

АСЕПТИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ТКАНЕЙ

В основе лечебного эффекта вакуума лежит его механическое воздействие на всю совокупность структур мягких тканей. Первоначальным результатом этого воздействия является весьма характерная реакция тканей, отражающая практически все признаки развития классического воспалительного процесса асептического типа. Особенно ярко она проявляется во время первых нескольких процедур ВГТ. Характерные признаки воспалительной реакции асептического типа включают в себя смешанную, или венозную, гиперемию, локальную отечность, повышение местной, а иногда и общей температуры тела, незначительные болевые ощущения, дискомфорт, элементы ограничения функции. Спустя 1-2 дня после процедуры явления дискомфорта, болезненности тканевых участков практически полностью исчезают. Как правило, такая реакция асептического воспаления возникает в основном на участках тканей с массивным венозно-интерстициально-лимфатическим застоем. В то же время в здоровых тканях она отсутствует либо существенно сглажена.

ВГТ оказывает на организм флогогенное влияние. Его механическое воздействие на ткани не только вызывает увеличение локального кровотока и активацию NO-эргических систем эндотелия, но в первую очередь обуславливает первичную альтерацию структур мягких тканей. Возникающая альтерация запускает последовательный каскад типовых реакций васкуляризованных тканей в виде поэтапных изменений микроциркуляторного русла, реологических свойств крови, лимфы, интерстициальной жидкости и стромальных элементов, которые по своей сущности направлены на активацию регенерационно-репаративных процессов поврежденных тканей. Указанная реакция есть не что иное, как проявление асептического воспаления. В чем состоит сущность этой общебиологической реакции?

В общей патологии воспаление принято рассматривать как ключевой общепатологический и вместе с тем практически постоянно присутствующий в организме процесс (Серов, Пауков, 1995). Особенность воспаления как биологического процесса заключается в его защитно-приспособительной функции, которая состоит в сосудисто-мезенхимальной реакции, направленной на ликвидацию повреждающего агента и восстановление поврежденной ткани. Эта реакция носит циклический характер: гемо- и лимфососудистый ответ на альтерацию обеспечивает повышение сосудистой проницаемости как для плазмы, так и для клеток крови (экссудация). Это приводит к появлению клеточного воспалительного инфильтрата, служащего прежде всего активации фагоцитоза и вторичной деструкции тканей, их самоочищению, восстановлению и образованию новых клеточно-мезенхимальных элементов.

В течение всего процесса в очаге воспаления происходит смена клеточных коопераций, осуществляется трансформация клеток и сосудов, направленная на образование регенеративного пролиферата, которая завершается дифференциацией клеток и репарацией повреждений. Циклической воспалительной реакцией «руководят» рождающиеся в месте альтерации медиаторные плазменные и клеточные агенты

воспаления. Они участвуют в регуляции сопряжения процессов альтерации, сосудистой реакции и фагоцитоза. Взаимодействие клеток воспалительного инфильтрата (макрофагов и лимфоцитов) запускает иммунную систему защиты организма. Система медиаторов последовательно включает не только главнейшие плазматические системы (кининовую, свертывающую и противосвертывающую, систему комплемента), но и активирует все клеточные элементы защиты (полиморфно-ядерные лейкоциты, моноциты, фибробласты) и синтез коллагена. Участие этих систем в воспалительной реакции филогенетически строго запрограммировано и жестко контролируется медиаторно-рецепторными связями.

Независимо от свойств повреждающего агента, при их огромном разнообразии, ответ тканей в основных чертах протекает однотипно, а его интенсивность определяется как масштабами и местом первичного повреждения, так и индивидуальными характеристиками реактивности тканей.

Общая картина событий классического воспаления представляется в виде следующей последовательности:

- Первичное повреждение (альтерация);
- Вторичное самоповреждение;
- Экссудация;
- Сосудистые реакции: артериальная гиперемия, смешанная гиперемия, венозная гиперемия, смешанный стаз, ишемия;
- Маргинация лейкоцитов;
- Эмиграция лейкоцитов;
- Внесосудистые реакции — хемотаксис, фагоцитоз;
- Пролиферация;
- Действие противовоспалительных медиаторов (катехоламины, глюкокортикоиды, гепарин, антитрипсин, хондроитинсульфаты, арилсульфатаза);
- Активация фибробластов;
- Репарация.

Основные этапы асептического воспаления можно проследить на примере заживления ран первичным натяжением. Уже в первый день в очаге асептического воспаления отмечается формирование элементов новой ткани. К третьему дню происходит отчетливое новообразование капиллярной сети, достигающее своего максимума на пятые сутки. К четвертому дню наступает массовая пролиферация фибробластов. Богатая капиллярами и фибробластами грануляционная ткань полностью оформляется спустя 3-5 суток, причем из-за повышенной проницаемости пролиферирующего эндотелия формируются ее отек и обильный серозный экссудат. Волокна коллагена, синтез которого начинается на 3-5-е сутки, ориентируются поперечно и перекрывают дефект. Микрповреждение тканей стимулирует синтез и пролиферацию

фибробластов и коллагена. Пролиферация фибробластов и коллагеногенез по времени занимают всю вторую неделю. Максимум синтеза коллагена наблюдается примерно через 14 суток. Его аккумуляция продолжается примерно до одного месяца, по другим данным, — более 100 дней; начиная с 35-х суток постепенно уменьшается скорость синтеза нуклеиновых кислот и коллагена, происходит инволюция грануляционной ткани.

В момент снятия швов (через 8-10 суток) рана не достигает еще и 15 % прочности интактной кожи, но спустя 30-35 дней, благодаря процессам неоваскуло-генеза и коллагеногенеза, ее прочность превышает 80 % от первоначальной величины для здоровой кожи. К концу месяца дефект закрыт интактным эпидермисом, под которым находится рыхлая соединительная ткань.

Необходимо подчеркнуть, что асептическое воспаление индуцирует явления новообразования не только кровеносных, но также и лимфатических капилляров.

Помимо регенерирующих клеток паренхимы (в каждом органе или ткани — своих) главными универсальными участниками воспаления практически повсюду в организме являются мезенхимальные элементы: эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, тромбоциты, макрофаги, фибробласты и создаваемое ими межклеточное вещество.

Эндотелиоциты — плоские клетки, образующие вдоль базальных мембран сплошной слой, скрепляемый гликопротеидными и гликолипидными компонентами надмембранных систем и межклеточного пространства. В начале репарационной фазы воспаления происходят разрушение базальных мембран родительских сосудов и миграция клеток эндотелия по градиенту ангиогенных факторов. При этом эндотелиоциты образуют тяжи и выросты, направленные по градиенту факторов ангиогенеза. Позади переднего фронта мигрирующих эндотелиоцитов идет пролиферация клеток эндотелия. Просвет капилляра образуется путем слияния внеклеточных пространств соседних эндотелиоцитов. Для формирования внутренней поверхности капилляров достаточно трех клеток.

В ответ на повреждение микрососудов любого генеза возникают процессы регенерации, сопровождающиеся либо только воспалением поврежденных тканевых элементов, либо образованием новых сосудистых терминалей взамен выключенных из кровотока. Регенераторное новообразование сосудов связано с отпочковыванием от сохранившихся капилляров и посткапилляров (реже — от венул и еще реже — от прекапилляров) ростков зачатков эндотелия, которые затем по току крови устанавливают связь с другими или теми же микрососудами. Новообразующиеся капилляры анастомозируют только с функционирующими микрососудами (капиллярами, посткапиллярами, венулами) непосредственно либо путем стыковки с растущими навстречу сосудистыми зачатками. В дальнейшем одни новообразованные сосуды приобретают структуру истинных капилляров, а другие (в зависимости от их топографического расположения и особенностей местной гемодинамики) преобразуются в пре- или посткапилляры, а позже — в артериолы и артерии, венулы и вены. При регенераторном росте кровеносных сосудов эндотелий участвует в построении эндотелиальной выстилки и ее базальной мембраны. Все другие структуры их стенки

строятся за счет трансформации периэндотелиально расположенных полипотентных клеток (перипитов) в фибробласты и гладкие миоциты.

Репаративная регенерация обычно завершается полным восстановлением конструкции соответствующих участков системы гемомикроциркуляции только при ограниченном повреждении микрососудистой сети. Полностью поврежденные сосудистые модули, как правило, не восстанавливаются.

Фибробласты — главные эффекторы репаративной стадии воспаления. Вместе с фиброцитами («фибробласты в покое») они представляют собой оседлые клетки соединительной ткани. Фибробласты чрезвычайно метаболически активны и специализированы на синтезе коллагена и эластина, коллаген-ассоциированных белков и протеогликанов. В зоне репарации фибробласты, привлеченные факторами роста и хемоаттрактантами, появляются за 1-2 суток до формирования кровеносных капилляров и за 4-5 суток до образования коллагеновых волокон. Решающую роль в активации фибробластов играют макрофаги.

Гладкомышечные клетки представляют собой важный структурный элемент сосудистой стенки любых пикапиллярных сосудов. По своим метаболическим и пролиферативным свойствам эти клетки близки к фибробластам. Они располагают актиновыми и мезозинными фибриллярными элементами и индивидуальной для каждой клетки базальной мембраной.

При повреждении сосуда, если оно затрагивает медию, гладкие миоциты переходят в синтетически-пролиферативную стадию. Они утрачивают мезозинные фибриллы и сократимость, дедифференцируются, осуществляя хемотаксис в интиму, и проявляют необычные пролиферативные свойства: на протяжении 48 часов после повреждения меди артерии в митоз вступают до 40 % их популяции. В этих условиях, подобно фибробластам, они вырабатывают волокнистые белки соединительной ткани и гликозаминогликаны.

Тромбоциты (красные пластинки) участвуют в процессах репарации как источники тромбоцитарных факторов роста, стимулирующих пролиферацию клеток сосудистой стенки. Например, тромбоцитарный фактор роста ингибирует коллагеназы, способствуя накоплению коллагена, а сократительные системы тромбоцитов вносят вклад в механическое стягивание краев раневых дефектов в процессе ретракции тромбов и красных сгустков.

При образовании новых сосудов большое значение имеют физические факторы: красное давление (повышение которого активирует синтез коллагена), парциальное давление кислорода, утрата взаимного контактного ингибирования эндотелиоцитов. Важнейшими факторами, стимулирующими ангиогенез, являются: факторы роста фибробластов (основной и кислый); сосудистый эндотелиальный фактор роста; трансформирующие факторы роста (α и Р); эпидермальный фактор роста.

Хемотаксис, активация и пролиферация фибробластов, стимуляция синтеза ими компонентов межклеточного матрикса и подавление активности ответственных за деградацию матрикса ферментов — металлопротеиназ — происходят под влиянием

факторов роста фибробластов; тромбоцитарного фактора роста; трансформирующего фактора роста Р; фиброгенных цитокинов — кахексина и интерлейкина-1; кининов; тромбина.

Гладкомышечные клетки также отвечают пролиферативно-синтетической активацией на тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-1, кахексии. Рост гладких миоцитов ингибируют гепарансульфат, окись азота, у-интерферон, трансформирующий фактор роста р.

Наиболее активным и разносторонним медиатором фибро- и ангиогенеза признан трансформирующий фактор роста Р.

Рост и деление фибробластов начинаются после действия соответствующих факторов роста только в условиях связывания этих клеток с фибриллярными компонентами межклеточного матрикса через особый закоривающий комплекс адгезивных белков и протеогликанов. Решающую роль в активации фибробластов играют макрофаги, освобождающие фактор роста фибробластов под действием цитокинов.

Межклеточное вещество — это волокнистые белки (коллаген и эластин), погруженные в гель основного вещества, содержащий клейкие гликопротеиды и гликозаминогликаны, а также воду и растворенные в ней соли кальция.

Вокруг эпителиальных и гладкомышечных и вдоль эндотелиальных клеток основное вещество формирует базальные мембраны. Подобные мембраны, сплетенные из нефибриллярного коллагена 4-го типа и коллаген-ассоциированных белков, выполняют не только опорную функцию. Они представляют субстрат, с которым клетки комплементарно взаимодействуют. Эти взаимодействия контролируют миграцию, пролиферативно-синтетическую активность и полярность клеток, их адгезивные свойства. Если в ходе воспаления не нарушена или восстановлена целостность базальных мембран, на которых фиксируются паренхиматозные клетки, эндотелий, гладкомышечные элементы, то регенерация может привести к полному восстановлению нормальной структуры тканей.

Коллаген — важнейший молекулярный участник фиброплазии и самый распространенный белок животных клеток. Он присутствует не только в коллагеновых волокнах и базальных мембранах, но и в аморфном основном веществе соединительной ткани. Выделяют около 19 типов коллагена, различающихся по свойствам и особенностям его функций в составе различных клеток и тканей. Метаболизм коллагена — неотъемлемая часть репарации при воспалении. Начальные этапы биосинтеза проколлагена протекают в рибосомах фибробластов и гладкомышечных клетках, а для некоторых типов коллагена — в эндотелии. Проколлаген экскретируется в межклеточное пространство, где окисление лизиновых и гидроксизиновых остатков ведет к образованию межмолекулярных связей, объединяющих α-цепи в волокна. Терминальные пептидазы отщепляют с-концевые пептиды от проколлагена, превращая его в коллаген.

Коллагеногенез в репаративной фазе воспаления стимулируется рядом сигнальных молекул: тромбоцитарным фактором роста, фактором роста фибробластов, трансформирующим фактором роста Р, фиброгенными цитокинами (интерлейкинами 1-4)

и кахексином. При репарации происходит перестройка соединительной ткани, требующая не только синтеза нового коллагена, но и усиления деградации остатков старого межклеточного вещества, что достигается путем стимуляции синтеза и экзоцитоза различных протеаз. Накопление коллагена в рубцовой ткани отражает преобладание синтеза коллагена над его элиминацией, что проявляется на фоне снижения уровня активаторов коллагеназ (например, плазмина, цитокинов) и увеличения действия их ингибиторов.

Коллаген-ассоциированные клейкие гликопротеиды и протеогликаны — это своеобразные молекулярные «переходники», связывающие, с одной стороны, компоненты межклеточного вещества, а с другой — интегральные компоненты клеточных мембран. Такие возможности делают их главными сборочными узлами «конструктора» стромы. К ним относят гликопротеиды фибронектин, ламинин, тромбоспондин, тенасцин, нидоген, а также протеогликан синдекан.

Механизмы репарации, включающие пролиферацию клеток, накопление компонентов межклеточного вещества, моделирование микроархитектуры ткани на основе самосборки путем межклеточных взаимодействий и взаимовлияний клеток с интерцеллюлярным матриксом, обеспечивают восстановление целостности тканей после повреждения.

Рассмотренные материалы убедительно свидетельствуют, что воспаление — уникальная реакция организма и уникальная категория общей патологии, значительно более широкая по сравнению с другими общепатологическими процессами. Как категория общей патологии воспаление имеет гомеостатический характер, в результате чего в самой альтерации тканей заложена их будущая репарация после отграничения и элиминации патогенного фактора. Вместе с тем, начавшись как местная реакция, воспаление включает интегрирующие и регулирующие системы всего организма, направленные на восстановление нарушенной функции и целостности поврежденной ткани. В результате организм часто приобретает новые свойства и качества, позволяющие ему значительно более эффективно взаимодействовать с окружающей средой.

Важнейшую составную часть проблемы морфологического восстановления (репарации) представляет собой обратимость процессов патологического повреждения тканей. Известно, что после того, как в ходе болезни наступает перелом в благоприятную сторону, «функциональное» выздоровление происходит быстрее «морфологического», т. е. клинические проявления исчезают намного раньше, чем происходят морфологические изменения в тканях и нормализуется их структура. Это объясняется тем, что восстановление функций обеспечивается на основе быстроразвертывающихся внутриклеточных регуляторно-репаративных процессов как в патологически измененных тканях, так и во всех функционально связанных с ними тканях и системах. Для обратимого развития склеротически и дистрофически измененных тканей требуется значительно больше времени. Поэтому «функциональное» выздоровление — бессимптомный постклинический период — предшествует полному «морфологическому» выздоровлению, что особенно важно учитывать в лечебно-профилактических мероприятиях.

Потенциальные возможности обратимости атрофии, белковой, жировой и других видов дистрофии тканей достаточно хорошо известны. Несомненно, это способствует оптимизации лечебно-профилактических мер при самых различных заболеваниях, в том числе тяжелых, вялотекущих. Однако, как известно, в теории и практике медицины термины «склероз», «дистрофия» прочно ассоциируются с понятием «необратимость». Между тем уже давно известны факты, противоречащие такой точке зрения. Так, еще в конце XIX в. И. П. Павлов и Г. А. Смирнов обратили внимание на возможность обратимости склероза тканей поджелудочной железы. Была также установлена возможность исчезновения со временем фиброзных изменений в скелетной мускулатуре. В печени даже далеко зашедшие структурные изменения могут подвергаться обратному развитию после устранения вызвавшей их причины. В клинической практике стимуляция процессов регенерации печеночной паренхимы приводила к ускорению обратимости цирроза печени у человека. Помимо этого принципиально важной является возможность обратимого развития не только избыточно разросшейся фиброзной ткани, но и других хронических структурных изменений, например гипертрофии органов и тканей. Многочисленные клинико-анатомические и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что в результате нормализации нарушенной гемодинамики (устранение порока клапанов, аневризмы крупных периферических сосудов, гипертензии и т. д.) гипертрофия сердечной мышцы подвергается полному или почти полному обратному развитию с восстановлением исходной массы и размеров органа. В мышечных клетках при этом уменьшается число митохондрий, миофибрилл, рибосом, т. е. постепенно исчезают те структурные изменения, которые развились в качестве адаптационных в ходе патологического процесса или длительной гиперфункции и необходимость в которых отпала после ликвидации причины.

В основе реконструктивных механизмов обратимости дистрофических процессов тканей важную роль играют лизосомальные ферменты макрофагов, а также коллагенолитический фермент фибробластов.

Ряд специалистов уделяют большое внимание изучению иммунологических и молекулярных аспектов асептического воспаления и применяют полученные результаты в различных лечебно-профилактических целях, в том числе вызывая местное воспаление с помощью вакуумного воздействия. Так, в работе В. А. Чернавского показано, что механизмы лечебного действия вакуума связаны с асептическим повреждением ткани. В ответ на воздействие вакуума в тканях язвы развиваются биологические процессы, способствующие рассасыванию поврежденных клеточных элементов и белков крови.

Выделение гистамина, гиалуронидазы, адениловой кислоты обуславливает расширение сосудов, нормализует проницаемость сосудистой стенки и стимулирует фагоцитоз. Одновременно с этим повреждение капилляров, вызываемое вакуумом (петехии), обуславливает локальное кислородное голодание, которое, в свою очередь, стимулирует включение новых капилляров, своеобразно обновляя периферическое кровообращение. В возникающих при этом петехиях свернувшаяся кровь, подвергаясь аутолизу, оказывает стимулирующее действие, аналогичное механизму влияния аутогемотерапии.

В кардиологии применение трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с помощью высокоинтенсивного лазерного излучения (ВИЛИ) индуцировало в миокарде новообразование микрососудов за счет стимуляции эндотелия кровеносных сосудов, вызывало дегрануляцию и гиперплазию тучных клеток, что сопровождалось высвобождением в области транскардиального лазерного канала биологически активных веществ, в том числе ростовых факторов. Стимуляция синтеза факторов роста в миокарде происходит за счет развития в ответ на воздействие ВИЛИ процесса асептического воспаления с последующей адаптивной регенерацией микрососудов.

Лечебное влияние процессов асептического воспаления, вызываемого путем применения метода локальных микронасечек в сочетании с ВГТ, при заболеваниях опорно-двигательной системы, язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, нейроциркуляторной дистонии, ангиопатиях, вертебробазиллярной недостаточности, косметических дефектах позволяет эффективно воздействовать на патологические процессы, способствуя усилению и ускорению репарации тканей с восстановлением их функций. Метод локальных микронасечек, являясь дополнительным инструментом в реконструктивном восстановлении поврежденных тканей, существенно ускорял сроки восстановительного лечения при различных заболеваниях.

Применяемые в косметологии процедуры ридолиза и микротоковой терапии вызывают лифтинг кожи за счет стимуляции экссудации и инфильтрации тканей, т. е. возникновения процессов асептического воспаления. Это приводит к усилению размножения фибробластов и активации коллагенообразования.

Асептическое воспаление, возникающее в результате ВГТ, оказывает лечебное действие как на систему микроциркуляторного русла подвергнутых воздействию вакуума мягких тканей, так и на организм в целом, нормализуя его состояние за счет активации неспецифических систем адаптации.