

ЛЕКЦИЯ 9 ВОСПАЛЕНИЕ – КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС, ЛЕЖАЩИЙ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н., ПолUTOва Н.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: polutovanat@mail.ru

Воспаление – типовой патологический процесс, составляющий основу патогенеза болезней с разнообразной локализацией патологии и симптоматикой. Воспаление может развиваться остро или хронически. При остром развитии воспалительного процесса возникает стереотипный комплекс сосудистых изменений в виде спазма сосудов, артериальной и венозной гиперемии.

Несколько опережая во времени развитие сосудистых реакций, а затем и параллельно с сосудистыми изменениями формируются тканевые расстройства в виде альтерации, экссудации, пролиферации. Указанные сосудистые и тканевые изменения имеют место при различных заболеваниях воспалительной природы – стоматитах, гингивитах, глосситах, пародонтитах, эзофагитах, энтеритах, миокардитах и так далее, то есть развиваются не зависимо от локализации воспаления [1, 4, 5, 6, 8].

Касаясь характеристики фазы альтерации, следует отметить морфологические и биохимические аспекты ее развития.

Альтерация – обобщающий термин, означающий повреждение. С точки зрения морфологии, это зона некроза, дистрофии, апоптоза, отека тканей и других деструктивных процессов. С метаболической, патохимической, функциональной сторон, это стадия освобождения медиаторов альтерации и проявления их биологических эффектов. По времени развития различают первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация формируется в момент воздействия патогенного фактора на организм, ее границы соответствуют зоне первичного действия патогенов.

Вторичная альтерация отсрочена во времени, связана с диффузией из зоны первичной альтерации в окружающую ткань токсических и ферментных факторов патогенности возбудителей бактериальной, вирусной, паразитарной природы, а также медиаторов альтерации гуморального и клеточного происхождения, присутствующих или вновь синтезируемых.

К основным источникам предшествующих медиаторов альтерации относятся

тучные клетки, а также базофилы, в процессе дегрануляции которых освобождается гистамин, гепарин, серотонин, факторы активации тромбоцитов, хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, а затем, в процессе антигенной стимуляции, продуцируются интерлейкины и другие биологически активные вещества.

В момент действия альтерирующих факторов терминалями нервных волокон освобождаются нейропептиды, такие, как субстанция Р, пептид гена родственного кальцитонину, формирующие чувство боли.

В процессе дегрануляции тромбоцитов, высвобождаются катехоламины, серотонин, лизосомальные гидролазы, факторы гемостаза и фибринолиза.

К числу предшествующих медиаторов альтерации клеточного происхождения относятся лизосомальная гидролаза, а также лизоцим, катионные белки, лактоферрин. Основными источниками которых являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы и гранулоциты.

Типовой реакцией на повреждение в зоне воспаления, в том числе в тканях пародонта, является повышение проницаемости биологических мембран, в частности цитоплазматических, митохондриальных, лизосомальных и др.

Альтерирующие факторы различной биологической, а также, физической и химической природы инициируют активацию таких ферментов в зоне повреждения, как липоксигеназа и циклооксигеназа, обеспечивающих развитие каскада реакций образования, соответственно, лейкотриенов и простогландинов. Последние обладают мощным вазоактивным действием, регулирует тонус и проницаемость сосудистой стенки, гемостатические реакции, вызывая развитие экссудации и эмиграции лейкоцитов на стадии венозной гиперемии.

Важная роль в развитии воспаления принадлежит вновь синтезируемым медиаторам таким как лимфокины и монокины, вызывающим развитие синдрома системного воспалительного ответа, направленного в значительной мере на зобилизацию

защитно-приспособительных реакций за счет вовлечения иммунной системы, гормонального баланса, метаболических изменений [1, 4, 5, 6, 7].

В настоящее время известно более 100 биологически активных веществ, секретруемых моноцитами/макрофагами, классификация которых приведена ниже:

1) протеазы: активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин-конвертаза;

2) медиаторы воспаления и иммуномодуляции: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФН, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты комплемента;

3) факторы роста: КСФ-ГМ, КСФ-Г, КСФ-М, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста;

4) факторы свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза: V, VII, IX, X, ингибиторы плазминогена, ингибиторы плазмина;

5) адгезивные вещества: фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны.

Лимфокины – это биологически активные вещества, которые продуцируются сенсибилизированными лимфоцитами при специфической антигенной стимуляции [2, 3, 7, 8].

Следует отметить, что часть цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) могут продуцироваться лимфоцитами, а также клетками моноцитарно-макрофагальной системы. В связи с этим они могут быть отнесены как к группе лимфокинов, так и к группе монокинов.

Лимфокины проявляют многообразную биологическую активность, обеспечивая бластогенный и митогенный эффекты на лимфоидную и моноцитарно-макрофагальную систему, развитие хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, вызывая антивирусные и антимикробные эффекты.

К числу вновь синтезируемых медиаторов в зоне воспаления клеточного происхождения относят свободные радикалы, такие как супероксид-анион-радикал, гидроксильный радикал, перекись водорода, оксид азота, имеющие как внутриклеточное, так и внеклеточное происхождение в условиях формирования гипоксии, ишемии, тромбоза, эмболии в зоне воспаления, а также при различных стрессорных ситуациях.

Свободные радикалы взаимодействуют со структурными белками клеток, с липидными компонентами биологических мембран с образованием эндоперекисей с последующей дестабилизацией биосистемы.

Особую роль в развитии воспаления отводят оксиду азота, который является мощным вазодилататором, ингибитором агре-

гации тромбоцитов, нейротрансмиттером неадренергически-нехолинергических нейронов, вызывающих релаксацию гладкой мускулатуры ряда органов и тканей, в частности половых органов.

При остром воспалении свободные радикалы вызывают разрушение межклеточного матрикса, оказывают повреждающее действие на фибробласты, в то же время они могут оказывать стимулирующее влияние на процессы пролиферации [1, 4, 5, 6, 7].

К числу факторов антиоксидантной защиты тканей относятся ферменты: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, а также витамин К, α -токоферол, метионин и др.

Помимо клеточных медиаторов воспаления большую роль в развитии вторичной альтерации играют плазменные медиаторы: кинины, компоненты системы комплемента, факторы обертывания крови.

Относительно механизмов активации медиаторов альтерации гуморального происхождения следует отметить, что деструкция эндотелия сосудов в зоне альтерации приводит к обнажению субэндотелиальной выстилки с выраженными прокоагулянтными свойствами за счет наличия коллагена, эндотелина, простагландинов F_{2a} , тромбоксанов, фибронектина и других компонентов. При этом возникает инициация внешнего и внутреннего механизмов активации протромбиназы и соответственно систем гемостаза, фибринолиза, комплемента, калликреин-кининовой системы, тромбоцитарного звена гемостаза.

Одновременно с тканевыми изменениями в зоне воспаления в тканях пародонта развивается комплекс сосудистых реакций. При кратковременном действии достаточно сильного повреждающего фактора первоначально возникает спазм сосудов вследствие раздражения вазоконстрикторных нервных окончаний и гладкомышечных элементов сосудистых стенок. Спазм сосудов очень быстро сменяется артериальной гиперемией – увеличением кровенаполнения воспалительного очага за счет усиления притока крови в условиях накопления умеренного количества биологически активных веществ – медиаторов воспаления, активации аксон-рефлекса и повреждения вазоконстрикторных нервных окончаний. Артериальная гиперемия характеризуется умеренным расширением артериол, капилляров и венул, увеличением скорости кровотока, феноменом новообразования капилляров, активацией обменных процессов в тканях [1, 4, 5].

В последующем артериальная гиперемия сменяется венозной вследствие нару-

шения оттока крови из очага воспаления. Этому способствует уменьшение просвета сосудов за счет набухания эндотелия, краевого стояния лейкоцитов, сгущения крови, агрегации тромбоцитов, а также сдавление венул и лимфатических сосудов экссудатом. Для венозной гиперемии характерно значительное расширение сосудов микроциркуляторного русла, замедление скорости кровотока, снижение оксигенации тканей очага воспаления. На стадии венозной гиперемии создаются условия для развития последующих тканевых изменений: экссудации и эмиграции.

Экссудация (от лат. ex-sudare – потеть) – выпотевание белоксодержащей жидкой части крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань.

В основе развития экссудации при воспалении лежат следующие механизмы:

1) повышение проницаемости сосудов в результате воздействия медиаторов воспаления, ионов водорода, лизосомальных ферментов;

2) возрастание гидродинамического давления в сосудах очага воспаления вследствие увеличенного кровенаполнения;

3) возрастание осмотического и онкотического давления в воспаленной ткани в результате альтерации;

4) снижение онкотического давления крови из-за потери белков в условиях повышенной проницаемости сосудистых;

5) диффузия жидкой части крови через микропоры в эндотелиальных клетках (транселлюлярные каналы), а также активный перенос микровезикул при цитопемсисе.

Ведущим фактором экссудации является повышение проницаемости сосудов. К медиаторам воспаления, влияющим на проницаемость сосудистой стенки, относятся гистамин, серотонин, брадикинин, С5а и С3а, лейкотриены С4 и Д4, которые влияют непосредственно на эндотелиальные клетки, вызывая их контракцию, а также С5а de Arg, лейкотриен В4, интерлейкин-1, фактор активирующий тромбоциты [4, 5, 6, 7, 8].

Повышение проницаемости сосудов при воспалении является двухфазным. Первая фаза, или немедленная, возникает вслед за действием альтерирующего агента, достигает максимума на протяжении нескольких минут и продолжается в течение 5-30 минут. Вторая фаза, замедленная, развивается постепенно, достигает максимума через 4-6 часов и длится иногда до 10 часов в зависимости от вида и интенсивности воспаления.

Степень повышения проницаемости сосудов при воспалении определяет не только интенсивность экссудации, но и качествен-

ный состав экссудата, содержащего большее, чем в трансудате, количество белка, биологически активных веществ. В зависимости от качественного состава выделяют следующие виды экссудатов:

- 1) серозный;
- 2) фибринозный;
- 3) гнойный;
- 4) гнилостный;
- 5) геморрагический;
- 6) смешанный.

Эмиграция – выход форменных элементов белой крови за пределы сосудистого русла в очаг воспаления. Последовательность выхода лейкоцитов в зону воспаления получила название закона И. И. Мечникова, согласно которому через 1,5-2 часа с момента действия альтерирующего агента интенсивно эмигрируют нейтрофильные лейкоциты, которые выходят через поры между эндотелиальными клетками. Через 18–20 часов в зоне воспаления появляются моноциты, а затем лимфоциты, которые эмигрируют путем цитопемсиса и частично через поры между эндотелиальными клетками. При поражении тканей пародонта значительно усиливается эмиграция гранулоцитов и мононуклеаров не только в очаг воспаления, но и в ротовую полость. Выход форменных элементов в полость рта осуществляется через зубодесневой желобок из посткапиллярных венул маргинальной части десен и межзубных сосочков, расположенных непосредственно под эпителием [4, 5, 6, 7, 8].

Эмиграция лейкоцитов обусловлена, во-первых, действием хемоаттрактантов, обуславливающих развитие положительного хемотаксиса. В роли хемоаттрактантов могут выступать продукты специфических реакций в организме: компоненты комплемента (С3а, С5а, С5б67), лимфокины, цитофильные антитела, иммунные комплексы. В другую группу входят неспецифические эндогенные цитотаксины, выделяемые из поврежденных, инфицированных или активированных клеток, – калликреин, фибринопептид В, коллаген, лейкоэгресин, цАМФ и др. Третью группу составляют экзогенные хемоаттрактанты, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности различными микроорганизмами.

Миграции из кровотока и положительному хемотаксису лейкоцитов в полость рта способствует наличие мощных хемотаксических агентов бактериальных зубных бляшек.

Формирование в очаге воспаления положительного потенциала альтерации способствует эмиграции лейкоцитов под действием электрокинетических сил.

Выходу лейкоцитов способствует высокая проницаемость сосудов и процесс эксудации.

Эмигрировавшие элементы белой крови в зоне воспаления выполняют ряд функций. Нейтрофильные лейкоциты и моноциты обеспечивают фагоцитоз, являющийся одним из важнейших механизмов неспецифической резистентности организма. В то же время лейкоциты в зоне воспаления являются источником целого ряда бактерицидных факторов и биологически активных веществ – миелопероксидазы, лизоцима, лактоферрина, катионных белков, кининов, простагландинов, лизосомальных ферментов, хемотаксических факторов. Активные гранулоциты и моноциты продуцируют эндогенные пирогенные факторы, вызывающие развитие лихорадки, обеспечивающей реализацию комплекса защитно-приспособительных реакций в организме. Моноциты, относящиеся к категории макрофагов, принимают участие в иницировании иммунного ответа при воспалении, обеспечивая подготовку антигенов переработку их в иммуногенную форму. Таким образом, эмигрировавшие в зону воспаления моноциты принимают участие в специфических механизмах реагирования на действие патогенного фактора. Лимфоциты являются источником лимфокинов и принимают непосредственное участие в иммунологических механизмах защиты [2, 7, 8].

Исходом венозном гиперемии является развитие престаза и стаза – полной остановки кровотока в микроциркуляторном русле.

Пролиферация является завершающей фазой развития воспаления, обеспечивающей репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. Процессу пролиферации предшествует формирование нейтрофильного и моноцитарного барьеров, фагоцитоз инфекционных возбудителей воспаления клеточного детрита. По периферии очага воспаления формируется фибробластический барьер, за счет которого зона воспаления инкапсулируется и возникает постоянная миграция клеточных и неклеточных элементов соединительной ткани и формирование соединительнотканного остова на месте первичной и вторичной альтерации. Одновременно в ряде тканей происходит размножение и органоспецифических элементов с последующим полным или частичным восстановлением структуры и функции поврежденной ткани [4, 5, 6, 7, 8].

Локальные расстройства кровоснабжения и обменных процессов в зоне воспаления, как правило, сочетаются с комплексом метаболических и функциональных расстройств на уровне целостного организма.

Синдром системного воспалительного ответа

Синдром системного воспалительного ответа – это комплекс цитокин-опосредованных системных морфологических, функциональных и биохимических изменений в организме, возникающих на фоне развития воспалительно-деструктивных процессов инфекционной, аллергической, онкологической, травматической природы, стрессорного воздействия.

Основными признаками ССВО, помимо гормонального дисбаланса, являются: увеличение содержания в крови белков острой фазы, развитие лейкоцитоза более 12000 мкл, в тяжелых случаях возможна лейкопения – менее 4000 мкл.

Одновременно развивается температурная реакция выше 38 °С под влиянием провоспалительных цитокинов – вторичных эндопирогенов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α , КСФ). Активация симпатoadреналовой системы приводит к развитию тахикардии, параллельно возникает тахипноэ.

Наиболее достоверным и хорошо изученным признаком острой фазы ответа является изменение белкового состава крови.

Белки острой фазы синтезируются главным образом в печени и делятся на две группы:

1. Позитивные маркеры (α_1 -антихемотрипсин, С-реактивный белок, фракция С3 комплемента, церулоплазмин, фибриноген, гаптоглобин, орозомукоид, плазминоген, антитромбин III), уровень которых возрастает.

2. Негативные маркеры (альбумин, трансферин), уровень которых снижается.

Уровень позитивных маркеров острой фазы нарастает в течение 24-48 часов после воздействия чрезвычайного альтерирующего фактора, причем в случае травматического повреждения степень увеличения позитивных маркеров в крови коррелирует с тяжестью повреждающего воздействия. При неосложненном течении патологии уровень позитивных маркеров острой фазы нормализуется в течение 72-96 часов. Однако в случае развития септических заболеваний, хронических воспалительных процессов, у больных с осложненным послеоперационным периодом уровень позитивных маркеров острой фазы длительное время может оставаться повышенным. В этих случаях большую прогностическую ценность представляет мониторинг позитивных маркеров острой фазы.

Наиболее чувствительным критерием системного действия на организм острой

воспалительной реакции является возрастание концентрации в крови С-реактивного белка, в связи с чем наиболее распространен в клинической практике мониторинг С-реактивного белка. Последний является полипептидом с ММ 120 кД, обладает способностью связываться с полисахаридом С на поверхности одной из разновидностей стрептококка. Увеличение продукции С-реактивного белка печенью сочетается с последующим развитием комплекса системных реакций, в частности, индуцируемой этим белком активацией комплемента, подавлением функции тромбоцитов и лимфоцитов, торможением ретракции сгустка, стимуляцией фагоцитарной активности нейтрофилов.

Список литературы

1. Зайчик А.Ш. Патологическая физиология. Том 2. Патохимия [Текст]: учеб. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – 3-е изд. – СПб.:ЭЛБИ-СПб, 2007. – 688 с.
2. Инфекционный процесс / Под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – М.: «Академия естествознания», 2006. – 434 с.
3. Лекция 4. Особенности структуры, функции и метаболизма В- и Т- систем лимфоцитов / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Жевак [и др.] // Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. 2015. № 4. – С. 293 -297.
4. Патологическая физиология [Текст]: учеб. / под общ. ред. В.В.Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2009. – 679 с.
5. Патофизиология в 3-х томах [Текст]: учеб. / под общ. ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина – Москва: Издательский центр «Академия», 2007.
6. Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии [Текст]: монография / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2017. – 536 с.
7. Типовые реакции иммунной системы на действие антигенов-аллергенов [Текст]: учеб. пособие / под ред. Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 20014. – 156 с.
8. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза [Текст]: монография / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. – 448 с.