**Хроническое продуктивное воспаление.**

**Гранулематозное воспаление.**

Ответ ткани на повреждение (альтерацию) делится на **три фазы:**

1 фаза – **острое воспаление** (сосудистые и экссудативные проявления).

2 фаза – **элиминация** (удаление) повреждающего агента за счет повышения активности макрофагов, которые вначале располагаются на периферии зоны острого воспаления, а потом, после «ухода» из нее лейкоцитов, заполняют всю зону повреждения.

В этой зоне макрофаги не только размножаются, но и выделяют интерлейкины, которые стимулируют размножение фибробластов и новообразование сосудов.

3 фаза – **заживление** (репарация и регенерация тканей). Если организм не в состоянии своевременно удалить причину повреждения, то все эти фазы существуют на поле повреждения одновременно. И этот процесс называют **хроническим воспалением.**

***Хроническое воспаление*** – ***это длительный процесс, при котором деструкция и воспаления развиваются одновременно с заживлением.***

**Причины хронического воспаления:**

* персистирующая инфекция (например, микобактерия туберкулеза, вирус гепатита, паразиты),
* инородные тела (кремний, асбест, тальк, кетгут и другие),
* персистирующее состояние гиперчувствительности (аллергический дерматит),
* прогрессирующая деструкция ткани – ревматоидный артрит.

**Хроническое продуктивное воспаление**характеризуется преобладанием ***пролиферации клеточных элементов*** над альтерацией и экссудацией. Скопление клеток в очаге воспаления носит название **воспалительного инфильтрата**, который состоит из клеток, относящихся к иммунной системе (Т- и В-лимфоциты, плазмоциты, моноциты, макрофаги). Если в инфильтрате определяются различные иммунноглобулины, то к нему добавляются **эпителиоидные клетки** и **гигантские клетки,** которые образуются из макрофагов. Плазматические клетки, продуцирующие иммунноглобулины, могут превращаться в гиалиновые шары (тельца Русселя).

##### В воспалительной пролиферации активное участие принимает эндотелий сосудов микроциркуляторного русла.

Если продуктивное воспаление локализуется на коже или слизистых оболочках, то в зоне воспаления также пролиферирует эпителий (плоский или железистый).

Воспалительный инфильтрат может быть очаговым и диффузным. Клетки инфильтрата постепенно разрушаются, и на поле воспаления начинают преобладать фибробласты, возникающие из местных камбиальных элементов. Фибробласты осуществляют фибриллогенез (продуцируют коллаген и гликозоаминогликаны), после чего превращаются в фиброциты.

**Различают четыре основные формы продуктивного воспаления:**

1. интерстициальное диффузное или очаговое;
2. воспалительные гиперпластические разрастания;
3. воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел;
4. гранулематозное воспаление.

**Интерстициальное (межуточное) воспаление** может возникать во всех паренхиматозных органах и локализуется в их строме, где происходит накопление воспалительных клеток.

К нозологическим формам (самостоятельные заболевания), которые проявляются межуточным воспалением, относятся:

* интерстициальная пневмония (фото),
* межуточный миокардит (аллергический миокардит Абрамова-Фидлера) (фото),
* интестициальный нефрит,
* межуточный гепатит.

В зависимости от причины воспаления клеточный состав воспалительного инфильтрата различный.

**По преобладающему составу инфильтрата различают**:

* полиморфно-клеточный,
* лимфо-гистиоцитарный,
* плазмоклеточный,
* моноцитарный,
* макрофагальный,
* эпителиоидно-клеточный.

В исходе интерстициального воспаления:

***в легких*** - возникает септо-альвеолярный склероз,

в ***миокарде*** – диффузный мелкоочаговый кардиосклероз,

в ***почках*** - сморщенная почка (нефросклероз),

в ***печени*** - склероз портальных трактов с исходом в цирроз.

**Воспалительные гиперпластические разрастания** – вид продуктивного воспаления, который развивается на слизистых оболочках, покрытых железистым или плоским многослойным эпителием.

В подэпителиальной соединительной ткани наблюдается скопления эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, макрофогов, фибробластов. Одновременно происходит гиперплазия эпителия. При этом на слизистых образуются выпячивания в виде ***полипов***или ***кондилом*** *(*конус).

***Полипы*** образуются при локализации воспаления на слизистых оболочках, покрытых железистым эпителием (полипозный колит, гастрит, ринит).

***Кондиломы*** образуются на границе железистого и плоского эпителия (анус, половые органы). Одновременно с пролиферацией стромы разрастаются клетки плоского эпителия.

Различают ***простые кондиломы***, которые появляются при сифилисе, гонорее и других воспалительных процессах и ***остроконечные кондиломы*** (вызванные HPV- вирус папилломы человека).

**Воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел.**

Животные паразиты (даже погибшие) и инородные тела, которые локализуются внутри паренхиматозного органа или ткани не могут быть фагоцитированы или элиминированы. Поэтому вокруг них развивается продуктивное воспаление, направленное на ***отграничение*** этих раздражителей от окружающих тканей соединительнотканной капсулой.

***Воспалительный инфильтрат*** вокруг интрамуральных животных паразитов (альвеококк, трихинеллы, цистицерки) содержит: эозинофилы, лимфоциты, макрофаги, фибробласты и гигантские клетки инородных тел (крупные клетки различной формы имеют большое число ядер, расположенных в центре цитоплазмы клеток, функция – незавершенный фагоцитоз). В исходе воспаления формируется соединительнотканая капсула.

***Фото*** альвеококка:

1. Пузыри альвеококка с хитиновой оболочкой.
2. Зона некроза печеночной ткани вокруг пузырей.
3. Воспалительный инфильтрат с гигантскими клетками.

Если средой обитания паразита являются желчные или панкреатические протоки (описторхии), кишечник и мочевой пузырь (шистосомоз), то продуктивное воспаление развивается в стенке этих органов. Стенки инфильтрируются лимфоцитами, плазмоцитами, эозинофилами.

В воспалении участвует ***эпителий*** слизистых оболочек, образуя реактивные разрастания, что может привести к развитию рака.

В исходе воспаления развивается склероз и деформация стенок протоков, кишечника и мочевого пузыря.

Характер воспалительной реакции ***вокруг*** ***инородных тел*** зависит от вида нерастворимого инородного вещества:

***Уголь, асбест, металлы, тальк*** – воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из макрофагов, в исходе – образование соединительной ткани;

***Пластические губки, шовный материал (кетгут), бериллий*** - вначале вызывают острое воспаление с участием лейкоцитов, вслед за которыми быстро появляются макрофаги, гигантские клетки инородных тел и формируется соединительная ткань.

***Гранулематозное воспаление*** *— специализированная форма хрони­ческой воспалительной реакции, при которой преобладающим типом клеток являются активированные макрофаги, имеющие модифициро­ванный эпителиоидный вид.*

Гранулематозное воспаление развивается как при хронических иммунных и инфекционных заболеваниях, тесно связанных с иммунными реакциями, так и при неиммунных заболеваниях. Гранулематозное воспаление встречается при тубер­кулезе, саркоидозе, болезни кошачьих царапин, паховой лимфогранулеме, лепре, бруцеллезе, сифилисе, некоторых грибковых инфек­циях, бериллиозе и реакциях на введение раздражающих липидов.

***Гранулема —*** *очаговое скопление способных к фагоцитозу клеток моноцитарно-макрофагального происхождения.* Основным представи­телем клеток (системы мононуклеарных фагоцитов) СМФ является макрофаг, который образуется из моно­цита. В зоне воспаления моноцит делится лишь один раз, а затем трансформируется в *макрофаг.*

Основными условиями образования гранулем являются следую­щие:

1) повреждающий агент не может быть удален с помощью фагоцитов, не может быть инертным и должен вызывать клеточный ответ;

2) должна происходить активация макрофагов и их накопле­ние вокруг повреждающего агента.

Образование гранулемы — это способ элиминации веществ, которые невозможно удалить с помо­щью фагоцитоза или переварить с помощью макрофагов.

Гранулему - хроническую воспалительная реак­ция, характеризующаяся преобладанием клеток моноцитарного ряда, собранных в компактные скопления. Она включает диффузную инфильтрацию макрофагами и образование эпителиоидных клеток.

В зависимость от особенностей созревания клеток различают гранулемы двух типов.

***1. Гранулемы с замедленным обменом*** образуются под действием относительно инертных веществ, например инородных тел. Для них характерен длительный период жизни моноцитов.

***2. Гранулемы с высоким уровнем обмена*** развиваются в ответ на про­никновение в организм бактерий. Макрофаги в них живут лишь несколько дней. Им на смену постоянно поступают моноциты из тока крови. Макрофаги дифференцируются в эпителиоидные клетки, которые собираются в группы.

**Типы гранулематозного воспаления:**

1. Диффузная гранулематозная реакция (лепроматозный вариант лепры).

2. Туберкулоидная гранулематозная реакция:

1) неказеифицирующая туберкулоидная реакция (саркоидоз, болезнь Кро-

на, lupus vulgaris, туберкулоидный вариант лепры):

2) казеифицирующая туберкулоидная реакция (туберкулез);

3) гнойная туберкулоидная реакция (венерическая лимфогранулема, иерси

ниозный псевдотуберкулез, туляремия, кокцидиоидомикоз, споротрихоз,

болезнь кошачьих царапин).

**Эпителиоидная клетка**. Макрофаг превращается в эпителиоидную клетку после утраты способности к фагоцитозу или после полного переваривания фагоцитированного материала, или после выделения фагоцитированного материала путем экзоцитоза. Макрофаги участвуют в клеточно-опосредованных реакциях гипер­чувствительности.

Эпителиоидные клетки по сравнению с макрофагами имеют более низкую фагоцитарную активность. Для них характерна высокая бактерицидная и секреторная активность.

**Гигантские клетки.** Через 2 нед эпителиоидные клетки трансформируются путем деления ядер без деления клетки в *гигантские многоядерные клетки,* а через 2—3 нед — в *гигантские клетки инородных тел.* Особенностями этих клеток являются крупные размеры (до 40—50 мкм), наличие боль­шого (до 20) количества ядер, которые расположены эксцентрично в виде подковы. В гигантской клетке инородных тел ядер еще больше — до 30, но они расположены преимущественно в центре клетки.

В гигантских клетках отсутствуют лизосомы, поэтому, захватывая различные патогенные факторы, они не могут их переварить, т.е. фагоцитоз подменяется в *эндоцитозом.*

***Морфогенез гранулем*** складывается из четырех стадий: 1) накопле­ние моноцитарных фагоцитов в очаге повреждения ткани, 2) созревание моноцитов в макрофаги и образование *макрофагальной гранулемы, 3)* созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофа­гов в эпителиоидные клетки и образование *эпителиоидно-клеточной гранулемы;* 3) трансформация эпителиоидных клеток в гигантские и формирование *гигантоклеточной гранулемы.*

Учитывая **преобладающий клеточный состав, различают три вида гранулем:** 1) макрофагальную (простую гранулему, или фагоцитому); 2) эпителиоидно-клеточную; 3) гигантоклеточную.

***Этиология гранулематоза.*** Различают эндогенные и экзогенные этиологические факторы развития гранулем.

**К *эндогенным факто­рам*** относят труднорастворнмые продукты поврежденных тканей, особенно жировой ткани (мыла), а также продукты нарушенного обмена (ураты).

К ***экзогенным факторам****,* вызывающим образование гранулем, относят биологические (бактерии, грибы, простейшие, гельминты), органические и неорганические вещества (пыли, дымы и т.п.), в т.ч. лекарственные.

**По этиологии гранулемы делят на две группы**: 1) гранулемы установленной этиологии и 2) неустановленной.

Среди **гранулем установленной этиологии** выделяют 1) инфекционные и 2) неинфекционные гранулемы.

**К инфекционным гранулемам** относят гранулемы при сыпном и брюшном тифах, бешенстве, вирусном энцефалите, актиномикозе, шистосомозе, туберкулезе, лепре, сифилисе и др.

**Неинфекционные гранулемы** развиваются при попадании в организм органической и неорганической пыли: шерсти, муки, оксида кремния, асбеста и др.; инородных тел; медикаментозных воз­действиях (гранулематозный гепатит, олеогранулематозная болезнь).

**К гранулемам неустановленной этиологии** отно­сят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, первичном билиарном циррозе и др.

Иммунные гранулемы построены по типу эпителиоидноклеточных гранулем. Они развиваются при инфекциях — туберкулезе, лепре, сифилисе, склероме.

К неиммунным гранулемам относится большинство гранулем, развивающихся вокруг инородных тел и состоящих преж­де всего из частиц органической пыли. Отмеча­ется меньшее количество лимфоцитов и плазматических клеток.

**Специфическими называют те *гранулемы****,* которые вызы­вают специфические возбудители (микобактерии туберкулеза, лепры, бледная трепонема и палочка склеромы). Они характеризуются относительно специфическими морфологическими проявлениями (только для этих возбудителей и ни для каких других), причем кле­точный состав, а иногда и расположение клеток внутри гранулем (например, при туберкулезе) также довольно специфичны.

Гранулемы возникают при заболеваниях, которые имеют хрони­ческий, волнообразный характер течения, т.е. с периодами обостре­ний и ремиссий. Как правило, при всех этих заболеваниях развива­ется особый вид некроза — *казеозный некроз.*

***Туберкулезная гранулема*** содержит в центре округлую зону *творо­жистого (казеозного)* некроза. Вокруг некроза располагаются акти­вированные макрофаги - *эпителиоидные клетки.* Они образуют циркуляторный слой различной толщины. Среди них встречаются *многоядерные гигантские клетки Лангханса,* возникаю­щие в результате слияния эпителиоидных клеток. В цитоплазме эпителиоидных и гигантских клеток при окраске по Цилю—Нильсену обнаруживаются микобактерии туберкулеза. Внешние слои гранулемы представлены *сенсибилизированными Т-лимфоцитами.*

Наиболее ранняя стадия развития туберкулезной гранулемы — *эпителиоидно-клеточная гранулема —* еще не имеет в центре зоны некроза. Возможными вариантами прогрессии развитой гранулемы является *бурное развитие казеозного некроза (казеификация),* достига­ющее значительных объемов при неблагоприятном течении болезни. *Фиброз и петрификация* (обызвествление, кальцификация) наблюда­ются при заживлении туберкулезных очагов.

***Сифилитическая гранулема (гумма)*** содержит в центре очаг казе­озного некроза, более крупный, чем в туберкулезной гранулеме. По периферии от зоны некроза расположено множество лимфоци­тов, плазматических клеток и фибробластов. Могут встречаться эпителиоидные клетки, макрофаги и единичные гигантские клетки Лангханса. Для сифилитической гра­нулемы характерно быстрое разрастание плотной соединительной ткани, которая формирует подобие капсулы. С внутренней стороны этой капсулы среди клеток инфильтрата видны многочисленные мелкие сосуды с явлениями продуктивного эндоваскулита. Редко среди клеток инфильт­рата удается выявить бледную трепонему.

Помимо гумм в третичном периоде сифилиса может развиться ***гуммозная инфильтрация.*** Гуммозный инфильтрат представлен теми же клетками, что и в гумме, т.е. лимфоцитами, плазмоцитами и фибробластами. Очень быстро разрастается гранулематозная ткань. Среди клеток инфильтрата выявляется большое количество сосудов капиллярного типа с признаками продуктивного васкулита.

Подобные изменения чаще всего развиваются в восходящей части и в дуге грудного отдела аорты и носят название ***сифилитического мезаортита****.* Расположенный в средней и наружной оболочках аорты гуммозный инфильтрат вместе с пораженными vasa vasorum разру­шает эластический каркас аорты. На месте эластических волокон развивается соединительная ткань. Именно в этих участках внутрен­няя оболочка аорты становится неровной, морщинистой, с множе­ством рубцовых втяжений и выпячиваний и напоминает шагрене­вую кожу. Под давлением крови в очагах поражения стенка аорты выбухает, образуя ***аневризму грудного отдела аорты****.*

***Лепрозная гранулема (лепрома)*** имеет полиморфный клеточный состав: макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки, плаз­матические клетки, фибробласты. Микобактерии выявляются в ма­крофагах в огромных количествах. Такие макрофаги называют *лепрозными клетками Вирхова.* Они переполнены микобактериями, которые лежат в них строго упорядоченными рядами, напоминая сигареты в пачке. Затем микобактерии склеиваются, образуя *лепрозные шары.* Макрофаг со временем разрушается, а выпавшие лепрозные шары фагоцитируются гигантскими клетками инородных тел. Наличие в лепроме огромного количества микобактерий обусловлено незавершенным фагоцитозом в макрофагах при проказе.

Туберкулоидная форма проказы протекает клинически доброкачественно, иногда с самоизлечением, на фоне выраженного клеточного иммунитета. Поражение кожи диффузное, с множеством пятен, бляшек и папул, с последующей депигментацией пораженных участков. Морфологически обнаруживают *эпителиоидно-клеточные гранулемы,* а микобактерии выявляют в редких случаях. Изменения нервов харак­теризуются диффузной инфильтрацией эпителиоидными клетками, что проявляется ранними нарушениями чувствительности. Измене­ния внутренних органов для этой формы нехарактерны.

Лепрозная форма проказы. Поражение кожи нередко носит диффузный характер, вовлекаются и полно­стью разрушаются придатки кожи — потовые и сальные железы, повреждаются сосуды. В лепроме обнаруживаются макрофаги, ги­гантские клетки и множество микобактерии. Диффузная инфильт­рация кожи лица иногда приводит к полному обезображиванию внешности ("львиная морда"). Лепрозный неврит носит восходя­щий характер, развивается диффузная инфильтрация всех эле­ментов чувствительных нервов макрофагами с постепенным за­мещением нервного волокна соединительной тканью. Гранулемы обнаруживают в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в эндо­кринных железах.

***Склеромная гранулема*** характеризуется скоплением макрофагов, лимфоцитов, большого числа плазматических клеток и продуктов их деградации — *эозинофильных телец Русселя.* Специфическими для склеромной гранулемы являются очень крупные одноядерные клетки с вакуолизированной цитоплазмой — *клетки Микулича.* Воз­будитель склеромы — палочка Волковича-Фриша.

Склеромная гранулема обычно располагается в слизистой обо­лочке верхних дыхательных путей — носа, гортани, трахеи, реже — бронхов. Процесс заканчивается образованием на месте гранулем грубой рубцовой ткани. В результате слизистая оболочка деформи­руется, дыхательные пути резко суживаются и даже иногда полно­стью закрываются, вызывая опасность асфиксии.

***Исходы гранулем:***

1. *Рассасывание клеточного инфильтрата* — редкий вариант исхода. Примером служат острые инфекции — бешенство, брюшной тиф.

2. *Фиброзное превращение гранулемы* с образованием рубца или фиб­розного узелка. Это наиболее частый и типичный вариант исхода гранулемы.

3. *Некроз гранулемы* характерен прежде всего для туберкулезной гра­нулемы.

4. *Нагноение гранулемы* встречается при грибковых поражениях, многих инфекциях (сап, иерсиниоз, туляремия) и грибковых поражениях. Вначале появляется много нейтрофилов, а продукты гибели привлекают макрофаги.

**Гранулематозные болезни** — это гетерогенная группа заболеваний (нозологических форм) различной этиологии, струк­турную основу которых составляет гранулематозное воспаление.

Эти заболевания (их выделено более 70) проявляются различными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неодинаковой чувствительностью к лечению.

***Основные признаки гранулематозных болезней:***

1. Наличие гранулемы является структурной основой наиболее харак­терных и клинически наиболее важных стадий.

2. Нарушение иммунного гомеостаза.

3. Полиморфизм тканевых реакций.

4. Склонность к хроническому течению с частыми рецидивами.

5. Нередкое поражение сосудов в форме васкулитов.

**Гранулемы при гранулематозных болезнях инфек­ционной этиологии**, вызываемых вирусами, риккетсиями, бактериями по механизму развития являются иммун­ными. По морфологической картине они в основном сходны. Исключение состав­ляют гранулемы при сифилисе, лепре, склероме и туберкулезе, кото­рые выделены в особую группу — специфических гранулематозов. Во всех случаях инфекционные гранулемы представлены скоплени­ем клеток СМФ. В некоторых гранулемах появляются многочислен­ные нейтрофилы, и в финале развивается некроз (сап; фелиноз — болезнь кошачьих царапин, вызываемая хламидиями; иерсиниоз).

**Гранулематозные болезни, вызываемые грибами**, характеризуются образованием иммунных гранулем, в которых обычно возникают некроз или абсцессы. Иногда клеточный состав гранулем находится в прямой зависимости от вида грибов.

**Гранулемы при гельминтозах** имеют особенности, присущие парази­тарным гранулемам, в частности, высокое содержание эозинофилов.

**К гранулематозным болезням неинфекционной природы** относят большую группу заболеваний, которые возника­ют под действием органической и неорганической пыли, дымов, аэрозолей и суспензий. Если пыль неорганическая, то заболевание протекает длительно, но доброкачественно. Гранулемы в основном построены из гигантских клеток инородных тел. Такие гранулематозы обычно развиваются при профессиональных заболеваниях у шахтеров, работников цементной, стекольной промышленности и т.д. *(силикоз, асбестоз).*

Органическая пыль вызывает обычно диссеминированное поражение легких, именуемое *интерстициальными болезнями.*

**Вокруг инородных тел** развивается гранулематозное воспале­ние; типичным примером является подагра, когда в ответ на отложение уратов в тканях возникают типичные гигантоклеточные неиммунные гра­нулемы.

**Медикаментозные гранулематозные болезни** чаще всего возникают в результате токсико-аллергического пораже­ния легких и развития *фиброзирующего альвеолита,* а также печени — медикаментозный *гранулематозный гепатит.*

**Группа гранулематозных болезней неустанов­ленной этиологии** особенно велика. Одним из распростра­ненных заболеваний является *саркоидоз,* во многих органах, особенно часто в лимфатических узлах и легких, возникают характерные гранулемы саркоидного типа. Гранулема построена из эпителиоидных и гигантских клеток двух типов — Лангханса и ино­родных тел. Особенностью этой гранулемы является отсутствие казеозного некроза, четкие границы *(штампованные гранулемы)* и быстрое рубцевание. Заболевание характеризуется нарастающим поражением нее новых групп лимфатических узлов и легких, приводит к про­грессирующей дыхательной недостаточности или сдавлению лимфа­тическими узлами жизненно важных органов.

Частым ***исходом хронического воспаления*** является организация (склероз) очага поражения. Под *склерозом понимают патологический процесс, ведущий к диффузному или очаговому уплотнению внутренних органов, сосудов, соединительнотканных структур в связи с избыточ­ным разрастанием зрелой плотной соединительной ткани.*

Морфогенез склероза складывается из нескольких фаз-стадий. Вначале происходит формирование новых сосудов — ангиогенез. После этого начинается активный синтез внеклеточно­го матрикса. На заключительных стадиях процесса склерозирования происходит созревание и организация соединительной ткани.