствительный показатель для определения скрытой белко-

вой недостаточности питания. У больных с уреимией и у пациентов, которым выполняется диализ, трансферрин является подходящим параметром для контроля метаболизма белков. И, наконец, снижение уровня трансферрина — один из маркеров реакции острой фазы. В этом случае будет иметь место одновременное уменьшение альбумина и преальбумина.

Уровень фибронектина уменьшается в первые двое суток острофазного ответа. По химической природе это гликопротеид, присутствующий на поверхности многих клеток, в межклеточном матриксе и во всех жидкостях организма. Установлена его роль в формировании межклеточных контактов, клеточной дифференцировке, злокачественной трансформации. У него имеются места связывания с фибрином, гепарином, коллагеном. Связывание фибрин-мономеров, по-видимому, является основным условием их растворимости в плазме, тем самым предупреждается эмболизация.

Установлено, что решающая роль в реализации всей динамики преиммунного ответа принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6), интерлейкину-1 (ИЛ-1), интерлейкину-8 (ИЛ-8), фактору некроза опухолей- α (ФНО- α), фактору некроза опухолей- β (ФНО- β), интерферонам-альфа и -гамма (ИФН- α , ИФН- γ), а также симпатической нервной системе и гормонам, участвующим в стрессе.

Рассмотрим основные цитокиновые эффекторы ответа острой фазы:

1) *Интерлейкин-1* представлен двумя полипептидами: ИЛ-1 α (молекулярный вес — 33 кД) и ИЛ-1 β (17,5 кД). Последний у человека преобладает. Пептиды обладают идентичным спектром биологической активности и связываются с одним и тем же рецептором, но являются продуктами двух различных генов и могут быть как мембранными интегральными, так и секреторными растворимыми молекулами. Стимуляторами выделения ИЛ-1 являются: 1) компоненты клеточных стенок бактерий, действующие на клеточный рецептор CD 14, присущий макрофагам, клеткам Лангерганса и, возможно, гранулоцитам;

2) медиаторы воспаления, выделяемые активированными клетками.

Стимуляция липополисахаридом ведет поначалу к появлению мРНК внутриклеточного, мембранного, а затем — и секреторного ИЛ-1. Больше всего ИЛ-1 вырабатывают макрофаги, макрофа-

гоподобные дендритические и глиальные клетки, эндотелий, фибробласты, В-лимфоциты и некоторые эпителиальные клетки, например, кератиноциты. Принципиально, к экспрессии генов интерлейкина-1, по всей вероятности, способны любые ядерные клетки организма. Точно так же, на всех клетках организма есть его рецепторы. Это делает ИЛ-1 наиболее разнообразным по спектру детерминируемых им эффектов среди всех цитокинов, участвующих в формировании ответа острой фазы. Оба пептида ИЛ-1 — наиболее пирогенные из цитокинов. При внутривенном введении человеку вызывают озноб и лихорадку до 39 °С в течение 1 часа при дозах 10–30 нг/кг массы тела.

ИЛ-1 является пептидом медленного сна. Его снотворный эффект обуславливает снижение работоспособности и гиподинамию при острофазном синдроме. Установлено, что интерлейкин-1 способен оказывать кортиколибериноподобное действие на гипофиз и стимулировать продукцию АКТГ и кортикостероидов. Это ведет к усилению стресса при острофазном ответе. Есть сведения, что при стимуляции цитокинами лимфоцитов (часть которых представлена циркулирующими апудоцитами) могут выделять АКТГ-подобные пептиды, дополняя адренкортикотропные функции гипофиза. ИЛ-1 β подавляет секрецию соматолиберина и стимулирует выработку соматостатина, что вызывает снижение анаболизма при ответе острой фазы. Протеолиз и освобождение аминокислот из скелетных мышц, а также усиление секреции синовиальной жидкости и резорбтивные изменения в костях и хрящах, проявляющиеся костно-мышечными и суставными болями, в значительной степени зависят от ИЛ-1, индуцирующего синтез коллагеназ и активатора плазмина в этих тканях. ИЛ-1 в высоких дозах снижает продукцию инсулина островками Лангерганса. Это хемоаттрактант лейкоцитов и индуктор дегрануляции нейтрофилов, причем последний эффект он опосредует через ИЛ-8. ИЛ-1 — центральный провокатор всей системы цитокинов. Кроме того, ИЛ-8 способен активизировать продукцию ИЛ-6 и колонниестимулирующих факторов, обеспечивающих лейкоцитоз, а также фактора некроза опухолей, собственного мощного синергиста.

Фактор некроза опухолей (ФНО) известен в виде двух фракций *кахексина*, вырабатываемого макрофагами, лимфоцитами, адипоци-

тами и тучными клетками, а также микроглией и *лимфотоксина* (ФНО- β), продукта Т-лимфоцитов. ФНО- α вызывает озноб и лихорадку до 39 °С через 1 ч после внутривенного введения человеку в несколько больших дозах, нежели ИЛ-1 (50–100 нг/кг массы тела).

Помимо пирогенного, ФНО проявляет много других важных эффектов. Кахексин тормозит активность центра голода и стимулирует центр насыщения в гипоталамусе, являясь сильным анорексигеном. Гиперпродукция ФНО мононуклеарами и, возможно, глиальными опухолями, служит морфологической основой своеобразного синдрома, который характеризуется полной потерей аппетита и глубоким истощением. Ранее это состояние считалось психогенным и носит исторически сложившееся название «нейрогенная анорексия». Кахексия при инфекциях, особенно хронических гранулематозных процессах, а также при опухолях и лейкозах, раневом истощении — связана с продукцией ФНО- α . Именно этот цитокин вызывает анорексию и гиперкатаболизм в ходе ответа острой фазы. Он же является сильным контринсулярным фактором. ФНО — это активатор эндотелия и всех видов лейкоцитов (в первую очередь, их цитотоксических функций), стимулятор клеточной адгезии. Он способствует переходу макрофагов в многоядерные гигантские клетки, синтезирующие еще больше ФНО. Под влиянием ФНО возможно усиление ангиогенеза, он участвует в запуске синтеза белков острой фазы печени и усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и Fc-рецепторов на самых разных мишенях. Хотелось бы привлечь внимание к способности ФНО при высоких дозах индуцировать апоптоз гепатоцитов, клеток ЖКТ, эндотелиоцитов и даже нейронов. ФНО и ИЛ-1 особенно токсичны при совместном действии. Они способны блокировать мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцировать рвоту и понос, вызывать деструкцию гепатоцитов, провоцировать гиперкалиемию и ацидоз. Совместное токсическое действие этих цитокинов, при их массивном освобождении и долгом нахождении в кровотоке, может быть летально. Они стимулируют эндотелий к продукции коагулянтов, в частности тромбксана A_2 и лейкотриена E_4 , и способствуют ДВС-синдрому, увеличивают выработку фактора активации тромбоцитов, окиси азота и миокардиального депрессорного полипептида. Последний выра-

батывается в поджелудочной железе и апудоцитарных клетках предсердий, вызывает вазоконстрикцию во внутренних органах и снижение сократимости миокарда.

Именно эти медиаторы ответственны за проявления токсико-септического шока, гипотензию, падение сердечного выброса и системные микроциркуляторные расстройства, вызывающие плуриорганный недостаток при сепсисе и тяжелых инфекциях. Изолированное асептическое введение кахексина в вену крысам в дозах, соответствующих обнаруживаемым при септическом шоке количествам, вызывает у животных гипотензию, ацидоз, гемоконцентрацию, гипергликемию, гипокалиемию и смерть при явлениях дыхательной недостаточности. На вскрытии обнаруживаются проявления тромбоблеморрагического синдрома и некротические изменения в почках, ЖКТ и легких. ФНО тормозит экспрессию генов эндогенных опиатов — мощных противошоковых агентов. Именно поэтому поликлональная стимуляция лимфоцитов и массивная активация бактериальными липополисахаридами макрофагов ведут к такому гиперергическому ходу ответа острой фазы, который оборачивается шоком. По некоторым данным, ФНО наиболее активный, ключевой для запуска продукции всех медиаторов шока агент, по крайней мере, антитела к ФНО резко ослабляют проявления септического шока. ФНО очень активно стимулирует продукцию различными клетками эндогенных окислителей, что и приводит к их некробиозу и/или апоптозу. Он вызывает с помощью оксида азота парез микрососудов с падением артериального давления и, активируя эндотелий, способствует ДВС-синдрому. Выработанный в ответ на ФНО P_gE2 служит обратным отрицательным регулятором биосинтеза ФНО.

Для предупреждения токсико-септического шока организм располагает и другими ингибиторами действия ФНО и ИЛ-1, которые также входят в цитокиновый каскад. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) синтезируется активированными моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами и некоторыми В-клонами. Это важнейший индуктор синтеза «белков острой фазы», то есть глобулинов, плазменная концентрация которых возрастает при любом воспалении, инфекции, иммунопатологическом процессе. Мишенью его действия служат гепатоциты, тимоциты и лимфоциты. Для миелоидных по-

лустволовых клеток он служит ростовым фактором, способствуя продукции всех гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Это дифференцировочный пептид для плазматических клеток, синтезирующих антитела, а также для злокачественного клона при миеломной болезни, стимулятор пролиферации кератиноцитов кожи и мезангиальных клеток почек. Есть данные о его роли в терморегуляции и индукции лихорадки, но как регулятор собственно температурного гомеостаза ИЛ-6 наименее пирогенен, если сравнить его с другими цитокинами. Так, при внутривенном введении человеку он вызывает лихорадку до 39 °С в достаточно большой дозе 1 микрограмм на кг массы тела. По-видимому, этот сигнал, в основном, предназначен для осуществления нетемпературных компонентов ответа острой фазы. Синтез ИЛ-6 стимулируется ИЛ-1 и фактором некроза опухолей.

ИЛ-6 гораздо более стабилен, чем его индукторы, поэтому считается, что именно этот цитокин вносит решающий вклад в осуществление ответа острой фазы при его нормергическом течении. Даже значительные дозы ИЛ-6 не вызывают некроза или апоптоза клеток и не являются летальными, в отличие от вышеописанных регуляторов. По-видимому, именно данный цитокин направляет нормергический ответ острой фазы.

Интерлейкин-8 представляет условное название семейства пептидов с молекулярной массой около 8 кД, которые вырабатываются макрофагами и клетками кожи, в частности, по сигналу ИЛ-1. Эти регуляторы обуславливают такие компоненты острофазного ответа, как активацию хемотаксиса и краевого стояния различных видов лейкоцитов. ИЛ-8 стимулирует освобождение дефензинов и нейтрофилов, таким образом, усиливает атаку «хозяина» на внедрившиеся микроорганизмы.

Некоторые аспекты ответа острой фазы потенцируются интерферонами, которые обладают слабым пирогенным эффектом, препятствуя репликации и сборке вирусов, оказывают гормоноподобные эффекты. Интерфероны возникают в ответ на двуспиральную РНК и под влиянием цитокинов, в частности ИЛ-1, ИФН-γ.

Перестройка метаболизма при ответе острой фазы зависит не только от цитокинов, но и от активации симпатической нервной систе-

мы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. Возрастает продукция катехоламинов, глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона, глюкагона, паратгормона.

Отметим, что цитокины стимулируют симпатoadреналовую и кортикостероидную активность. Вместе с тем обнаружены надпочечниковые стероиды, которые способны, подобно ИЛ-1 и ИЛ-6, стимулировать синтез белков острой фазы и изменять установочную точку температурного гомеостаза. Это подтверждает догадку Г. Селье о наличии провоспалительных кортикостероидов. Синтетические аналоги этих регуляторов — этиохолан, гидроксипрегнан, а также естественный печеночный метаболит андрогенов этиохолоналон — в эксперименте провоцируют лихорадку и острофазный ответ у человека. Однако основная часть гормонов стресса ингибирует и лихорадку, и ответ острой фазы в целом. Глюкокортикоиды — мощные ингибиторы экспрессии интерлейкиновых генов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, сдерживающие интенсивность острофазного ответа. Фактически, стресс и цитокиновый ответ находятся в неоднозначных взаимоотношениях, удерживая острофазную реакцию от чрезмерности.

Помимо глюкокортикоидов и других гормонов существуют и полипептидные тканевые *ингибиторы цитокинового каскада*, которые понижают интенсивность острофазного ответа, не давая развиться шокоподобному состоянию. К ним относятся ингибиторы ИЛ-1, выделенные из мочи и плазмы крови: гликопротеин с МВ 30–35 кД, ингибирующий ИЛ-1-зависимую пролиферацию лимфоцитов, и так называемый «уромодулин» (белок Гамма-Хорсфалла), высокоаффинно связывающий ИЛ-1.

Гликопротеин 18 кД — конкурентный блокатор клеточных рецепторов для ИЛ-1. Пик концентрации ИЛ-1 α имеет место через 1 час после регистрации максимального уровня ИЛ-1 β , на этом основании ИЛ-1 α можно рассматривать как часть процесса восстановления спокойного состояния системы цитокинов. ИЛ-1 β выделяется моноцитами, нагруженными иммуноглобулинами.

Ингибирующим действием характеризуются растворимые сывороточные антагонисты самих молекул интерлейкинов -1 и -6, а также рецепторов ФНО. Последние представляют собой оторвавшиеся от клеток домены рецепторов этого цитокина.

Ингибиторными функциями обладают цитокины-блокаторы каскада — ИЛ-10, а также трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β). Интерфероны блокируют некоторые аспекты активации лимфоцитов при ответе острой фазы, например, пролиферацию иммунокомпетентных клеток ИФН- α , - β , синтез IgE и экспрессию антигенов ГКГС II класса.

Обнаруживаемые в норме и при патологии аутоантитела к интерлейкинам и интерферонам тоже могут обслуживать ингибиторные механизмы ответа острой фазы. По крайней мере, в эксперименте подобные антитела к ФНО и ИЛ-1 оказались очень эффективными сдерживающими факторами при развитии токсико-септического шока.

Итак, цитокиновый ответ, который начинается немедленно, после контакта ретикуло-эндотелиальных элементов и лейкоцитов организма с патогенами и их продуктами, позволяет осуществить координированную перестройку обмена веществ и физиологических функций ряда органов и тканей. Вместе с тем эта форма системной защиты связана с определенными издержками для организма: ухудшаются реологические свойства крови в микрососудах, возрастает вероятность тромбоза, уменьшается снабжение тканей железом и цинком. Избыточное функционирование цитохимического каскада ведет к шокоподобным состояниям и ДВС-синдрому. Хроническая гиперпродукция белков острой фазы, особенно амилоида А и Р, является фактором риска амилоидоза, который может развиваться при затяжных инфекциях и воспалениях.

Наиболее хорошо изученной частью ответа острой фазы является лихорадка, в которую непосредственно переходят продромальные симптомы.

3.1. Лихорадка. Современные представления о температурном гомеостазе

Постоянство температуры тела у человека и теплокровных животных обусловлено стабильностью соотношения между теплопродукцией и теплоотдачей. Способы отдачи тепла — физические. С поверхности тела тепло теряется путем излучения — около 60 %; путем

проведения и конвекции – 15 % и путем испарения – 25 %. Интенсивность потери тепла (при прочих равных условиях) пропорциональна температуре и влажности кожи. Температура кожи зависит от величины кровотока в кожных сосудах, а влажность – от интенсивности потоотделения. Способы теплопродукции – химические, обусловлены интенсивностью метаболизма в организме.

Здоровый человек способен за счет измененной скорости теплоотдачи и интенсивности метаболизма компенсировать колебания температуры окружающей среды. Органы и ткани теплового ядра – грудной и брюшной полостей, таза и головной мозг – производят основную метаболическую теплоту. Термическая оболочка организма – кожа, видимые слизистые, подкожная жировая клетчатка, поверхностные мышцы – в покое производят гораздо меньше тепла, чем рассеивают. Циркулирующая кровь и контактная теплопроводность переносят тепло из ядра к поверхности. Таким образом, температура поверхности тела определяется теплом, принесенным из глубины, и температурой среды, с которой контактирует поверхность. Термическая оболочка выполняет функцию как терморегулятора (главным образом, благодаря жировой ткани), так и излучателя тепла (благодаря возможности быстро создавать ненутритивную артериальную гиперемия или ишемию в сосудах кожи) и может сильно изменять ее температуру.

Согласно современным данным главный центр терморегуляции находится в преоптической области переднего гипоталамуса около дна третьего желудочка. В этом участке мозга располагаются три анатомически и функционально отдельные, но взаимосвязанные единицы:

- 1) термочувствительная область представлена термочувствительными нейронами;
- 2) термоустановочная область представлена эталонными нейронами (паттерн импульсов эталонных нейронов настроен на температуру гипоталамуса);
- 3) центры теплопродукции и теплоотдачи.

Термочувствительные серотонинергические нейроны преоптической зоны переднего гипоталамуса реагируют на температуру омывающей их крови. Большая их часть возбуждается теплом, некоторые – холодом. В заднем гипоталамусе, с двух сторон, возле сосце-

видных тел находятся норадренергические нейроны, принимающие информацию от периферических термосенсоров о температуре кожи и внутренних органов. На периферии в коже имеются, в основном, холодовые рецепторы. Периферических тепловых рецепторов во много раз меньше. Все периферические кожные термочувствительные рецепторы контролируют температуру оболочки. Периферические внутриорганные терморекцепторы контролируют температуру ядра. Они имеются в органах брюшной полости, дыхательных путях, крупных венах и в спинном мозге, где играют важнейшую роль в координации сократительной и метаболической теплопродукции. Все эти сенсоры, в основном, холодовые. Сигнал от всех периферических терморекцепторов поступает в билатеральные центры заднего гипоталамуса и там интегрируется с сигналом от нейронов преоптической зоны переднего гипоталамуса, чувствительных к температуре местной крови. Центры переднего гипоталамуса, чувствительные к температуре крови, контролируют эффекторные механизмы теплоотдачи. Центры заднего гипоталамуса, принимающие периферическую термосенсорную информацию, связаны с эффекторным звеном, контролирующим теплопродукцию.

В преоптической части переднего гипоталамуса имеются скопления холинергических нейронов (эталонные нейроны) – генераторов стандартного сигнала сравнения для термосенсоров. Над эталонными нейронами расположен **сосудистый орган концевой пластинки (СОКП)**, представленный богато разветвленной сосудистой сетью, в области которой гематоэнцефалический барьер высокопроницаем. Именно через это окно цитокины и другие регуляторы могут вмешиваться в температурный контроль и влиять на положение **установочной точки температурного гомеостаза**, определяемой эталонными нейронами. **Установочная точка температурного гомеостаза** – это та температура самого гипоталамуса, при которой теплопродукция и теплоотдача в организме уравновешены. Нормальное положение точки – приблизительно 37,1 °С. С эталонной точкой сравнивается интегрированный сигнал центрального и периферического термосенсоров. Поэтому охлаждение кожи сдвигает порог потоотделения и дрожи: если температура кожи низкая, то дрожь начинается даже при достаточно высокой гипоталамической температуре.

И наоборот, повышение гипоталамической температуры крови индуцирует потоотделение только при теплой коже. Внеклеточный натрий сдвигает эталонную точку вверх, а внутриклеточный кальций – вниз. Все вызывающие лихорадку пирогены способствуют потере кальция эталонными нейронами. Функция эталонных нейронов зависит от содержания железа в ткани гипоталамуса. Лихорадка всегда сопровождается тенденцией к гипоферремии. Следует отметить, что ряд гормонов энтеринной системы, в том числе вазоактивный интестинальный полипептид, способны смещать вверх эталонную температурную точку.

Центр теплопродукции осуществляет свое влияние на процессы теплообразования и теплоотдачи через вегетативную нервную систему и эндокринные железы (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа).

При возбуждении симпатической нервной системы происходит спазм кожных сосудов, уменьшается потоотделение, усиливается поступление в кровь и ткани адреналина и гормонов щитовидной железы, которые способствуют образованию тепла в клетках. В результате происходит снижение теплоотдачи и повышение теплообразования. При возбуждении парасимпатической нервной системы возрастает объем теплоотдачи за счет потоотделения, расширения сосудов кожи и слизистых.

В терморегуляции принимают участие центры спинного мозга (C5-Th1). В норме они соподчинены главному гипоталамическому центру. На центр терморегуляции оказывает влияние кора головного мозга. Этот факт можно доказать условно рефлекторным моделированием гипотермического состояния. Температура тела может повыситься при эмоциональном возбуждении, например у артистов и ораторов.

Реактивность центра терморегуляции может измениться под действием гормонов щитовидной железы, гипофиза. Так, при гипертиреозе реакция является усиленной, а при гипофункции гипофиза – ослабленной.

Показатели температуры тела в любой точке тела здорового человека варьируют. Температура в подмышечной впадине определяется в пределах 36,4–37,2 °С, оральная – 37,2–37,7 °С, ректальная

и вагинальная – 36,6–37,9 °С. Суточный ритм температуры тела имеет минимум между 5–6 часами утра и максимум – ровно через 12 часов вечером и указывает на то, что температура тела повышается в часы бодрствования и падает во время сна. В течение первых двух лет жизни циркадный ритм отсутствует.

Повышение температуры тела при лихорадке не связано с повреждением механизмов поддержания постоянства температуры. Как и у здорового человека, у лихорадящего больного температура «ядра» остается постоянной независимо от колебаний температуры окружающей среды. С той лишь разницей, что у лихорадящего больного температурный гомеостаз удерживается на более высоком уровне в связи со смещением установочной точки теплового гомеостаза на более высокий уровень. При лихорадке сохраняется и суточный ритм колебаний температуры.

Лихорадочную реакцию можно определить как типовой патологический процесс, для которого характерно повышение температуры тела под воздействием пирогенных веществ за счет изменения терморегуляции.

3.1.1. Этиология лихорадки

Лихорадки бывают инфекционными и неинфекционными. Лихорадка обусловлена появлением в организме пирогенных веществ (греч. *pyr* – огонь). Пирогены инфекционного происхождения – наиболее частая причина лихорадки. К инфекционным пирогенам отнесены липополисахариды, липотейхоевая кислота и экзотоксины, выступающие в роли суперантигенов. Наиболее изученными среди экзогенных пирогенов являются липополисахариды. Липополисахариды входят в состав наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Пирогенное действие свойственно липиду А, входящему в состав липополисахаридов. Грамположительные микробы содержат липотейховую кислоту и пептидогликаны, которые обладают пирогенными свойствами. Особенностью этих пирогенов является их активное прямое взаимодействие с лимфоцитами, которые, активизируясь, продуцируют пирогенные цитокины.

Вирусы, риккетсии, спирохеты не обладают липополисахаридами или экзо- и эндотоксинами, однако при попадании в макрофаги

и при взаимодействии с лимфоцитами активируют продукцию пирогенных цитокинов. Особенно активны в этом отношении вирусы, являющиеся поликлональными стимуляторами лимфоцитов, например вирус Эпштейн-Барра и вирус герпеса.

Пирогенными и цитокинстимулирующими свойствами обладают так называемые Т-независимые антигены. К этой группе принадлежат капсульные полисахариды бактерий леван и декстран, полимерный флагеллин жгутиковых, фиколл и пептиды из правораствующих аминокислот. Все перечисленные агенты непосредственно сшивают поверхностные иммуноглобулины В-лимфоцитов, активируют их различные клоны, вызывая поликлональную активацию, а также стимулируют макрофагальную продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и интерферонов.

Пирогены неинфекционного происхождения чаще бывают белками, жирами, реже – нуклеиновыми кислотами или нуклеопротеинами. Эти вещества поступают извне (парентеральное введение компонентов крови, вакцин, жировых эмульсий) или образуются в самом организме (при неинфекционном воспалении, инфаркте миокарда, распаде опухолей, гемолизе эритроцитов, аллергических реакциях).

Различают экзо- и эндогенные пирогены. Экзогенные пирогены – это, в основном, компоненты инфекционных возбудителей. Эндогенные пирогены образуются внутри организма, ими являются цитокины. Цитокины секретируются лейкоцитами и многими клетками в ответ на различные нарушения гомеостаза. Свойствами эндогенных пирогенов обладают ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , интерфероны, катионные белки, колониестимулирующие факторы. Самое мощное пирогенное действие оказывает ИЛ-1, который вырабатывают, прежде всего, фагоциты-макрофаги (клетки-мусорщики), на поверхности которых расположен рецептор к экзогенным пирогенам – CD-14. Помимо макрофагов ИЛ-1 вырабатывают глиальные клетки, эндотелий, фибробласты, В-лимфоциты и некоторые эпителиальные клетки. Принципиально, к экспрессии генов ИЛ-1, по всей вероятности, способны любые ядерные клетки организма. Точно также на всех клетках организма есть его рецепторы. Это делает ИЛ-1 наиболее распространенным по спектру детерминируемых им эффектов среди всех цитокинов. Эндогенные пирогены термолabileны, не вызывают толерантности.

Существуют фармацевтические пирогенные препараты, созданные на основе высокоочищенных липополисахаридов грамотрицательной флоры, – пирогенал, пирексаль. Действующее вещество в этих препаратах – липид А. Главной особенностью фармацевтических пирогенных препаратов является то, что они вызывают ответ острой фазы, не провоцируя интоксикацию, поэтому они могут применяться с лечебной целью при пиротерапии. Их токсическая доза в сотни тысяч раз превышает пирогенные дозировки. Они термостабильны. Повторное введение в организм лекарственных пирогенов вызывает развитие к ним толерантности.

Фармацевтические пирогенные препараты могут применяться при пиротерапии некоторых неинфекционных недугов. Пиротерапия не без успеха применялась в онкологии, в связи с противоопухолевым действием ФНО. Отмечено положительное действие пиротерапии при некоторых формах энцефалопатии у детей. В данном случае используется влияние цитокинов на глиальные и нервные клетки. Большое значение при такой терапии имеет способность цитокинов-пирогенов стимулировать коллагеназную активность, что вызывает рассасывание рубцовой ткани.

Характеризуя пирогенные вещества, следует обратить внимание на то, что эндогенные пирогены опосредуют лихорадочное действие экзогенных пирогенов, поэтому по механизму действия различают первичные и вторичные пирогены. Первичные пирогены вызывают выработку вторичных пирогенов, а вторичные – лихорадку.

3.1.2. Патогенез лихорадки

Независимо от этиологии и степени повышения температуры выделяют 3 стадии лихорадки: стадию подъема температуры (*stadium incrementum*), стадию стояния температуры на более высоком уровне (*stadium fastigium*), стадию снижения температуры (*stadium decrementum*).

Степень и скорость повышения температуры зависят от концентрации пирогенных веществ в крови, от свойств гематоэнцефалического барьера, определяющих поступление пирогенных веществ в мозг, и особенностей реактивности больного. В зависимости от степени подъема температуры «ядра» лихорадку считают

субфебрильной, если температура увеличивается не более чем на 1 °С (от 37,1 до 38 °С), умеренной (38,1–39 °С), высокой (39,1–40 °С) и гиперпиретической – выше 40 °С.

Механизмы развития лихорадки. Эндогенные пирогены проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают прямое действие на термочувствительные нейроны гипоталамического центра, изменяя в них метаболизм и выработку метаболитов арахидоновой кислоты циклоксигеназного пути окисления. В результате изменения метаболизма возбудимость холодочувствительных нейронов повышается, а термочувствительных – понижается, и температура внутренней среды воспринимается как недостаточная, поэтому включаются механизмы, направленные на сохранение тепла в организме. Главными медиаторами действия пирогенов служат простагландины E_1 и, особенно, E_2 . Кроме простагландинов во внутриклеточном опосредовании эффекта эндопирогенов могут принимать участие циклические нуклеотиды и белковые трансмиттеры. Простагландины заставляют эталонные нейроны центра терморегуляции терять кальций, отчего паттерн их импульсации меняется, и они повышают точку теплового гомеостаза. От этого нормальная температура начинает восприниматься гипоталамусом как пониженная. Активизируются симпатические центры, ограничивающие теплоотдачу и стимулирующие сократительный и несократительный термогенез. У взрослых механизм подъема температуры при лихорадке экономен и осуществляется за счет ограничения теплоотдачи. Однако при ограничении притока теплой крови к коже происходит ее охлаждение и возбуждение холодовых рецепторов. Аfferентная импульсация от холодовых рецепторов постулат в нейроны ретикулярной формации мозгового ствола, таламуса, гипоталамуса и чувствительной области коры головного мозга. В результате возникает ощущение холода, и появляются соответствующие поведенческие реакции, направленные на теплосбережение. Активирующее влияние ретикулярной формации на нейроны красных ядер среднего мозга, ядер черепно-мозговых нервов, на α -, β - и γ -мотонейроны спинного мозга вызывает повышение терморегуляторного тонуса скелетной мускулатуры и развитие мышечной дрожи. Сократительный термогенез является основным источником тепла и увеличения температуры тела до новой установочной

точки температурного гомеостаза. Охлаждение кожи и сократительный термогенез сопровождаются ощущением озноба. Мышечная дрожь, как основной источник тепловой энергии, обычно исчезает при достижении температуры внутренней среды до уровня 39,5–40,0 °С.

Вслед за срочным сократительным термогенезом включается отсроченный несократительный термогенез, при котором теплопродукция возрастает в связи с усилением основного обмена. Резкое увеличение катаболизма вызвано увеличением тонуса симпатического отдела нервной системы и секреции гормонов щитовидной, паращитовидной, поджелудочной и надпочечных желез. Увеличивается специальный процесс окисления «бурого» жира. Бурая жировая ткань содержит большое количество митохондрий, цитохромов, поэтому в ней происходит более интенсивное окисление жиров без накопления макроэргов. Адреналин, действуя на рецепторы бурой жировой ткани, активирует пептид термогенин, локализованный на внутренней поверхности митохондрий жировой ткани, усиливает распад жирных кислот, стимулируя теплообразование. Кроме того, адреналин увеличивает гликогенолиз и аэробное окисление глюкозы в печени, глюкокортикоиды – глюконеогенез. В результате ткани получают в качестве субстрата для окисления глюкозу. Гормоны щитовидной железы за счет активации $K-Na-ATP$ -азы увеличивают основной обмен на 30 %, способствуют митохондриальному окислению и усиливают липолиз. Кроме перечисленного, пирогенные цитокины, в частности ИЛ-1 и ФНО- α , непосредственно снижая активность липопроteinкиназы, блокируют липогенез в жировой ткани и способствуют стимуляции катаболизма.

В первую стадию лихорадки теплоотдача понижается в связи с понижением температуры поверхности тела в результате сокращения кожных сосудов и в связи с уменьшением потоотделения. Холодная, бледная, сухая кожа и озноб – характерные признаки первой стадии лихорадки.

Таким образом, повышение температуры тела в первую стадию лихорадки обусловлено уменьшением теплоотдачи и увеличением теплопродукции.

Когда температура достигает новой установочной точки теплового гомеостаза, ее рост прекращается. Озноб исчезает, кожа тепле-

ет и приобретает нормальную окраску. В результате разогревания кожи и других тканей понижается активность периферических холодовых рецепторов кожи, внутренних органов, ограничивается поток афферентной импульсации в центр терморегуляции к центральным холодочувствительным нейронам переднего гипоталамуса и к адренергическим нейронам заднего гипоталамуса, что сопровождается снижением симпатических влияний на периферию. В связи с этим постепенно уменьшается активирующее влияние на нейроны мезэнцефалической и бульбарной ретикулярной формации, ядер черепно-мозговых нервов на спинальные моторные и вегетативные симпатические нейроны; снижается активность термочувствительных структур в С5-Th1 сегментах спинного мозга. Усиление теплоотдачи на фоне ограничения прироста теплопродукции препятствует дальнейшему повышению температуры тела. Устанавливается **новое постоянное соотношение между теплопродукцией и теплоотдачей**. Когда температура тела стабилизируется на новом уровне, наступает вторая стадия лихорадки. Следует отметить, что повышение температуры тела при лихорадке – активно регулируемый процесс, управляемый естественными механизмами атипиреза. Естественными антипиретиками служат некоторые гормоны и нейропептиды: аргинин-вазопрессин, кортиколиберин, АКГГ, глюкокортикоиды, α -меланостимулирующий гормон, эндогенные опиаты, соматостатин.

Механизмы действия естественных антипиретиков прежде всего направлены на снижение чувствительности нейронов центра терморегуляции к действию эндогенных пирогенов. Их реализация имеет следующий характер. Например, ФНО стимулирует выработку аргинин-вазопрессина, вазопрессин по принципу обратной связи снижает чувствительность нейронов термостата и эталонных нейронов к действию эндогенных пирогенов (к ФНО в том числе). По этому же принципу отрицательной обратной связи ограничивается выработка глюкокортикостероидов (ГКС), которая начинается с того, что ИЛ-1 стимулирует выработку кортиколиберина (ГКС оказывают перmissive эффект на симпатические медиаторы). Конечный результат этой цепочки отрицательной обратной связи гормональной регуляции – снижение метаболических процессов, обеспечивающих теплопродукцию. Эндорфины, энкефалины, соматостатин и α -меланостимулиру-

ющий гормон можно рассматривать как естественные замедлители жизнедеятельности, а следовательно смысловые антагонисты эндогенных пирогенов. Гиперпиретическую реакцию ограничивают гликопротеин массой 18 kD (конкурентный блокатор клеточных рецепторов для ИЛ-1), уромодулин (белок Тамма-Хорсвалла, высокоаффинно связывающий ИЛ-1), трансформирующий фактор роста (ТФР- β), растворимые сывороточные антагонисты молекул ИЛ-1, ИЛ-6 и рецепторов ФНО. Тормозное модулирующее влияние на нейроны центра терморегуляции оказывает и кора головного мозга. Так происходит самоограничение лихорадочной реакции. Очевидно, что за счет механизмов естественного атипиреза лихорадка не сопровождается повышением температуры свыше 41,1 °С, именно эти процессы предупреждают развитие денатурации белков в организме лихорадящего пациента.

В третьей стадии лихорадки **теплоотдача начинает превышать теплопродукцию**. Сосуды кожи расширяются, температура ее повышается, увеличивается потеря тепла в результате излучения, проведения и конвекции; усиливается потоотделение и отдача тепла с помощью испарения, возможно ощущение жара, кожа краснеет, становится влажной. **Температура тела снижается до нормы при прекращении продукции пирогенных веществ и восстановлении чувствительности нейронов центра терморегуляции к холодным и тепловым прямым и рефлекторным воздействиям**. Установочная точка теплового гомеостаза возвращается к исходному значению. Происходит восстановление все еще активных метаболических процессов до исходного уровня и уменьшение теплопродукции. Преобладание в данный период тонуса парасимпатической нервной системы сопровождается отрицательными батмо-, дромо-, ино- и хронотропными эффектами на сердце, что можно зарегистрировать по ослаблению сердечной деятельности, резкому расширению периферических сосудов, падению величины артериального давления и нарушению центральной гемодинамики.

Скорость снижения температуры тела в третьей стадии лихорадки может быть различной. Критическое падение температуры характеризуется снижением температуры на 2–3 °С в течение 10–12 ч, снижение температуры на такую же величину в течение 6–7 суток –

это литическое снижение температуры. Критическое падение температуры характерно для крупозной пневмонии, литическое — для брюшного тифа. Критическое падение лихорадки опасно развитием вазомоторного коллапса, который особенно часто развивается у детей.

Лихорадка сопровождается изменением функций многих органов, в том числе ЦНС, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем. В большинстве случаев эти изменения обусловлены прямым действием на клетки соответствующих органов цитокинов, которые опосредуют ответ острой фазы. Однако некоторые нарушения функций организма следует считать прямым следствием повышения температуры тела и связанных с лихорадкой сосудистых реакций. К таковым следует отнести неврологические расстройства (бред, судороги), возникающие особенно часто у детей при повышении температуры до 40–41 °С. Увеличение частоты сердечных сокращений (на 10 ударов на 1 °С) является прямым следствием изменения скорости реакций, обеспечивающих генерацию импульсных разрядов в клетках водителя ритма синусного узла сердца. Спазм сосудов кожи на периферии в первую стадию лихорадки увеличивает общее периферическое сопротивление току крови, что вызывает подъем артериального давления. Во второй стадии артериальное давление обычно падает (особенно при гипертензии), что может быть результатом расширения внутрисердечных сосудов. Значительное падение артериального давления возможно также в третью стадию лихорадки в связи с усилением потоотделения (потеря воды).

Повышение температуры тела изменяет возбудимость дыхательного центра. На стадии подъема температуры частота дыхательных движений растет, а глубина их падает, что может вызвать снижение минутной альвеолярной вентиляции и парциального напряжения кислорода в артериальной крови. На высоте лихорадки возможны гипервентиляция и развитие дыхательного алкалоза.

Биологическая сущность лихорадочной реакции заключается, прежде всего, в повышении резистентности организма к инфекционным и неинфекционным раздражителям. Это происходит за счет бактериостатического эффекта высокой температуры тела, повышенной выработки гормонов стресса, лейкопоэтической активности пирогенных цитокинов, усиления фагоцитарной

активности и синтеза антител. Положительные эффекты лихорадки детерминированы тем, что временный более высокий уровень температурного гомеостаза вызывает увеличение активности обменных процессов и повышает функциональную активность органов и клеток. При лихорадке повышается дезинтоксикационная функция печени.

Таким образом, при лихорадке имеет место сочетание защитно-компенсаторных реакций, полезного адаптивного значения с патологическими, наносящими явный вред организму. К сожалению, между пользой и вредом, между повреждением и защитой существует тонкая грань. В то же время отрицательные, биологически нецелесообразные проявления любых типовых патологических процессов, в том числе лихорадки, со всей очевидностью, являются ценой за адаптацию к действию разнообразных по своей природе этиологических факторов. Например, гипоферремия, развивающаяся при воспалении и лихорадке, усиливает бактериостатический эффект лактоферрина, может стать причиной анемического синдрома, именно поэтому врач не стремится к коррекции уровня железа при воспалении, опасаясь персистенции инфекции как причины развития хронического воспаления. Тактика ведения больного в таких случаях включает вначале ликвидацию инфекции и воспаления, а уж потом, при необходимости — лечение анемического синдрома.

В заключение авторы данного пособия выражают надежду, что клинические ординаторы на основе современных представлений о патофизиологии стресса, воспаления, ответа острой фазы и лихорадки получили руководство для оценки тяжести состояния больного и организации патогенетической терапии в клинической практике.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один правильный ответ.

001. ПРАВИЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ СТАДИЙ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) ст. резистентности – ст. истощения – реакция тревоги;
- 2) реакция тревоги – ст. резистентности – ст. истощения;
- 3) ст. резистентности – реакция тревоги – ст. истощения;
- 4) реакция тревоги – ст. истощения – ст. резистентности;
- 5) ст. истощения – реакция тревоги – ст. резистентности.

002. СТАДИЕЙ СТРЕСС-РЕАКЦИИ, В КОТОРОЙ РАЗВИВАЕТСЯ ГИПЕРТРОФИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) стадия тревоги;
- 2) стадия резистентности;
- 3) стадия истощения.

003. ВТОРИЧНЫЙ ПИРОГЕН В НЕЙРОНАХ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ТЕРМОРЕГУЛИРУЮЩЕГО ЦЕНТРА ВЫЗЫВАЕТ:

- 1) накопление липополисахаридов;
- 2) ослабление образования простагландинов группы E;
- 3) ослабление образования цАМФ;
- 4) повышение возбудимости тепловых нейронов;
- 5) повышение возбудимости холодовых нейронов.

004. ИЗМЕНЕНИЯ АБСОЛЮТНЫХ ВЕЛИЧИН ТЕПЛОПРОДУКЦИИ И ТЕПЛООТДАЧИ НА ПЕРВОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ ТЕМ, ЧТО:

- 1) теплопродукция увеличивается, теплоотдача уменьшается;
- 2) теплопродукция не изменяется, теплоотдача уменьшается;
- 3) теплопродукция увеличивается, теплоотдача также увеличивается, но в меньшей степени;
- 4) теплопродукция и теплоотдача изменяются эквивалентно;
- 5) теплопродукция уменьшается, теплоотдача не изменяется.

005. ВЕРНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ УТВЕРЖДЕНИЕ:

- 1) повышение температуры тела человека всегда свидетельствует о развитии лихорадочной реакции;
- 2) лихорадка характеризуется не только повышением температуры тела, но и обязательными признаками интоксикации организма;
- 3) лихорадка – это реакция теплокровных животных на действие пирогенных факторов.

006. ВЕРНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ УТВЕРЖДЕНИЕ:

- 1) при лихорадке организм утрачивает способность поддерживать постоянную температуру тела при изменениях температуры окружающей среды;
- 2) при экзогенной гипертермии в системе терморегуляции организма происходят принципиально такие же изменения, как при лихорадке;
- 3) при лихорадке сохраняется терморегуляция организма.

Выберите несколько правильных ответов.

007. ХАРАКТЕРНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) гипертрофия аденогипофиза;
- 2) подавление гуморального и клеточного звеньев иммунитета;
- 3) эрозии слизистой желудка и кишечника;
- 4) артериальная гипертензия;
- 5) аллергические реакции.

008. ДЛЯ ПЕРВОЙ СТАДИИ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА ХАРАКТЕРНО:

- 1) активация коры надпочечников;
- 2) увеличение размеров тимуса и лимфатических узлов;
- 3) истощение функции коры надпочечников;
- 4) уменьшение размеров тимуса и лимфатических узлов.

009. ПРИ СТРЕССЕ ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ ВЫПОЛНЯЮТ ФУНКЦИИ:

- 1) стресс-лимитирующих факторов;

- 2) снижают болевую чувствительность;
- 3) снижают работоспособность;
- 4) обеспечивают выполнение длительной мышечной работы;
- 5) снижают чувство тревоги;
- 6) увеличивают чувство тревоги.

010. ВОСПАЛЕНИЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ КАК АДАПТИВНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА, ПОТОМУ ЧТО:

- 1) ограничивает место повреждения, препятствуя распространению флогогенного фактора и продуктов альтерации в организме;
- 2) инактивирует флогогенный агент и продукты альтерации тканей;
- 3) мобилизует специфические и неспецифические факторы защиты организма;
- 4) способствует восстановлению или замещению поврежденных тканевых структур;
- 5) формирует иммунитет;
- 6) замедляет темпы старения организма.

011. ОБЩИМИ ПРИЗНАКАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) лейкоцитоз;
- 2) краснота;
- 3) лихорадка;
- 4) увеличение СОЭ;
- 5) увеличение содержания гамма-глобулинов в сыворотке крови;
- 6) увеличение содержания в крови С-реактивного белка.

012. ФАКТОРАМИ, КОТОРЫЕ СПОСОБСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ОТЕКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) повышение онкотического давления межклеточной жидкости;
- 2) артериальная гиперемия;
- 3) повышение проницаемости сосудистой стенки;
- 4) венозная гиперемия;
- 5) повышение давления в венозном отделе капилляров и венул;
- 6) повышение осмотического давления межклеточной жидкости.

013. МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) серотонин;
- 2) гистамин;
- 3) кинины;
- 4) факторы свертывания крови;
- 5) лизосомальные ферменты;
- 6) лизосомальные катионные белки;
- 7) простагландины;
- 8) комплемент.

014. МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) комплемент;
- 2) серотонин;
- 3) гистамин;
- 4) лизосомальные ферменты;
- 5) кинины;
- 6) простагландины;
- 7) факторы свертывания крови.

015. МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ ОБРАЗУЮТСЯ ИЗ ФОСФОЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) простагландины;
- 2) лейкотриены;
- 3) кинины;
- 4) фактор активации тромбоцитов;
- 5) гепарин.

016. ФАКТОРАМИ, СПОСОБСТВУЮЩИМИ ОБРАЗОВАНИЮ ЭКССУДАТА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) гепарин;
- 4) понижение онкотического давления крови;
- 3) кинины;
- 4) увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов;

5) увеличение онкотического давления интерстициальной жидкости.

017. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, КОТОРЫЕ ОТНОСЯТСЯ К КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЕ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) циклические нуклеотиды;
- 2) прекалликреин;
- 3) комплемент;
- 4) брадикинин;
- 5) простагландины.

018. МЕДИАТОРАМИ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ, ОБЛАДАЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ ЭНДОГЕННЫХ ПИРОГЕНОВ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) ИЛ-1;
- 2) С-реактивный протеин;
- 3) ИЛ-6;
- 4) ФНО- α ;
- 5) церулоплазмин.

019. ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ, ПРИ КОТОРЫХ РАЗВИВАЕТСЯ НЕИНФЕКЦИОННАЯ ЛИХОРАДКА, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) некроз тканей;
- 2) дифтерия;
- 3) злокачественная опухоль;
- 4) грипп;
- 5) внутрисосудистый гемолиз эритроцитов.

020. КЛЕТКАМИ, КОТОРЫЕ ПРОДУЦИРУЮТ ВТОРИЧНЫЕ ПИРОГЕНЫ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) моноциты;
- 2) тканевые макрофаги;
- 3) эритроциты;
- 4) лимфоциты;

- 5) гранулоциты;
- 6) ретикулоциты.

021. ПРИ ПОВЫШЕНИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ К КОМПЕНСАТОРНЫМ РЕАКЦИЯМ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) расширение периферических сосудов;
- 2) усиление потоотделения;
- 3) мышечная дрожь;
- 4) учащение дыхания;
- 5) снижение потоотделения.

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

001. - 2.
002. - 2.
003. - 5.
004. - 1.
005. - 3.
006. - 3.
007. - 2, 3, 4.
008. - 1, 4.
009. - 1, 2, 4, 5.
010. - 1, 2, 3, 4.
011. - 1, 3, 4, 5, 6.
012. - 1, 3, 5, 6.
013. - 1, 2, 5, 6, 7.
014. - 1, 5, 7.
015. - 1, 2, 4.
016. - 2, 4, 5.
017. - 2, 4.
018. - 1, 3, 4.
019. - 1, 3, 5.
020. - 1, 2, 4, 5.
021. - 1, 2, 4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – М.: Изд. Фолиант, 2008. – 552 с.
2. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии: Учебное пособие. – М., 2007. – 464 с.
3. Мухутдинова Ф. И., Хафизова Ф. С., Мухаметзянов М. А., Мухутдинов Д. А., Тагирова Д. Р. Современные теоретические и клинические аспекты лихорадочной реакции // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 102–110.
4. Патофизиология: Учебник / Под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. – Изд. 2-е. Т. 1. Этиология и патогенез, повреждение клетки, воспаление, лихорадка, патология иммунной системы. – М.: Академия, 2008. – 272 с.
5. Патофизиология: Учебник / Под ред. П. Ф. Литвицкого. – Изд. 4-е. – М.: «Гэотар-Медиа», 2009. – 469 с.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

Диспетчер Научно-исследовательского института
Ботанического сада
Рязанский государственный университет
История развития болезни
Самостоятельно изучите материал
№ 34 12.01.2017 11:00:00 01.07.2017 01.01.2007
Подписано в печать 16.08.2017. Объем 60,24 лр.
Уч. ред. в 142,7 г. № 3412
1 печать «Издательство Рязань»
Тираж 300 экз. Заказ № 117

Возвращать по адресу: Рязанский государственный университет
400114 Рязань, ул. Пашкова, 1

Научно-исследовательский институт
100006 Рязань, ул. Пашкова, 42

Учебное издание

Губанова Екатерина Ивановна
Рогова Людмила Николаевна
Дзюбенко Наталья Юрьевна

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Редактор *Н. Н. Золина*
Компьютерная верстка *Н. З. Белоусовой*
Директор Издательства ВолГМУ *Л. К. Кожевников*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 34.12.01.543. П 000006.01.07 от 11.01.2007 г.

Подписано в печать 16.05.2011. Формат 60x84/16.

Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 3,42.

Гарнитура «TimesNew Roman».

Тираж 300 экз. Заказ *117*.

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Издательство ВолГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ**

Учебное пособие

Волгоград-2011