

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

С. Н. СЕРЕБРЕННИКОВА, И. Ж. СЕМИНСКИЙ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2014

УДК 616-002-092(075.8)

ББК 52.526я73

С 32

Авторы:

С. Н. Серебренникова – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом клинической иммунологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России

И. Ж. Семинский – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом клинической иммунологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

М. И. Панина – д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России

Н. Н. Цыбиков – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России

Серебренникова, С. Н.

С 32 Патофизиология воспалительного процесса : учебное пособие / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск : ИГМУ, 2014. – 82 с.

В учебном пособии представлены современные данные о механизмах развития и регуляции всех стадий воспалительного процесса. Подробно рассматриваются причины хронизации воспаления и концепция системного воспалительного процесса.

Пособие предназначено для обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» медицинских вузов.

УДК 616-002-092(075.8)

ББК 52.526я73

© Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж., 2014

© ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, 2014

Содержание

Список сокращений	4
Введение	6
Классификация воспаления	7
Структура воспалительного процесса	8
Альтерация	10
Реакция микроциркуляции	14
Классификация медиаторов воспаления	14
Характеристика основных групп медиаторов	15
Основные регуляторные цитокины и их эффекты	20
Стадии нарушения микроциркуляции	27
Факторы, участвующие в сосудистых реакциях воспаления и развитии отека	31
Патогенез экссудации, виды экссудатов	31
Повышение сосудистой проницаемости	35
Клеточные реакции воспаления	37
Лейкоцитарная (нейтрофильная) фаза воспаления	37
Макрофагическая фаза воспаления	45
Фибробластическая фаза воспаления	51
Хроническое воспаление	55
Понятие об аутовоспалительных заболеваниях	59
Синдром системной воспалительной реакции	60
Диагностическая значимость определения цитокинов	67
Заключение	67
Приложение 1	69
Рекомендуемая литература	73

Список сокращений

АДГ – антидиуретический гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ГКГС I – белки главного комплекса гистосовместимости 1 класса

ГКГС II – белки главного комплекса гистосовместимости 2 класса

ГКС – глюкокортикостероиды

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий
фактор

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
крови

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

КА – катехоламины

КСФ – колониестимулирующий фактор

КТРФ – кортикотропин-рилизинг фактор

ЛПС – липополисахарид

ЛТ – лейкотриен

М-КСФ – моноцитарный колониестимулирующий фактор

ОСВ – острое системное воспаление

ПГ – простагландин

ПОН – полиорганная недостаточность

РАИЛ – рецепторный антагонист интерлейкина-1

СВ – системное воспаление

СВР – системная воспалительная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССРВ – синдром системной воспалительной реакции

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ТФРβ – трансформирующий фактор роста β
Тх – тромбосан
Тх1 – Т-хелпер-1-лимфоциты
Тх2 – Т-хелпер-2-лимфоциты
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ФНО – фактор некроза опухоли
ХСВ – хроническое системное воспаление
ЭПС – эндоплазматическая сеть
ICAM – иммуноглобулиноподобные адгезивные молекулы эндотелия
Ig – иммуноглобулины
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
MIP-1α – макрофагальный воспалительный пептид 1α
MIP-2 – макрофагальный воспалительный пептид 2
NK-клетки – натуральные киллеры
NO – оксид азота
VCAM – адгезивные молекулы клеток сосудов

Введение

Защита на местном уровне после попадания в ткани патогена развивается путем формирования типичной воспалительной реакции, которая является нормальным физиологическим ответом на различные стимулы.

Воспаление – это сформировавшаяся в процессе эволюции сложная комплексная реакция живых тканей на повреждение, состоящая из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани, направленная на устранение (изоляция) повреждающего агента и восстановление ткани.

К классическим признакам воспаления относятся:

- боль (dolor),
- краснота (rubor),
- жар (calor),
- припухлость (tumor),
- нарушение функции ткани и органа (functio laesa).

Причина, вызывающая воспалительную реакцию, называется **флогогеном** и может носить биологический (бактерии, вирусы, паразиты), физический (излучение, травма), иммунологический (иммунные комплексы, антитела), химический или метаболический характер (гипоксия, продукты нарушенного метаболизма – камни, соли).

Для острого воспалительного ответа характерны быстрое развитие и короткое течение, при этом локальная воспалительная реакция сопровождается системной реакцией, известной как острофазовый ответ. При длительном присутствии в организме чужеродного агента развивается хроническое воспаление.

Воспаление является адаптивным процессом, зависящим от суммы клеточных и гуморальных факторов, многие из которых продуцируются заново, в ответ на действие воспалительных стимулов. Их образование требует активной работы клеток, которая проявляется в синтезе молекул, направленных на возбуждение, развитие и купирование воспалительной реакции. В последние

годы особую актуальность приобретает изучение цитокинов – важнейших медиаторов воспалительного ответа, являющихся мощными про- и противовоспалительными агентами, вовлеченными во все этапы воспалительных и иммунных реакций. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражает интенсивность, динамику и прогрессирование заболевания и имеет прогностическое значение.

Воспаление относится к фундаментальным патологическим процессам, которые составляют патофизиологическую основу большинства заболеваний человека (энцефалит, миокардит, пневмония, стоматит, грипп, дифтерия и др.).

Таким образом, изучение воспаления и механизмов его развития является актуальным для понимания патогенеза многих заболеваний человека, с которыми сталкивается в практической деятельности лечащий врач.

Классификация воспаления

1. По характеру сосудисто-тканевой реакции:

- *альтеративное* – характеризуется выраженностью явлений повреждения. Чаще всего альтеративное воспаление встречается в паренхиматозных органах и тканях (миокард, печень, почки, скелетные мышцы) при инфекциях и интоксикациях, поэтому называется еще паренхиматозным. При выраженных некробиотических изменениях альтеративное воспаление называется некротическим;

- *экссудативно-инфильтративное* – характеризуется преобладанием сосудистых расстройств с экссудацией и эмиграцией над альтерацией и пролиферацией;

- *пролиферативное, или продуктивное*, – отличается доминированием размножения фибробластов и разрастания соединительной ткани. Альтеративные и экссудативно-инфильтративные явления выражены слабо. Пролиферативное воспаление характерно для хронических заболеваний – туберкулеза, сифилиса и др., для гранулематозных острых инфекционных процессов – брюшного и сыпного тифов, васкулитов и др., для длительного

раздражения кожи химическими веществами. Оно наблюдается вокруг животных паразитов и инородных тел. В патологической анатомии выделяют продуктивное воспаление гранулематозного и диффузного типов.

2. По течению:

- *острое* – характеризуется достаточно выраженной интенсивностью и сравнительно небольшой продолжительностью (завершается в течение 2–3 недель);

- *подострое* – клиническая его продолжительность ориентировочно составляет 3–6 недель;

- *хроническое* – отличается слабой интенсивностью и большой продолжительностью – от нескольких месяцев до многих лет и десятилетий. Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным (вследствие перехода острого воспаления в хроническое). Развитие первичного хронического воспаления в первую очередь определяется свойствами флорогена, вторичного хронического – особенностями реактивности организма.

3. По этиологии:

- асептическое – без микроорганизмов;
- септическое (гнойное, микробное);
- вирусное;
- грибковое;
- паразитарное;
- иммунное.

Структура воспалительного процесса

Воспалительный процесс у позвоночных реализуется через комплекс сосудистых и клеточных реакций, осуществляемых сосудами русла микроциркуляции, клетками крови и соединительной ткани, и регулируется двумя типами медиаторов, одни из которых инициируют и поддерживают воспаление, другие – снижают выраженность процесса. При развитии

хронического воспаления имеется дисбаланс между уровнями этих типов медиаторов, результатом чего является пролонгирование повреждения.

Различают следующие фазы воспаления: *альтеративную, экссудативную (фазу отека), лейкоцитарную, макрофагическую и фибробластическую*. При этом каждый из этапов процесса воспаления подготавливает и запускает следующий этап (рис. 1). В разные фазы воспаления и последующего заживления меняется «главенствование» клеток, осуществляющих воспалительную реакцию (рис. 2).



Рис. 1. Механизмы воспалительного процесса.

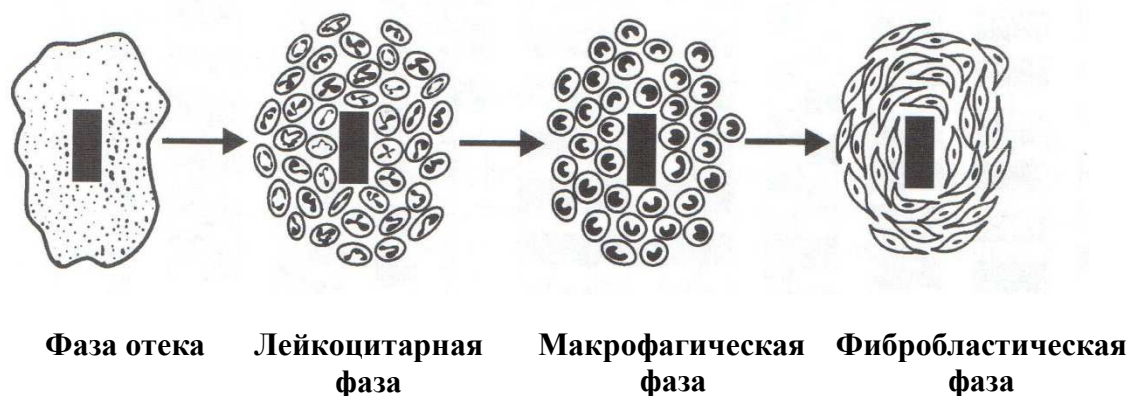


Рис. 2. Последовательность фаз воспалительного процесса.

Альтерация

Альтеративная фаза воспалительного процесса включает первичное и вторичное повреждение тканей (табл. 1), при этом наблюдается расстройство тканевого метаболизма – дистрофия. Острая воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов флогогенами, секреции ими провоспалительных цитокинов, в первую очередь, интерлейкина-1 (ИЛ-1), которые являются причиной многих локальных и системных изменений, обнаруживаемых при развитии острого воспалительного ответа. Именно ИЛ-1 запускает комплекс местных защитных реакций, вовлекающий практически все типы клеток-эффекторов воспаления в элиминацию патогена и восстановление целостности поврежденной ткани. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме.

Таблица 1

Сравнительная характеристика зон первичной и вторичной альтерации

Критерий	Зона первичной альтерации	Зона вторичной альтерации
Причина	Флогоген	Флогоген; физико-химические,

		метаболические изменения в зоне первичной альтерации; действие медиаторов воспаления
Локализация	Место непосредственного действия флогогена	Периферия места действия флогогена, регион вокруг зоны первичной альтерации
Механизмы формирования	Повреждение и разрушение структур тканей, нарушение метаболизма (преобладание катаболизма), значительные физико-химические нарушения	Расстройства нервной регуляции, аксонного транспорта трофических и пластических факторов, тонуса стенок сосудов и кровотока; действие медиаторов воспаления
Время начала формирования	Сразу после действия флогогена	Через несколько секунд – минут после воздействия флогогена
Проявления	Грубые, часто необратимые	Разной степени выраженности, как правило, обратимые

Первичная альтерация возникает в результате прямого повреждающего воздействия флогогена на клеточные структуры ткани, вследствие которого повышается проницаемость клеточных и субклеточных мембран. Вначале под влиянием воспалительного фактора интенсивность обмена веществ несколько повышается, а затем, по мере нарастания повреждения, этот процесс резко ослабевает, развивается энергодефицит, накапливаются недоокисленные продукты метаболизма, клетки подвергаются дистрофическим изменениям вплоть до развития некроза. Из клеток высвобождаются лизосомальные (гликолитические, липолитические и протеолитические) ферменты, активизирующие в ткани реакции гликолиза, липолиза и протеолиза. Биологически активные вещества (медиаторы, ферменты) оказывают

патогенное воздействие и вызывают дальнейшее разрушение соседних клеток – **вторичную альтерацию**, по объему превышающую первичную.

В первичной альтерации выделяют ряд фаз:

1. *Фаза начальных изменений* – наблюдаются нарушения энергетики клетки, замедляется синтез АТФ, накапливаются недоокисленные продукты обмена, что постепенно приводит к повышению проницаемости клеточных мембран; структурные изменения отсутствуют.

2. *Фаза обратимых изменений* – прогрессирует недостаточность АТФ, приводящая к структурным изменениям клеточных органелл, преимущественно митохондрий, в матриксе которых накапливаются вода и ионы натрия (отек митохондрий), происходит деформация их крист, что еще больше усугубляет энергодефицит. Морфологически данная фаза соответствует стадии зернистой дистрофии.

3. *Фаза необратимых изменений* – характеризуется прекращением синтеза АТФ, белка, выравниванием концентраций ионов в клетке и межклеточном пространстве, набуханием лизосом. Морфологически данная фаза соответствует стадии баллонной дистрофии

4. *Фаза посмертных изменений (некроза)* – происходит дезинтеграция клеточных структур и разрушение клеток.

Альтерация завершается некрозом воспаленной ткани с образованием язв, ран и др. Альтеративно-дистрофические изменения проявляются значительными физико-химическими нарушениями в поврежденной ткани.

Наиболее выраженные дистрофические изменения сопровождаются развитием в очаге воспаления (рис. 3):

- **ацидоза** (H^+ -гипериония), за счет накопления продуктов жирового обмена (жирные кислоты) и углеводного обмена (молочная кислота);
- **гиперосмии**, обусловленной повышением концентрации осмоактивных веществ (ионы, соли, органические соединения с низкой молекулярной массой – диссоциация солей вследствие ацидоза, распад сложных органических соединений на менее сложные);

• **гиперонкии** – 1) вследствие деполимеризации под влиянием лизосомальных ферментов белково-гликозаминогликановых комплексов и появления полипептидов, аминокислот, т. е. возрастает концентрация и дисперсность белковых молекул; 2) в результате перехода плазменных белков в ткани (экссудация).

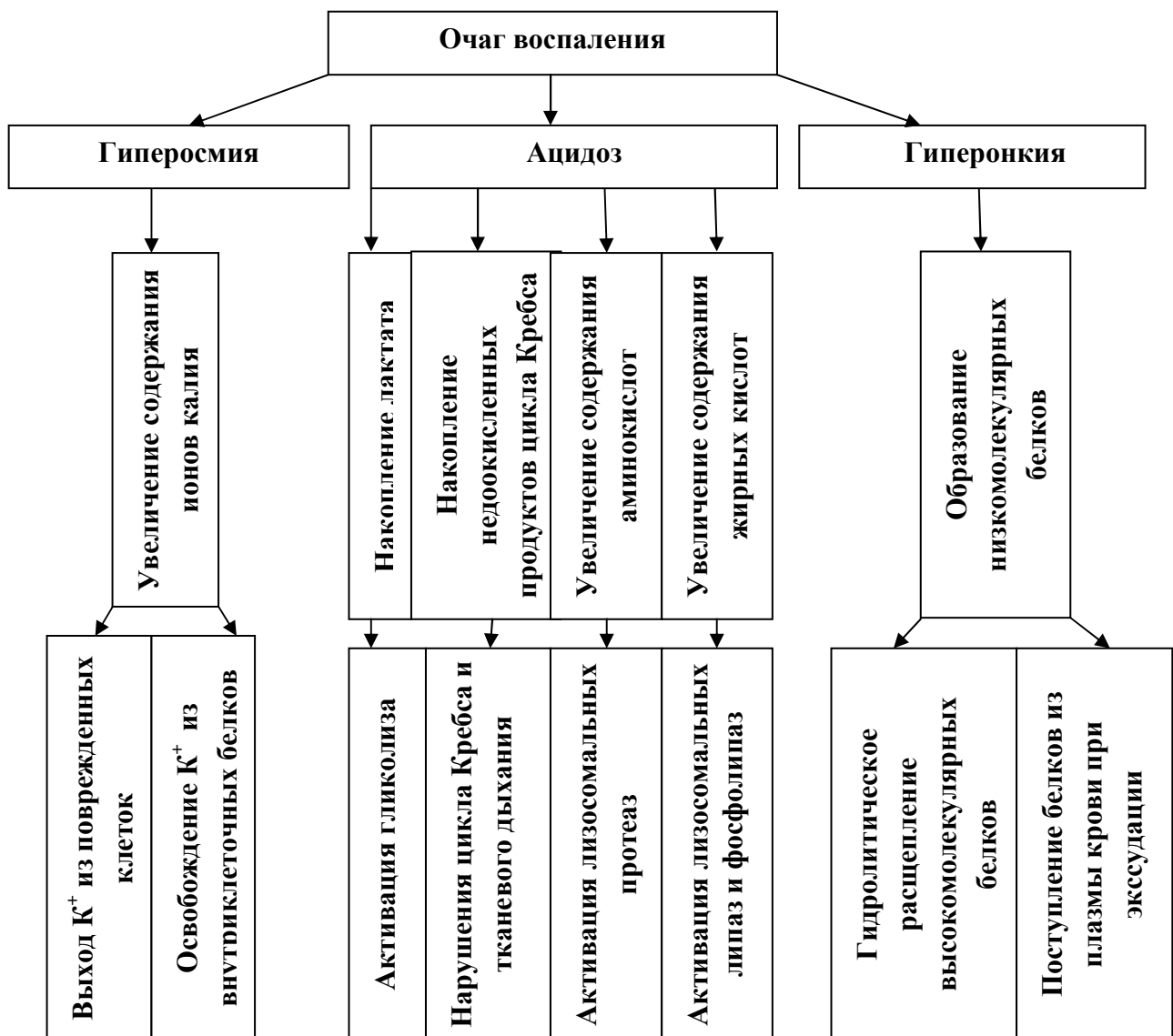


Рис. 3. Физико-химические нарушения в очаге воспаления.

Реакция микроциркуляции (экссудативная фаза)

Реакция микроциркуляторного русла играет очень большую роль в механизмах воспаления. Особенности воспаления определяются сосудистой реакцией, степенью проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, тяжестью его нарушения. Эта фаза возникает вслед за повреждением клеток и тканей в ответ на выделение медиаторов воспаления. Реакция микроциркуляторного русла характеризуется нарушением кровотока, повышением проницаемости сосудов, явлениями плазматической экссудации, эмиграции клеток, фагоцитоза.

Классификация медиаторов воспаления:

1. По происхождению:

- гуморальные – их источником является плазма, тканевая жидкость, чаще всего активируются путем ограниченного протеолиза;
- клеточные – их источником являются клетки-участники воспаления.

2. По механизму действия:

- медиаторы непосредственного или прямого действия (освобождаются очень быстро, вероятно, под влиянием самого раздражителя);
- медиаторы опосредованного или непрямого действия (появляются позднее, часто в результате действия первых медиаторов).

3. По химической структуре:

- низкомолекулярные кислородсодержащие радикалы;
- пептидные медиаторы;
- липидные медиаторы;
- полисахаридные медиаторы;
- биогенные амины.

Медиаторы либо распознаются соответствующими рецепторами, либо оказывают ферментативное действие. Особняком стоят активные кислородные

радикалы, напрямую повреждающие свои мишени. Медиаторы могут образовывать цепи сигналов, активируя или освобождая друг друга. Один и тот же медиатор может вызывать неодинаковые, и даже, противоположные эффекты, действуя на разные рецепторы или различные клетки.

Медиаторы обладают рядом общих принципов действия:

- полифункциональность – один и тот же медиатор может иметь разные точки приложения, т. е. действовать на реакции воспаления;
- взаимозаменяемость – разные медиаторы обладают схожими эффектами;
- избыточность – медиаторы синтезируются с избытком, что может привести к развитию их патологических эффектов.

Характеристика основных групп медиаторов

Гуморальные медиаторы:

1. Кинины (брадикинин, каллидин) – вазоактивные пептиды, образующиеся из кининогенов под влиянием калликреинов в плазме (брадикинин) и в тканевой жидкости (каллидин). Пусковым фактором образования кининов является активация при повреждении ткани фактора Хагемана, превращающего прекалликреины в калликреины. Кинины относятся к короткоживущим медиаторам (время полужизни брадикинина в плазме – 30 сек.), быстро расщепляются карбоксипептидазой.

Эффекты:

- вазодилатация;
- повышение проницаемости сосудов;
- спазм гладкой мускулатуры;
- угнетение гранулоцитов;
- боль (стимуляция ноцицепторов);
- стимуляция каскада арахидоновой кислоты.

2. Система комплемента – сложная комплексная многоступенчатая полимолекулярная система сывороточных белков, в физиологических условиях находящихся в плазме в малых количествах и неактивном состоянии. Активация системы комплемента происходит по классическому (под влиянием комплекса антиген-антитело) и альтернативному (без участия иммунных комплексов) путям.

Эффекты:

- тканевая деструкция (C_{5b} - C_9 – мембраноатакующий комплекс);
- активация лейкоцитов;
- повышение проницаемости сосудов (C_{3a} , C_{5a});
- дегрануляция тучных клеток (C_{3a} , C_{5a} – анафилатоксины);
- спазм гладкой мускулатуры (C_{3a});
- опсонизация (C_{3b} , C_{4b}).

3. Факторы свертывающей системы крови (фибринопептиды, продукты деградации фибрина).

Эффекты:

- активация лейкоцитов;
- усиление фагоцитоза.

Системы комплемента, фибринолиза, свертывающая система и кининовая система составляют *сторожевую (контактную) полисистему* плазмы крови.

Клеточные медиаторы:

1. Вазоактивные амины – гистамин находится в базофилах, тучных клетках, тромбоцитах, образуется под влиянием гистидиндекарбоксилазы из гистидина. Либераторы гистамина: бактериальные токсины, протеазы, термические агенты, C_3 и C_5 фракции комплемента, др.

Эффекты через H_1 -рецепторы:

- повышение сосудистой проницаемости;
- спазм гладкой мускулатуры;
- активация хемотаксиса и лимфоцитотоксичности;

- генерация липидных медиаторов;
- подавление номотопного водителя сердечного ритма.

Эффекты через H_2 -рецепторы:

- бронходилатация;
- расширение артериол;
- аритмогенный эффект;
- торможение хемотаксиса, дегрануляции;
- стимуляция супрессорного действия лимфоцитов.

Эффекты через H_1+H_2 -рецепторы:

- боль, зуд;
- гиперсекреция слизи;
- фибрилляция.

При обычном течении воспаления гистамин действует преимущественно через H_2 -рецепторы на нейтрофилах, ограничивая их функциональную активность, и через H_1 -рецепторы на моноцитах, стимулируя их. Таким образом, наряду с провоспалительными сосудистыми эффектами, он оказывает противовоспалительное действие.

Серотонин содержится преимущественно в тромбоцитах, также есть в нейронах, энтерохромаффинных клетках ЖКТ, базофилах.

Эффекты:

- зуд;
- агрегация тромбоцитов;
- расширение артериол (умеренные дозы), спазм поврежденных сосудов (высокие дозы);
- угнетение гранулоцитов;
- стимуляция моноцитов/макрофагов, фибробластов.

2. Лизосомальные ферменты — выделяются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами. Высвобождение лизосомального содержимого

осуществляется в ходе их хемотаксической стимуляции, миграции, фагоцитоза, повреждения, гибели.

Эффекты:

- тканевая деструкция, микробоцидность;
- усиление эмиграции и фагоцитоза;
- стимуляция моноцитов/макрофагов, фибробластов, лимфоцитов;
- повышение сосудистой проницаемости;
- дегрануляция тучных клеток.

3. Нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин) – эффекты:

- вазодилатация;
- спазм гладкой мускулатуры;
- стимуляция лейкоцитов.

4. Производные арахидоновой кислоты – арахидоновая кислота является важным компонентом фосфолипидов мембран разных клеток, образуется под влиянием фосфолипазы A₂.

Простагландины (ПГ) – источники – моноциты/макрофаги, тромбоциты, гранулоциты.

Эффекты:

- активация лейкоцитов;
- вазодилатация и повышение сосудистой проницаемости;
- боль;
- эндопирогенность (ПГЕ₂).

Тромбоксаны (Тх) – эффекты:

- агрегация тромбоцитов;
- спазм гладкой мускулатуры;
- активация гранулоцитов;
- вазоконстрикция.

Простациклин (ПГ₂) – вырабатывается преимущественно эндотелием.

Эффекты:

- вазодилатация;
- стимуляция коллатерального кровотока;
- стимуляция фибринолиза;
- антиатерогенный эффект;
- торможение агрегации, адгезии тромбоцитов.

Лейкотриены (ЛТ) – эффекты:

- активация лейкоцитов;
- повышение сосудистой проницаемости (ЛТС₄, D₄, E₄);
- вазодилатация;
- спазм гладкой мускулатуры (ЛТС₄, D₄, E₄).

5. Активные формы кислорода (супероксидный анион, гидроксильные радикалы, синглетный кислород, перекись водорода) – вырабатываются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами; образуются в результате респираторного взрыва в фагоцитах при их стимуляции, каскада арахидоновой кислоты в процессе образования эйкозаноидов, ферментных процессов в митохондриях, ЭПС, цитозоле, самоокисления малых молекул (катехоламины, гидрохиноны, др.).

Эффекты:

- тканевая деструкция;
- активация гранулоцитов;
- стимуляция фагоцитоза;
- угнетение моноцитов.

6. Цитокины – к данной группе медиаторов относятся семейства интерлейкинов (ИЛ), интерферонов (ИФН), факторов некроза опухолей (ФНО), хемокинов, колониестимулирующих факторов (КСФ), трансформирующих факторов роста (ТФР).

Основные регуляторные цитокины и их эффекты

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Они могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций организма, существующую наряду с нервной и гормональной регуляцией. При этом цитокиновая сеть является коммуникатором, осуществляющим связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами, служит для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Воспаление сопровождается взаимосвязанным изменением профиля цитокинов и уровня синтеза гормонов, которые могут оказывать ингибирующее (глюкокортикостероиды (ГКС), аденокортикотропный гормон (АКТГ)) и стимулирующее (тироксин) действия на воспалительный процесс. Цитокины, воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, изменяют продукцию гормонов, оказывая влияние на защитные функции организма (рис. 4).

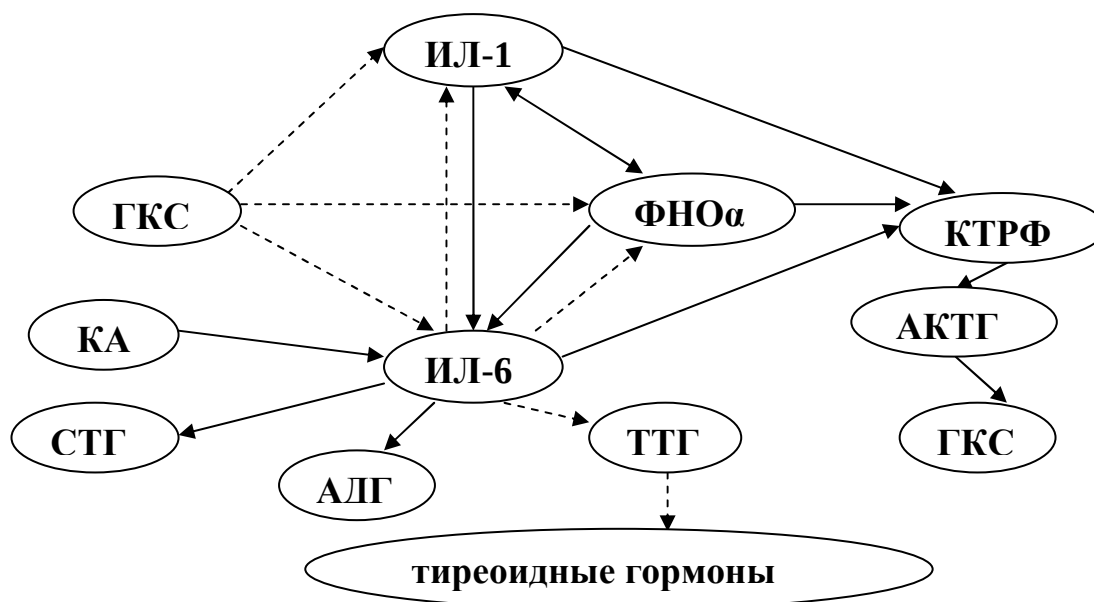


Рис. 4. Взаимосвязь цитокиновой и эндокринной систем.

Примечание. ИЛ-1 и ФНОα активируют синтез друг друга и ИЛ-6, который, в свою очередь, ингибирует их секрецию. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα стимулируют выработку кортикотропин-рилизинг фактора (КТРФ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикостероидов (ГКС). ИЛ-6 усиливает секрецию соматотропного (СТГ), антидиуретического гормонов (АДГ), подавляет синтез аденогипофизом тиреотропного

гормона (ТТГ) и щитовидной железой тиреоидных гормонов. ГКС подавляют образование ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α . Катехоламины (КА) стимулируют секрецию ИЛ-6.

Цитокины регулируют рост, дифференцировку и функции лимфоцитов, фагоцитов и других клеток аутокринным, паракринным и эндокринным образом. При *аутокринной регуляции* клетки секретируют регуляторный фактор, который взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на тех же самых клетках. В основе *паракринных механизмов* лежит действие цитокинов, продуцированных одними клетками, на другие клетки, расположенные поблизости. Наличие у некоторых цитокинов системных, генерализованных эффектов, т. е. попадание цитокинов в циркуляцию и возможность реализации их действия на клетки многих органов, говорит об *эндокринном механизме* действия цитокинов.

Биологические эффекты цитокинов опосредуются через специфические клеточные рецепторы, связывающие цитокины с очень высокой аффинностью.

В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на *провоспалительные* (ИЛ-1, ИЛ-8, др.) и *противовоспалительные* (ИЛ-10, др.). Одним из ключевых провоспалительных цитокинов является ИЛ-1, основных противовоспалительных – ИЛ-10.

Провоспалительные цитокины. Интерлейкин-1 подразделяется на 2 фракции – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , которые кодируются разными генами, но имеют гомологию в аминокислотной последовательности 26 %. Кроме того, открыт третий белок со сходной структурой, обладающий способностью специфически связываться с рецепторами ИЛ-1 без проявления биологической активности. Конкурируя с ИЛ-1 за один и тот же рецептор, он блокирует биологическую активность ИЛ-1 и из-за наличия подобных свойств получил название «рецепторный антагонист ИЛ-1» (РАИЛ).

Главными источниками ИЛ-1 в организме являются моноциты и макрофаги, а также эндотелиальные клетки, фибробласты, натуральные киллеры, нейтрофилы и др.

Продукция ИЛ-1 значительно повышается в очаге, начиная с ранних стадий воспалительного процесса. Все известные биологические эффекты ИЛ-1 осуществляются посредством его связывания со специфическими мембранными рецепторами на различных типах клеток-мишеней. Плейотропный тип биологического действия ИЛ-1 проявляется, начиная с молекулярного внутриклеточного уровня. Клетками-мишенями для ИЛ-1 являются Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, базофилы, фибробласты, остеокласты, гепатоциты и другие клетки, т.е. мишенями служат клетки практически всех органов и тканей (рис. 5).

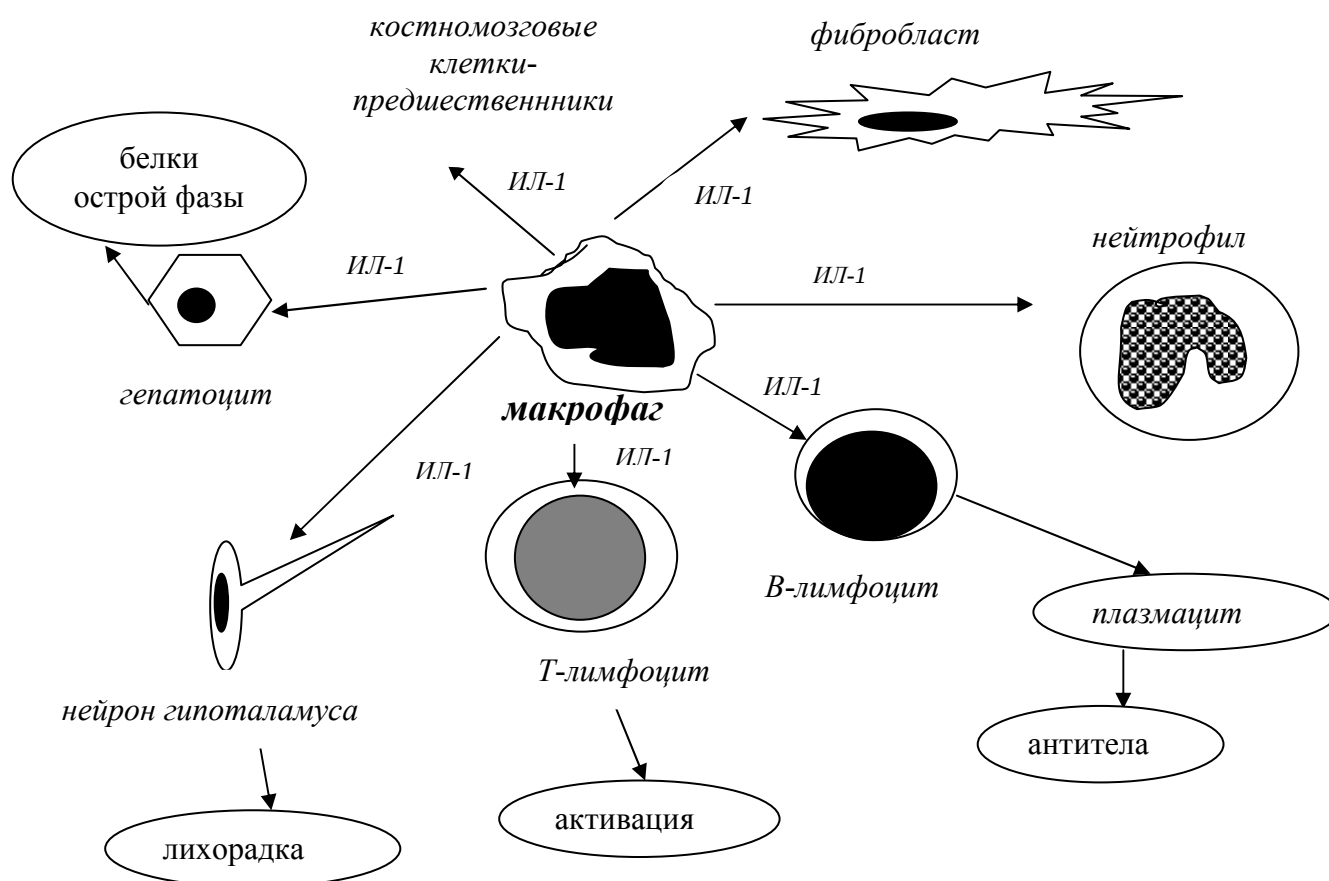


Рис. 5. Основные клетки-мишени интерлейкина-1.

Примечание. Активированный макрофаг секретирует ИЛ-1, который активирует лимфоциты, фибробласты, гепатоциты, гранулоциты, клетки гипоталамуса, костного мозга. Формируется острофазовый ответ, лейкоцитоз, лихорадка, гипергаммаглобулинемия, увеличение СОЭ.

Действие ИЛ-1 на гепатоциты приводит к снижению синтеза альбуминов и увеличению продукции белков «острой фазы» – амилоидного белка, С-

реактивного белка (СРБ), компонента, для синтеза которых под влиянием ИЛ-1 происходит катаболизм белков мышечной ткани с целью обеспечения необходимого количества аминокислот. ИЛ-1 активирует клетки миелопоэза, одновременно угнетая эритропоэз (ИЛ-1 – антагонист эритропоэтина). ИЛ-1 активирует пролиферацию фибробластов, увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов, ряда цитокинов, коллагена, коллагеназы, а также других ферментов. Однако итогом репарации могут быть гипертрофические или келоидные рубцы. Формирование рубцов, связанное с повышенным образованием грануляционной ткани, усиливается под влиянием высоких концентраций ИЛ-1. Для некоторых клеток он является хемоаттрактантом. ИЛ-1 способствует выделению биогенных аминов из базофилов, тучных клеток, вызывает созревание и пролиферацию В-лимфоцитов. Под действием ИЛ-1 отмечены ингибирование липазы, приводящее к увеличению кровяного пула триацилглицерина, а в костной, хрящевой и мышечной тканях – индуцирование синтеза протеиназ, что обуславливает резорбцию кости и хряща и миомаляцию. ИЛ-1 участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, а также действует на сосуды, вызывая вазодилатацию. У нейтрофилов под действием ИЛ-1 наблюдается кислородный взрыв. Одним из наиболее важных биологических эффектов ИЛ-1 является активация лимфоцитов и особенно активирование Т-хелперов. Системное влияние ИЛ-1 проявляется опосредованно на гипоталамус через синтез ПГЕ₂, что сопровождается лихорадкой и выработкой гипоталамических релизинг-факторов, при этом ИЛ-1 является ключевым цитокином, опосредующим активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой цепи и увеличение уровня глюкокортикоидов за счет стимуляции секреции АКТГ. Также описано прямое действие ИЛ-1 на периферическом уровне на кору надпочечников, приводящее к увеличению синтеза глюко- и минералокортикоидных гормонов. ИЛ-1 оказывает токсическое действие на β -

клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Содержание ИЛ-1 β , доминирующей секреторной формы ИЛ-1 у человека, в плазме крови здорового человека составляет 0–50 пг/мл.

Таким образом, обладая плеiotропным характером биологической активности, ИЛ-1 регулирует все стороны воспалительной реакции и иммунного ответа.

Хемокины объединены в семейство низкомолекулярных, структурно похожих белков, регулирующих активацию и подвижность клеток в воспалительном очаге. **Интерлейкин-8** – является ярким представителем класса хемокинов, главным свойством которого является стимуляция направленной миграции нейтрофилов. Также ИЛ-8 служит активатором респираторного взрыва и дегрануляции нейтрофилов. Таким образом, ИЛ-8 способствует элиминации патогена, увеличивая бактерицидные свойства нейтрофилов.

Фактор некроза опухоли α (кахектин) является одним из ключевых цитокинов, который оказывает мощное провоспалительное действие и играет важную роль в патогенезе тканевого повреждения.

ФНО α синтезируется моноцитами/макрофагами, тучными клетками, НК-клетками, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками и др.

Клетками-мишенями для ФНО α являются макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, Т- и В-лимфоциты, опухолевые клетки, эндотелиальные клетки.

ФНО α обладает широким спектром биологического действия. ФНО α индуцирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, стимулирует Т- и В-лимфоциты. Данный цитокин индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, факторов роста, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов воспаления, вызывает повреждение кровеносных сосудов, лихорадку. ФНО α активирует сосудистый эндотелий,

повышает сосудистую проницаемость, индуцирует свертывание крови в микроциркуляторном русле в очаге воспаления, активирует синтез оксида азота (NO) макрофагами.

ФНО α является стимулятором цитотоксичности, гранулоцитов, продукции эндогенных окислителей, апоптоза опухолевых и других клеток, вызывает кахексию, гиперкатаболизм. ФНО α обладает контринсулярным действием, индуцирует адгезины, коллагеназу, прокоагулянты, фактор активации тромбоцитов, фиброгенез, формирование многоядерных гигантских клеток, экспрессию генов ГКГС I, стимулирует гранулематоз.

Противовоспалительные цитокины. *Интерлейкин-6* синтезируется моноцитами, макрофагами, Т-клетками, фибробластами, гепатоцитами, эндотелиоцитами, др. Установлено, что такие метаболически активные органы, как жировая ткань и мышцы, также продуцируют ИЛ-6, причем жировая ткань является, после иммунной системы, вторым по величине источником ИЛ-6 и продуцирует до 10–35 % циркулирующего цитокина. Клетками-мишенями для ИЛ-6 являются активированные В-лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофилы, Т-клетки, нейроны, мегакариоциты, стволовые клетки, гепатоциты, кератиноциты.

ИЛ-6 играет ведущую роль в конечной дифференцировке нервных клеток, В-клеток, индуцирует созревание мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов, является индуктором синтеза белков острой фазы, эндогенным пирогеном. ИЛ-6 стимулирует выработку антител, деятельность Т-лимфоцитов, активирует гематопоезические стволовые клетки, рост гепатоцитов, кератиноцитов, нейронов. ИЛ-6 стимулирует ангиогенез, снижает экспрессию липопротеинлипазы, увеличивает синтез в печени триглицеридов, способствует развитию гипертриглицеридемии. ИЛ-6 усиливает киллерную активность нейтрофилов, кроме того, он может индуцировать их апоптоз.

Основная биологическая функция ИЛ-6 – иммунорегуляторное действие. ИЛ-6 уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, индуцирует синтез глюкокортикоидов и РАИЛ, ингибирует продукцию ГМ-КСФ, интерферона γ

(ИФН γ), ИЛ-1, ФНО α . ИЛ-6 стимулирует секрецию аденогипофизом соматотропного гормона (СТГ), подавляет секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и уровень тиреоидных гормонов в плазме крови. Данный медиатор завершает развитие воспалительной реакции подавлением синтеза провоспалительных цитокинов.

Интерлейкин-10 – наиболее важный противовоспалительный цитокин, оказывающий, главным образом, противовоспалительное и антицитокиновое действие. ИЛ-10 также называется фактором ингибирования цитокинового синтеза.

Источниками ИЛ-10 являются Т-хелпер-2-лимфоциты (Тх2), моноциты/макрофаги, тучные клетки и др. Свои эффекты этот цитокин осуществляет через высокоаффинный рецепторный комплекс, который экспрессируется на поверхности многих клеток. Клетками-мишенями для ИЛ-10 являются тучные клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги, но главными целями для него являются антигенпредставляющие клетки и лимфоциты.

Увеличение уровня ИЛ-10 тормозит миграцию клеток в очаг воспаления, что приводит к купированию воспалительного процесса. ИЛ-10 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезионных молекул. Этот медиатор подавляет эффекторные функции макрофагов, Т-клеток, натуральных киллеров, нейтрофилов, синтез ИФН γ , является ко-стимулятором пролиферации и созревания тимоцитов, хемотаксиса. ИЛ-10 усиливает рост тучных клеток и экспрессию белков 2 класса гистосовместимости (ГКГС II) на В-лимфоцитах, В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов (Ig). На экспериментальных моделях ИЛ-10 показал противоболевое действие. ИЛ-10 защищает эндотелий сосудов, ослабляя эффекты ангиотензина II и восстанавливая активность синтазы оксида азота.

Трансформирующий фактор роста β (ТФР β) – полифункциональный цитокин с преимущественно противовоспалительным действием.

Клетками-продуцентами ТФРβ являются моноциты/макрофаги, мегакариоциты, остеобласты, фибробласты и др. ТФРβ экспрессируется во всех клетках организма, которые одновременно являются мишенями его действия. Полагают, что ТФРβ является цитокином системного действия, поскольку он и его рецепторы выявлены практически во всех типах клеток. ТФРβ – важный регулятор клеточной пролиферации, дифференцировки и формирования внеклеточного матрикса. ТФРβ является ингибитором пролиферации гемопоэтических стволовых и тимусных эпителиальных клеток, подавляет экспрессию рецепторов интерлейкинов на лимфоцитах, индуцирует тромбоцитарные факторы роста. ТФРβ стимулирует ангиогенез, активирует фибробласты и стимулирует синтез коллагеновой матрицы. Этот цитокин подавляет активность НК-клеток, Т- и В-клеток, активирует остеобласты, синтез иммуноглобулина А. ТФРβ ограничивает продукцию ИЛ-2, ИФНγ, ФНО, ингибирует макрофаги.

Основные виды цитокинов и их характеристика представлены в приложении 1.

Стадии нарушения микроциркуляции

Сосудистые явления развиваются вслед за воздействием воспалительного агента и включают ряд стадий (рис. 6):

1. кратковременный спазм артериол;
2. артериальная гиперемия;
3. венозная гиперемия;
4. стаз.



Рис. 6. Динамика сосудистых реакций в очаге воспаления.

Перечисленные стадии и наблюдаемые при них элементы различных нарушений кровообращения и микроциркуляции в воспаленной ткани не всегда проявляются в типичной форме и в указанной последовательности. Например, при остром воспалении от легкого ожога расстройство кровообращения ограничивается признаками артериальной гиперемии. Сильный ожог кислотой может сразу привести к картине полного стаза. При хроническом воспалении, например, при некоторых видах экземы, в ткани часто наблюдаются явления застойной гиперемии и отека, воспаленная ткань синюшна.

Первой, очень кратковременной реакцией сосудов поврежденного участка ткани является **спазм артериол**, который длится от 3–5 секунд при легких поражениях до нескольких минут (например, при тяжелом отморожении). При этом артериолы и венулы сужаются, число функционирующих капилляров уменьшается, а кровоток замедляется. В развитии вазоконстрикции участвуют *эндотелины*, *катехоламины*, *тромбоксан A_2* , *лейкотриены*, которые освобождаются поврежденными при альтерации тромбоцитами и эндотелием. Существенный вклад вносит рефлекторное повышение тонуса вазоконстрикторов и снижение активности вазодилататоров поврежденных сосудов.

Защитное значение спазма сосудов определяется возможным уменьшением кровопотери в первые секунды после повреждения сосудистой стенки. Ишемия кратковременна вследствие быстрой инактивации

катехоламинов и лейкотриенов, под влиянием, соответственно, моноаминоксидазы и арилсульфатазы.

После краткой вазоконстрикции происходит вазодилатация, первоначально вызванная оксидом азота, который продуцируется эндотелиальной NO-синтазой в ответ на стимуляцию эндотелия воспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6), и брадикинином, одновременно повышающим сосудистую проницаемость и, таким образом, участвующим в развитии отека. Развивается следующая фаза сосудистой реакции при воспалении – **артериальная гиперемия**. В течение следующих минут основную роль в разворачивающейся картине воспаления играют липидные медиаторы, образующиеся в месте повреждения из фосфолипидов поврежденных клеточных мембран, – простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, перекиси жирных кислот и фактор активации тромбоцитов. Они повышают сосудистую проницаемость, вызывают боль в очаге воспаления, изменяют агрегацию тромбоцитов. После действия ИЛ-1 тучные клетки осуществляют выброс биогенных аминов, в первую очередь гистамина.

Артериальная гиперемия соответствует *ранней стадии* повышения сосудистой проницаемости. Возрастает число функционирующих капилляров, линейная, и особенно, объемная скорость кровотока, адекватно увеличиваются лимфообразование и лимфоотток. Вследствие расширения артериол и усиления притока крови давление в капиллярах и венах воспаленной ткани увеличивается. Парциальное давление кислорода в ткани повышается, а артерио-венозная разница по кислороду понижается. Повышенное содержание окисленного гемоглобина в оттекающей крови и увеличение числа функционирующих капилляров обуславливают покраснение воспаленного участка. Эти изменения влекут за собой увеличение скорости рассеивания тепла воспаленной тканью. Вместе с активацией метаболизма, особенно в фагоцитирующих клетках, удельная теплопродукция при фагоцитозе возрастает в 3–4 раза. Эти микроциркуляторные изменения ответственны за локальное

повышение температуры над очагом воспаления. Активизация метаболизма в очаге воспаления – важное защитное последствие артериальной гиперемии.

При воспалении могут наблюдаться все основные механизмы развития артериальной гиперемии (нейротонический, нейропаралитический, метаболический) с преобладанием метаболического.

Дальнейшая тенденция сосудистых изменений состоит в прогрессирующем замедлении кровотока в воспалительном очаге. При расширенных артериолах, капиллярах и венах и все еще быстром кровотоке формируется **смешанная гиперемия** – преходящая стадия, вскоре трансформируемая в венозную гиперемию.

Венозная гиперемия имеет значительную продолжительность, сопровождает весь ход воспалительного процесса и соответствует *поздней стадии* повышения сосудистой проницаемости. Венозная гиперемия характеризуется замедлением кровотока, в особенности, венозного оттока, значительным расширением капилляров и венул, нарастанием в них гидростатического давления. Понижается парциальное напряжение кислорода в воспалительном очаге, увеличивается артерио-венозная разница по кислороду, что изменяет оттенок красноты, и поврежденный участок приобретает багрово-синюшный цвет. На фоне смешанной гиперемии начинается активная экстравазация жидкости и формируется *краевое стояние лейкоцитов*, которое обусловлено турбулентцией, возникающей на фоне замедления кровотока, изменением поверхностных свойств, формы клеток эндотелия, активизацией транскитоza в его клетках медиаторами воспаления. На фоне венозной гиперемии внесосудистые процессы, связанные с *экссудацией* (эмиграция лейкоцитов, хемотаксис, фагоцитоз), достигают максимума. Прогрессирующее замедление кровотока и утрата микрососудами тонико-эластических свойств создают картину **предстатических изменений** с характерными толчкообразным (в систолу – вперед, в диастолу – на месте) и маятникообразным (в систолу – вперед, в диастолу – назад) движением крови.

Далее формируется **стаз** – полная остановка движения крови в сосудах воспалительного очага, имеющая смешанный патогенез и сочетающая черты истинного капиллярного и застойного венозного стаза.

Факторы, участвующие в сосудистых реакциях воспаления и развитии отека

Все факторы, затрудняющие кровоток в сосудах воспалительного очага, способствуют переходу артериальной гиперемии в венозную с последующим стазом:

- краевое стояние (маргинация) лейкоцитов;
- адгезия, агрегация тромбоцитов, микротромбообразование;
- «сладж-феномен» эритроцитов – увеличение концентрации глобулинов острой фазы приводит к их адсорбции на мембранах эритроцитов с последующим слипанием этих клеток. В сосудах воспалительного очага агрегация эритроцитов нарушает реологические свойства крови, увеличивает сопротивление кровотоку, что делает его медленным и турбулентным.
- набухание эндотелиоцитов и экспрессия ими под влиянием воспалительных медиаторов молекул клеточной адгезии, ухудшающих условия кровотока и способствующих повышению сосудистой проницаемости;
- сдавление венул и лимфатических сосудов отеочной жидкостью (экссудатом) – играет роль преимущественно на более поздних этапах формирования стаза.

Венозная гиперемия и стаз – это процессы, блокирующие всасывание тканевой жидкости из очага воспаления, обеспечивающие барьерность воспалительного процесса и его защитную роль.

Патогенез экссудации, виды экссудатов

Расстройства микроциркуляции при воспалении сопровождаются явлениями экссудации и эмиграции.

На фоне смешанной гиперемии, когда отток крови уже затруднен, а приток еще увеличен, под влиянием целого ряда медиаторов (гистамин, кинины, простагландины, фрагменты комплемента, др.) происходит повышение сосудистой проницаемости и начинается процесс *экссудации* – выход плазмы, белков и клеток крови из сосудов в ткань. Экссудация обеспечивает транспорт защитных молекул в очаг воспаления, разведение находящихся там токсинов, барьерные функции воспаления.

Механизм экссудации включает три основных фактора:

- повышение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления и в ряде случаев самого воспалительного агента;
- увеличение фильтрационного давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии;
- возрастание осмотического и онкотического давления в воспаленной ткани в результате альтерации и начавшейся экссудации и, возможно, снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации.

Состав экссудата определяется причиной и степенью повреждения ткани, а также спектром и количеством присутствующих хемоаттрактантов. В зависимости от качественного состава различают следующие *виды экссудатов*:

- **серозный** – в прозрачном экссудате содержится умеренное количество белка, в основном мелкодисперсного (альбумин), а также небольшое количество клеток, преимущественно – лимфоцитов. По составу он наиболее близок к транссудату. Характерен для воспаления серозных оболочек (серозный плеврит, перитонит, др.), реже встречается при воспалении в паренхиматозных органах. Чаще всего серозный экссудат наблюдается при ожоговом, вирусном, аллергическом воспалении.

- **гнойный** – экссудат богат полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами), главным образом погибшими и разрушенными, ферментами, продуктами аутолиза тканей, альбуминами, глобулинами, обуславливающими высокую вязкость гноя. Вследствие этого гнойный экссудат является

достаточно мутным, с зеленоватым оттенком. Он характерен для воспалительных процессов, вызванных кокковой инфекцией, патогенными грибами или химическими флогогенами, такими как скипидар, отравляющие вещества.

- **фибринозный** – экссудат отличается высоким содержанием факторов свертывания крови, особенно фибриногена, что является результатом значительного повышения проницаемости сосудов. При контакте с поврежденными тканями фибриноген превращается в фибрин и выпадает в виде ворсинчатых масс или пленки, вследствие чего экссудат уплотняется. Если фибринозная пленка расположена рыхло, поверхностно, легко отделяется без нарушения целостности слизистой, такое воспаление называется *крупозным*. Оно развивается на однослойном эпителии, при тонкой соединительнотканной основе (наблюдается в желудке, кишечнике, трахее, бронхах). В том случае, когда пленка плотно спаяна с подлежащей тканью и ее удаление обнажает язвенную поверхность, речь идет о *дифтеритическом* воспалении. Оно развивается на многослойном или переходном эпителии, при рыхлой толстой соединительнотканной основе (характерно для миндалин, полости рта, пищевода).

- **гнилостный** – экссудат содержит анаэробную флору и продукты ее жизнедеятельности, вследствие чего имеет неприятный запах.

- **геморрагический** – экссудат характеризуется большим содержанием эритроцитов, что придает ему розовый или красный цвет. Характерен для туберкулезных поражений (туберкулезный плеврит), чумы, сибирской язвы, токсического гриппа, аллергического воспаления, т. е. при воздействии высоковирулентных агентов, бурно протекающего воспаления, сопровождающегося значительным повышением проницаемости и даже разрушением сосудов. Геморрагический характер может принять любой вид воспаления – серозный, фибринозный, гнойный.

- **катаральный** – любой экссудат, выделяемый слизистой оболочкой и богатый секретом местных слизистых желез.

- **смешанный** – экссудат по своему характеру представлен комбинацией нескольких видов экссудатов; наблюдается при воспалении, протекающем на фоне ослабленных защитных сил организма, и вследствие присоединения вторичной инфекции. Различают серозно-фибринозный, серозно-гнойный, серозно-геморрагический, гнойно-фибринозный экссудаты.

Биологическое значение экссудации состоит в том, что, являясь одним из основных компонентов воспаления как патологического процесса, она выполняет вместе с тем важную защитную роль, которая заключается в следующем. Экссудация обеспечивает поставку в ткань плазменных медиаторов – активных компонентов комплемента, кининов, факторов свертывающей системы, ферментов плазмы, биологически активных веществ, высвобождаемых активированными клетками крови. Совместно с тканевыми медиаторами они участвуют в умерщвлении и лизисе микроорганизмов, привлечении лейкоцитов крови, опсонизации патогенного агента, стимуляции фагоцитоза, раневом очищении, репаративных явлениях. С другой стороны, вследствие свертывания лимфы в очаге, выпадения фибрина, усугубления венозного застоя и тромбирования венозных и лимфатических сосудов экссудат участвует в задержке в очаге микробов, токсинов, продуктов обмена.

Вместе с тем при определенных условиях экссудация может приводить к осложнениям воспалительного процесса: поступлению экссудата в полости тела с развитием, например, плеврита, перитонита; сдавлению близлежащих органов; гноеобразованию с развитием абсцесса, эмпиемы, флегмоны, пиемии. Образование спаек может вызвать смещение и нарушение функции органов (табл. 2).

Таблица 2

Значение процесса экссудации в очаге воспаления

Адаптивное значение экссудации в очаге воспаления	Патогенное значение экссудации в очаге воспаления
Транспорт медиаторов воспаления,	Сдавление и смещение органов и

доставка иммуноглобулинов	тканей экссудатом
Удаление из крови метаболитов и токсинов	Возможность излияния экссудата в полости тела и сосуды
Задержка и/или фиксация в очаге воспаления флогогена и продуктов его действия на ткань	Формирование абсцессов, развитие флегмоны

Скопление в ткани экссудата обуславливает такой признак воспаления, как *припухлость*. Кроме того, наряду с действием брадикинина, гистамина, простагландинов, нейропептидов давление экссудата на окончания чувствительных нервов имеет значение в возникновении воспалительной боли.

Повышение сосудистой проницаемости

Повышение сосудистой проницаемости при воспалении происходит под воздействием медиаторов, вследствие чего изменяется форма эндотелиоцитов, образуется складчатость их плазматических мембран, расширяются промежутки между ними. Таким образом действуют все наиболее сильные медиаторы сосудистого действия, включая гистамин, кинины, комплемент, производные арахидоновой кислоты. Доказано, что лизосомальные ферменты способны увеличивать проницаемость сосудов, лизируя гликозаминогликаны и белки базальных мембран и основного вещества. Расчеты, основанные на функциональных характеристиках экссудации, показали, что сосудистая стенка при воспалении ведет себя так, как если бы в ней существовали мелкие (6–8 нм) и крупные (25 нм) поры. Ясности в вопросе понятия «проницаемость» во многом способствовало открытие, что, помимо механизмов, связанных с межклеточными щелями, также большое значение в экстравазации жидкости имеет ее трансцитоз – транспорт в пиноцитотических везикулах прямо через цитоплазму эндотелиоцитов (рис. 7).

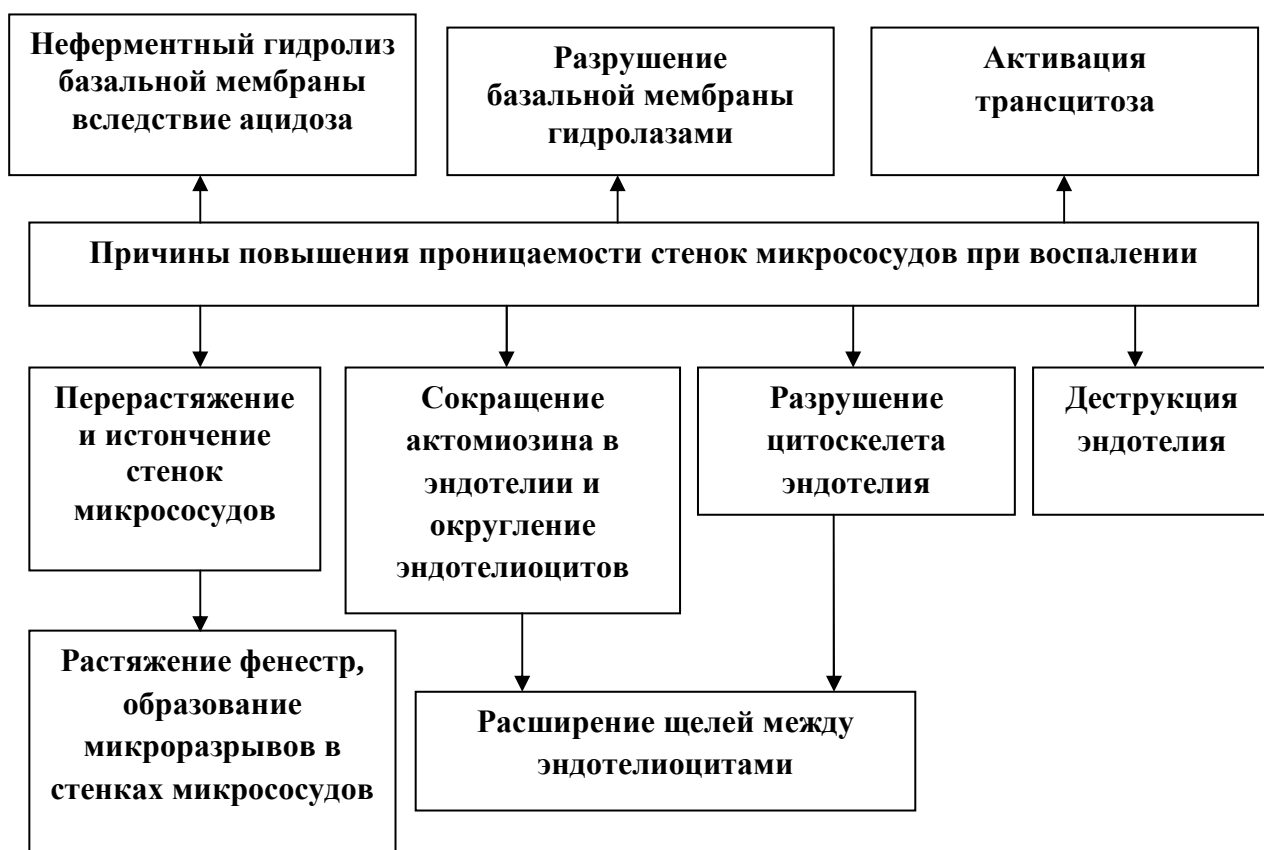


Рис. 7. Причины повышения проницаемости сосудов в очаге воспаления.

В процессе повышения проницаемости сосудов различают следующие фазы:

- *ранняя фаза* – начинается через несколько минут (15–20 минут), продолжается до 1 часа, обусловлена действием гистамина, серотонина, кининов, системы комплемента, ей предшествует спазм артериол;
- *поздняя фаза* – развивается в течение 4–6 часов под действием мембраноатакующего комплекса комплемента, повреждающего эндотелий, простагландинов, катионных белков нейтрофилов, усиливающих расширение артериол, капилляров и венул.

Динамика накопления отечной жидкости в очаге воспаления также носит двухфазный характер. Различают кратковременную и замедленную фазы накопления экссудата в очаге воспаления. *Кратковременная фаза* развивается в первые 15–20 минут после повреждения под действием гистамина и

серотонина, высвобождающихся из тучных клеток. *Замедленная фаза* начинает формироваться приблизительно после 1 часа от начала воспаления преимущественно под влиянием кининов плазмы и катионных белков нейтрофилов. Условной границей между фазами является краевое стояние и адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов очага воспаления.

Клеточные реакции воспаления

Все клетки, участвующие в воспалении, имеют костномозговое происхождение (рис. 8).

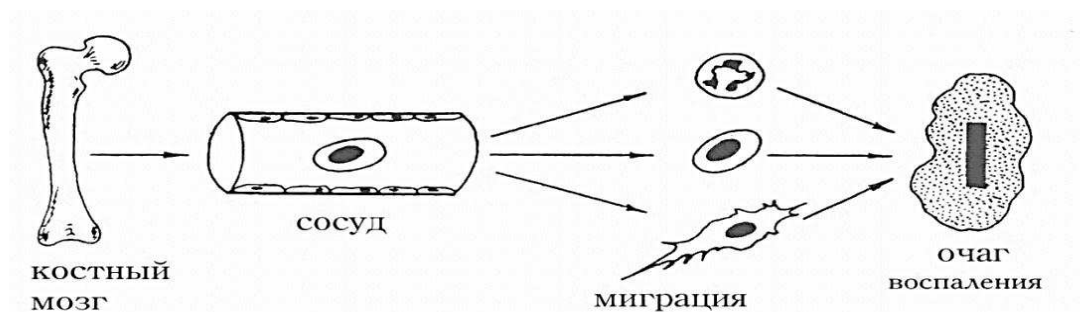


Рис. 8. Происхождение и путь поступления клеток в очаг воспаления.

При повреждении ткани цитокины вызывают цепь событий, ведущих к миграции из кровеносного русла клеток, реализующих воспалительный процесс, и формированию очага острого воспаления. Под влиянием цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, др.) на эндотелии увеличивается экспрессия адгезионных молекул, которые регулируют процессы миграции эффекторных клеток через сосудистую стенку и инфильтрацию ими тканей.

Лейкоцитарная (нейтрофильная) фаза воспаления

Сначала к месту повреждения устремляются нейтрофилы, которые на следующей стадии воспалительной реакции сменяются моноцитами благодаря секретиремым нейтрофилами хемокинам, точками приложения которых являются моноциты/макрофаги. Участие нейтрофилов в воспалении выражается в процессах выброса клеток из костного мозга в кровяное русло,

краевого стояния и эмиграции из сосудов (рис. 9), движении к месту повреждения, образовании лейкоцитарного вала, фагоцитозе, лизосомальной секреции и аутолизе.

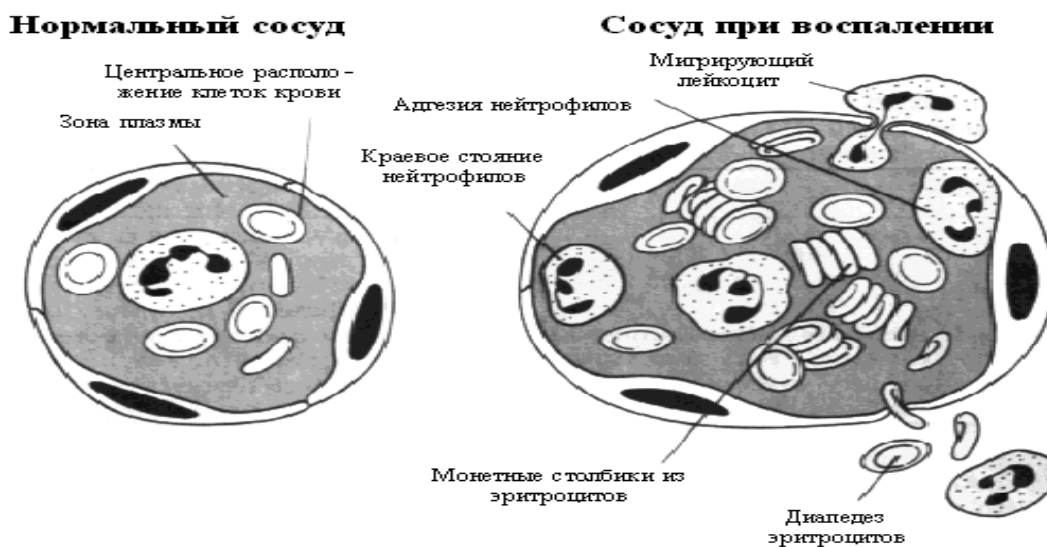


Рис. 9. Сравнение кровотока в сосудах в норме и в очаге воспаления.

Ключевая роль в хематтракции лейкоцитов принадлежит ИЛ-8, синтез которого усиливается благодаря паракринному действию ИЛ-1 и ФНО α на местные макрофаги. Также ИЛ-1 и ФНО α стимулируют на поверхности эндотелиоцитов и нейтрофилов экспрессию адгезивных молекул. В норме нейтрофилы конститутивно экспрессируют на своей поверхности молекулы L-селектина, что позволяет им замедлять движение по капиллярам и начинать процесс так называемого «роллинга» вдоль активированного эндотелия в зоне очага воспаления. Перекатывание и снижение подвижности нейтрофилов нуждаются не только в конституциональной экспрессии L-селектина на этих клетках, но также в индуцированной экспрессии вначале Р-, а затем Е-селектинов на активированных клетках эндотелия. Секретируемый в зоне воспаления ИЛ-8 связывается со специфическими рецепторами на нейтрофилах, что приводит к перераспределению молекул L-селектина на мембране (шеддинг) для обеспечения более плотного контакта с эндотелием, а также экспрессии на поверхности нейтрофилов β -интегринов, приводящих к прочной адгезии клеток к эндотелию. При этом L-селектин сбрасывается с поверхности лейкоцитов, а β -интегрины прочно прикрепляются к

иммуноглобулиноподобным адгезивным молекулам эндотелия (ICAM) и адгезивным молекулам клеток сосудов (VCAM) (рис. 10, 11). Фактор активации тромбоцитов (ФАТ), гистамин также способствуют адгезии и хемотаксису нейтрофилов.

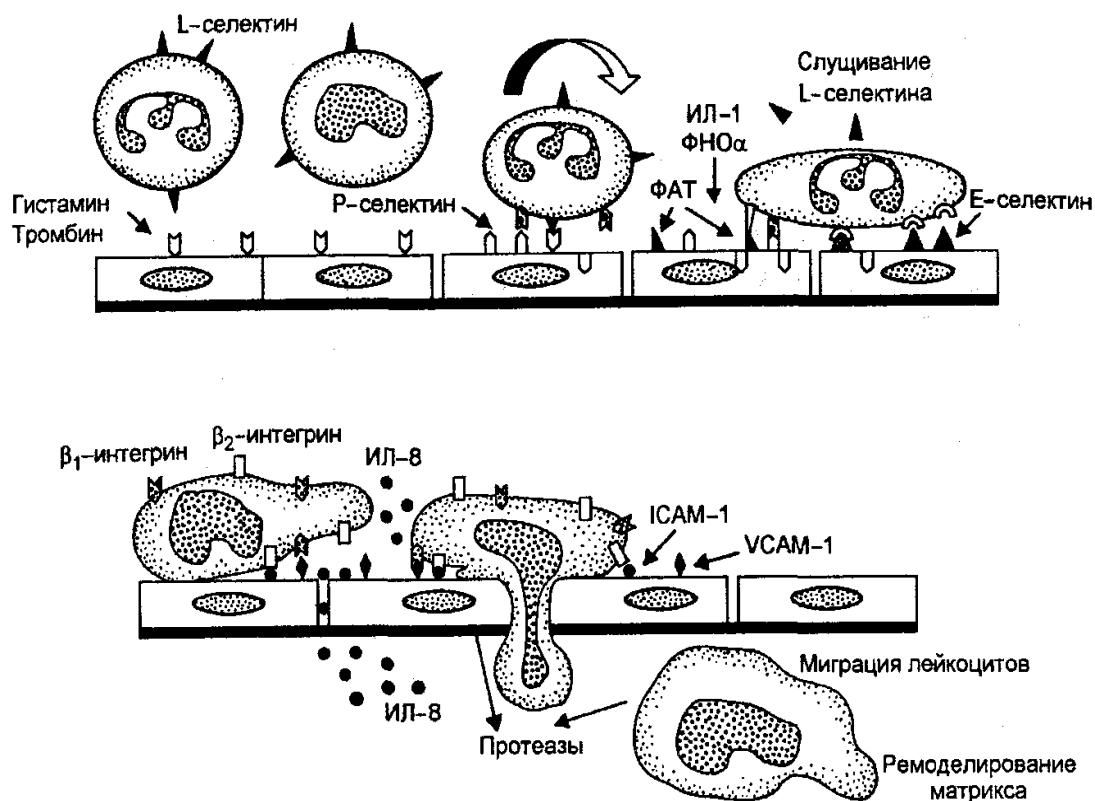


Рис. 10. Механизм роллинга, адгезии и эмиграции нейтрофила из сосуда.

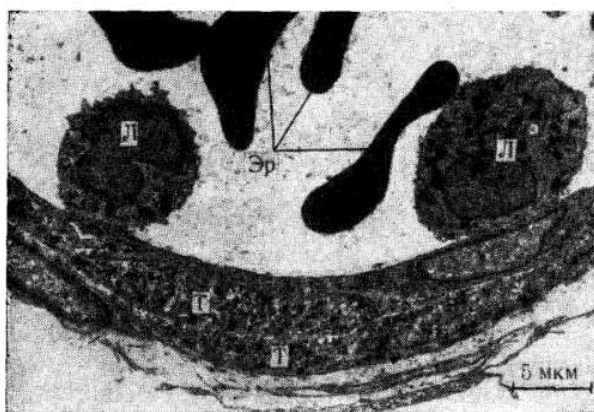


Рис. 11. Электронограмма краевого стояния лейкоцитов в сосудах очага воспаления по Чернуху (Л – лейкоцит, Эр – эритроцит).

За счет взаимодействия молекул адгезии нейтрофилов и эндотелиоцитов происходит полная остановка роллинга, распластывание нейтрофилов на эндотелии, а вслед за этим – проникновение этих клеток через эндотелий в ткани и дальнейшее движение в направлении хемоаттрактанта. Эмиграция нейтрофилов из сосудов в воспаленную ткань происходит межэндотелиально, начинается через 2 часа и достигает максимальной интенсивности к 12 часам после повреждения.

Хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления происходит посредством амебоидных движений, зигзагообразно со сменой направления каждые 20 минут и скоростью 20–40 мкм в минуту (рис. 12). Известно множество хемоаттрактантов для нейтрофилов: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-8 и другие цитокины, фракции комплемента, иммуноглобулины, продукты распада клеток, биогенные амины, микроорганизмы и многие другие.

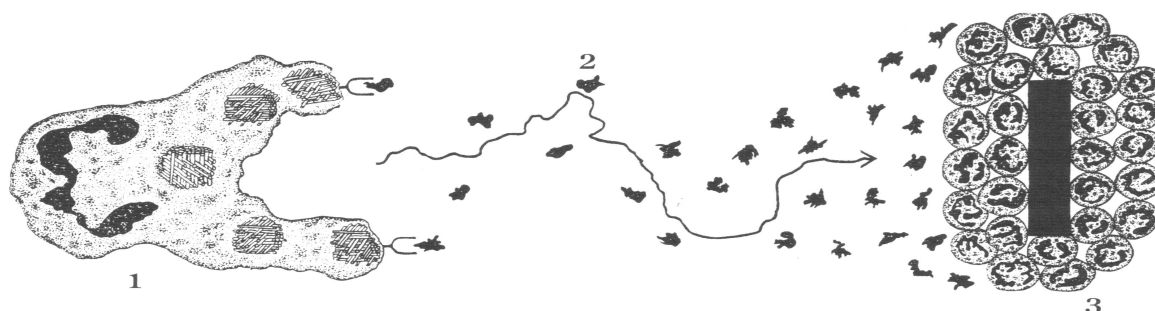


Рис. 12. Механизм движения нейтрофила в очаг воспаления.

Примечание. 1 – нейтрофил, 2 – хемоаттрактант, 3 – очаг воспаления.

Взаимодействуя друг с другом через комплементарные адгезивные «встречные рецепторы», нейтрофилы иммобилизуются и плотно упаковываются в очаге воспаления, образуя лейкоцитарный вал, адгезия нейтрофилов в котором усиливается под действием продуктов секреции появляющихся макрофагов (ИЛ-1, др.) (рис. 13).

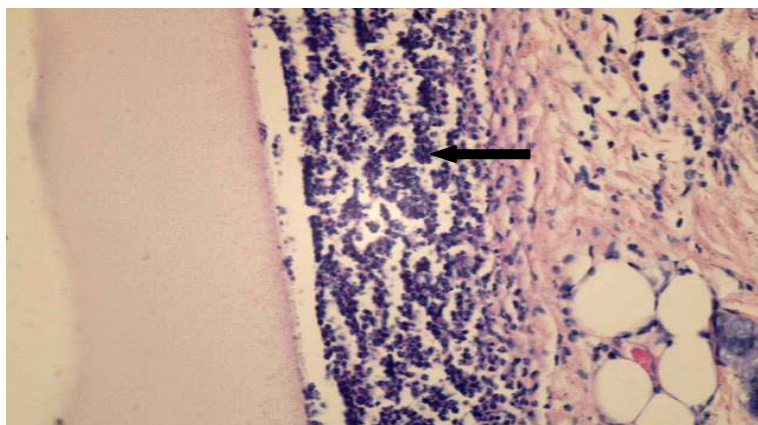


Рис.13. Лейкоцитарный (нейтрофильный) вал вокруг инородного тела на срок 1 сутки асептического воспаления (собственные данные). Ув. 10х40, окраска гематоксилин-эозин.

В очаге воспаления нейтрофилы осуществляют фагоцитоз воспалительного агента и девитализированных тканей. Первичный контакт фагоцитов с воспалительным агентом, предшествующий захвату последнего, происходит посредством их мембранных рецепторов к Fc-фрагменту антител (захват опсонизированных бактерий) и рецепторов к компонентам комплемента. Связывание флогогена с рецепторами нейтрофилов приводит к перестройке цитоскелета, формированию псевдоподий и их замыканию вокруг агента по типу «застежки» с образованием фагосомы (рис. 14). Далее формируется фаголизосома путем слияния лизосомальных гранул с фагоцитарными вакуолями и начинается уничтожение и переваривание воспалительного агента (рис. 15). Набор ферментов у нейтрофилов является недостаточным для завершеного фагоцитоза, в результате чего клетки секретируют содержимое гранул во внешнюю среду, а сами погибают вследствие аутолиза (рис. 16).

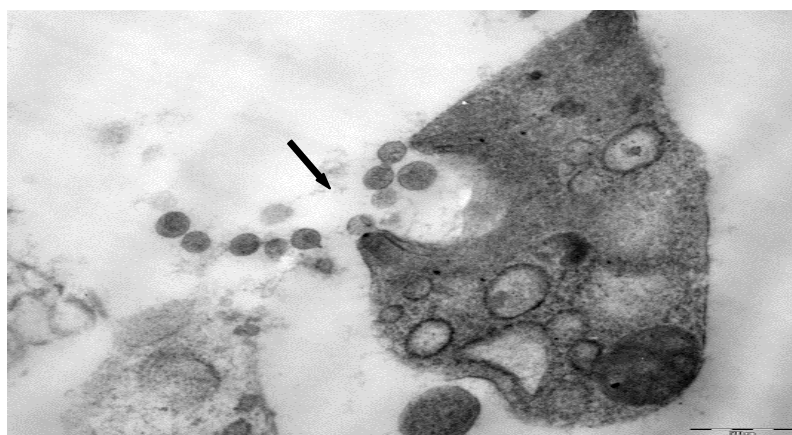


Рис. 14. Электронограмма захвата золотистого стафилококка лейкоцитом в очаге микробного воспаления (собственные данные).

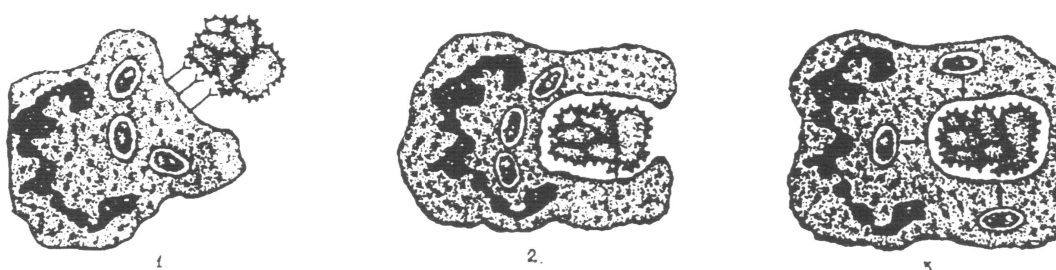


Рис. 15. Стадии фагоцитоза воспалительного агента фагоцитом.

Примечание. 1 – адгезия, 2 – поглощение, 3 – переваривание.

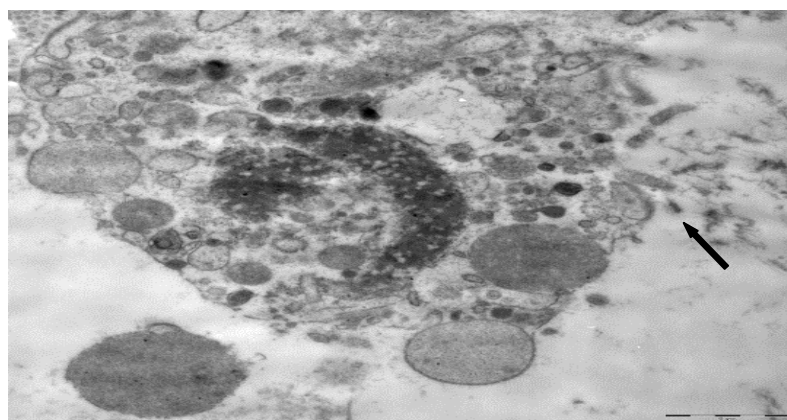


Рис.16. Электронограмма распада нейтрофила в очаге воспаления (собственные данные).

В очаге воспаления активирующее действие ИЛ-1, ИЛ-8 и других провоспалительных цитокинов на нейтрофилы выражается развитием респираторного взрыва, стимуляцией дегрануляции, индукцией синтеза и секреции лизосомальных ферментов, лейкотриенов, усилением фагоцитоза (рис. 17).

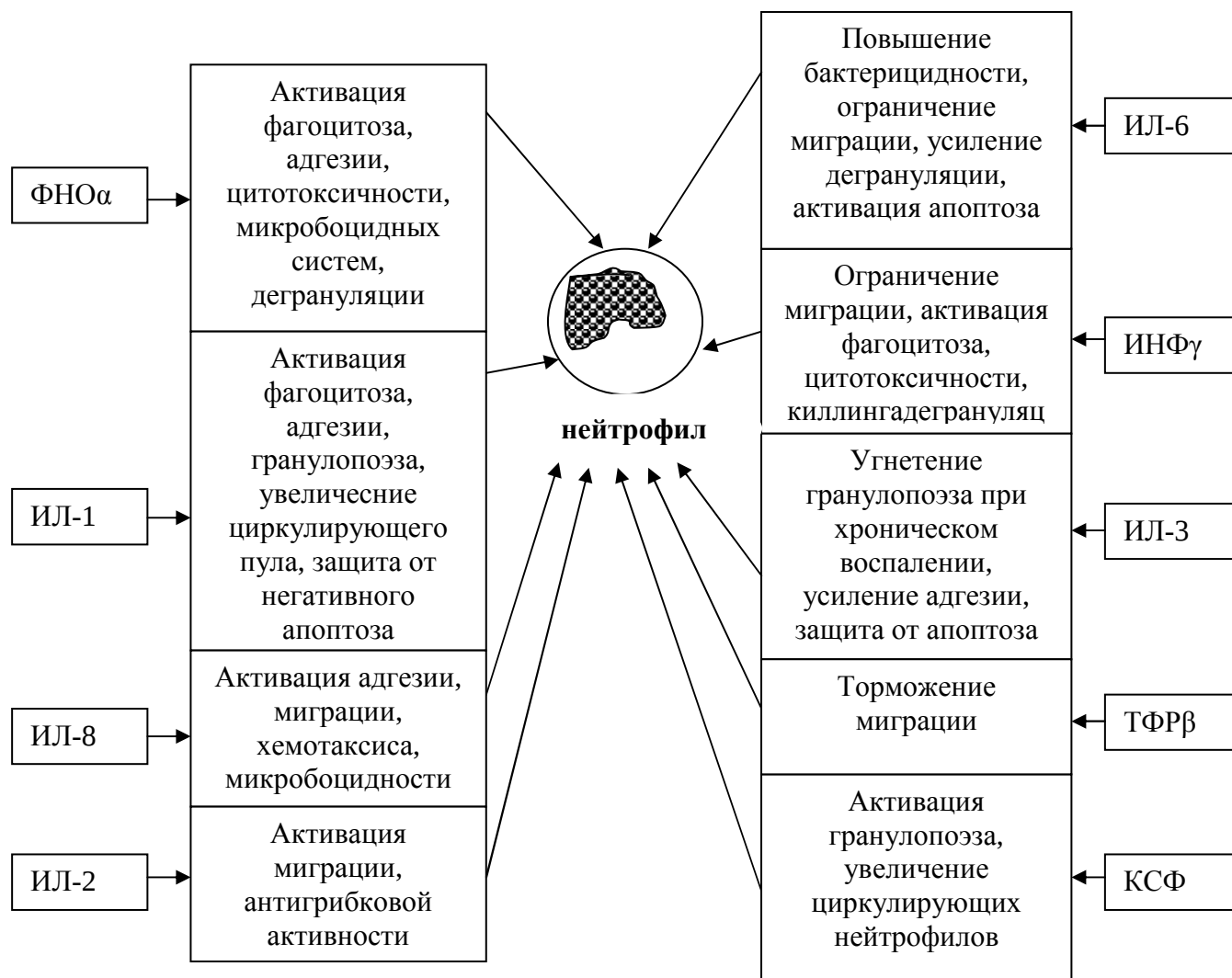


Рис. 17. Цитокиновая регуляция системы нейтрофилов.

Одним из проявлений функциональной активности нейтрофилов является респираторный взрыв, который развивается при взаимодействии клеток с объектами фагоцитоза и определяется синтезом активных форм кислорода. Практически сразу после контакта с флогогеном наблюдается резкое

повышение потребления фагоцитом кислорода, активируется метаболизм с усилением анаэробного гликолиза, пентозофосфатного пути. Ключевым ферментом в респираторном взрыве является НАДФ-оксидаза. В процессе респираторного взрыва внутрь фагосомы выбрасываются активные метаболиты кислорода, обладающие высоким окислительным потенциалом и мощной бактерицидной активностью.

Активированные нейтрофилы самостоятельно синтезируют и продуцируют цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, др. – которые участвуют в кооперативном взаимодействии клеток фагоцитарной системы, действуя паракринно на макрофаги, аутокринно – на нейтрофилы (рис. 18). Продукты стимулированных нейтрофилов влияют на бласттрансформацию лимфоцитов, вызывают дегрануляцию тучных клеток, активируют комплемент и кинины и др.

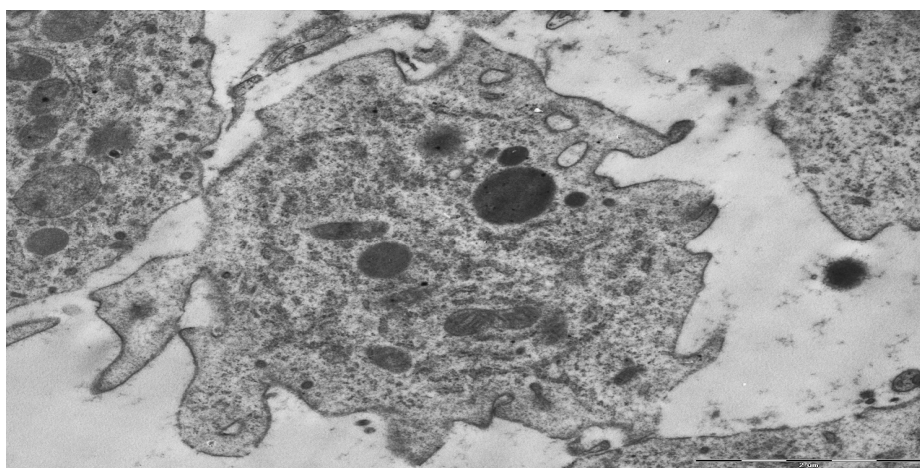


Рис. 18. Электронограмма активного лейкоцита в очаге асептического воспаления на срок 1 сутки (собственные данные).

Цитокины определяют функциональную кооперацию клеток при реализации имбиологической реакции воспаления; при этом кооперация клеток может быть как позитивная, так и негативная. Негативное действие на функции нейтрофилов оказывает противовоспалительный цитокин ИЛ-10, супрессирующий продукцию практически всех провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 ингибирует синтез ИЛ-1, индуцирует апоптоз нейтрофилов, играет роль

негативного фактора в сети цитокиновой регуляции активности нейтрофилов. Негативная регуляция миграции нейтрофилов в место проникновения патогена необходима в момент переключения нейтрофильной инфильтрации очага воспаления на моноцитарно-макрофагальную.

Продолжительность лейкоцитарной фазы воспаления (время от момента внедрения повреждающего агента до начала массовой гибели нейтрофилов в очаге) при асептическом воспалении у млекопитающих составляет 12–24 часа.

Макрофагическая фаза воспаления

Вслед за нейтрофилами в очаге воспаления накапливаются макрофаги. Влияние нейтрофилокинов на макрофаги определяет смену клеточных популяций в очаге воспаления, а также обеспечивает функциональную преемственность между моно- и полинуклеарными фагоцитами.

Возникновение в организме очага воспаления немедленно вызывает увеличение образования моноцитов в костном мозге на 40–60 % с последующим выходом вновь образованных клеток в периферическую кровь. Продукция моноцитов в костном мозге находится под контролем группы ростовых факторов, из которых специализированным считается моноцитарный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), продуцируемый стромальными клетками костного мозга и фибробластами. Также в качестве факторов, усиливающих моноцитопоз, выступают провоспалительные цитокины, которые продуцируются и секретируются макрофагами в очаге воспаления. ПГЕ, ИФН α , β ингибируют деление этих клеток.

Воздействие провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-8 приводит к активации фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия очага воспаления, которые начинают вырабатывать цитокины-хемоаттрактанты для моноцитов: макрофагальный воспалительный пептид 2 (MIP-2), макрофагальный воспалительный пептид 1 α (MIP-1 α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). Под влиянием этих же провоспалительных цитокинов на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов индуцируется синтез адгезивных

молекул, связывающих циркулирующие моноциты, чем обеспечивается приток этих циркулирующих клеток в очаг воспаления.

Контакты моноцитов с эндотелием происходят под совместным действием хемокинов с представителями семейств селектинов, интегринов и ICAM. Е-селектин вызывает слабую первичную адгезию моноцитов к эндотелию, а также последующее их перекатывание по этой поверхности. Дальнейшая адгезия этих клеток к цитокин-стимулированному эндотелию происходит посредством Р-селектина, а полная, стойкая остановка моноцитов и аккумуляция уже прикрепившихся клеток осуществляется через L-селектин. Следует отметить, что в процессе перехода от слабого контакта (перекатывания – роллинга) моноцитов и нейтрофилов с поверхностью эндотелия до прочной их адгезии также играют роль ЛТВ₄, ионы кальция и магния, фибрин, система комплемента, фибронектин.

Эмиграция моноцитов из сосудов начинается одновременно с нейтрофилами, но, в отличие от последних, сосудистый барьер моноциты преодолевают трансэндотелиально, и скорость передвижения у них меньше, вследствие чего мононуклеары попадают в очаг воспаления позже (рис. 19).

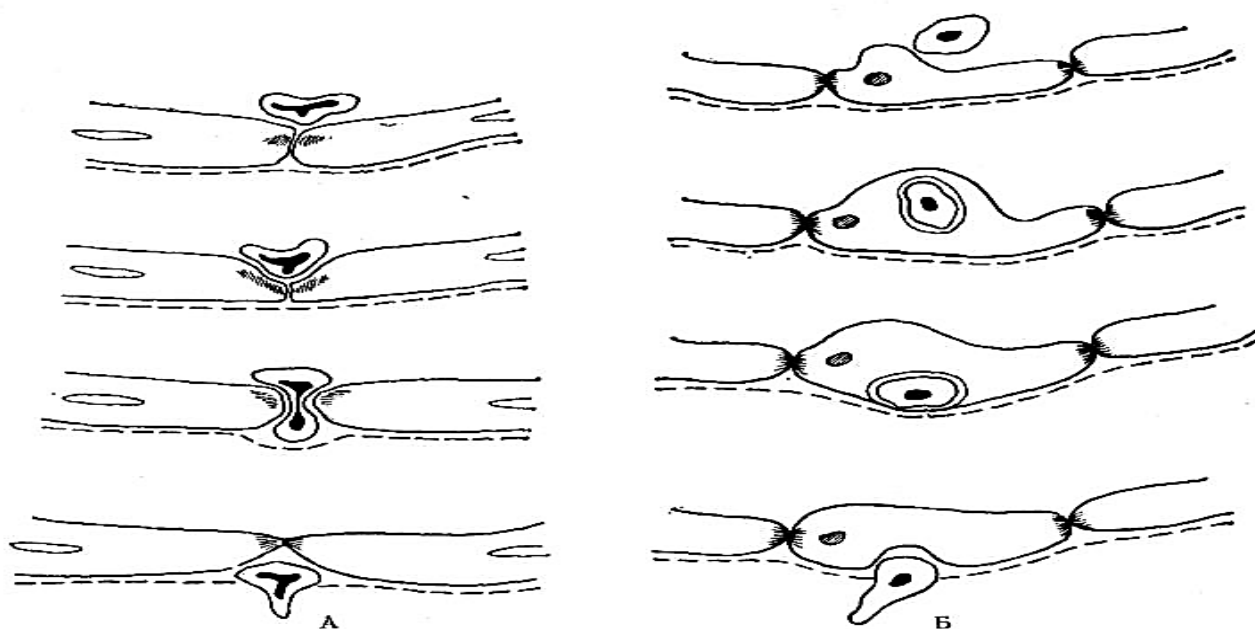


Рис. 19. Отличия в механизме эмиграции из сосудов нейтрофилов (А) и моноцитов (Б).

Хемотаксическими веществами для моноцитов являются лизаты нейтрофилов, компоненты системы комплемента, коллаген и продукты его распада, фибронектин, антитела. Факторами хемотаксиса и локомоции макрофагов также служат ИЛ-1, ФНО α , ИФН α . Движение моноцитов в очаг повреждения происходит медленно, но более прямолинейно, чем у нейтрофилов.

Моноцитарные хемотаксические факторы вызывают в моноцитах процессы, приводящие к развитию респираторного взрыва, стимуляции секреторного аппарата, выработке активных форм кислорода, что обеспечивает подготовку моноцитов к фагоцитозу.

Максимальное накопление моноцитов в очаге воспаления наблюдается на 2–5 сутки после альтерации. Здесь происходит их трансформация в макрофаги, которые являются эффекторными клетками воспаления (рис. 20). Этот процесс начинается в момент взаимодействия моноцита с хемоаттрактантами и сопровождается уменьшением двигательных, увеличением поглотительных способностей клетки, разрыхленности цитоплазматической мембраны, усилением ее адгезивных свойств. Повышаются количество микроворсинок и активность лизосомальных ферментов, наблюдается гипертрофия вакуолярно-лизосомального аппарата. В очаге воспаления макрофаги приобретают более выраженные антимикробные свойства, благодаря фагоцитозу антимикробных компонентов (миелопероксидаза, катионные белки), источником которых являются нейтрофилы. Адгезия моноцитов на коллагене еще более усиливает фагоцитоз и киллинг опсонизированных бактерий.

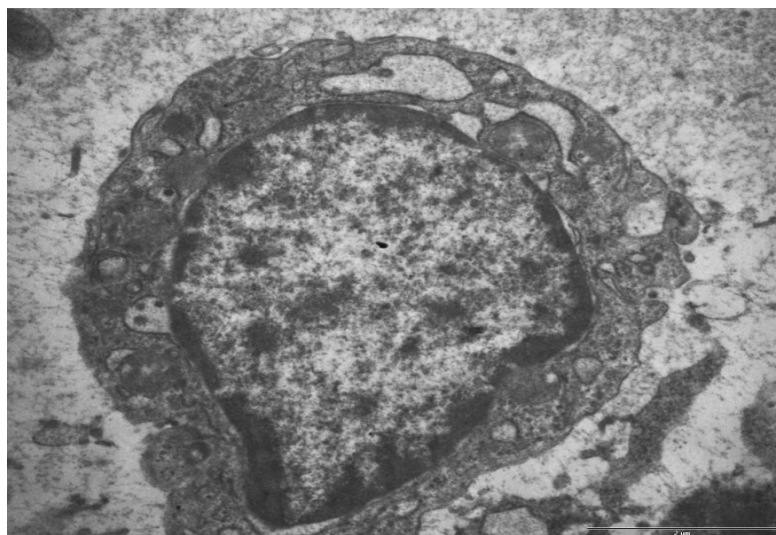


Рис. 20. Электронограмма макрофага в очаге воспаления (собственные данные).

Макрофаги являются основными фагоцитирующими клетками в очаге воспаления. С началом фагоцитоза макрофаг прекращает движение, объект фагоцитоза адсорбируется на мембране клетки, проникает внутрь, образуется фаголизосома, и начинается процесс ферментативного расщепления поглощенного материала. Широкий спектр ферментов и факторов для фагоцитоза позволяет макрофагу полностью утилизировать флогоген – происходит полный завершённый фагоцитоз.

В очаге воспаления макрофаги вступают в прочные межклеточно-адгезивные контакты за счет интегринов, что способствует их плотной упаковке и накоплению с образованием макрофагического вала (рис. 21).

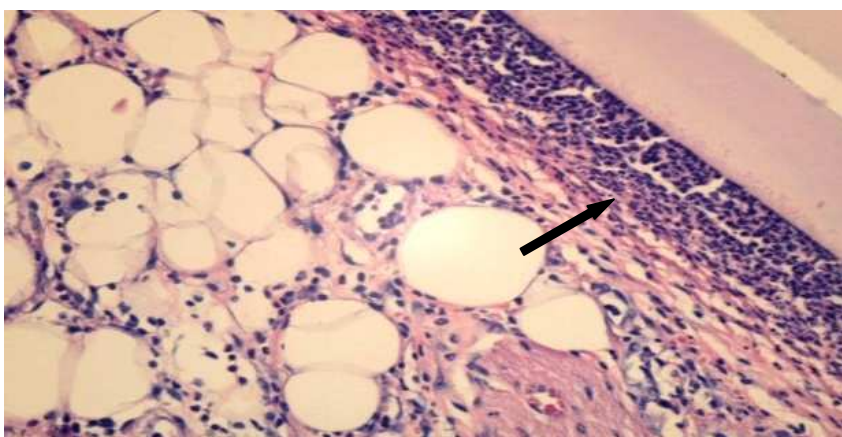


Рис. 21. Лейкоцитарный вал с преобладанием макрофагов вокруг инородного тела на срок 2 сутки асептического воспаления (собственные данные). Ув. 10х40, окраска гематоксилин-эозин.

Макрофаг является активной клеткой, секретирующей широкий спектр биологически активных веществ (рис. 22) и влияющей на другие клетки очага воспаления (рис. 23).

Активированный макрофаг

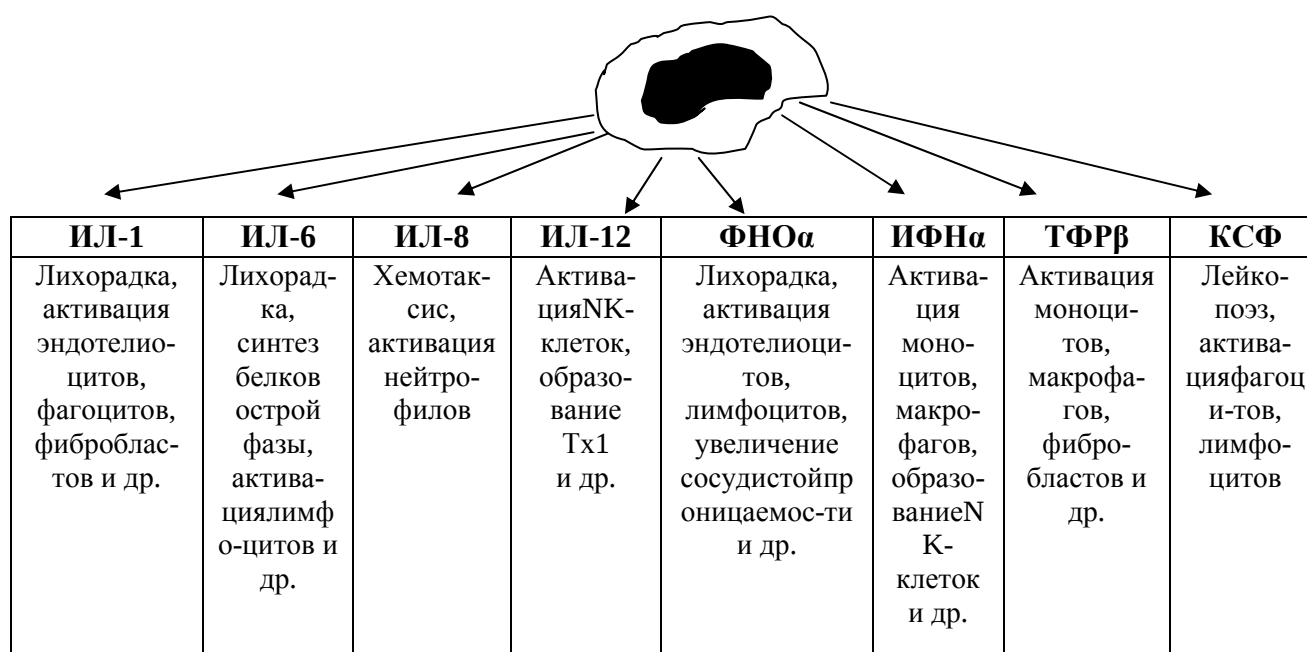


Рис. 22. Некоторые секретируемые макрофагом цитокины.

Присутствие макрофагов в ранней стадии воспалительной реакции является необходимым условием для последующей пролиферации фибробластов. Макрофаги не только очищают рану от тканевого и нейтрофильного детрита, но и секретируют факторы, ускоряющие созревание, развитие фибробластов и синтез ими коллагена.

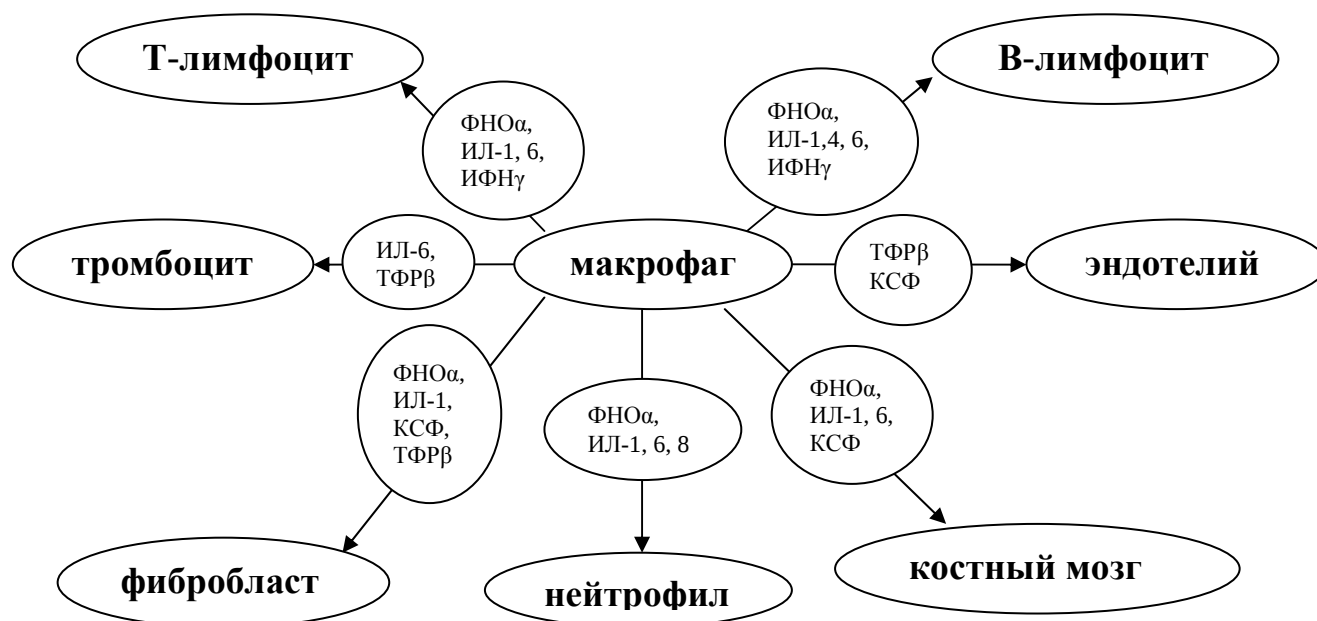


Рис. 23. Эффекторные реакции макрофагов.

В очаге воспаления часть макрофагов полностью выполняют свои функции, другие погибают или подвергаются дальнейшей трансформации. Преобладание одного из этих вариантов определяет исход воспалительной реакции (рис. 24).

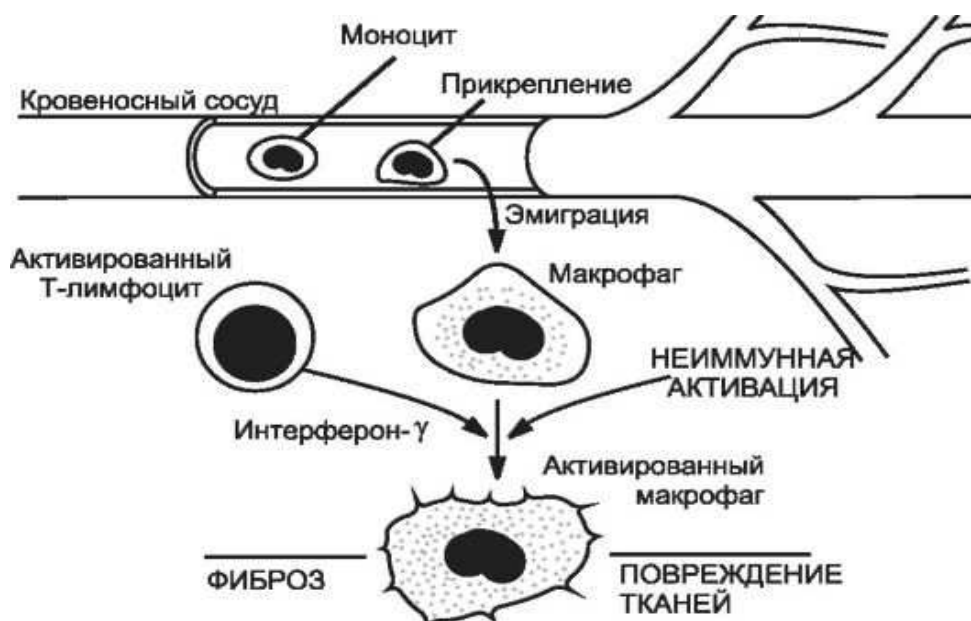


Рис. 24. Варианты исхода воспалительной реакции.

Фибробластическая фаза воспаления

Завершающим этапом воспаления является фиброз, т. е. построение фибробластами соединительнотканного рубца на месте повреждения.

Процесс активации фибробластов включает ряд этапов:

- пролиферацию клеток фибробластического ряда;
- миграцию фибробластов в область повреждения;
- ориентацию фибробластов в параллельные ряды;
- синтез и секрецию коллагена;
- организацию соединительнотканного рубца.

Стимуляция миграционных, пролиферативных и синтетических потенций фибробластов осуществляется биологически активными веществами, которые выделяют на ранних стадиях воспаления нейтрофилы и макрофаги. Нейтрофилы, не играя ключевой роли на этапе репарации, вместе с тем, оказывают влияние на коллагеногенез и ремоделирование внеклеточного матрикса путем продукции факторов, активирующих фибробласты (рис. 25).



Рис. 25. Электронограмма активного фибробласта в очаге асептического воспаления на срок 10 суток (собственные данные).

ИЛ-1 активирует обмен веществ в соединительной ткани, стимулирует пролиферацию фибробластов, индуцирует процессы образования соединительной ткани, увеличивает продукцию фибробластами простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов. Так продуцируемый фибробластами ПГЕ₂ выступает в роли тормозного аутокринного медиатора и ингибирует их пролиферацию. Под влиянием ИЛ-1 клетки соединительной ткани увеличивают синтез одновременно коллагена и коллагеназы, а также других ферментов, включая нейтральные протеазы и металлопротеазы.

Одной из наиболее важных функций ТФРβ является его участие в регенерации тканей. ТФРβ активирует хемотаксис воспалительных клеток и синтез экстрацеллюлярного матрикса, стимулирует продукцию фибронектина и коллагена фибробластами и повышает внедрение этих белков во внеклеточный матрикс. Также данный цитокин влияет на клеточную пролиферацию, дифференцировку и экспрессию генов всех основных клеток, вовлеченных в ранозаживление или в патогенез различных фиброзных заболеваний.

Исходной клеточной формой фибробластов очага воспаления является костномозговая стволовая клетка, которая дифференцируется по схеме:

стволовая клетка – клетки-предшественники – малодифференцированный фибробласт – юный фибробласт – зрелый фибробласт – фиброцит.

Через 2–3 суток после начала воспаления фибробласты мигрируют в зону воспаления, их плотность достигает 10 на 1000 мкм², они упаковываются в параллельные ряды, контактируют отростками, прекращают движение и деление. В этот период в клетках увеличивается синтез и секреция гликозаминогликанов, которые являются регуляторами коллагеногенеза.

Коллагеновые волокна начинают образовываться в комплексе Гольджи фибробластов, где формируются агрегаты проколлагена, переходящие в «секреторные» гранулы. Во время секреции из клеток проколлаген на поверхности превращается в тропоколлаген, молекулы которого во внеклеточном пространстве объединяются между собой путем «самосборки», образуя протофибриллы. Пять-шесть протофибрилл, соединяясь вместе с помощью боковых связей, образуют микрофибриллы толщиной около 10 нм. Микрофибриллы, в свою очередь, объединяются в длинные поперечно исчерченные фибриллы толщиной до 300 нм, которые формируют коллагеновые волокна толщиной от 1 до 20 мкм. Наконец, множество волокон, собираясь, составляют коллагеновые пучки толщиной до 150 мкм (рис. 26).

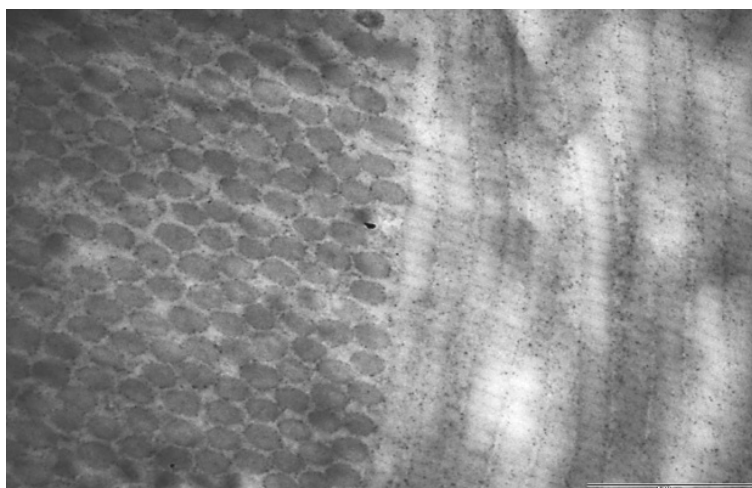


Рис. 26. Электронограмма нитей коллагена в очаге воспаления (собственные данные).

Важная роль в фибриллогенезе принадлежит самому фибробласту, который не только секретирует компоненты межклеточного вещества, но и создает направление (ориентацию) волокон соединительной ткани. Это направление соответствует длинной оси фибробластов, которые регулируют сборку и трехмерное расположение волокон и их пучков в межклеточном веществе.

На 3–5 сутки воспалительного процесса фибробласты образуют рубец, состоящий из клеток и коллагена. В процессе его построения важную роль играет фибронектин – структурный белок, обнаруженный на мембране фибробластов, проявляющий адгезивные свойства. Этот белок усиливает клеточную агрегацию, прикрепление клеток к субстрату, их распластывание, слияние и контактное торможение. В то же время начинается активная выработка клетками коллагена – основного белка соединительной ткани.

На 10–15 сутки воспаления начинается процесс организации (созревания) рубца (рис. 27). На данном этапе функционально-избыточные коллагеновые волокна тесно взаимодействуют с цитолеммой фибробластов, ингибируя синтез и секрецию коллагена, приводя к деструкции мембран и разрушению большей части клеток, к превращению оставшейся части в малоактивные фиброциты. Одновременно усиливается и феномен фиброклазии, т. е. резорбции фибробластами коллагеновых волокон путем их фагоцитоза или секреции коллагеназы, что ведет к инволюции рубца. Со 2 по 5 сутки воспалительной реакции в соединительнотканый рубец начинают вращать новые сосуды, которые, по мере созревания рубца, облитерируются.

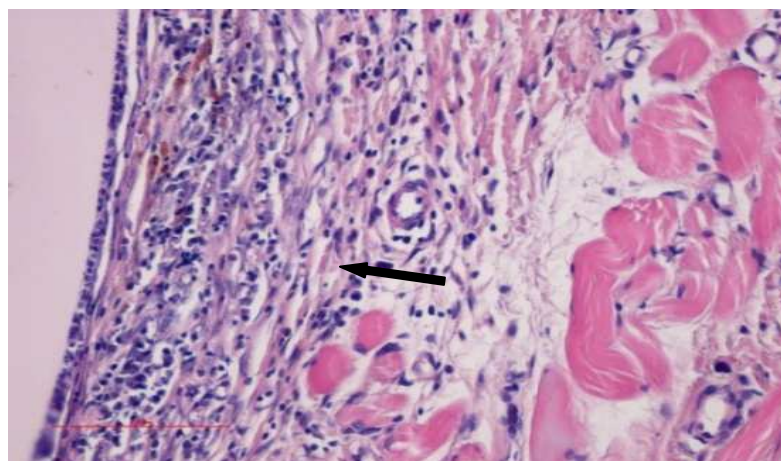


Рис. 27. Фибробластическая капсула вокруг инородного тела на срок 10 сутки асептического воспаления (собственные данные). Ув. 10х40, окраска гематоксилин-эозин.

Таким образом, в результате воспалительного процесса флогоген уничтожается или изолируется от здоровых тканей.

Хроническое воспаление

Воспалительный процесс может переходить в хроническую форму, если патоген не полностью удален или если нарушена регуляция экспрессии провоспалительных медиаторов. Морфологически хроническое воспаление выражается в нарушении преемственности клеточных фаз очага воспаления.

Причинами затягивания воспалительного процесса могут быть эндогенные и экзогенные факторы (рис. 28). **Эндогенные факторы** – состояние макроорганизма: стресс, нарушение энергообмена, гормональный дисбаланс, голодание, гиповитаминозы, иммунодефициты, генетическая патология и др. **Экзогенные факторы** – связаны со свойствами воспалительного агента: крупные размеры, многократность действия, физико-химические параметры, антигенность, токсичность, способность к персистированию и др.

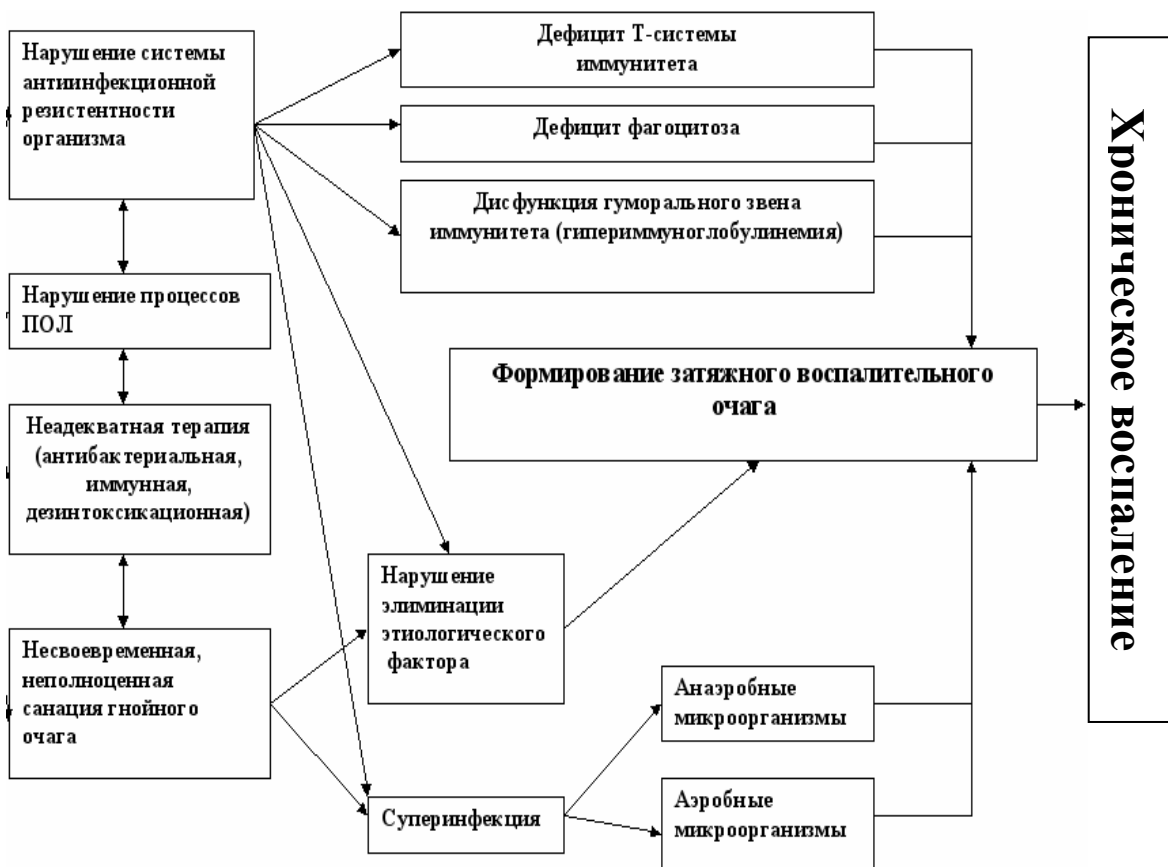


Рис. 28. Схема формирования очага хронического воспаления.

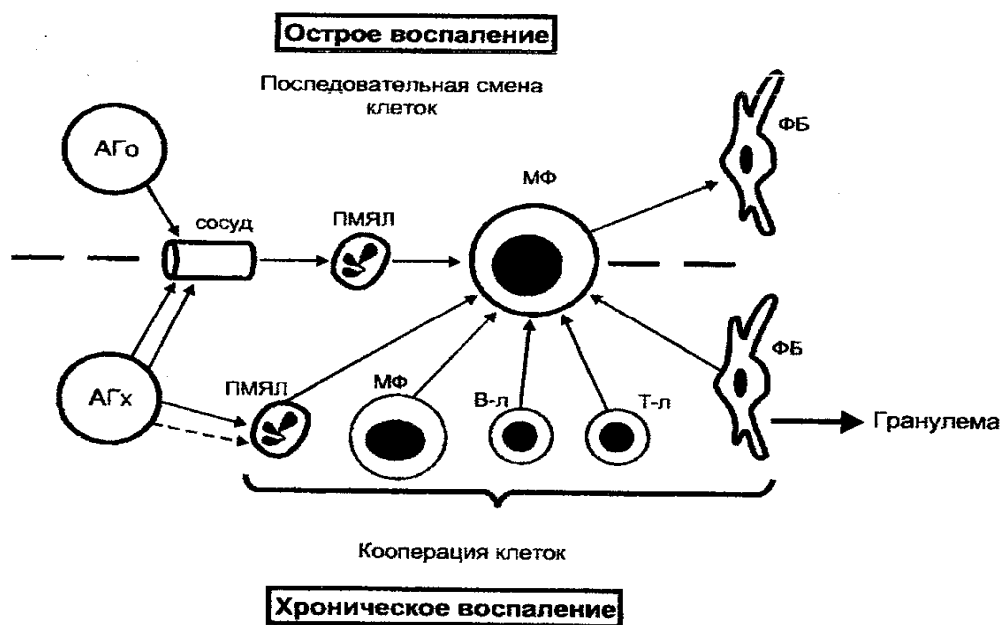


Рис.29. Общая схема патогенеза острого и хронического воспалительного процессов.

Примечание. АГо – острый антиген; АГх – хронический антиген; ПМЯЛ – полиморфноядерный лейкоцит; МФ – макрофаг; ФБ – фибробласт; В-л – В-лимфоцит; Т-л – Т-лимфоцит.

При хроническом воспалении центральной фигурой является макрофаг, так как деятельность именно макрофагов по очищению очага повреждения от детрита подготавливает его к последующему фиброзированию, и, поэтому, длительность течения макрофагической фазы воспаления является определяющим критерием перехода острого воспаления в хроническое. При остром воспалении, когда повреждающий агент обладает слабыми антигенными свойствами, в процесс быстро и последовательно вовлекаются нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, происходит оптимальная инаktivация флоггена путем формирования соединительнотканых структур. При хроническом (иммунном, гранулематозном, микробном) воспалении повреждающий агент обладает мощным иммуногенным эффектом, происходит поэтапное участие в воспалительном процессе иммунокомпетентных клеток, макрофагическая фаза воспаления затягивается и фиброзирование очага не происходит (рис. 29).

В развитии хронического воспаления важную роль играют ИФН γ , ФНО α , ИЛ-1, которые секретируются соответственно Тх1 и макрофагами. ИФН γ активирует макрофаги, стимулируя усиление ими экспрессии молекул ГКГС II класса, продукции цитокинов, в частности ФНО α и ИЛ-1, и бактерицидной активности. ИЛ-1 в свою очередь усиливает активность Тх1, стимулируя секрецию ими ИФН γ , а ИФН γ и ФНО α индуцируют чрезвычайно высокое образование молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и др.), способствующих накоплению большого количества клеток в очаге. При этом активированные макрофаги вызывают многочисленные повреждения близлежащих тканей.

Повышенные концентрации в крови ФНО α , ИФН γ и ИЛ-10 являются диагностическим отражением хронического воспалительного процесса.

Морфологическими критериями хронизации воспаления являются:

- длительное течение лейкоцитарной и, особенно, макрофагической фаз воспаления;

- наложение фаз процесса друг на друга;
- снижение фагоцитарных функций клеток;
- медленное фиброзирование очага воспаления;
- образование «неполноценной» соединительной ткани — недостаток коллагена, низкая плотность фибробластов, присутствие макрофагов.

Хроническое гранулематозное воспаление. Гранулематозный процесс лежит в основе огромного числа хронических воспалительных заболеваний и направлен на секвестрацию и последующую деградацию персистирующего чужеродного материала, не способного подвергаться быстрой элиминации из организма. Основным клеточным субстратом гранулем являются моноклеарные фагоциты. Фиброзирующие гранулемы содержат также заметное количество фибробластов, а гранулемы, индуцированные иммуногенным материалом, в дополнение к моноклеарам, — Т-, В-лимфоциты, дендритные и другие клетки. Неэффективное развитие гранулематозного ответа при внутриклеточной инфекции приводит к нарушению дифференцировки и активации моноцитов/макрофагов в очаге инфильтрации и к диссеминации инфекционного агента. При этом выраженность гранулематозной инфильтрации определяется рядом факторов:

- активностью продукции хемоаттрактантов, КСФ и других медиаторов и цитокинов в очаге повреждения;

- уровнем миелопоэза, генерирующего предшественники моноцитов/макрофагов;

- эффективностью эмиграции предшественников моноцитов/макрофагов из органов миелопоэза в кровотоки;

- скоростью экстравазации моноцитов/макрофагов в зоне воспаления;
- хемотаксиса моноцитов/макрофагов;
- пролиферации клеток инфильтрата *in situ*.

Важную роль в гранулемогенезе играют провоспалительные цитокины и медиаторы, формирующие хемокин-цитокиновую сеть. В частности, недостаточность ФНО α и ИЛ-1 приводит к подавлению продукции МСР-1 и к нарушению гранулемообразования.

Понятие об аутовоспалительных заболеваниях

Аутовоспалительные заболевания относятся к группе редких, генетически детерминированных наследственных синдромов, основными представителями которых являются периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли, гипериммуноглобулинемия-D-ассоциированный периодический синдром, семейная холодовая крапивница, мультисистемное воспалительное заболевание новорожденных. Однако список аутовоспалительных заболеваний постепенно увеличивается, и современная классификация аутовоспалительных синдромов включает также подагру, болезнь Гоше, врожденный ангионевротический отек, семейный хондрокальциноз, идиопатический легочный фиброз и ряд других.

Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и J. O'Shea в конце 20 века. Аутовоспалительные синдромы характеризуются рядом общих патогенетических и клинических признаков, для них не характерно образование высоких титров специфических аутоантител или больших популяций антиген-распознающих Т-лимфоцитов. Несмотря на генотипические отличия аутовоспалительных заболеваний, все они характеризуются наличием периодической лихорадки, воспаления серозных оболочек, боли, артритов и развитием такого осложнения, как амилоидоз. Почти во всех случаях воспалительные приступы сопровождаются острофазовым ответом, нейтрофилией, массивной миграцией эффекторных клеток в очаг воспаления и изменением интерстициального статуса.

Синдром системной воспалительной реакции

В 1992 г. под эгидой Общества реаниматологов США состоялась согласительная конференция по сепсису, на которой были подтверждены критерии его диагностики и был предложен новый синдром, названный синдромом системной воспалительной реакции (ССВР).

Системное воспаление (СВ) – типовой мультисиндромный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной активацией эндотелия, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах.

В основе системного воспаления лежат патогенетические феномены: первичной и вторичной системной альтерации, системной воспалительной реакции (СВР), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), стресс/дистресс-реакции нейроэндокринной системы, органной дисфункции. Реализация этих феноменов и их соотношение зависят от исходного состояния организма, сопутствующих средовых и генетических факторов риска развития СВ, эффективности проводимой терапии при его развитии.

В таблице 3 отражена характеристика местного и системного уровня развития воспалительной реакции.

Таблица 3

Характеристика уровней развития воспалительного процесса

Уровни воспалительного процесса	Основные патогенетические механизмы уровней воспалительного процесса	Проявления уровней воспалительного процесса
Базисные механизмы местного уровня	В очаге воспаления – микротромбозы посткапиллярных венул, активация тучных клеток,	Гиперемия, отек, боль, местное повышение температуры,

очага воспаления	систем комплемента, кининов и гемостаза, экссудация, миграция и активация лейкоцитов, формирование пула «воспалительных» макрофагов, респираторный и протеиназный «взрыв», вторичная воспалительная альтерация, на заключительном этапе – регенерация или склерозирование поврежденной ткани.	изменение функции поврежденной ткани
Системные механизмы программы воспаления	Стресс-реакция нейроэндокринной системы: мобилизация из депо в кровотока энергетических метаболитов (глюкозы, жирных кислот, аминокислот и др.) и нейтрофилов, увеличение объема циркулирующей крови, повышение основного обмена, активация свертывающей системы крови. Специфика процесса – острофазовый ответ, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, централизация кровообращения, мышечные боли и слабость, психастения, лихорадка.	Признаки ДВС, в конкретных случаях – ПОН, шок, микроциркуляторные расстройства, критические уровни цитокинемии, гистамина и других медиаторов, развитие дистресс-синдрома нейроэндокринной системы

Ведущим патогенетическим фактором, запускающим каскад реакций системного воспаления, является липополисахарид (ЛПС), или эндотоксин–компонент наружной мембраны грам-отрицательных бактерий. Через

специализированные рецепторы на клетках иммунной системы и эндотелия сосудов эндотоксин инициирует продукцию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, которые, наряду с защитным противомикробным действием, оказывают на организм и повреждающее действие, приводящее к системному нарушению гемодинамики и жизнедеятельности клеток и тканей.

В последние годы, по мнению ряда ученых (Гусев Е. Ю. и др.), СВР включает две составляющие: *острое системное воспаление (ОСВ)* и *хроническое системное воспаление (ХСВ)*. Первый вариант развития характерен для острых критических состояний (политравма, сепсис и др.), второй – для ряда хронических деструктивных заболеваний и развивается в течение длительного времени. В основе как острого, так и хронического СВ лежит единый патогенетический механизм – системная альтерация, провоцирующая генерализацию базовых механизмов программы воспалительного процесса, предназначенных для реализации внутри очага воспаления, но не за его пределами (табл.3). Хронические факторы системной альтерации, как правило, действуют кооперативно. В некоторых случаях можно выделить ключевые триггеры ХСВ, такие как иммунокомплексная патология, в других – изменяются многие параметры гомеостаза без признаков доминирующего звена хронической системной альтерации.

К развитию *острой системной воспалительной реакции* и вовлечению в процесс отдаленных органов приводит гиперпродукция цитокинов. Классические провоспалительные цитокины: ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 в избыточных концентрациях за счет системных эффектов участвуют в формировании полиорганной недостаточности, продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности. Высокий уровень секреции этих цитокинов служит непосредственной причиной развития септического шока. Бактериемия приводит к избыточной стимуляции моноцитов/макрофагов и гиперпродукции ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, вызывающих запредельную активацию нейроэндокринной системы, избыточное образование метаболитов цикла арахидоновой кислоты и

оксида азота, внутрисосудистое свертывание крови, нарушение терморегуляции. Клинически это проявляется в характерных симптомах септического шока, нарушении микроциркуляции и снижении артериального давления. Патогенетическим ядром ОСВ является формирование в различных органах «воспалительной» микроциркуляции с такими ее типичными проявлениями, как гипоксия и ацидоз, гиповолемия, сосудистый шок, аутоинтоксикация, формирующие прямую дорогу к полиорганной недостаточности (ПОН) и образованию устойчивого порочного круга «системная альтерация – СВ – ПОН – системная альтерация» (рис. 30).

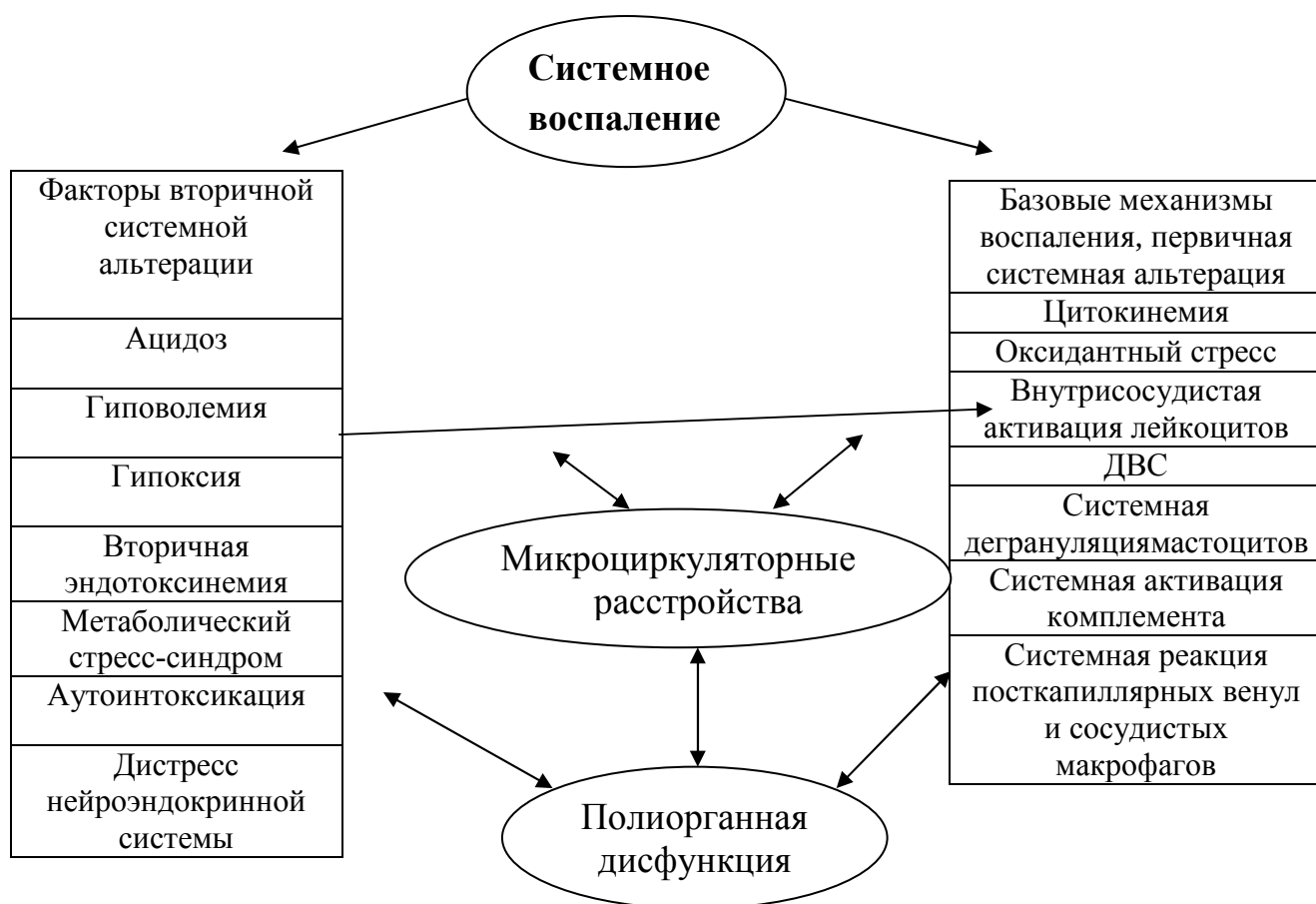


Рис. 30. Формирование порочного круга в патогенезе острого системного воспаления.

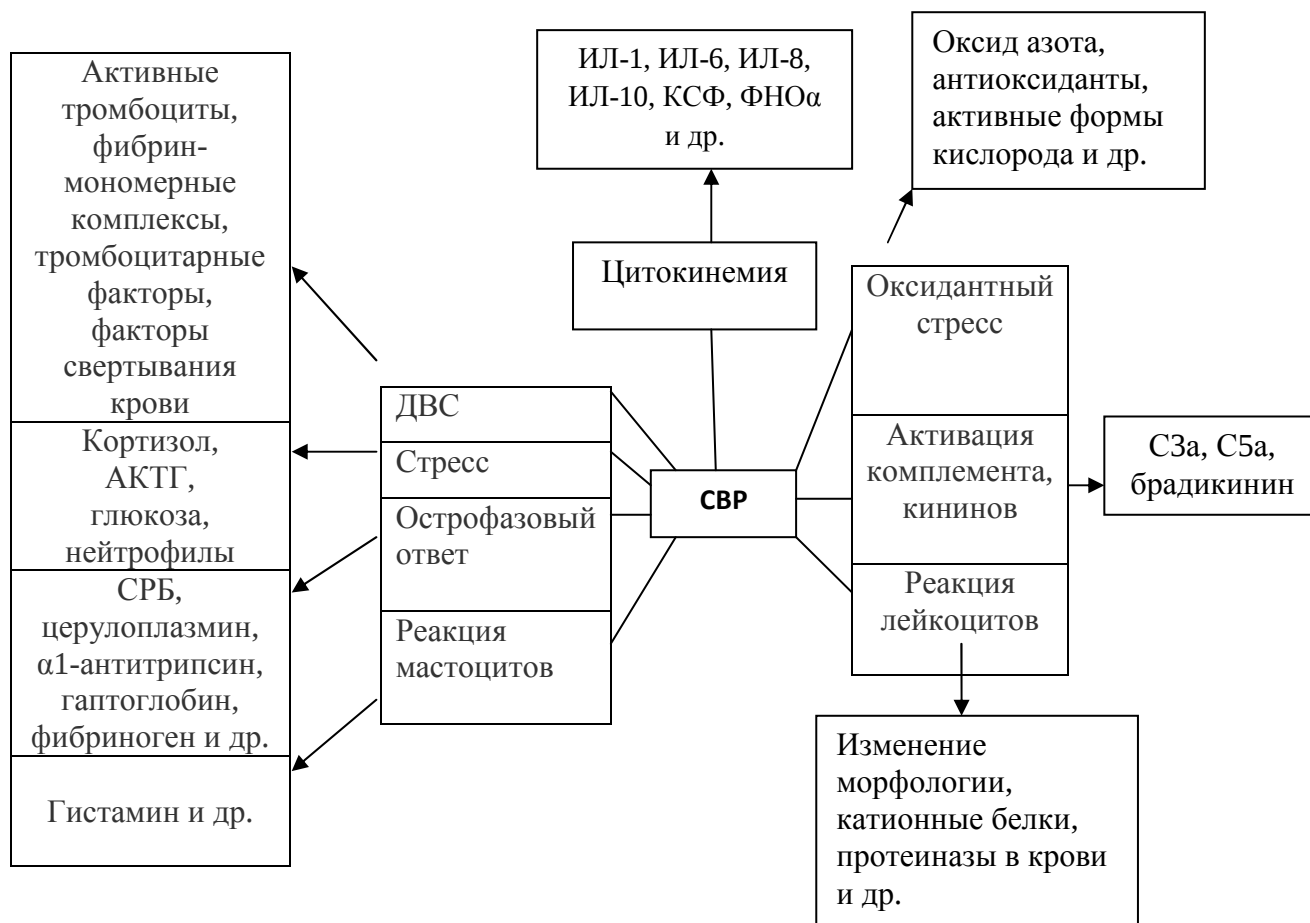


Рис.31. Параметры крови, отражающие различные патогенетические составляющие острой системной воспалительной реакции.

К клинико-лабораторным признакам ОСВ относятся (рис. 31):

- высокие (критические – в 5–10 и более раз выше нормы) уровни цитокинов в крови вследствие тотальной активации эндотелиоцитов и сосудистых макрофагов;
- высокие концентрации в крови кининов, катионных белков, гистамина и других медиаторов вследствие системной активации тучных клеток и лейкоцитов;
- острофазовый ответ – выявление СРБ, липополисахаридсвязывающего белка, церулоплазмينا, α1-антитрипсина, гаптоглобина, фибриногена и др.;
- маркеры ДВС – определение активных тромбоцитов, фибрин-мономерных комплексов, тромбоцитарных факторов и факторов свертывания крови;

- высокие сывороточные значения стрессовых факторов – АКТГ, кортизола, глюкозы и др.;
- выраженный лейкоцитоз вследствие гиперактивации лейкоцитопоеза.

ХСВ характеризуется формированием относительного компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и СВР, с одной стороны, и противовоспалительными системами, – с другой. Система факторов противовоспалительной защиты противостоит развитию ХСВ, во-первых, препятствуя развитию СВР, во-вторых, при наличии СВР тормозя развитие вторичного повреждения и, особенно, микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах и тканях. Эти процессы реализуются как на уровне организма, так и отдельных клеток – адаптация клеточного стресса к факторам микроповреждения. Органная дисфункция при ХСВ носит латентный характер и проявляется в постепенном уменьшении функциональных резервов жизненно важных органов.

В таблице 4 представлены отличительные признаки ОСВ и ХСВ.

Таблица 4

Сравнительная характеристика острого и хронического системного воспаления

Признаки	Острое СВ	Хроническое СВ
Тяжесть течения процесса	Субкомпенсированное или декомпенсированное, вплоть до развития ПОН и шока	Длительная компенсация, постепенное снижение функциональных резервов многих систем
Уровень ИЛ-10	Высокий и критически высокий	Нормальный, иногда умеренно повышенный
Параметры системного повреждения (см. рис. 31)	Характерны	Не характерны

Коагулопатия	Компенсированный или декомпенсированный острый ДВС-синдром	Наличие хронического ДВС-синдрома, или другие проявления гиперкоагуляции
Дистресс-реакция	Увеличение уровня кортизола и АКТГ в 2 и более раза, по сравнению с нормой	Незначительное повышение кортизола, редко – АКТГ
Системные микроциркуляторные расстройства	Характерны для декомпенсированной фазы, вплоть до развития тяжелого шока	Протекают латентно, проявляются в прогрессировании апоптоза, атрофии и склероза
Органная дисфункция	Острые расстройства, вплоть до развития тяжелого шока	Постепенное уменьшение функциональных резервов, вплоть до органной недостаточности
Основные причины, исходные заболевания	Шокогенные процессы: инфекция, травмы, отравления, интоксикации и др.	Системные аутоиммунные, хронические инфекционные, тяжелые соматические и опухолевые заболевания
Характер течения	Острое развитие с разрешением процесса в течение 1–2 недель, высокая вероятность	Длительное рецидивирующее течение, формирование порочного

	летального исхода	патогенетического круга с другими хроническими деструктивными процессами, сопутствующими системному воспалению
--	-------------------	---

Диагностическая значимость определения цитокинов

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным обсуждать диагностическую ценность определения цитокинового статуса для верификации диагноза заболевания. Определение цитокинового статуса имеет важное прогностическое значение, поскольку уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражают интенсивность альтеративно-деструктивных и регенераторно-восстановительных процессов, динамику и прогрессирование заболевания.

Имеются данные о неблагоприятном прогностическом значении низкого сывороточного уровня ИЛ-1 у больных сепсисом или тяжелыми инфекциями. Чем тяжелее клиническое состояние этих больных, тем ниже у них уровень ИЛ-1 в сыворотке крови. Обнаруживаемый повышенный уровень ИЛ-1 в крови может быть проявлением вялотекущего скрытого воспалительного процесса.

В настоящее время широко разрабатываются методы антицитокиновой терапии, направленной на лечение заболеваний, патогенетическим фактором которых является усиление выработки тех или иных цитокинов или их дисбаланс.

Заключение

Врач любой специальности неизбежно сталкивается с проявлениями воспаления. В общебиологическом отношении воспаление является важной защитно-приспособительной реакцией, сформировавшейся в процессе эволюции как способ сохранения целого организма ценой повреждения его

части. Это способ аварийной защиты организма, применяемый в том случае, когда организм не смог справиться с вредным агентом путем его физиологической элиминации и возникло повреждение.

Вместе с тем целесообразность воспаления как защитно-приспособительной реакции является безусловной лишь в эволюционно-биологическом отношении. У отдельного индивидуума при определенной локализации и распространенности воспаление может сопровождаться общими патологическими проявлениями (интоксикация, изменение реактивности, др.) и даже при обычном течении может приобретать вредное значение для организма. Кроме того, в связи с измененной реактивностью на практике часто встречаются необычные по течению формы и осложнения процесса воспаления.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Цитокины	Клетки-продуценты	Клетки-мишени	Механизм действия
ИЛ-1	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты, фибробласты, др. клетки	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты, фибробласты, тучные клетки, гепатоциты, клетки костного мозга, остеокласты, гладкие миоциты, Т- и В-лимфоциты	Активирует Т-хелперы 1 с последующей выработкой ими ИЛ-2, гепатоциты→синтез белков острой фазы воспаления и ↓ синтез альбумина; в клетках костного мозга угнетает эритропоэз и активирует гранулоцитопоэз. Синергист ИЛ-6 и ФНОα. Активирует эндотелиоциты → синтез молекул межклеточной адгезии и прокоагулянтов. Костная ткань→резорбция фосфатов, остеомалация. На нейтрофилы → респираторный взрыв; тучные клетки →выбросбиогенных аминов. В крови ингибирует липопротеинлипазу→гиперлипидемия. Активирует синтез ПГЕ ₂ →пирогенный эффект. Вызывает пролиферацию фибробластов. Запускает пролиферацию В-лимфоцитов, рост гладких миоцитов.
ИЛ-2	Т-хелперы1	Активированные Т- и В-лимфоциты, НК-клетки.	Рост, пролиферация, активация Т-, В-лимфоцитов, НК-клеток.
ИЛ-3	Т-лимфоциты, эпителиальные клетки тимуса, кератиноциты, нейроны, тучные клетки	Клетки костномозгового кроветворения	Действует как гемопоэтический фактор роста и контролирует созревание и дифференцировку костномозговых предшественников во всех ростках и на всех этапах.
ИЛ-5	Т-хелперы2, тучные клетки	Эозинофилы, В-клетки	Стимулирует рост и дифференцировку эозинофилов, активирует их функции, эозинофильный хемоаттрактант, вызывает эозинофилию. Стимулирует дифференцировку В-клеток, продукцию IgA и M.
ИЛ-7	Костномозговые, стромальные клетки, гепатоциты эмбриона	Стволовые клетки	Дифференцировка в клетки-предшественники В- и Т-лимфоцитов.
ИЛ-8	Моноциты, Т-клетки, фибробласты, эндотелиоциты	Нейтрофилы, базофилы, Т-клетки	Хемотаксис нейтрофилов, базофилов, Т-клеток. Активирует зрелые нейтрофилы, способствует их выходу из костного мозга в кровь. Повышает экспрессию адгезивных

	ты, кератиноциты, гепатоциты, хондроциты, нейтрофилы, эпителиоциты		молекул на нейтрофилах, усиливает дегрануляцию нейтрофилов.
ИЛ-9	Активированные Т-клетки	Т-клетки, тучные клетки	Поддерживает ИЛ-2 и ИЛ-4-независимый рост Т-хелперов. Стимулирует рост некоторых видов Т-клеточных лимф. Способствует образованию тучных клеток и активирует зрелые тучные клетки. Стимулирует эритропоэз
ИЛ-12	В-клетки, макрофаги	НК-клетки, активированные Т-киллеры	Фактор роста Т-хелперов 1 и НК-клеток; улучшает литическую активность НК и киллерных клеток, стимулирует продукцию ИФН γ , подавляет продукцию Ig E.
ИЛ-14	Т-клетки	В-клетки	Пролиферация и дифференцировка активированных В-клеток. Подавляет продукцию антител плазматическими.
ИЛ-15	Эпителий почек, Т-клетки, НК-клетки	Т-клетки	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, тучных клеток. Оказывает действие, подобное ИЛ-2, но не связывается с его рецепторами.
ИЛ-16	Т-киллеры, эозинофилы, макрофаги, тучные клетки, фибробласты	Т-клетки	Хемоаттрактант для Т-хелперов, Т-клеточный ростовой фактор. Модулятор Т-клеточной активации.
ИЛ-17	Т-клетки памяти, Т-хелперы	Фибробласты, эндотелиоциты, эпителиоциты	Усиливает экспрессию межклеточных адгезионных молекул в фибробластах. Стимулирует эпителиальные, эндотелиальные, фибробластические клетки $\rightarrow$ индукция секреции ИЛ-6, 8, Г-КСФ, ПГЕ $_2$, усиливает созревание нейтрофилов.
ИЛ-20	Кератиноциты		Играет патофизиологическую роль при псориазе. Активатор гиперпролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Модулирует воспаление в коже.
ИФН α	Т-клетки, В-клетки, моноциты, макрофаги, фибробласты	Моноциты, макрофаги, эозинофилы, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки	Противовирусная активность. Стимулятор Т-хелперов 1 и синтеза ими цитокинов. Антипролиферативное действие. Фактор активации, образования НК-клеток. Активирует моноциты, макрофаги. Иммуномодулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет.
ИФН β	Т-клетки, В-клетки,	Моноциты, макрофаги,	Противоопухолевая активность, ограничивает ГЗТ.

	моноциты, макрофаги, фибробласты	Т-клетки, В-клетки, НК-клетки	+эффекты ИФНа
ИФН γ	Т-клетки, НК-клетки	Моноциты, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки	Ингибирует моноциты, макрофаги. Противовирусная, противоопухолевая активности. Иммуномодулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет.
ФНО α	Нейтрофилы, лимфоциты, НК-клетки, астроциты, эндотелиоциты, гладкие миоциты, моноциты, макрофаги, тучные клетки	Макрофаги, опухолевые клетки, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, эндотелиоциты	Активирует апоптоз, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, стимулирует пролиферацию фибробластов и эндотелиоцитов (митогенный фактор). Усиливает продукцию цитокинов. Усиление катаболизма→кахексия. Пирогенное действие, вызывает резорбцию костной и хрящевой ткани.
ФНО β	Лимфоциты, Т-киллеры	Опухолевые клетки	Лимфотоксин. + эффекты ФНО α
ГМ-КСФ	Макрофаги, Т-клетки, эндотелиоциты, тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты	Клетки костномозгового гемопоэза	Стимулирует продукцию гранулоцитов, макрофагов, тучных клеток, клеток эритроидного ряда, эозинофилов, мегакариоцитов. Способствует росту и дифференцировке мультипотентных клеток-предшественников.
Г-КСФ	Т-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты, фибробласты	Нейтрофилы, эозинофилы, гемопоэтические клетки	Усиливает продукцию, дифференцировку и активацию нейтрофилов.
М-КСФ	Т-клетки, нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты	Моноциты, макрофаги, эозинофилы, гемопоэтические клетки	Стимулятор различных функций моноцитов, макрофагов. Способствует росту и развитию макрофагальных колоний в костном мозге.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Цитокины	Клетки-продуценты	Клетки-мишени	Механизм действия
РАИЛ (антагонист)	Макрофаги, эндотелиоциты	Нейтрофилы, базофилы,	Ингибирует активности ИЛ-1, конкурируя за связывание с рецептором.

ИЛ-1)	ты, фибробласты, нейроны, глияльные клетки, кераноциты, эпителиоциты	тучные клетки, эндотелиоци- ты, гепатоциты, фибробласты, клетки костного мозга, остеокласты, гладкие миоциты, Т- и В- лимфоциты	
ИЛ-4	Т-хелперы2, тучные клетки, базофилы, макрофаги, В-клетки, костномозго- выестромальн ые клетки	Активирован- ные В- лимфоциты, макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелиоци- ты, фибробласты	Участвует в активации В-клеток. Усиливает секрецию IgE и IgG ₁ . Супрессия Т-хелперов 1 путем снижения продукции макрофагами ИЛ-12; подавление дифференцировки Т-хелперов 1. Блокирует продукцию ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1. Подавляет цитотоксичность макрофагов.
ИЛ-6	Т-хелперы2, макрофаги, фибробласты, гепатоциты, эндотелиоци- ты, нейроны	Активирован- ные В-клетки, плазматцы, стволовые клетки	Играет ведущую роль в конечной дифференцировке В-клеток, способных к секреции антител, индуцирует созревание мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов. Активирует гемопоэтические стволовые клетки. Индуктор роста Т- и В-клеток, гепатоцитов, кератиноцитов, нейронов. Снижает синтез ИЛ-1, ФНО α , ГМ-КСФ, ИФН γ . Индуцирует синтез ГКС, РАИЛ, белков острой фазы, стимулирует ангиогенез.
ИЛ-10	Т-хелперы2, В-клетки, кератиноци- ты, макрофаги	Макрофаги, В-лимфоциты, активирован- ные Т-киллеры	Ингибирует синтез Т-хелперами1 ИЛ-2, ИФН γ . Ингибирует синтез макрофагами ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, Г-КСФ. Усиливает В-клеточную пролиферацию и Ig-секрецию. Хемоаттрактант.
ИЛ-11	Фибробласты, трофобласты	Мегакариоци- ты, В-клетки, гепатоциты	Стимулирует развитие В-клеток. Стимулирует мегакариоциты, синтез белков острой фазы в печени. Снижает синтез ИЛ-1, ФНО макрофагами; ИФН γ и ИЛ-2. Ингибирует Т-хелперы1.
ИЛ-13	Т-клетки	Моноциты, макрофаги, В-лимфоциты	Противовоспалительное действие. Фактор активации Т-хелперов 2. Ингибирует продукцию цитокинов. Индуктор В-клеточного роста и дифференцировки. Индуцирует синтез IgG ₄ и IgE.
ТФР β	Моноциты, тромбоциты, Т-клетки, хондроциты, остеобласты, остеокласты,	Моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, НК-клетки, остеобласты	Подавляет активность НК-клеток, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, активирует остеобласты, стимулирует продукцию IgA. Хемоаттрактант для моноцитов, макрофагов. ТФР β снижает продукцию ИЛ-2, ИФН γ , ФНО α .

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.
2. Рубцовенко, А. В. Патологическая физиология / А. В. Рубцовенко. – М. :МЕДпресс-информ, 2006. – 608 с.

Дополнительная:

1. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии : учебное пособие / В. А. Войнов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М : МИА, 2007. – 256 с.
2. Патофизиология : учебник / ред. : В. В. Новицкий. – 3-е изд. стереотип. – Томск : Издательство Томского университета, 2006. – 716 с.
3. Патофизиология и физиология в вопросах и ответах : учебное пособие / Л. З. Тель, С. П. Ласенков, Н. Г. Шарипова, С. А. Шастун. – М : МИА Т. 1. – 2007. – 512 с.
4. Патофизиология и физиология в вопросах и ответах : учебное пособие / Л. З. Тель, С. П. Ласенков, Н. Г. Шарипова, С. А. Шастун. - М : МИА. – 2007 Т. 2. – 2007. – 512 с.
5. Учебное пособие по общей патологии (иммунный ответ, воспаление) / А. А. Майборода, Е. Г. Кирдей, И. Ж. Семинский [и др.] – Иркутск, 2004. – 82 с.