

УДК 612.57(075)

ББК 52.5я73

К729

Потемина, Т.Е.

К729 ВОСПАЛЕНИЕ (Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление): метод. разработки для самостоятельной работы студентов медицинских вузов / Т.Е. Потемина, В.А. Ляляев, С.В. Кузнецова. – Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2010. – 33 с.

Представлены материалы о механизмах развития общих изменений в организме при остром воспалительном процессе – ответе острой фазы (преиммунном синдроме), а также об этиологии, патогенезе, исходах первичного (мононуклеарного) и вторичного гнойного воспалительного процесса. Полученные знания помогут студенту и начинающему практику врачу-клиницисту разобраться в течении и возможном исходе конкретного заболевания, в основе которого лежит воспаление и скорректировать его лечение.

Предназначено для студентов медицинских вузов, а также интернов, клинических ординаторов и начинающих врачей.

УДК 612.57(075)

ББК 52.5я73

СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Воспаление является наиболее частой формой типового патологического процесса, который развивается в результате воздействия на организм повреждающего фактора. Оно является основой многих соматических болезней, а его локализация нередко определяет особенность болезни и ее нозологическую форму.

Несмотря на то, что термин «воспаление» - один из самых старых и самых распространенных в медицине, имеется мнение об изъятии его из медицинской терминологии из-за трудности однозначной трактовки этого понятия. Еще Рудольф Вирхов в 1883 году считал понятие о воспалении «чрезвычайно спорным».

В настоящее время считается, что воспаление – это сложная, выработанная в процессе эволюции, нейрососудистотканевая реакция организма в васкуляризованных органах (тканях) в ответ на местное действие повреждающего фактора, направленная на нейтрализацию (связывание, разрушение, разведение, изоляцию) флогогенного агента и на восстановление поврежденной ткани, местное по локализации и общее по реализации.

Данное определение подчеркивает, что возникновение, развитие и исход воспаления, несмотря на то, что этот процесс является аутохтонным, зависит от резистентности и реактивности организма, т.е. от состояния генотипа, конституции, пола, возраста и условий жизни организма. /Аутохтонность – это свойство какого-либо процесса саморазвиваться независимо от причины, которая вызвала данное явление/. Под аутохтонностью воспаления следует понимать его свойство, раз начавшись, протекать независимо от продолжения действия этиологического фактора. В развитии воспаления аутохтонные местные механизмы преобладают над системной нейроэндокринной регуляцией.

Патологи и клиницисты традиционно указывают на барьерную роль воспаления (И.В. Давыдовский, 1969). Благодаря формированию венозной гиперемии, стаза, лейкоцитарного вала, активации антимаediatorной системы,

формированию инфильтратов (гранулем), пиогенной мембраны абсцесса, секвестрации при остеомиелите ограничивается распространение микроорганизмов, медиаторов повреждения, продуктов распада клеток и межклеточного матрикса за пределы воспалительного очага, тем самым предупреждается генерализация процесса. Эти барьерные факторы действуют как при инфекционном, так и неинфекционном (асептическом) воспалении.

Системное действие медиаторов повреждения (воспаления) может наступить, если барьеры не обеспечивают локализацию (снижение резистентности организма, обширное повреждение). Прорыв медиаторов воспаления в системную циркуляцию или их активация внутри кровеносных сосудов (активация системы комплемента, калликреин-кининовой системы), образование эндотелинов ведут к изменению функционирования регуляторных и исполнительных органов, т.е. системному действию на организм.

Таким образом, развитие воспаления характеризуется не только комплексом местных тканевых изменений, но в ряде случаев, особенно при остром течении процесса, возникают морфофункциональные сдвиги в системах и органах, непосредственно не затронутых флогогенным фактором. Кроме того, развитие воспалительного процесса обусловлено не только автоматизмом местно развертывающегося комплекса сосудистых, нервных и гуморальных реакций, но и рядом общих условий, касающихся организма (состояние генотипа, возраст, пол, условия жизни, характер питания). Возникновение системных изменений в организме при воспалении, т.е. вне очага первичной альтерации, зависит не только от особенностей этиологического фактора, но и от места его действия (от локализации процесса), а также резистентности организма.

Взгляд на воспаление как на общую реакцию организма существовал еще задолго до эры научной медицины. В глубокой древности отмечали зависимость течения воспаления от конституции. В XIX веке развитие воспаления ставили в зависимость от состояния нервной системы, кроветворения, характера питания, интенсивности и направленности обмена веществ.

Изменения в организме вне очага воспаления могут быть вызваны или рефлекторными воздействиями (действие флогогенного фактора; медиаторов и модуляторов воспаления, метаболитов и ионов на рецепторы) на органы и ткани, или непосредственным влиянием на них продуктов первичной и вторичной альтерации.

Рефлекторное влияние очага воспаления на организм находит подтверждение в возможном возникновении висцеро-висцеральных рефлексов при аппендиците, сердечных аритмиях или спастических явлений в коронарных сосудах при воспалительных процессах в органах брюшной полости (например, при холецистите).

О гуморальном механизме влияния очага воспаления на организм свидетельствуют явления интоксикации и истощения при раневом процессе. Это истощение, или травматическая чахотка, по Н.И. Пирогову, наблюдается при длительном нагноении ран, ожогах, тяжелых гнойных остеомиелитах. Явления истощения и атрофии органов (печени, поджелудочной железы, кишечника, желез внутренней секреции) обусловлены поступлением из очага воспаления в кровь и лимфу продуктов тканевого распада и жизнедеятельности микробов, что может вызвать общую интоксикацию организма, которая выражается в лихорадке (гнойно-резорбтивная лихорадка по И.В. Давыдовскому), упорных поносах, отеках, изменениях состава крови.

При воспалении нарушаются все виды обмена веществ не только в очаге воспаления, но и за его пределами. Об этом свидетельствуют: активация гликолиза во многих тканях, особенно при экссудативном воспалении, увеличение в крови промежуточных продуктов углеводного, белкового и липидного обмена. Развивается гипопроотеинемия с относительным, увеличением содержания глобулинов, особенно гамма-глобулина (имеющего наиболее тесное отношение к образованию антител) и фибриногена (гиперфибриноз). Хронические формы воспаления сопровождаются значительной гипопроотеинемией вследствие массивных потерь белка с экссудатом. Гиперфибриноз нередко определяется и при секции трупов людей, погибших, например, от воспаления легких, что выражается в посмертном

формировании объемистых светлых кровяных сгустков, заполняющих камеры сердца и крупных сосудов.

Всякое достаточно интенсивное воздействие на организм вызывает, «катаболическую реакцию» с мобилизацией значительных количеств азота, фосфора, серы и других элементов за счет расщепления белков, а также ряда гормонов в «реакции напряжения». Наиболее выраженное истощение организма характеризует по преимуществу те формы воспаления, которые отличаются большим распространением и длительностью процесса. Хроническое нагноение ран, длящееся месяцами, часто приводит к крайним степеням истощения организма, причем огромные энергетические затраты идут не только на воспалительные, но и на регенеративные процессы, долго не находящие завершения.

Дегенеративно-некробиотические изменения во внутренних органах (печени, миокарде, почках) возникают в связи с мобилизацией из них белков, сопровождающиеся разрушением белково-липидных комплексов протоплазмы и соответствующими картинами паренхиматозного и жирового перерождения. Ограниченные воспалительные процессы значительных изменений в паренхиматозных органах не вызывают.

В настоящее время считают, что при сепсисе и травме может развиваться системный воспалительный ответ, пусковым механизмом которого является гнойный или травматический очаг (С.М Белоцкий, Р.Р. Авталион, 2008). Этот ответ представлен несколькими клинико-иммунологическими феноменами и включает: системный воспалительный ответ, синдром острого респираторного дистресса, синдром полиорганных поражений /полиорганной дисфункции/, компенсаторный противовоспалительный синдром и синдром смешанного антагонистического ответа.

Наиболее мягким проявлением системного действия медиаторов воспаления является развитие ответа острой фазы (ОФ).

Ответ острой фазы – это комплекс последовательных реакций, инициируемых физическими, химическими, биологическими повреждающими воздействиями или опухолевым процессом.

Принято считать, что через 3-15 часов после первичной альтерации на фоне нейтрофилии повышается количество и активность моноцитов, а затем и лимфоцитов (возникает первичный иммунный ответ), что и является началом ООФ, достигающего максимума через 1-2 суток, затем медленно ослабевающего и заканчивающегося (в зависимости от характера и выраженности как первичной, так и вторичной альтерации) через 1-3 недели.

Патогенез системной реакции организма при воспалении (по Ю.С. Свердлову, 2000)

Повреждение тканей

(инфекция, травма, распад опухоли, некроз, комплекс антиген-антитело и др.)

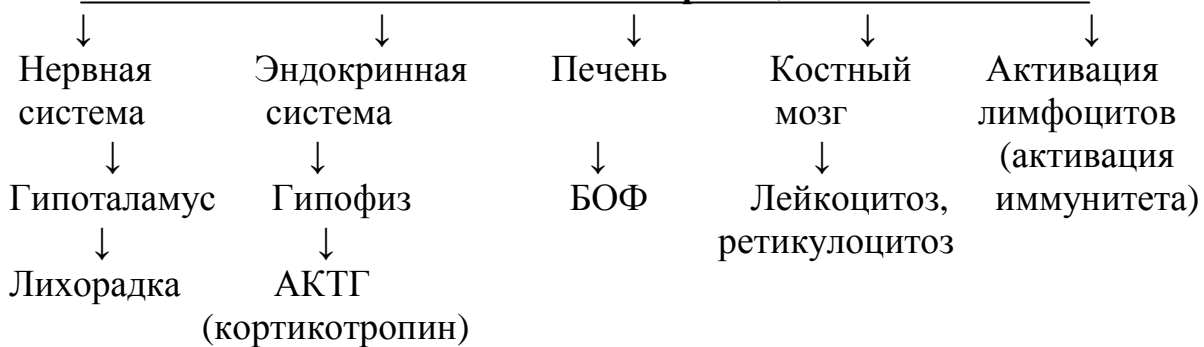


Воспаление

(освобождение ИЛ – 1, ИЛ – 6, ИЛ – 8, ФНО – α , ИНФ- γ)



Системные реакции



Субъективными проявлениями ответа острой фазы являются: сонливость, потеря аппетита (анорексия), безразличие к окружающему (апатия), боли в мышцах (миалгии), боли в суставах (артралгии).

Объективные проявления ответа острой фазы: лихорадка, гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, появление в крови белков ответа острой фазы (БОФ), увеличение СОЭ, активация системы комплемента, активация системы свертывания крови, нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом влево, активация клеток иммунной системы, увеличение секреции кортикотропина, инсулина, вазопрессина, отрицательный азотистый баланс, снижение содержания железа (гипосидеремия), цинка и увеличение концентрации меди в сыворотке крови.

Воспаление – всегда местная реакция сосудов, нервов, тканей на повреждение. Однако, характер (выраженность, распространенность, темпы развития) процесса зависит от состояния организма, его резистентности и реактивности.

В зависимости от реактивности организма выделяют:

- нормергическую форму развития воспаления (протекает «мягко», с хорошо выраженными местными признаками и общими проявлениями);

- гиперергическую форму (протекает «бурно», с хорошо выраженными явлениями альтерации и экссудации, может развиваться «некротическое» воспаление типа феномена Артюса);

- гипоергическую форму (воспаление со слабо выраженными местными и общими проявлениями). Положительное гипоергическое воспаление развиваются в организме с высокой резистентностью. Отрицательное гипоергическое воспаление (течет длительно и вяло) формируется в ослабленном организме (старческом возрасте, при голодании).

После действия повреждающего фактора чрезвычайно быстро может развиваться лихорадочный процесс. Лихорадка при инфекционном воспалении возникает в результате поступления в организм первичных (экзогенных) пирогенов. Наиболее сильными и распространенными экзогенными пирогенами являются капсульные термостабильные липополисахариды грамотрицательных бактерий, активным началом которого является липид А. Введение чистого синтетического липида А животным воспроизводит лихорадку, ответ острой фазы, а при больших дозах - токсический шок.

Грамположительные бактерии, а так же грибы являются источниками термостабильных экзогенных пирогенов, к которым относятся липотейхоевая кислота, пептидогликан, различные экзотоксины и энтеротоксины (дифтерийный, стрептококковый, стафилококковый). Под воздействием экзопирогенов макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, НК-клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки, кератиноциты и клетки глиии образуют эндогенные пирогены, наиболее активными из которых являются ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Вирусы, риккетсии и спирохеты не обладают липопротеидами или экзо- и

эндотоксинами. При попадании в макрофаги и взаимодействии с лимфоцитами они активируют продукцию эндопирогенов. Особенно активны в этом отношении вирусы, являющиеся поликлональными неспецифическими стимуляторами лимфоцитов (вирус Эпштейна-Барра, вирус герпеса). Пирогенными свойствами обладают Т-независимые антигены (капсульные полисахариды: декстран, полимерный флагеллин жгутиковых и пептиды правовращающих аминокислот). Все они стимулируют макрофаги и продукцию эндогенных пирогенов.

При асептическом (неинфекционном) воспалении образование эндогенных пирогенов происходит под воздействием продуктов распада тканей и компонентов системы комплемента С3а, С5а.

В настоящее время к эндогенным пирогенам также относят низкомолекулярные сульфгидрильные белки с молекулярным весом 10-20кД, которые начинают вырабатываться в гранулоцитах под влиянием бактериальных агентов, компонентов экссудата и комплекса антиген-антитело, а также макрофагальный воспалительный белок 1- α . Уникальная особенность белка 1- α , секретлируемого, в частности, при септицемии, является независимость его действия на центр терморегуляции от простагландинов (В.Ю. Шанин, 2005). Под воздействием эндогенных пирогенов происходит перестройка аппарата терморегуляции для поддержания температуры тела на более высоком уровне. В перестройке центра терморегуляции участвуют простагландины E_1 и E_2 , а также цАМФ и белковые трансммиттеры.

Продолжительность лихорадки, высота подъема температуры и характер суточного ритма зависит не только от причины воспаления, но и от состояния организма и от активности антипиретической системы. Вазопрессин, α -меланотропин, β -эндорфин, энкефалины, кортикотропин, глюкокортикоиды, кортикотропин рилизинг фактор и ангиотензин-II тормозят развитие лихорадки, т.е являются антипиретиками. Антипиретический эффект стероидов связывают с их воздействием на выработку антифосфолипазных протеинов, которые угнетают фосфолипазу A_2 , а следовательно синтез и выделение простагландинов - медиаторов лихорадки. Под воздействием ФНО усиливается

освобождение в головном мозге аргинин-вазопрессина и α -меланоцитостимулирующего гормона. Не выходя в кровь, они воздействуют на центр терморегуляции, постепенно ограничивая развитие лихорадочной реакции. Принято считать, что компоненты антипиретической системы подавляют синтез простагландина E_2 , вызывающего перестройку центра терморегуляции.

Мощность антипиретической системы чрезвычайно велика: действие α -меланотропина в двадцать тысяч раз сильнее действия ацетоминофена (Ю.В.Лобзин с соавторами, 1998). Кроме того, проявление ответа острой фазы ингибируется соматостатинами, эндогенными агонистами опиоидных и барбитуратовых рецепторов.

Необходимо отметить, что повышение температуры тела может развиваться не только при лихорадке, но и при экзогенной и эндогенной гипертермии. Последняя развивается при нарушении центра терморегуляции, ограничении теплоотдачи и при значительном увеличении теплопродукции, превышающей теплоотдачу. Кроме того, существует мнение, что лихорадка может развиваться без участия пирогенов, перестройка центров терморегуляции происходит при действии на него ионизирующей радиации и рентгеновских лучей, а так же некоторых ядов (дуст, яд скорпиона).

Для острого воспаления в большинстве случаев характерно развитие нейтрофильного лейкоцитоза. На первом этапе воспалительного процесса это связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что ведет к мобилизации пристеночного пула нейтрофилов в системе циркуляции. За сутки в костном мозге взрослого человека образуется $1,5 \times 10^9$ нейтрофилов на 1 кг массы тела. Поступая в сосудистое русло, часть лейкоцитов циркулирует, а другая часть находится на эндотелии венул, образуя пристеночный или маргинальный пул (соотношение между маргинальным пулом нейтрофилов и циркулирующим в норме приближается к единице). В мобилизации пристеночного пула гранулоцитов и сосудистого резерва костного мозга важную роль играют катехоламины. Они активируют зрелые клетки,

депонированные в синусах, и способствуют их интенсивному высвобождению в периферическую кровь.

В дальнейшем активируется лейкопоэз под влиянием неспецифических (продукты распада лейкоцитов) и специфических (лейкопоэтины, интерлейкины) факторов роста. В зависимости от причины воспаления развиваются различные виды лейкоцитозов.

Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия) формируется при гнойном воспалении стрептококковой, стафилококковой, менингококковой природы, а также при асептических воспалительных процессах. Часто выявление нейтрофилии помогает в диагностике аппендицита, холецистита, бактериального фарингита. Нейтрофилия неясного генеза, особенно в сочетании лихорадкой и другими системными признаками воспаления, может быть признаком тяжелой формы туберкулеза, остеомиелита (В.А.Алмазов, 1999).

Появление в крови молодых форм нейтрофилов (гиперрегенераторный и регенераторный сдвиг влево) свидетельствует о наличие очага гнойной инфекции, как места персистирующего воспаления (В.Ю. Шанин, 2005).

Более полувека тому назад для выявления инфекционных осложнений хирургических вмешательств было предложено использовать «Лейкоцитарный индекс интоксикации» (ЛИИ).

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Ми} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мон}) \times (\text{Э} + 1)}$$

Ми – миелоцит; Ю – нейтрофильный метамиелоцит; П – палочкоядерный нейтрофил; Пл – плазматические клетки; С – сегментоядерный нейтрофил; Л – лимфоцит; Э – эозинофил; Мон – моноцит.

Величина ЛИИ находится в прямой зависимости от интенсивности воспалительного процесса и в норме она составляет 0,5 – 1,5. При «легком» течении воспалительного процесса ЛИИ увеличивается до 2 – 3, а «тяжелом» - превышает 5. При тяжелом воспалительном процессе, сопровождающимся явлениями интоксикации, количество лейкоцитов может повышаться

незначительно при резком повышении ЛИИ, при почти полном исчезновении из крови эозинофилов и снижении числа лимфоцитов.

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) характерен для воспаления с аллергическим компонентом и глистных инвазиях.

Лимфоцитоз развивается при хронических инфекциях (туберкулез, сифилис), коклюше, оспе. Транзиторный (кратковременный, не более двух часов) лимфоцитоз может быть при травме и инфаркте миокарда.

Моноцитоз наблюдается при некоторых острых инфекционных и вирусных заболеваниях (сыпной тиф, краснуха, ветряная оспа).

При воспалении может также развиваться лейкопения, что обусловлено снижением лейкопоза (инфекционные поражения костного мозга) или разрушением лейкоцитов в крови (тяжелые формы гриппа, брюшного тифа), т.е. по патогенезу лейкопения может быть перераспределительной и истинной. Перераспределительная форма развивается в результате усиленной экстренной маргинации лейкоцитов, что может иметь место при бактериемической фазе инфекций грамотрицательными бактериями (сальмонеллез) или при токсемии, когда эндотелий становится более клейким для лейкоцитов, что связано с экспрессией молекул клеточной адгезии.

Некоторые микроорганизмы (вирусы, риккетсии, некоторые простейшие, возбудитель брюшного тифа) вызывают лейкопению. Количество лейкоцитов снижается при инфекциях у ослабленных больных, у страдающих прогрессирующим туберкулезом и в финальной стадии опухолевой болезни.

Если воспалительный процесс сопровождается выраженным стрессом, то развивается перераспределительная лимфоцитопения в результате выхода лимфоцитов из крови в ткани под действием глюкокортикоидов, а также истинная лимфоцитопения в результате активизации апоптотической гибели клеток в органах лимфопоза.

В некоторых случаях при воспалении может развиваться лейкомоидная реакция по миелоидному (гнойные инфекции, туберкулез, ожог, аллергическое воспаление) и лимфоидному типу (инфекционный лимфоцитоз, ветряная оспа, инфекционный гепатит, аллергический дерматит).

При воспалении формируется диспротеинемия: происходит абсолютное снижение в плазме крови количества альбуминов и абсолютное или относительное увеличение глобулинов, что ведет к ускорению СОЭ. Развитие диспротеинемии связано, в первую очередь, с изменением функции печени, что происходит в результате действия на гепатоциты интерлейкина-6 и поступления альбумина в очаг воспаления при экстравазации плазмы.

При воспалении в крови изменяется содержание белков ответа острой фазы (БОФ). Выделяют две группы БОФ:

1) негативная группа – концентрация БОФ снижается (альбумин, трансферрин);

2) позитивная группа – концентрация БОФ нарастает в 2–10 раз (альфа-1–антитрипсин, альфа-1–антихимотрипсин, фибриноген, гаптаглобин); менее чем в 2 раза (церулоплазмин, С3 компонент комплемента, инактиватор С₁ компонента комплемента) и более, чем в 1000 раз (С – реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный протеин А(САП-А)).

Белки ООФ при остром экссудативно-деструктивном воспалении
(Д.Н. Маянский, 2008)

Тип белка	Функции
С1, С2, С3, С4, С5	Опсонизация, хемотаксис, индукция дегрануляции тучных клеток
Калликреин Кининоген	Повышение сосудистой проницаемости
Плазминоген	Активация комплемента, фибринолиз
С-реактивный белок (СРБ)	Регуляция иммунитета, опсонизация, нейтрализация О ₂
Церулоплазмин	Нейтрализация О ₂
α ₁ -кислый гликопротеин	Регуляция иммунитета
α ₁ -антитрипсин	Тормозит активность эластазы, коллагеназы
α ₁ -антихимотрипсин	Тормозит активность катепсина G
α ₂ -макроглобулин	Тормозит активность нейтральных протеаз
Гаптоглобин	
Сывороточный амилоидный белок	

СРБ – наиболее популярен из всех БОФ, однако интерпретация титров этого белка сложна, так как его количество может не отражать интенсивности воспалительного процесса. В норме концентрация его составляет от 0,1 до 8,0 мг/л. Уровень СРБ достигает максимума на 2-3-й день воспалительного процесса и постепенно возвращается к исходному значению на 12-15-е сутки.

При затяжном и хроническом воспалении содержание СРБ сохраняется на высоком уровне.

К наиболее чувствительным БОФ относятся САП-А. Затем, по убыванию располагаются СРБ, α -1-химотрипсин, церулоплазмин, α -1-кислый гликопротеид. Определение гаптаглобина или фибриногена малоинформативно. При тяжелых формах воспаления, особенно гепатитах, синтез БОФ снижается. В этом случае их титр не будет соответствовать активности воспалительного процесса.

В учебниках и руководствах по патологии подробно рассматриваются структурные, метаболические и функциональные изменения в очаге воспаления и мало уделяется внимания на причины и патогенез системных изменений.

В настоящее время принято считать, что реализацию системных изменений в организме при воспалении осуществляют: интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей, интерфероны, фактор ингибирования лейкемии, онкостатин М, цилиарный нейтрофический фактор, трансформирующий фактор роста β , а так же глюкокортикоиды.

В настоящее время показано, что инсулин действует как ингибитор цитокиновой индукции некоторых БОФ.

Интерлейкин-1 представлен двумя полипептидами ИЛ-1- α и ИЛ-1- β , последний у человека преобладает. Стимуляторами выделения ИЛ-1 являются компоненты клеточных стенок бактерий (липополисахарид) и медиаторы воспаления, выделяемые активированными клетками. Больше всего ИЛ-1 вырабатывают макрофаги. На всех клетках организма имеются рецепторы к ИЛ-1, и это обуславливает его разнообразные эффекты на организм. Обладая снотворным действием, этот цитокин вызывает снижение работоспособности, гиподинамию; стимулирует продукцию кортикотропина и кортикостероидов,

подавляет гипоталамическую секрецию соматолиберина и стимулирует выработку соматостатина, что вызывает ослабление анаболизма, протеолиз и освобождение аминокислот из скелетных мышц, усиление секреции синовиальной жидкости и резорбтивные изменения в костях и хрящах, что проявляется костно-мышечно-суставными болями, а также снижение продукции инсулина.

Фактор некроза опухолей, образуется в виде двух фракций. ФНО- α (кахектин) вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками и микроглией. ФНО- β (лимфокин) образуется лимфоцитами. Кахектин является мощным пирогеном, тормозит активность центра голода и стимулирует центр насыщения в гипоталамусе, что ведет к потере веса, обладает сильным контринсулярным эффектом, стимулирует синтез белков острой фазы печени, индуцирует апоптоз гепатоцитов и клеток желудочно-кишечного тракта.

ФНО и ИЛ-1 особенно токсичны при совместном действии, они способны блокировать мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцировать рвоту, понос, вызывать дисфункцию гепатоцитов, гиперкалиемию и ацидоз, а при массивном освобождении приводить к летальности, способствуя развитию ДВС-синдрома. Они стимулируют эндотелий к продукции прокоагулянтов, окиси азота и миокардиального депрессорного фактора, который вызывает снижение сократимости миокарда.

ИЛ-6 – важнейший индуктор синтеза белков острой фазы. Мишенью его действия служат гепатоциты, тимоциты и лимфоциты. Он также стимулирует гемопоэз, вызывая продукцию гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов, эритроцитов.

ИЛ-8 – это семейство пептидов, которые вырабатываются макрофагами и клетками кожи по сигналу ИЛ-6. Он усиливает хемотаксис и краевое стояние лейкоцитов, стимулирует освобождение дефензинов из нейтрофилов.

В ряде случаев системных проявлений острого воспалительного процесса может не быть, хотя различные органы организма реагируют на повреждение. Это наблюдается при достаточно быстрой активизации антимедиаторной системы (В.В. Серов, В.С. Пауков, 1995).

Антимедиаторная система – комплекс биологически активных веществ (ферментов, гормонов, интерлейкинов) и клеток, который подавляет синтез, накопление, выделение провоспалительных медиаторов, а так же вызывает их разрушение, тем самым стабилизирует или подавляет воспаление.

Антимедиаторная система предупреждает избыточное накопление медиаторов воспаления и поступление их в кровоток, что предупреждает не только развитие лихорадки, лейкоцитоза, но и крайне опасных (экстремальных) состояний – шока, коллапса, ДВС-синдрома.

Соотношение медиаторов и компонентов антимедиаторной системы во многом определяет особенности формирования, развития и «самостоятельного» прекращения воспалительного процесса. Антимедиаторная система нейтрализует медиаторы воспаления путем прекращения их образования, освобождения из клеток, связывания или разрушения. Важную роль в образовании и доставке антимедиаторных ферментов в очаг воспаления играют эозинофилы, которые разрушают лейкотриены, гистамин, кинины, простагландины, активные формы кислорода. Кроме того, эозинофилы поглощают антигены и иммунные комплексы. Антимедиаторным действием обладают некоторые позитивные белки острой фазы. Так α -1-антитрипсин, образующийся в гепатоцитах, является ингибитором протеаз, α -2-макроглобулин и α -трипсин ингибируют трипсин. Один из наиболее важных эффектов этих антипротеаз состоит в торможении образования кининов.

К антимедиаторам относятся глюкокортикоиды. Поступая в очаг воспаления, они ослабляют сосудистые реакции, уменьшают образование и высвобождение гистамина из тучных клеток, стабилизируют мембраны лизосом, снижают чувствительность H_1 -гистаминовых рецепторов, снижают активность кислых лизосомальных гидролаз, а также выработку кининов и простагландинов, ослабляют образование иммуноглобулинов и Т-киллеров при иммунном воспалении, тормозят пролиферацию.

Следует иметь ввиду, что венозная гиперемия и особенно стаз ограничивают поступление в очаг воспаления глюкокортикоидов и белков ответа острой фазы.

По отношению к воспалению гормоны делят на две группы: противовоспалительные (кортикотропин, глюкокортикоиды, половые) и провоспалительные (соматотропин, минералокортикоиды, тиреоидные).

В высоких (лечебных) дозах глюкокортикоиды вызывают дерепрессию гена, кодирующего структуру особого белка – липокортина, который является естественным внутриклеточным ингибитором фосфолипазы A₂. Ингибирование фосфолипазы A₂ уменьшает образование лизофосфолипидов, что приводит к снижению альтерации, а также уменьшает образование арахидоновой кислоты и её производных: простагландинов, тромбоксанов, простаглицлинов, лейкотриенов, липоксинов. Кроме того, уменьшается явление пролиферации в очаге воспаления, так как глюкокортикоиды угнетают процессы клеточного деления и биосинтез белка. Глюкокортикоиды также вызывают:

- снижение количества тучных клеток,
- стабилизацию мембраны лизосом,
- уменьшение процесса трансцитоза,
- блокаду активности коллагеназ,
- подавление экспрессии генов интерликинов,
- стимуляцию продукции макрофагами антифосфолипаз,
- блокаду активности клеток, участвующих в воспалении, локомоторных функций за счет изменения цитоскелета,
- индукцию апоптоза лимфоцитов и эозинофилов.

Противоречива роль инсулина при действии на организм флогогенных факторов. При нормальном уровне инсулина в организме регулярно происходит обновление внешних барьеров. Обновляются клетки иммунной системы и синтезируются иммуноглобулины. Дефицит инсулина приводит к снижению специфической и неспецифической иммунологической резистентности организма, что способствует развитию воспалительного процесса.

Половые гормоны заметно модифицируют воспаление. Эстрогены и тестостерон повышают резистентность организма к действию воспалительных агентов и замедляют развитие воспаления. Это связывают с тем, что под влиянием этих гормонов происходит «понижение проницаемости

соединительной ткани» и активируется гипофизарно-надпочечниковая система. Экспериментальные исследования показали, что эстрогены подавляют образование грануляций. Уже давно известно, что нарушение баланса половых гормонов у женщин неблагоприятно отражается на течении воспалительных процессов в матке.

Данные в отношении паращитовидных желез к воспалительному процессу недостаточно определены. Известно, что паратгормон усиливает начальную фазу воспаления и тормозит последующую пролиферативную фазу. Таким образом, воспаление является не только местным процессом, но и общей реакцией всего организма, состояние которого существенно влияет на течение местного процесса.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

В учебной литературе, к сожалению, уделяется мало внимания общей этиологии, общему патогенезу, исходам и значению хронического воспалительного процесса, который является основой формирования тяжелых, длительно протекающих инфекционных и неинфекционных болезней.

В настоящее время выделяют два типа хронического воспаления: мононуклеарное (первичное, пролиферативное) и хроническое гнойное (вторичное).

МОНОНУКЛЕАРНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Этот вид воспаления сформировался в процессе эволюции как реакция неспецифической защиты, направленная на ликвидацию поступивших в организм внутриклеточных бактерий, вирусов, гельминтов, патогенных грибов. Флогенные факторы, вызывающие развитие первичного хронического воспаления, фагоцитируются макрофагами, но не могут быть уничтожены и остаются длительное время внутри клеток (персистенция). При этой форме воспаления первыми на флогенный фактор реагируют макрофаги, моноциты и лимфоциты.

Этиология. Причины, индуцирующие мононуклеарное воспаление, могут быть как инфекционной, так и неинфекционной природы. Бактерии, вызывающие эту форму хронического воспаления, обычно относятся к внутриклеточным паразитам. Чаще всего они паразитируют в макрофагах. В качестве примера можно привести бактерии, вызывающие туберкулез, проказу, бруцеллез, токсоплазмоз, брюшной тиф, сифилис.

Грибы, вызывающие глубокие микозы, обнаруживаются в тканях в виде нитчатых структур (кандидоз, аспергиллез), друз (актиномикоз) или округлых сферических тел (бластомикоз, споротрихоз, гистоплазмоз). Процесс локализуется чаще всего в глубоких слоях кожи и легких, но может затрагивать печень, селезенку, лимфатические узлы и другие органы («легкое скорняка», «легкое птичника», «легкое фермера»).

Простейшие вызывают лейшманиоз, трипаносомоз.

При внедрении личинок гельминтов *Shistosoma mansoni* развивается шистосомоз, воспаление формируется при инкорпорации личинок трихинеллы в скелетные мышцы, филярии – в глубокие слои кожи, легкие и другие органы.

Неинфекционными флогогенными факторами являются мелкие (пылевидные) частицы каменного угля, асбеста, металла, кремния, глинозема, талька и других неметаболизирующихся продуктов.

В части случаев причину мононуклеарного воспаления установить невозможно – идиопатическое (странное) воспаление с неясным пусковым механизмом. Сюда относят саркоидоз, болезнь Крона, синдромы Вегенера, Леффлера, гранулематозные воспаления лимфатических узлов, почек, кишечника и других органов.

Патогенез. Мононуклеарное воспаление характеризуется большим разнообразием клинических проявлений, развивается медленно – в течение нескольких дней, протекает длительно, характеризуется присутствием в очаге макрофагов и лимфоцитов и преобладанием процессов пролиферации эндотелиальных клеток капилляров, фибробластов и разрастанием соединительной ткани.

В отличие от острого экссудативно-деструктивного воспаления, при котором первыми на патогенный фактор реагируют нейтрофильные лейкоциты, при мононуклеарном воспалении на флогогенный фактор реагируют мононуклеары соединительной ткани (макрофаги и лимфоциты). В этом случае образуются стойкие инфильтраты, которые могут быть диффузными, либо иметь вид компактных очагов (гранулем), четко ограниченных от нормальной ткани. Гранулема – локальное периваскулярное скопление мононуклеарных клеток, находящихся на разных стадиях созревания и активации/.

Диффузные инфильтраты формируются чаще всего при вирусных инфекциях (гепатит В).

Существуют разные классификации гранулем. В зависимости от этиологического фактора (индуктора, причины) выделяют инфекционные, неинфекционные и идиопатические гранулемы.

По клеточному составу различают гранулемы макрофагальные, лимфоцитарные, макрофагально-лимфоцитарные. Встречаются гранулемы, в которых много гигантских многоядерных или эпителиоидных клеток. Иногда в гранулеме много эозинофилов и/или тучных клеток (гельминтозы и глубокие микозы).

В развитии любой гранулемы выделяют фазы инициации, активного развития (роста) и увядания.

Возможны два пути возникновения гранулемы.

Первый путь. Ряд микробов, фагоцитированных макрофагами, не погибает и получает возможность «безнаказанно» жить и размножаться внутри клеток. Макрофаги переходят в активное состояние и начинают секретировать монокины и целый ряд биологически активных веществ (биоокислители, лизосомальные ферменты и др.), т.е. происходит прайминг макрофага. Клетка готова к активным действиям по борьбе с инфекцией и другими «нарушителями» гомеостаза. Затем макрофаг выделяет ИЛ-1 и ФНО- α , которые активируют прилежащий эндотелий (в них возрастает экспрессия адгезивных белков типа АМСИ – адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов). С помощью этих адгезинов развивается маргинация и роллинг лейкоцитов,

которые под воздействием хемокинов и хемоаттрактантов поступают в околосоудистое пространство, где происходит первичное скопление моноцитов, которые превращаются в макрофаги будущей гранулемы. Макрофаги, выйдя в околосоудистое пространство, начинают вырабатывать цитокины, часть из которых обладают свойствами хемоаттрактантов. Из крови в ткань вновь и вновь поступают новые моноциты.

Макрофаги первичной гранулемы могут выделять ИЛ-8, который обеспечивает поступление из крови в ткань нейтрофилов. Поступая в гранулему, полиморфноядерные лейкоциты вызывают деструкцию клеток, что ведет к формированию казеозной гранулемы.

Второй путь. При этом варианте формирование гранулемы происходит под воздействием цитокинов Т-киллеров (Тк) – эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Т-киллеры под влиянием специфического антигена (индуктора гранулем) вырабатывают интерферон- γ и ИЛ-2, активирующие эндотелий. В эндотелии возрастает экспрессия адгезивных белков, которые «заякоривают» мононуклеары крови (моноциты и лимфоциты) и подготавливают их к поступлению в ткани и формированию гранулемы. При бактериальных инфекциях презентация антигенов носит локальный характер, будучи приурочена к макрофагам-резидентам, встроенным в микроциркуляторное ложе, а при вирусных инфекциях антигены вирусов представлены шире, и поэтому Т-киллеры дают толчок образованию недискретных гранулем, а диффузных мононуклеарных инфильтратов (гепатит В). В настоящее время доказана первостепенная роль лимфокинов в формировании гранулем. Так, если в условиях эксперимента вместе с индуктором гранулемы вводить лимфокины, то это приводит к ускорению развития гранулемы.

Фаза активной гранулемы (фаза активного развития и роста).

Мононуклеарный инфильтрат (гранулему) можно сравнить с дремлющим вулканом, как и вулкан, гранулема может затихать, а затем может активизироваться, т.е. ситуация в зоне мононуклеарного воспаления может обостриться.

Обострение в зоне гранулематозного воспаления может быть связано с влиянием специфической антигенной атаки, а также с действием специфических (бактерий, грибов, простейших) и неспецифических универсальных «обострителей» воспаления. К последним, в частности, относятся эндотоксины Грамнегативных бактерий – липополисахариды (ЛПС).

Предполагают, что персистенция мононуклеарных инфильтратов связана со следующими моментами:

А. Длительный жизненный цикл макрофагов инфильтрата.

Б. Макрофаги могут сами себя стимулировать, вырабатывая фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), лейкотриен В₄ (ЛТ В₄).

В. Индукторы мононуклеарного воспаления постоянно раздражают клетки гранулемы, тем самым «заставляют» их секретировать все новые и новые порции медиаторов воспаления.

Г. К «тандему» макрофаг - Т-лимфоцит присоединяется эндотелий, что придает гранулеме высокую стабильность.

Д. Цитокины, вырабатываясь триадой макрофаг-лимфоцит-эндотелий, вызывают выход в гранулему нейтрофилов, которые переходят в активное состояние. Это вызывает мощную деструкцию в очаге, что, в свою очередь, привлекает в очаг мононуклеарные клетки.

В норме ЛПС постоянно всасываются из кишечника и, поступая в печень, нейтрализуются клетками Купфера. В общий кровоток ЛПС почти не поступают, но при снижении функции печени, и особенно при циррозе их концентрация в крови повышается.

Под воздействием «обострителей» воспаления (микробов, лимфокинов, продуктов деструкции тканей) макрофаги активируются и начинают выделять в окружающую среду вещества, повреждающие ткань: активные формы кислорода, протеазы (разрушают базальные мембраны и структуры межклеточного матрикса), ФНО- α и ИЛ-1 (активируют эндотелий, на поверхности которого нарастает количество адгезинов, ИЛ-6, ИЛ-8, эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов)).

Главными медиаторами макрофагов являются цитокины ИЛ-1 и ФНО- α . Именно они запускают и поддерживают инфильтрацию.

Фаза увядания гранулемы.

В некоторых случаях рост гранулемы прекращается, т.е. не происходит поступательного ее развития. Предполагают, что ограничение роста гранулемы связано с рядом факторов.

Во-первых, в какой-то момент устанавливается баланс между притоком и оттоком клеток. Это зависит от свойств эндотелия в зоне гранулемы, адгезивность которого снижается и поступление клеток крови за пределы сосуда (в гранулему) уменьшается. Начинает преобладать отток клеток из гранулемы через кровь и лимфу. Гранулема может полностью рассосаться. Кроме того, мононуклеары гранулемы (макрофаги и Т-лимфоциты) начинают синтезировать фиброгенные цитокины. В результате чего гранулема постепенно замещается фиброзной тканью. Фиброз закрепляется благодаря накоплению в гранулеме тканевых ингибиторов металлопротеиназ, блокирующих активность коллагеназ и других протеаз. Последние расщепляют белки соединительной ткани.

Во-вторых, в гранулеме начинают накапливаться простагландины E, снижающие активность мононуклеаров – Т-лимфоцитов и макрофагов.

В-третьих, ряд цитокинов, образующихся в гранулеме (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что ведет к нарастанию уровня глюкокортикоидов, которые ингибируют воспалительный процесс, подавляя выработку воспалительных медиаторов и адгезивных белков.

Иногда гранулемы «тихо» исчезают, не оставляя после себя заметного следа. Однако это случается редко. Чаще инфильтрат (гранулема) подвергается фиброзным превращениям (особенно если в гранулеме идут деструктивные процессы). В такой ситуации постоянно имеется тенденция к фиброгенезу.

В определенный момент в очаг воспаления поступают макрофаги и фибробласты, которые вырабатывают не только медиаторы воспаления, но и факторы роста (фактор роста тромбоцитов, фактор трансформации роста β), что

и сдерживает воспалительную инфильтрацию и стимулирует фиброгенез. Гранулема увядает и может заместиться фиброзной тканью.

ХРОНИЧЕСКОЕ ГНОЙНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

(Вторичное хроническое воспаление)

Острое (экссудативно-деструктивное) воспаление при нормергическом течении завершается тогда, когда происходит ликвидация этиологического фактора и обеспечивается активный процесс репарации. Однако, в ряде случаев процесс принимает затяжное течение, а затем может перейти в хроническую форму. Так, каждый третий случай гнойного бронхита в России принимает затяжное течение, а из них каждый пятый переходит в хроническую форму, и болезнь тянется месяцами, годами и даже до конца жизни (Д.Н. Маянский, 2008).

Подобное течение воспалительного процесса может быть характерно для остеомиелитов, пиелонефритов, холециститов, а также других заболеваний, в основе которых лежит острое экссудативно-деструктивное воспаление.

Формирование хронизации в первую очередь связано с нарушением резистентности организма, что может быть связано с интеркурентными заболеваниями (болезнями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, лейкозами), а также профессиональными вредностями (интоксикация ксенобиотиками), экзогенным и эндогенным видами голодания (гиповитаминозы), хронической гипоксией, алкогольной интоксикацией, стрессом и т.д.

Можно предположить, что под воздействием вышеуказанных факторов в организме формируется приобретенное (вторичное) иммунодефицитное состояние (ИДС), т.е. временное или стойкое изменение в системе иммунитета, при котором он неадекватно реагирует на чужеродную генетическую информацию.

Лейкоцитарные механизмы хронизации

При экссудативно-деструктивном воспалении первыми на флогогенный фактор реагируют нейтрофильные (полиморфоядерные - ПМЛ) лейкоциты.

Поэтому нейтропения, нарушение процесса созревания и любые их дисфункции могут привести к хронизации процесса.

1. Нейтропении.

Наследственная нейтропения без функциональных отклонений (безопасная лейкопения по И.А. Кассирскому) встречается редко и не сопровождается нарушениями резистентности и реактивности организма.

Приобретенные нейтропении могут развиваться при поступлении в организм цитостатиков, иммунодепрессантов, антиметаболитов нуклеиновых кислот, некоторых антибиотиков (хлорамфеникол), препаратов, тормозящих репликацию вирусов.

Нейтропения может развиваться при алейкемических и лейкопенических формах лейкозов, при которых нарушен процесс дифференцировки клеток.

Нейтропения формируется при разрушении ПМЛ (II тип аллергических реакций, лучевая болезнь), а также при их потере организмом - выход клеток во внешнюю среду с гнойным экссудатом. Аллергическая нейтропения нередко развивается при введении сульфаниламидов или анальгетиков.

2. Качественные изменения нейтрофилов.

А. Нарушения адгезии.

Функциональные дефекты нейтрофилов могут касаться как незрелых, так и зрелых клеток. При миелолейкозе нарушается созревание клеток миелоидного ряда. «Недозрелые» гранулоциты, поступающие в кровь, не готовы полноценно участвовать в реализации острого воспалительного процесса. Эти клетки медленнее мигрируют из сосудов, так как, как правило, имеют меньше рецепторов к хемотаксинам, меньше продуцируют адгезинов, а также их ядро более ригидно («плохо образует талию»). В таких клетках содержится меньше специфических гранул, содержащих антимедиаторы.

Для «полноценного воспаления» нейтрофилы в большом количестве должны мигрировать из сосудов в ткани. По современным представлениям маргинация, роллинг и адгезия обеспечиваются особыми адгезивными белками: интегринами, селектинами, адгезивными молекулами суперсемейства иммуноглобулинов. Экспрессия адгезивных белков может уменьшаться при

повышении концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в крови. Пациенты, получавшие большие дозы глюкокортикоидов и больные с синдромом (болезнью) Иценко-Кушинга очень чувствительны к пиогенной инфекции. Интегрины могут блокироваться моноклональными антителами.

Б. Нарушение миграции.

Хроническое воспаление может протекать как череда обострений на фоне репарации ткани (А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов, 1999). Существуют даже термин «острое воспаление в ходе хронического» или подострое воспаление для обозначения ситуации, когда продолжение действия этиологического фактора ведет к наслоению новых проявлений воспаления на незавершенный репаративный процесс.

Кроме того, существует мнение, что в ряде случаев при остром воспалении могут создаваться условия для аутосенсibilизации организма.

Достоверно известно, что хронизация процесса формируется при приобретенном иммунодефицитном состоянии, которое может развиваться в следующих случаях:

1. При инфекционном воспалении, вызванном цитомегаловирусами, вирусами герпеса, гепатита В, кори, мононуклеоза, возбудителями, особенно поражающими лимфоциты и моноциты, а также инвазии паразитами (при малярии, токсоплазмозе, лейшманиозе, трихинеллезе).
2. При внешнем облучении или инкорпорации радионуклидами.
3. При действии химических ксенобиотиков – мутагенов (производных бензола, цитостатиков, индукторов аутосенсibilизации (гаптенгов), а также химических канцерогенов.
4. При потере белка организмом (нефротический синдром, экссудативная энтеропатия, лимфоррея, плазморрея).
5. При почечной недостаточности «уремические яды» (накопленные продукты обмена) поражают костный мозг и лимфоидную ткань.
6. При дефиците полноценного белка, липидов, витаминов, макро- и микроэлементов (особенно железа и цинка) в пище.
7. При гиперкортицизме, сахарном диабете.

Также существует мнение, что гиперхолестеринемия угнетает функции Т-хелперов.

Лейкоциты могут активно прилипать к эндотелию, но воспаление все равно принимает хроническое течение. Все то, что может помешать лейкоциту перемещаться из сосуда в ткань, в зону повреждения, будет придавать течению воспалительного процесса вялый характер.

Выход нейтрофилов из сосуда в ткань может нарушаться при различного рода дефектах строения нейтрофила.

1. Аномалия Пельгера-Хьюэта. Ядра клеток или несегментированы или двусегментированы («пенснеобразные клетки»). Этот дефект встречается у 0,2% популяции при нарушении в генетическом аппарате. Псевдопельгеровская аномалия ядер гранулоцитов носит приобретенный характер и свойственна миелопролиферативным и миелодиспластическим синдромам.

2. Кольцевидные ядра гранулоцитов считаются характерными для хронического алкоголизма.

3. Наличие в цитоплазме нейтрофилов гигантских конгломератов гранул.

Во всех этих ситуациях клетки теряют эластичность и не способны к образованию «талии» при миграции через межэндотелиальное пространство.

Миграция лейкоцитов замедляется при функциональных дефектах клеток. Образуются формы «ленивых» лейкоцитов, обусловленные нарушениями в геноме наследственного или приобретенного характера. Подобные изменения формируются под воздействием больших количеств глюкокортикоидов. В ряде случаев страдает полимеризация актина в клетке – движение лейкоцитов ослабевает, и они будут затрачивать больше времени, чтобы мигрировать до цели.

При алкогольной интоксикации, вирусных инфекциях, тяжелом стрессе, передозировке глюкокортикоидов лейкоциты теряют способность к хемотаксису (направленному движению), но сохраняют хемокинез (беспорядочное движение). Такие лейкоциты «не понимают», куда им необходимо двигаться. При действии ингибиторов хемотаксиса (алкоголь) ослабляется экспрессия рецепторов к хемотаксинам, и может развиваться

отрицательный хемотаксис (ряд вирусов вырабатывает репелленты – вещества, препятствующие хемотаксису). Следует отметить, что безнадежно «ленивые» нейтрофилы образуются нечасто.

Снижение санирующей функции лейкоцитов (снижение биоцидности)

Процесс экссудации затухает, а пролиферация активируется, если происходит полноценная санация (очищение) в очаге воспаления.

Снижение санирующей функции лейкоцитов, т.е. способности распознавать, поглощать и утилизировать микробы – одна из основных причин хронизации острого экссудативно-деструктивного воспаления.

Нарушения функции нейтрофилов (Розмарин А. Дж., 2001)

Нарушение функции	Примеры	Этиология
Опсонизация	Агаммаглобулинемия Гипоглобулинемия	Врожденная или приобретенная патология
Адгезия Миграция	Недостаточная адгезия лейкоцитов Дисфункция актина в нейтрофилах Синдром Чедиака-Хигаси Действие глюкокортикоидов	Врожденная патология (дефицит CD ₁₈) Врожденная патология Синдром Кушинга Ятрогенные заболевания
Киллинг	Хронический гранулематоз Дефицит миелопероксидазы	Врожденная патология Врожденная или приобретенная патология

Процесс распознавания зависит от экспрессии лейкоцитами рецепторов к опсонинам, которые соединяются с мембраной микроба, и от титра самих опсоинов. Если проблема заключается в образовании опсоинов, а экспрессия рецепторов достаточная, то распознавание объекта затруднено, что ведет к нарушению санации. Деградация микроорганизма в фаголизосоме нарушается, если в фагоците образуется недостаточное количество активных форм кислорода (H₂O₂, OH[•], OH⁻), гипохлорита (ClO[•]), оксидов азота (NO[•], NO₂⁻) во время респираторного (дыхательного) взрыва.

Биоцидность снижается, если в фагоците снижен синтез катионных белков, лизоцима и лактоферрина, синтез последнего зависит от содержания железа в организме.

Некоторые микроорганизмы защищают себя от бактерицидных веществ, вырабатывая и выделяя фенол-гликолипазу (патогенные грибы, микобактерии), каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*).

Дефицит лактоферрина развивается при сахарном диабете, уремии, злокачественных опухолях.

Биоцидность нарушается при дефекте ферментного комплекса НАДФН-оксидазы, при котором инфицированные нейтрофилы дают начало атипичным гранулемам, состоящим из полинуклеаров (обычно гранулема состоит из мононуклеаров), миелопероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Таким образом, если хотя бы часть микробов в фагоците не погибает, развивается незавершенный фагоцитоз, что способствует хронизации воспаления, алергизации (сенсibilизации) организма, бактериемии и сепсису.

Основные причины незавершенного фагоцитоза

(П.Ф. Литвицкий, 2007)

1. Низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза.
2. Дефицит и/или недостаточная экспрессия молекул адгезии.
3. Недостаточность миелопероксидазы.
4. Мембранопатии или ферментопатии лизосом.
5. Недостаточный эффект ферментов-регуляторов процесса фагоцитоза.

При борьбе с фагоцитом ряд микроорганизмов выделяют репелленты, вызывающие отрицательный хемотаксис фагоцитов, и токсины, блокирующие локомоцию при хемотаксисе.

Активация фагоцитов подавляет некоторые продукты бактерий («агрессины»). Микобактерии выделяют липо-арабиноманнан, блокирующий эффект макрофагов и интерферона- γ .

Некоторые микроорганизмы (золотистый стафилококк) и вирусы (вирус герпеса) могут вырабатывать белки, которые позволяют ускользать от опсонизации, блокируют опсонин и не дают фагоцитам прилипнуть к объекту.

Слабость лимитирующих механизмов

Механизмы санации и деструкции едины. Так при погружении объекта фагоцитоза в нейтрофильный лейкоцит часть активных форм кислорода выделяется в окружающую среду, что ведет к вторичной альтерации. Такой же эффект присущ лизосомальным гидролитическим ферментам. При адекватном течении воспаления с завершением санации деструкция затихает, а затем прекращается.

При нормергическом (адекватном) воспалении деструкция никогда не бывает чрезмерной. Если бы не было ограничения деструкции, то любое воспаление, как это бывает при гиперергическом процессе, вело бы к массивному распаду тканей.

Завершение острого экссудативно-деструктивного воспаления и невозможность перехода в хроническое состояние зависит от двух факторов. Главным условием является затухание острых альтеративных и экссудативных явлений. Это достигается полной деструкцией или устранением флогогенного агента. Если этиологический фактор не устранен, воспаление может стать хроническим. Вторым условием, которое препятствует хронизации процесса, является недостаточная активность антимедиаторной системы – ингибитора экссудации и литических ферментов, инактиватора провоспалительных сигнальных молекул, обеспечивающей также фибринолиз, антикоагуляцию и антиагрегацию.

Понижение функции антимедиаторной системы развивается в нижеследующих случаях:

1. Недостаточная выработка глюкокортикоидов, которые стимулируют продукцию макрофагальных антифосфолипаз, тормозящих арахидоновый каскад, и подавляют экспрессию генов интерлейкинов. Они тормозят активность и экзоцитоз коллагеназ и других протеаз.
2. Уменьшение выработки макрофагами апопротеина E, затрудняющее транспорт стероидов.
3. Уменьшение выработки гепарина (синтезируется тучными клетками, базофилами, эозинофилами, макрофагами и фибробластами). В этом случае

уменьшается инактивация биогенных аминов, компонентов системы комплемента, не ингибируется активность кининов, усиливается адгезия и агрегация клеток крови.

4. Снижение количества хондроитин-сульфата (источники и эффекты близки к гепариновым) не устраняет повышенной проницаемости сосудистой стенки в очаге воспаления.

5. Недостаточное образование ингибиторов протеаз макрофагального происхождения (α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, ингибиторов комплемента и плазмина, трансформирующего фактора роста β) ведет к недостаточному ингибированию лизосомальных гидролаз и «сторожевой» полисистемы плазмы крови. Важным классом противовоспалительных антиферментов являются антифосфолипазы, вырабатываемые также макрофагами и ингибирующие образование медиаторов арахидонового каскада.

6. Нарушение активности антиоксидантной системы (сульфгидрильные и металлсодержащие белки, инактивирующие АФК и липоперекиси, а также прерывающие разветвленные цепные реакции в связи с хелатированием железа). Содержание антиоксидантов, в основном, зависит от функциональной активности макрофагов и доставки их плазмой крови. Последняя насыщается позитивными глобулинами ответа острой фазы, многие из которых проявляют антиокислительные свойства. К данной группе относятся церулоплазмин, гаптаглобин, транскобаламин, пероксидаза, супероксиддисмутаза, С-реактивный белок (А.И. Зайчик, Л.П. Чурилов, 1999).

7. Слабое функционирование инактиваторов воспалительных медиаторов (гистаминаза, арилфосфатаза, кинининаза).

8. Интенсивность выработки и поступления в очаг воспаления полиаминов (кадаверина, путресцина, спермина, спермидина), которые подавляют экссудацию и стимулируют пролиферацию клеток.

9. Недостаточное образование липоксинов, ИЛ-10, простагландинов E_1 и E_2 . Таким образом, вероятность хронизации зависит как от состояния местных, так и центральных лимитирующих компонентов антимедиаторной системы.

Дефект репарации

Нарушение процесса репарации также может быть условием хронизации острого воспаления. В основе репарации лежит очищение очага воспаления от компонентов экссудата, нейтрализация медиаторов воспаления (тормозится аутохтонность процесса), прорастание очага грануляционной тканью, формирование фиброзной ткани (фиброплазия). Первостепенное значение в формировании репарации принадлежит «танделму» макрофаг – Т-лимфоцит который обеспечивает контроль за процессом, и фибробластам.

Репарация будет нарушена:

а. при недостаточно интенсивном функционировании макрофагов и лимфоцитов;

б. при снижении активности фибробластов, функция которых (синтез белка внеклеточного матрикса) в первую очередь зависит от активности «танделама» макрофаг–лимфоцит. Лимфоциты выделяют лимфокины, которые активируют макрофаги, усиливая их эффекторные функции, а также повышают адгезивность мембран макрофагов - «заякоривают» их благодаря выработке лимфоцитами фактора торможения миграции макрофагов, тем самым повышают их функциональную активность.

При иммунодефицитах нарушается «работа» макрофагов и лимфоцитов, а при авитаминозах и гиповитаминозах, белковом голодании, гипоэргозах угнетается функция фибробластов.

В заключении необходимо отметить, что в ряде случаев к хронизации экссудативно-деструктивного воспаления приводит недостаточно интенсивное или неадекватное лечение – ятрогенная причина хронизации.

Таким образом, патогенетической основой хронизации экссудативно-деструктивного воспаления является гипоергия полиморфно-ядерных лейкоцитов, что требует стимуляции фагоцитов.

Необходимо также блокировать затяжное течение воспаления, протекающее с частыми обострениями, путем нейтрализации провоспалительных медиаторов, что вызывает ремиссию процесса.

Роль питания в развитии воспаления

На развитие воспалительного процесса существенное влияние оказывает характер питания. При белковом голодании снижается резистентность организма (повышается проницаемость внешних барьеров, уменьшается выработка антител, подавляется пролиферация клеток), что формирует предрасположение (диспозицию) к возникновению воспаления. Перегрузка углеводами способствует алергизации организма при воспалении.

При гипо- и авитаминозе А формируется склонность к возникновению воспалительного процесса, усилению экссудативно-некротических процессов, что связывают с повышением проницаемости барьеров. Аналогичное явление имеет место при гипо- и авитаминозе С. В этом случае снижается синтез АКТГ, глюкокортикоидов, адреналина, ослабляется пролиферация, нарушается процесс детоксикации, формируется геморрагический экссудат. На фоне гиповитаминоза В₁ усиливаются дистрофические явления в клетках.

Избыточное поступление хлорида натрия в организм увеличивает «воспалительный потенциал ткани», некоторое уменьшение ионов натрия в организме повышает устойчивость тканей к флогогенному воздействию.

Возраст и воспаление

Различное течение воспалительного процесса отмечено у новорожденных и лиц преклонного возраста. У новорожденных в силу несформированности организма, пролиферативные явления слабо выражены, барьер, который ограничивает очаг воспаления, хрупкий, что создает предпосылки для возникновения выраженной вторичной альтерации и генерализации процесса. Только в возрасте 3-х месяцев картина воспаления будет походить на картину, наблюдающуюся у взрослых. У большинства пожилых людей воспаление протекает как у молодых и зрелых людей. Исключением является старческий возраст и истощенные больные с пониженной резистентностью. Они слабо

реагируют на тканевые повреждения – воспаление протекает с мало выраженными клиническими симптомами. Однако у них преобладают некротические процессы, снижаются пролиферативные, что ведет к развитию пролежней. Подобное явление связывают с хронической протеиновой недостаточностью.

Литература

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. М: Изд-во Триада – Х, 2000.
2. Белоцкий С.М, Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М: Бином, 2008.
3. Воложин А.И., Порядин Г.В. Патофизиология. М: Академия, 2006, т. I, II.
4. Воспаление. Под ред. Серова В.В., Паукова В.С. М: Медицина, 1995.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Изд-во Элби–СПБ, 1999.
6. Лобзин Ю.В, Маянович А.Т, Цыган В.Н. Терморегуляция и лихорадка, Москва - вузовская книга, 1998.
7. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. ГЭОТАР - Москва, 2008.
8. Маянский Д.Н., Чурилов И.Г. Лекции по клинической патологии. Новосибирск, 1997.
9. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М: Медицина, 1991.
10. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии (руководство для врачей). М: Медицина, 2001.
11. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. М: Медицина, 1985.
12. Мухутдинова Ф.И с соавторами. Современные теоретические и клинические аспекты лихорадочной реакции. НМЖ 2006; 5: 102-110.
13. Общая патологическая физиология. Под ред. В.А. Фролова, Д.Н. Билибина, Г.А. Дроздова, Е.А. Демурова. М: Изд-во высшее образование и наука, 2009.
14. Патология под ред. Черешнева В.А., Давыдова В.В. Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2009, т. 1.
15. Патофизиология. Под ред. Новицкого В.В., Гольберга Е.Д, Уразовой О.И. ГЭОТАР - Москва, 2009, т. I.
16. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М: Медицина, 1997.
17. Фролов В.А, Билибин Д.П, Дроздова Г.А, Демуров Е.А. Общая патологическая физиология. М: Изд-во высшее образование и наука, 2009.
18. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. М: Медицина, 1982.
19. Чернух А.М. Воспаление. М: Медицина, 1970.
20. Шанин В.Ю. Патофизиология. Изд-во Элби – СПб, 2005.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Системные изменения в организме при воспалении.....	2
Хроническое воспаление.....	17
Мононуклеарное воспаление.....	17
Хроническое гнойное воспаление.....	22
Роль питания в развитии воспаления.....	30
Возраст и воспаление.....	31
Литература.....	...
...32	