

ВОСПАЛЕНИЕ

1. Определение и признаки воспаления, этиология и патогенез

Воспаление - это типовой патологический процесс, возникающий в ответ на действие разнообразных патогенных факторов эндогенной природы, характеризующийся развитием стандартного комплекса сосудистых и тканевых изменений.

Описание внешних признаков воспаления. Когда Цельс обратил внимание на закономерность возникновения при воспалении таких признаков, как краснота (*rubor*), жар (*calor*), припухлость (*tumor*), боль (*dolor*), Гален указал на неизбежность нарушения функций при воспалении (*functio laesa*).

Патогенез воспаления. В настоящее время все исследователи признают, что нет воспаления без: 1) альтерации (т.е. повреждения) тканей, 2) выделения медиаторов воспаления и реакции микроциркуляторного русла, 3) экссудации и эмиграции лейкоцитов, 4) пролиферации.

Альтерация или повреждение. Без повреждения нет воспаления. С этим положением согласны все. Различают первичную альтерацию - в результате прямого повреждающего действия патогенного агента и вторичную альтерацию в результате нарушения микроциркуляции, нарушения трофической функции нервной системы, выделения биологически активных веществ.

Альтерация выражается в: 1) структурных нарушениях, 2) нарушениях обмена веществ, 3) изменении физико-химических процессов, 4) освобождении биологически активных веществ (медиаторов воспаления). Различают обратимое сублетальное повреждение клеток, если они в состоянии адаптироваться и восстанавливать (компенсировать) свою функцию и структуру.

1. Первая стадия - двухфазная сосудистая реакция кратковременный спазм (кратковременная констрикция) и длительная дилатация микрососудов в области воспаления, приводящая к активной гиперемии и начинающемуся повышению проницаемости сосудов в этой области.

2. Вторая стадия - значительное повышение проницаемости стенок посткапиллярных венул, замедление кровотока, прилипание лейкоцитов к внутренней (эндотелиальной) стенке микрососудов.

3. Третья стадия — диапедез лейкоцитов и эритроцитов, экссудация жидкости через стенки капилляров и венул, почти полная остановка кровотока.

4. Четвертая стадия — развертывание внутрисосудистых процессов — хемотаксиса лейкоцитов и фагоцитоза продуктов распада тканей и возбудителей воспаления (если это представляется возможным).

5. Пятая стадия — репаративные (восстановительные) процессы, заключающие воспаление, как последствия повреждения. При этом каждая из перечисленных стадий определяется своими механизмами и включается в определенной временной последовательности.

Первая фаза воспалительного процесса. В классическом варианте сосудистые реакции в очаге воспаления сводятся к следующему:

1. Кратковременное сужение сосудов (вазоконстрикция), продолжающееся в среднем до 5 мин, бывает далеко не всегда.

2. Затем происходит расширение артериол, которое развивается постепенно в течение около 30 мин — элементы активной или артериальной гиперемии. Продолжается эта фаза до 24 ч. На этой стадии наблюдается увеличение объемного кровотока, однако, линейная скорость не возрастает, а иногда даже падает. Эти две фазы реакции сосудов и составляют первую стадию воспаления.

3. Рано или поздно наблюдается замедление кровотока, скорость тока падает более или менее ниже нормального уровня — это явление известно, как «престаз» или «простатическое замедление» кровотока.

4. Остановка кровообращения в воспалительной ткани.

Вторая стадия воспаления называется экссудацией. Термин «экссудация» (exsuda — выпотевать) относится к экстравазации жидкости (плазмы), но не клеточных элементов.

Причина экссудации — повышение проницаемости сосудов. При этом могут быть поражены либо какие-то определенные сосуды, либо все сосуды терминального участка. Три механизма могут объяснить или частично обусловить увеличение проницаемости сосудов и экссудацию:

- 1) изменение кровотока,
- 2) увеличение гидростатического и фильтрационного давления,
- 3) изменения, происходящие в стенке сосудов.

Реакция прилипания лейкоцитов к сосудистой стенке главным образом обусловлена изменением свойств сосудистой стенки (т.к. к ней могут прилипнуть не только лейкоциты, но и коллоидные красители, частицы угля, опухолевые клетки). Изменения эти в сосудистой стенке обусловлены несколькими механизмами:

1) на первом месте стоит повреждение эндотелиальных клеток. При этом ведущая роль в повреждении отводится гистамину и серотонину, освобождающимся из тучных клеток;

2) прилипанию лейкоцитов и тромбоцитов способствует локальное свертывание крови;

3) изменение физико-химических свойств — может быть связано с высвобождением основных или катионных белков из поврежденных клеток.

Третья стадия воспаления — диapedез и эмиграция форменных элементов крови. Эта стадия характеризуется почти полной остановкой кровотока или, во всяком случае, значительным его замедлением, достигающим до полного стаза. Вязкость крови все больше нарастает, что приводит к прекращению ее притока и оттока и даже агрегации тромбоцитов в приводящей артериоле, заканчивающемся формированием тромба. Выпотевание жидкости становится все более выраженным. Теряется реактивность сосуда к нервным импульсам и действию физиологически активных веществ. Постепенно перфузия этой области прекращается, хотя в

дальнейшем она может восстановиться. Развивается локальная гипоксия и понижение рН окружающих тканей. Прикрепившиеся к клеткам эндотелия лейкоциты продвигаются по сосуду медленно при помощи амебоидных движений. Эти клетки образуют псевдоподии. Приблизившись к клеточным связям (межклеточным щелям), они выходят из сосудов. Существует несколько разновидностей проникновения лейкоцитов через сосудистую стенку. Самое простое — лейкоцит проходит через эндотелиальные соединения. В этих условиях ПМЯ-лейкоцит вначале пропускает к месту соединения клеток узкую псевдоподию, которая раздвигает клетки, а далее переливает свое содержимое в проникшую часть псевдоподии без разрушения стенки сосуда. При наличии плотного межклеточного соединения оно разрушается механическим путем или с помощью ферментов.

Четвертая стадия воспаления — характеризуется развертыванием внесосудистых изменений — движением эмигрировавших лейкоцитов к очагу воспаления (явление хемотаксиса) и фагоцитозом возбудителей и (или) поврежденных клеток и тканей.

Механизм миграции лейкоцитов и пролиферация в очаге воспаления

Механизм миграции лейкоцитов в очаг воспаления многообразен. Он включает в себя:

1. Аттрактанты — вещества, «привлекающие» лейкоциты или вещества, обладающие положительным хемотаксисом — это физиологически активные вещества, выделяемые микроорганизмами, лизосомы лейкоцитов, фибринопептид, продукты гидролиза фибрина, калликреин и др.

2. Разность зарядов — очаг воспаления заряжен положительно (ионы K^+ , Ca^{+2} и др.), а лейкоцит — отрицательно.

3. Движение лейкоцита — процесс активный, требующий АТФ.

4. Движение лейкоцитов осуществляется с помощью сократительных белков нейтрофилов.

5. Играет роль и состояние цитоплазмы лейкоцита, т.е. изменения типа гель — золь, и др. механизмы. Лейкоциты попадают в очаг воспаления, где выполняют несколько функций:

1) фагоцитирование микроорганизмов ПМЯ-лейкоцитами.

2) ПМЯ-лейкоциты секретируют бактерицидные вещества, к которым относятся:

а) миелопероксидаза — оптимальная среда для работы $pH=5,0$;

б) лизоцим (мурамидаза) — оптимальная $pH=7,2$;

в) лактоферин (вещество, впервые выделенное из молока, откуда его название);

г) катионные белки и гистоны оптимально работают в кислой среде, при этом важен и состав среды: они лучше работают в кислых средах, содержащих молочную кислоту, иными словами, воспалительный экссудат является для них оптимальной средой.

Гистоны и катионные белки нейтрофилов в очаге воспаления выполняют следующие функции:

- 1) оказывают прямое бактерицидное действие,
- 2) подготавливают бактерии к фагоцитозу,
- 3) стимулируют фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов при их контакте с гистонами.

Можно признать, что ПМЯ-лейкоциты (нейтрофилы) — это первый защитный барьер при проникновении бактерий и других патогенных факторов во внутреннюю среду организма. Количество нейтрофилов и макрофагов нарастает в зоне некроза, вокруг которой они создают воспалительный инфильтрат. Если по периферии его клетки лежат разрозненно, то возле самого некроза они плотно прилегают друг к другу. В самом начале формирования воспалительного инфильтрата в нем преобладают нейтрофилы, а в конце воспалительного процесса — уже моноциты и макрофаги, хотя миграция нейтрофилов и моноцитов в зону воспаления начинается одновременно.

Преобладание нейтрофилов в начальных этапах объясняется следующим:

1. В циркулирующей крови содержится больше нейтрофилов (вспомним лейкоцитарную формулу).

2. Проницаемость сосудистой стенки максимальная для нейтрофилов при $pH=7,2—7,4$, а для моноцитов и макрофагов при $pH=6,8—6,9$.

3. Нейтрофилы обладают большей, чем моноциты, подвижностью. По крайней мере, эти механизмы определяют преобладание нейтрофилов в очаге воспаления на первых этапах его формирования. Однако по мере формирования очага воспаления сдвиг pH все более и более в кислую сторону приводит к гибели нейтрофилов. Они почти все погибают при $pH=6,7$, а моноциты и макрофаги гибнут при более низких $pH=5,2—5,4$. Поэтому, в конечном счете, в инфильтрате остаются моноциты, которые пролиферируют и превращаются в макрофаги. Действие нейтрофилов в очаге воспаления не сводится только к традиционно понимаемой санации, т.е. фагоцитозу, но и проявляется в другой стороне их деятельности — образовании и выделении в среду молекул с флогогенными свойствами (*phlogosis* — воспаление). Не вдаваясь в подробности, укажем, что к их числу принадлежат лизосомальные протеазы, простагландины, лейкотриены, биоокислители. Одни и те же молекулы участвуют в повреждении собственных клеток и в очищении очага воспаления от инфекции. Цитопатогенное действие полиморфноядерных лейкоцитов связано, главным образом, с генерацией активных форм кислорода. Нельзя не упомянуть и о секретах фагоцитов очага воспаления, повышающих общую резистентность к инфекции и другим агрессорам. К их числу относятся лизоцим, интерфероны, недавно открытый интерлейкин-1, через который запускаются, как теперь считают, чуть ли не любые системные перестройки при остром воспалении. Нейтрофилы в очаге острого воспаления помогают организму решить сложную задачу — очистить зону повреждения от инфекции и продуктов распада аутологичных клеток, подготовив тем самым «фронт работ» для моноцитов — макрофагов.

Классификация воспаления. В зависимости от характера доминирующего местного процесса (альтерация, экссудация или пролиферация) различают три вида воспаления.

Альтеративным называют такое воспаление, при котором преобладают явления повреждения, дистрофии, некроза. Наблюдается чаще в паренхиматозных органах при инфекционных заболеваниях, протекающих с выраженной интоксикацией (творожистый распад надпочечных желез или легких при туберкулезе).

При экссудативном воспалении наиболее выражено нарушение кровообращения с явлениями экссудации и эмиграции. По характеру экссудата воспаление делят на катаральное, серозное, гнойное, фибринозное и геморрагическое.

Если воспаление захватывает слизистые оболочки дыхательных путей или пищевого канала и экссудат содержит много слизи, говорят о катаральном воспалении.

Серозное воспаление — экссудат в виде прозрачной жидкости (плотность 1,018—1,020), содержит 5—6% белка и небольшое количество форменных элементов крови. Процесс чаще имеет благоприятное течение. При данном воспалении сосудистые реакции не достигают полного развития. Ткани подвергаются незначительному разрушению, а экссудат довольно быстро рассасывается и только лишь в отдельных случаях (воспаление плевры, брюшины) воспаление принимает затяжной характер.

Фибринозное воспаление. Во время экссудации выходит фибриноген. Он свертывается, образуя на поверхности тканей пленки, состоящие из сети фибрина, заполненные лейкоцитами. В дальнейшем выпавший фибрин растворяется в результате активации фибринолитических процессов.

Воспаление называется крупозным, если образовавшиеся пленки легко отслаиваются от поверхности ткани, и дифтеритическим, если отложения фибрина глубоко проникают в ткани и при отторжении пленок образуются язвы.

Геморрагическое воспаление сопровождается выраженным повреждением стенки сосудов и выходом в воспаленную ткань эритроцитов придавая красный оттенок экссудату. Геморрагический экссудат образуется в оспенных пустулах, в сибиреязвенном карбункуле, при аллергических воспалениях (феномен Артюса) и др.

Гнойное воспаление. В гнойном экссудате в отличие от других видов экссудата содержится большое количество клеточных элементов, в основном лейкоцитов. Следует отметить, что лейкоциты и клетки, поврежденные в ходе воспалительного процесса, являются источником ферментов, которые вызывают разрушение (расплавление) воспаленной ткани. В этом процессе принимают активное участие нейтрофилы, имеющие гидролитические ферменты. В их гранулах находятся протеазы, химотрипсин, щелочная фосфатаза и др. Гнойное воспаление может быть ограниченным и разлитым. Ограниченное гнойное воспаление — это пустула — скопление гноя в небольшом участке мальпигиевого слоя кожи, поднимающее ороговевший

слой эпидермиса; гнойник (абсцесс) — скопление гноя в полости, образовавшейся в тканях; фурункул — воспаление сальных желез и волосяных луковиц, окруженное капсулой из фибробластов; карбункул — воспаление группы сальных желез и волосяных луковиц. К разлитому гнойному воспалению относят флегмону — воспаление лимфатических сосудов и желез кожи с равномерным размещением гноя в межтканевых пространствах и поражением подкожной клетчатки, а также эмпиему — скопление гноя в полостях (плевральной, перикардальной и др.).

В большинстве случаев встречаются смешанные виды воспаления: серозно-фибринозное, серозно-геморрагическое, серозно-гнойное, фибринозно-гнойное, гнойно-геморрагическое.

Пролиферативное воспаление. При наличии альтерации и экссудации доминирует размножение клеток и новообразование ткани. Такое воспаление бывает в любом органе, но размножаются главным образом элементы соединительной ткани. Они проходят все стадии созревания, в результате чего орган или часть его пронизывается соединительнотканью тяжами. В поздних стадиях такое воспаление может привести к циррозу. В развитии воспалительного процесса имеет значение возраст животного. Для новорожденных животных характерно вялое течение воспаления. Например, у кроликов на 8—9-й день жизни не удастся воспроизвести гиперергическое воспаление. У них отсутствует типичный воспалительный процесс (с явлениями экссудации и эмиграции лейкоцитов и др.) на введение дифтерийного или дизентерийного токсина. У эмбрионов и у животных раннего возраста вяло протекает воспаление легких, недостаточной степени формируются туберкулезные бугорки и т. д. У этих животных при заражении отмечают скорее тенденцию к распространению (генерализации) патологического процесса, чем к его локализации. Это обусловлено еще слабым развитием у них защитных иммунологических приспособлений, а также недостаточной активностью регуляторных механизмов.

Характер воспалительного процесса зависит и от вида животного. Например, при подкожном введении морской свинке возбудителя туберкулеза на месте инъекции образуется длительно не заживающая язва. При введении этой культуры собаке у нее образуется вяло протекающий воспалительный процесс. У лошадей чаще встречается перитонит (воспаление брюшины), а тип воспаления — экссудативный. У крупного рогатого скота перитонит наблюдают очень редко, а воспаление развивается в большинстве случаев пролиферативного характера.

В развитии воспаления определенную роль играют условия питания и обмен веществ. Недостаточность белка в корме снижает сопротивляемость организма к действию патогенного раздражителя. При дефиците витамина А в организме легко развивается воспаление слизистой глаза, дыхательных путей. Для некоторых гиповитаминозов характерно вялое течение воспалительного процесса.

Вопросы для самоконтроля

1. С чем связан процесс эмиграции лейкоцитов.
2. Как классифицируется воспаление
3. Охарактеризовать пролиферативное воспаление.
4. Определение, причины и внешние признаки воспаления.
5. Объяснить стадии сосудистых реакций.