

Основи патології за Роббінсом і Кумаром: 11-е видання

«Основи патології за Роббінсом і Кумаром» — зручне, стисле і гарно ілюстроване видання, у якому сучасним студентам пропонується усебічний виклад базового курсу патології від найавторитетніших фахівців у цій галузі. Оновлене 11-е видання ґрунтовно висвітлює ключові патологічні процеси й перевірені часом інструменти макро- та мікроскопічного аналізу. Водночас велику увагу приділено клініко-патологічним кореляціям і впливу молекулярної патології на медичну практику. Наймовірні ілюстрації та схеми полегшують засвоєння й запам'ятовування складних понять.

- Повністю оновлено клінічні теми.
- Наведено високоякісні мікро- і макрофотографії та рентгенологічні знімки, а також нові ілюстрації й понад 150 нових схем, які допомагають узагальнити інформацію про ключові або складні механізми захворювань.
- До кожного розділу додано новий підрозділ «Резюме» з ключовими висновками у вигляді маркованих списків, що допоможуть зосередитися на фундаментальних принципах.
- Уміщено таблиці відповідних лабораторних досліджень для кожного розділу, які чітко пов'язують патофізіологію хвороби й діагностичні тести.
- У кожному розділі висвітлено патогенез, морфологію та патофізіологічні аспекти.
- Ширше охоплено різні групи населення, зокрема додано клінічні фотографії уражень шкіри різних типів і новий розділ, присвячений взаємозв'язку соціально визначеної раси та стану здоров'я пацієнтів.

Книга призначена для студентів медичних закладів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-практиків.

ROBBINS & KUMAR
BASIC PATHOLOGY

ОСНОВИ ПАТОЛОГІЇ
за РОББІНСОМ і КУМАРОМ

ELEVENTH EDITION

ROBBINS & KUMAR

BASIC PATHOLOGY

VINAY KUMAR, MBBS, MD, FRCPath

Lowell T. Coggeshall Distinguished Service
Professor of Pathology
Biological Sciences Division and The Pritzker
Medical School
University of Chicago
Chicago, Illinois

ABUL K. ABBAS, MBBS

Emeritus Professor
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

JON C. ASTER, MD, PhD

Ramzi S. Cotran Professor of Pathology
Brigham and Women's Hospital and Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

ANDREA T. DEYRUP, MD, PhD

Professor of Pathology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

ABHIJIT DAS, MD

Associate Professor of Pathology
Janakpuri Super Speciality Hospital
New Delhi, India



ПЕРЕКЛАД ОДИНАДЦЯТОГО ВИДАННЯ

ОСНОВИ ПАТОЛОГІЇ

за **РОББІНСОМ і КУМАРОМ**

**Віней Кумар, бакалавр медицини і бакалавр хірургії,
доктор медицини, член Королівської колегії патологів**

Почесний професор патології ім. Ловелла Т. Коггешелла
Відділення біологічних наук і Медична школа ім. Пріцкера
Чиказький університет
Чикаго, Іллінойс

Абул К. Аббас, бакалавр медицини і бакалавр хірургії

Почесний професор
Факультет патології
Каліфорнійський університет у Сан-Франциско
Сан-Франциско, Каліфорнія

Джон К. Астер, доктор медицини, доктор філософії

Професор патології ім. Рамзі С. Котрана
Бригамська жіноча лікарня і Гарвардська медична школа
Бостон, Массачусетс

Андреа Т. Дейруп, доктор медицини, доктор філософії

Професор патології
Медична школа Дюкського університету
Дарем, Північна Кароліна

Абгіджит Дас, доктор медицини

Ад'юнкт-професор патології
Джанакпурська багатопрофільна лікарня
Нью-Делі, Індія

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ ПЕРЕКЛАДУ:

Ірина Сорокіна
Доктор медичних наук, професор,
дійсний член Міжнародної академії
патології

Сергій Гичка
Доктор медичних наук, професор,
дійсний член Міжнародної академії
патології, заслужений діяч науки
і техніки України

Ігор Давиденко
Доктор медичних наук, професор,
дійсний член Міжнародної академії
патології

РЕКОМЕНДОВАНО
Асоціацією патологоанатомів України
для лікарів-практиків, науковців, а також
студентів і лікарів-інтернів з метою
поглибленого вивчення патоморфології

Київ
ВСВ «Медицина»
2024

УДК [616-091+616-092.18](075.8)
ББК 52.5я73
О-72

Copyright © 2023 by Elsevier Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2018, 2013, 2007, 2003, 1997, 1992, 1987, 1981, 1976, and 1971.

Усі права захищені. Жодна частина цього видання не може відтворюватися чи передаватися у будь-якій формі або будь-якими засобами, електронними чи механічними, включно з фотокопіюванням, записуванням, або будь-якою іншою системою зберігання та відтворення інформації без письмового дозволу правовласника.

Ця книга та окремі напрацювання, що містяться в ній, захищені авторським правом.

This edition of *Robbins & Kumar Basic Pathology, eleventh edition (9780323790185)* by Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster, Andrea T. Deyrup & Abhijit Das is published by arrangement with Elsevier Inc.

Це видання книги *Robbins & Kumar Basic Pathology, eleventh edition (9780323790185)* by Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster, Andrea T. Deyrup & Abhijit Das опубліковано за угодою з компанією Elsevier Inc.

Переклад здійснено ТОВ «Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина».

За здійснений переклад відповідає тільки ТОВ «Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина».

Лікарі-практики й дослідники повинні завжди спиратися на власний досвід і знання під час оцінювання та використання будь-якої інформації, методів, лікарських засобів або експериментів, описаних у цьому виданні. Зокрема, з огляду на швидкий розвиток медичної науки, слід проводити незалежну перевірку діагнозів і дозування лікарських засобів. Згідно із законодавством, Elsevier, автори, співавтори, редактори не відповідають за виконання перекладу або за будь-які тілесні ушкодження та/або шкоду, заподіяну людям чи майну, в межах відповідальності за якість продукції, недбалість тощо або через використання чи застосування будь-яких методів, продукції, інструкцій або ідей, що містяться в цьому виданні.

Над перекладом з англійської працювали: **Ірина Сорокіна**, доктор медичних наук, професор; **Сергій Гичка**, доктор медичних наук, професор; **Ігор Давиденко**, доктор медичних наук, професор.

*Рекомендовано Асоціацією патологоанатомів України для лікарів-практиків, науковців,
а також студентів і лікарів-інтернів з метою поглибленого вивчення патоморфології
(протокол №1 від 28 вересня 2018 року)*

Основи патології за Роббінсом і Кумаром : пер. 11-го вид. / Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер та ін. ;
О-72 наук. ред. пер. : проф. Ірина Сорокіна, Сергій Гичка, Ігор Давиденко. – К. : ВСВ «Медицина», 2024. – VIII, 895 с.
ISBN 978-617-505-939-5 (укр.)
ISBN 978-0-323-79018-5 (англ.)

Зручний, стислий і гарно ілюстрований однотомний посібник «Основи патології за Роббінсом і Кумаром» містить усебічний виклад основних понять патології від найавторитетніших фахівців у цій галузі. Вдруге українською мовою здійснено переклад з оновленого англійського 11-го видання, в якому ґрунтовно висвітлено ключові патологічні процеси й перевірені часом інструменти макро- та мікроскопічного аналізу. Водночас велику увагу приділено клініко-патологічним кореляціям і впливу молекулярної патології на медичну практику. Наймовірні ілюстрації та схеми полегшують засвоєння й запам'ятовування складних понять.

Для студентів медичних закладів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-практиків.

УДК [616-091+616-092.18](075.8)
ББК 52.5я73

ISBN 978-617-505-939-5 (укр.)
ISBN 978-0-323-79018-5 (англ.)

© 2023 by Elsevier Inc. All rights reserved
© ВСВ «Медицина», переклад українською, 2024

ПЕРЕДМОВА

Стенлі Роббінс створював «*Основи патології*» як простий, клінічно орієнтований підручник, який був вперше опублікований у 1971 році. Спочатку було два автори – Роббінс та Енджелл. Протягом наступних 50 років, маючи на меті зберегти актуальність матеріалів, до написання більшості розділів долучались інші фахівці. Це мало прогресивний (і неминучий) вплив на створення фундаментального видання.

Після ретельних роздумів ми вирішили, що потрібно знову оновити матеріал.

В 11-му виданні це мало різноплановий характер.

- Усі розділи написано та відредаговано самими редакторами.
- Понад 150 нових схем створено доктором Абгіджитом Дасом (який приєднується до нас як редактор) і наведено для ілюстрування складних механізмів хвороб.
- Щоб «*Основи патології*» були кориснішими для майбутніх лікарів, кожен розділ доповнено таблицями зі списками типових лабораторних тестів, що мають патофізіологічну і клінічну значимість і підготовлені фахівцями на чолі з доктором *Андреєю Дейрун*, яка приєдналася до команди редакторів.
- Як додатковий «інструмент» в кінці кожного розділу вміщено підрозділ «Резюме» для узагальнення матеріалу, що допоможе студентам зосередитися на основних питаннях і полегшить підготовку домашніх завдань.
- Додано багато нових мікрофотографій та рисунків, щоб краще проілюструвати патологічні процеси.
- Ще одне нововведення пов'язане з відмінностями у стані здоров'я пацієнтів та переосмисленням зв'язку цих відмінностей з соціально-економічними факторами і певною соціальною расою. Ми включили розробки доктора Джозефа Л. Грейвса-молодшого

як консультанта, що вивчав роль расової належності в медицині, і доповнили 7-й розділ. По можливості, для відображення діапазону клінічних проявів додано світліни уражень світло- і темнопігментованої шкіри, а зображення людського тіла на ілюстраціях виконано в нейтральному кольорі.

Хоч ми вступили в епоху «omics», перевірені часом інструменти макро- та мікроскопічного аналізу залишаються основними для розуміння захворювання; звернено увагу і на морфологічні зміни. Особливий акцент зроблено на клініко-патологічні взаємозв'язки і, звичайно, на вплив молекулярної патології у практичній медицині.

Ми задоволені, що все це дало змогу викласти матеріал на 10 % стисліше.

Продовжуємо твердо вірити, що доступний виклад і правильність перекладу матеріалу покращать розуміння та засвоєння. Ті, хто знайомий з попередніми виданнями, помітять значну реорганізацію тексту в багатьох розділах: це зроблено, щоб полегшити вивчення великого обсягу інформації та зробити його логічнішим. Ми живемо в часи цифрових технологій, тому книга зі 100 клінічними випадками з інтерактивними функціями доступна в інтернеті, що полегшить навчання і самопідготовку.*

Для нас за честь редагувати цю книгу, ми усвідомлюємо значну довіру з боку студентів та викладачів патолого-анатомічних факультетів, а також чітко розуміємо свою відповідальність і сподіваємося, що це видання буде гідним продовженням традицій наших попередників.

В.К.
А.К.А.
Дж.К.А.
А.Т.Д.
А.Д.

* Усі згадки про можливість використання електронних ресурсів зазвичай стосуються англійського оригіналу. (Прим. ред.)

Будь-які починання у створенні такого видання неможливі без допомоги багатьох консультантів. Передусім дякуємо редакторам різних розділів попередніх видань. Хоч редактори 11-го видання переглянули всі розділи, основи були закладені попередниками, що зазначено окремо у відповідних розділах. Ми вітаємо двох нових редакторів – Андреу Дейруп й Абгіджита Даса; вони досвідчені викладачі, котрі допомогли суттєво спростити текст і покращити ілюстрації.

Хотілося б відзначити секцію бакалаврів медичної освіти Асоціації кафедр патології за внесок у створення таблиць для лабораторних досліджень. Крім того, ми б хотіли подякувати Фонду медичної освіти та досліджень Мейо за дозвіл на публікацію еталонних значень для таблиць лабораторних тестів з їхнього вебсайту <https://www.mayocliniclabs.com> (доступ 27.09.2022). Багато колег попрацювали над поліпшенням тексту та уважно переглянули лабораторні тести, щоб описати їх на доступному для студентів-медиків рівні. Особлива подяка колегам за таблиці. Також співавтори поділились з нами унікальними фотографіями з власних колекцій; їм окрема подяка. Чимало нових зображень взято з «Атласу патології Робінса та Котрана» доктора Едварда Клатта та «Гістопатології пухлин» доктора Крістофера Флетчера. Ми вдячні цим авторам за те, що люб'язно дозволили нам використати ці фотографії. Крім того, хочемо подякувати викладачам кафедри патології Мічиганського університету за дозвіл на використання зображень із їхньої віртуальної коробки слайдів (<https://www.pathology.med.umich.edu/slides>). Також висловлюємо подяку доктору Джозефу Грейвсу-молодшому за його рекомендації щодо взаємозв'язку расової належності та походження захворювань. Крім того, ми вдячні рецензентам окремих розділів: доктору Джуліанні Елофсон, Центр Діммока в Роксбері, Массачусетс (адитивна медицина); доктору Сарі Вулф, Дюкський університет (дерматологія); доктору Сьюзен Лестер, Бригамська жіноча лікарня (патологія грудних залоз); доктору Томасу Каммінгсу, Дюкський університет (патологія очей і мозку); доктору Джессіці Зайдельман, Дюкський університет (інфекційні хвороби); Франку Альфіну, Дюкський університет (харчування). Якщо когось випадково пропустили, просимо вибачити.

Багато хто зі співробітників «Elsevier» заслуговує на визнання своєї ролі у створенні цієї книги. Цьому тексту «пощастило» побувати у руках Ребекки Грюліов (директора з розробки змісту) – нашого партнера у кількох виданнях. Інші, хто заслуговує на нашу вдячність, – це Джим Мерріт (виконавчий контент-стратег) і Джеремі Боуз (видавець). Ми особливо вдячні всій постановочній групі, зокрема Дену Фіцджеральду, старшому менеджеру проекту, за толерантне ставлення до наших (іноді майже «неможливих») вимог і за розуміння наших ідіосинкразій в періоди крайнього виснаження, на які страждають усі автори, які виконують те, що здається нескінченим завданням. Ми дякуємо всій команді «Elsevier» за те, що розділили нашу пристрасть до досконалості, а саме: Браяну Солсбері (старшому книжковому дизайнеру), Мутху Тхангараджу (старшому художнику-графіку), Ніджанту Пріядхаршні (координатору графіки), Нараянану Рамакрішнан (координатору графіки) і Сантошкумару Яраджу (старшому продюсеру, цифрові медіа). Дякуємо також багатьом студентам і викладачам з усього світу, які ставили питання про точність змісту й фактично були остаточними «редакторами». Це надало нам упевненості, що вони ретельно прочитали книгу.

Такі проекти – тягар для сімей авторів. Вдячні близьким за розуміння нашої відсутності, як фізичної, так і емоційної. Нас надихали і давали нам сил їхні підтримка, любов і переконання, що докладені зусилля не були марними. Особливо вдячні нашим дружинам Раміндер Кумар, Енн Аббас, Ерін Мелоун, Тоні Вільямсон та Канкані Роя, які продовжують нас підтримувати.

І нарешті, ми, редактори, вітаємо один одного; наше партнерство процвітає завдяки спільному розумінню передового досвіду в навчанні, незважаючи на відмінності в поглядах та індивідуальних стилях.

В.К.
А.К.А.
Дж.К.А.
А.Т.Д.
А.Д.

ЗМІСТ

Розділ 1. Ушкодження клітини, її загибель та адаптація	1	Розділ 12. Нирки	500
Розділ 2. Запалення і репарація	26	Розділ 13. Ротова порожнина та органи травлення	537
Розділ 3. Розлади гемодинаміки, тромбоемболія та шок	61	Розділ 14. Печінка і жовчний міхур	592
Розділ 4. Генетичні захворювання та захворювання дітей різного віку	85	Розділ 15. Підшлункова залоза	635
Розділ 5. Захворювання імунної системи	141	Розділ 16. Чоловіча статева система і нижні сечові шляхи	646
Розділ 6. Пухлини	204	Розділ 17. Жіноча статева система і грудна залоза	669
Розділ 7. Хвороби, пов'язані з впливом довкілля та порушенням харчування	262	Розділ 18. Ендокринна система	707
Розділ 8. Кровоносні судини	306	Розділ 19. Пухлини кісток, суглобів і м'яких тканин	756
Розділ 9. Серце	343	Розділ 20. Периферичні нерви і м'язи	793
Розділ 10. Кровотворна і лімфоїдна системи	385	Розділ 21. Центральна нервова система та око	806
Розділ 11. Легені	446	Розділ 22. Шкіра	861
		Показчик	881

Запалення і репарація

ЗМІСТ РОЗДІЛУ

Загальна характеристика запалення	26
Причини запалення	28
Розпізнавання мікробів та уражених клітин	28
Гостре запалення	28
Судинні реакції при гострому запаленні	28
Мобілізація лейкоцитів у вогнище запалення	29
Фагоцитоз і знешкодження провокувального чинника	32
Фагоцитоз	32
Внутрішньоклітинне руйнування мікробів і продуктів розпаду клітин	33
Ушкодження тканин, опосередковане лейкоцитами	34
Медіатори запалення	35
Вазоактивні аміни: гістамін і серотонін	35
Метаболіти арахідонової кислоти	36
Простагландини	36
Лейкотрієни	36
Інші медіатори, похідні арахідонової кислоти	36
Фармакологічні інгібітори простагландинів і лейкотрієнів	37
Цитокіни та хемокіни	38
Фактор некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкін-1 (IL-1)	38
Хемокіни	39
Інші цитокіни при гострому запаленні	39
Система комплементу	39
Інші медіатори запалення	41
Морфологічна картина гострого запалення	42
Серозне запалення	42
Фібринозне запалення	42
Гнійне запалення, абсцес	42
Виразки	43
Наслідки гострого запалення	43
Хронічне запалення	44
Причини хронічного запалення	44
Морфологічні ознаки	45
Клітини і медіатори хронічного запалення	45
Роль макрофагів	45
Роль лімфоцитів	47
Інші клітини при хронічному запаленні	48
Гранульоматозне запалення	48
Системні ефекти запалення	49
Репарація тканин	50
Регенерація клітин і тканин	50
Регенерація печінки	52
Репарація шляхом рубцювання	52
Етапи формування рубця	52
Ангіогенез	53
Активізація фібробластів та утворення сполучної тканини	53
Перемодельовання сполучної тканини	55
Чинники, які сповільнюють репарацію тканин	56
Клінічні приклади ненормального загоєння ран і рубцювання	56
Ненормальне загоєння: хронічні рани	56
Надмірне рубцювання	57
Фіброз паренхіматозних органів	57

Запалення – це відповідь васкуляризованих тканин на інфекцію чи ураження тканин, завдяки якій клітини і молекули імунного захисту вивільняються із кровотоку, направляючись до тих ділянок, де вони необхідні, щоб знешкодити провокувальні чинники. Хоч із медичного погляду запалення – це шкідливе явище, але фактично воно є захисною реакцією організму, необхідною для виживання. Запалення позбавляє організм як первинної причини ушкодження клітин (наприклад, мікробів, токсинів), так і його наслідків (наприклад, некротичних клітин і тканин), ініціюючи відновлення ушкоджених тканин. До медіаторів захисту належать фагоцитарні лейкоцити, антитіла та білки системи комплементу (рис. 2.1). За нормальних умов більшість із них циркулює з кров'ю у вигляді секвестрів, тому не ушкоджує нормальні тканини. Інфекційні та мертві клітини містяться зазвичай у тканинах і в судини не потрапляють. Процес запалення мобілізує лейкоцити і білки до дії чужорідних факторів

(зокрема мікробів) й уражених або некротичних тканин, а також активує мобілізовані клітини та молекули, функцією яких є видалення шкідливих речовин. Без запалення інфекції не мали б жодних перешкод, рани ніколи б не загоювалися, а ушкоджені тканини могли б залишатися у вигляді виразок, що постійно гнояться.

Ми починаємо з огляду деяких важливих загальних особливостей запалення, потім розглянемо основні реакції гострого запалення та хімічні речовини, які спричиняють ці реакції. Також обговоримо хронічне запалення і завершимо оглядом процесів відновлення тканин.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАПАЛЕННЯ

Запалення може бути гострим і хронічним (табл. 2.1). Первинну швидку відповідь на інфекцію та ураження тканин називають *гострим запаленням*. Воно зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин і триває

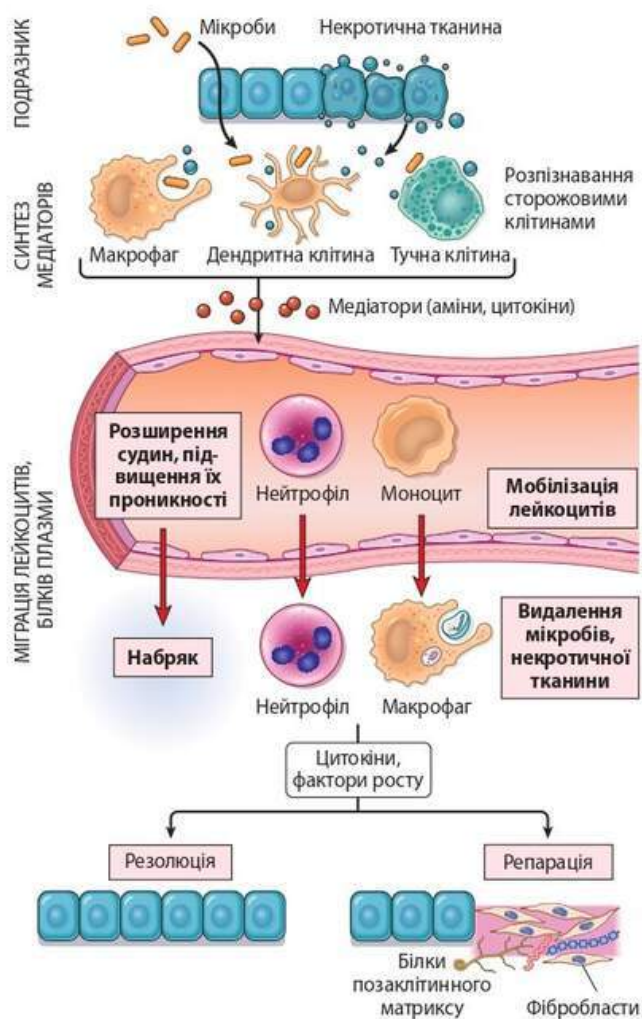


РИС. 2.1 Послідовність етапів запальної реакції. Макрофаги та інші клітини у тканинах розпізнають мікроби й уражені клітини і вивільняють медіатори, які зумовлюють судинні й клітинні запальні реакції. Надходження білків плазми крові (не показано) супроводжується набряком

недовго: від кількох годин до кількох днів. Основними його характеристиками є витік рідини й білків плазми (набряк) та накопичення лейкоцитів, переважно нейтрофілів (які також називають поліморфноядерними лейкоцитами). Коли гостре запалення досягає своєї мети – видалення провокувального чинника, реакція згасає; але якщо не вдалось його позбутися, реакція переходить до затяжного типу, який називають *хронічним запаленням*. Хронічне запалення триваліше, супроводжується більшим руйнуванням тканин і фіброзом (розростанням сполучної тканини).

Зовнішніми проявами запалення, які часто називають основними симптомами, є підвищення температури тіла (лат. *calor*), почервоніння (лат. *rubor*), набряк (лат. *tumor*), біль (лат. *dolor*) і порушена функція (лат. *functio laesa*). Перші чотири понад 2000 років тому описав римський енциклопедист Цельс, автор знаменитого в ті часи твору «*De Medicina*», а п'ятий наприкінці XIX ст. додав Рудольф Вірхов, відомий як «батько сучасної патології». Із подальшого розгляду стане очевидним, що зазначені прояви виникають унаслідок судинних змін і мобілізації та активації лейкоцитів.

Таблиця 2.1. Ознаки гострого й хронічного запалення

Ознака	Гостре запалення	Хронічне запалення
Початок	Швидкий: кілька хвилин або годин	Повільний: кілька днів
Клітинний інфільтрат	Переважно нейтрофіли	Моноцити/макрофаги та лімфоцити
Ушкодження тканин	Зазвичай незначне, локальне	Може охопити обширну ділянку
Фіброз	Відсутній	Може бути тяжким і прогресуючим
Місцеві й системні ознаки	Виражені	Змінні, зазвичай незначні

Таблиця 2.2. Розлади, спричинені запальними реакціями

Захворювання	Клітини й молекули, які залучаються до процесу
Гострий процес	
Гострий респіраторний дистрес-синдром	Нейтрофіли
Гломерулонефрит, васкуліт	Антитіла і система комплементу; нейтрофіли
Септичний шок	Цитокини
Хронічний процес	
Ревматоїдний артрит	Лімфоцити, макрофаги; антитіла?
Астма	Еозинофіли; антитіла IgE
Легеневий фіброз	Макрофаги; фіброblastи

Наведено кілька прикладів хвороб, при яких запальна відповідь відіграє значну роль в ушкодженні тканин. Деякі з них, такі як астма, можуть проявлятися хронічною хворобою з неодноразовими гострими нападами. Ці хвороби та їх патогенез обговорюються у відповідних розділах.

Запальні реакції розвиваються в декілька етапів: (1) *розпізнавання* збудника; (2) *залучення* клітин крові та білків до ураженої ділянки тканини; (3) *видалення* шкідливого чинника; (4) *регуляція* реакції; (5) *репарація* (відновлення) ушкодженої тканини. Кожен із цих етапів детально описано в цьому розділі.

Хоч зазвичай запальна реакція захисна, у деяких випадках вона стає причиною захворювання, домінуючою ознакою якого виступає зумовлене нею ураження. Так, запальні реакції на вплив інфекційного збудника часто супроводжуються місцевим ураженням тканин і болем. Однак, як правило, ці шкідливі наслідки повністю зникають після усунення запальної реакції або залишаються незначні ушкодження. Водночас, є чимало хвороб, за яких запальна реакція розвивається в неправильному напрямку (наприклад, вражає свої власні тканини, як при аутоімунних хворобах), виникає проти зазвичай нешкідливих чинників довкілля, які зумовлюють імунну відповідь (наприклад, алергії), або триває надміру довго (наприклад, при інфекціях, збудники яких стійкі до знищення, такі як *Mycobacterium tuberculosis*). Ці ж запальні реакції лежать в основі поширених хронічних хвороб, зокрема ревматоїдного артрит, астми і фіброзу легень (табл. 2.2). Запалення може призвести до різноманітних

хвороб, які насамперед вважають метаболічними, дегенеративними або генетичними розладами, таких як цукровий діабет 2-го типу, хвороба Альцгеймера й атеросклероз. Визнаючи широкий діапазон шкідливих наслідків запалення, у неспеціалізованій літературі досить мелодраматично називають його «тихим убивцею».

Причинами прихованого (невираженого) запалення, яке зазвичай проявляється підвищеною чутливістю до інфекцій, можуть бути: зменшення кількості лейкоцитів у результаті заміщення кісткового мозку пухлинними клітинами (як при лейкоміях); імунодепресанти, які застосовують, щоб запобігти відторгненню трансплантатів; лікарські засоби, що застосовують при лікуванні аутоімунних розладів; багато інших станів (наприклад недоїдання). Спадкові генетичні порушення функції лейкоцитів трапляються рідко, але вони дають цінну інформацію щодо механізмів лейкоцитарної відповіді. Ці стани описано в розд. 5.

Як тільки запалення знищить збудник, воно згасає і запускає процес відновлення тканин. У цьому процесі ушкоджена тканина заміщується шляхом регенерації клітин, що вижили, а залишкові дефекти заповнюються сполучною тканиною (рубцюванням).

ПРИЧИНИ ЗАПАЛЕННЯ

Серед безлічі причин запальних реакцій найпоширенішими є:

- *Інфекції*, при яких продукти життєдіяльності мікробів розпізнаються самою клітиною, викликаючи різні типи реакцій.
- *Некроз тканин*, який може бути спричинений *ішемією* (зменшення припливу крові: причина інфаркту міокарда, мозку та інших тканин), *травмою* й *фізичним* чи *хімічним ушкодженням* (наприклад, термічні ушкодження, опромінення, вплив токсинів). Молекули, які виділились із некротичної клітини, зумовлюють запалення навіть за відсутності інфекції (так зване «стерильне запалення»).
- *Сторонні тіла*, такі як шовний матеріал або тканинні імплантати, що також можуть призводити до стерильного запалення.
- *Імунні реакції* (їх також називають *гіперчутливістю*) – реакції, при яких імунна система, що за нормальних умов виконує захисну функцію, вражає власні тканини. Як вже зазначалось, *аутоімунні хвороби та алергії*, спричинені імунними реакціями, в обох випадках є основним фактором ушкодження тканин (розд. 5).

РОЗПІЗНАВАННЯ МІКРОБІВ ТА УРАЖЕНИХ КЛІТИН

Перший етап запальної реакції – це розпізнавання мікробів і некротичних клітин клітинними рецепторами та циркулюючими білками. Усі тканини містять резидентні клітини; основні їх функції: виявити сторонні тіла або мертві клітини; перетравити і знищити ці потенційно шкідливі чинники; викликати запальну реакцію, унаслідок якої клітини та білки будуть вилучені з крові, і процес видалення завершиться. Найважливіші з цих сторожових клітин – це тканинні резидентні макрофаги та дендритні клітини. Ці клітини виробляють рецептори для мікробних продуктів у багатьох відділеннях клітини:

на її поверхні, де вони розпізнають мікроби в позаклітинному просторі; в ендосомах, в які потрапляють мікроби; в цитозолі, де певні мікроби можуть вижити. Найвідоміший з них – це *Toll-подібний рецептор (TLR)*; розд. 5). Активація *TLR* призводить до виробництва цитокінів, які зумовлюють запалення. Ми повернемося до *TLR* детальніше у розд. 5, коли обговорюватимемо природжений імунітет – ранній захист від інфекцій. Іншу чутливу систему представляють цитозольні *NOD-подібні* рецептори (*NLR*), які після активації мобілізуються та активують мультипротеїновий цитозольний комплекс *інфламасому* (розд. 5); цей комплекс генерує біологічно активний цитокін інтерлейкін-1 (*IL-1*). *NLR* розпізнають широкий спектр подразників, включаючи мікробні продукти та індикатори пошкодження клітин, такі як витік ДНК і зниження рівня калію в цитозолі. Потім викликане цитокінами запалення усуває подразник (мікроби, детрит), який спричинив реакцію.

Якщо мікроби зуміли уникнути впливу резидентних клітин і потрапили у кровообіг, там їх розпізнають *білки плазми*, такі як антитіла і представники системи комплементу. Ці білки можуть знищувати мікроби, залучаючись до вогнища інфекції, де вони стимулюють запальні реакції.

Тепер перейдемо до обговорення гострого запалення, його основних механізмів та процесу знищення мікробів і мертвих клітин.

ГОСТРЕ ЗАПАЛЕННЯ

Гостре запалення характеризується трьома основними ознаками: (1) розширення дрібних судин; (2) підвищена проникність мікроциркуляторного русла; (3) міграція лейкоцитів із мікроциркуляторного русла (рис. 2.1). Більшість цих змін відбувається у посткапілярних венулах у місці інфекції або пошкодження тканин. Стінки цих судин здатні реагувати на подразники, вони досить тонкі, щоб забезпечити проходження рідини і білків. Розширення судин уповільнює кровотік і створює основу для наступних реакцій; при цьому підвищується проникність судин, що дозволяє білкам плазми проникати в тканину. Трансміграція рухає лейкоцити з місця їхнього перебування всередині судин у вогнище інфекції або некрозу, де клітини виконують свої функції: знищення шкідливих чинників і очищення ушкоджень. Всі ці реакції індукуються цитокінами та іншими молекулами (так звані *медіатори запалення*), що утворюються у вогнищі інфекції або некрозу (описано далі).

Судинні реакції при гострому запаленні

Розширення судин (вазодилатація) є однією з найбільш ранніх реакцій гострого запалення і відповідає за зовнішнє видиме почервоніння (*еритема*) і підвищення температури ураженої ділянки, які супроводжують більшість гострих запальних реакцій. Найважливішим хімічним медіатором вазодилатації є гістамін (див. далі).

Вазодилатація відразу ж супроводжується **підвищенням проникності мікроциркуляторного русла** та витоком багатої білками рідини в позасудинні тканини. Просочування рідини, білків або клітин крові із судинної системи у проміжну тканину або серозні порожнини дістало назву *ексудація* (рис. 2.2). *Ексудат* – позасудинна рідина, яка має високу концентрацію білків і містить

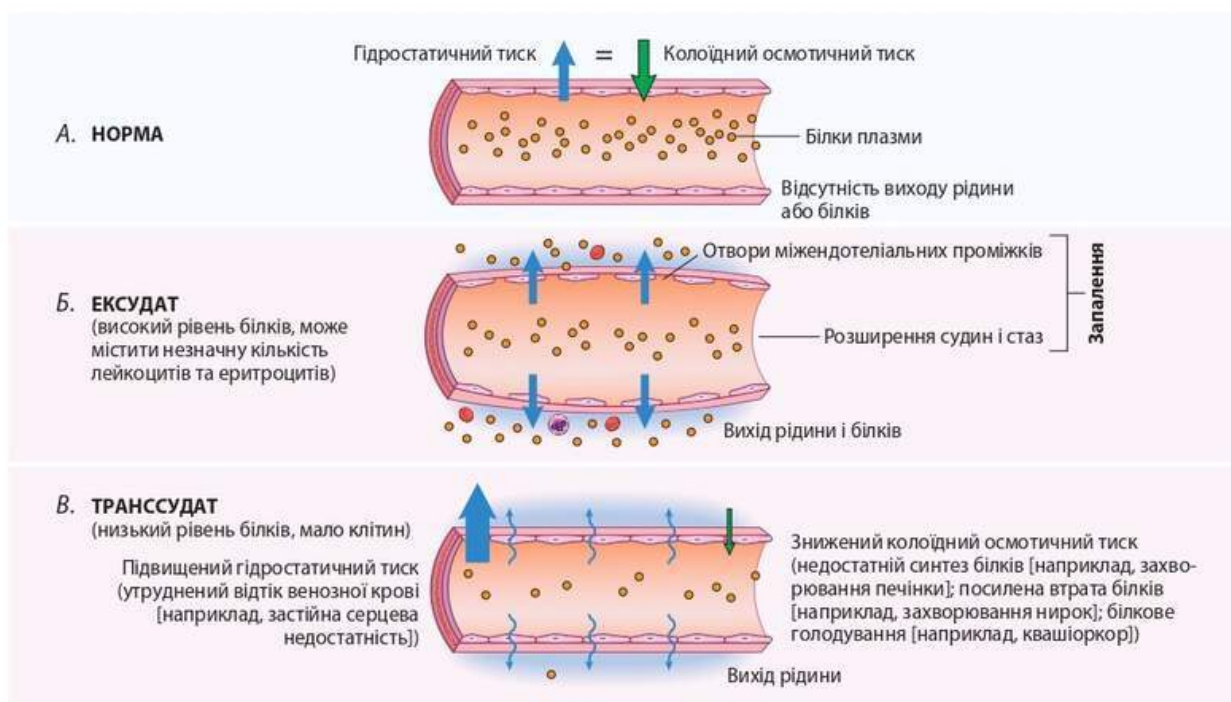


РИС. 2.2 Утворення ексудатів і трансудатів: *А* – нормальний гідростатичний тиск (синя стрілка) становить приблизно 32 мм рт. ст. в артеріальному сегменті капілярного ложа і 12 мм рт. ст. – у венозному сегменті; середній колоїдно-осмотичний тиск у тканинах – приблизно 25 мм рт. ст. (зелена стрілка). Відповідно, власного потоку рідини через судинне ложе майже немає. *Б* – ексудат формується при запаленні, тому що в результаті ретракції ендотеліальних клітин підвищується проникність судин, утворюючи проміжки, через які можуть витікати рідина й білки. *В* – трансудат формується тоді, коли рідина витікає унаслідок підвищення гідростатичного тиску або зниження осмотичного тиску

продукти розпаду клітин. Наявність ексудату свідчить про підвищену проникність стінок дрібних кровоносних судин, типову для запальної реакції. На відміну від нього, *трансудат* – це рідина із малим умістом білків (в основному альбуміну), невеликою кількістю або відсутністю клітинного вмісту і низькою густиною. Трансудат – це, по суті, ультрафільтрат плазми крові, який утворюється в результаті осмотичного або гідростатичного дисбалансу в судинній стінці без збільшення проникності судин і зазвичай не пов'язаний із запаленням (розд. 3). *Набряк* свідчить про надлишок рідини у проміжній тканині або серозних порожнинах; це може бути або ексудат, або трансудат. *Гній, гнійний ексудат* – запальний ексудат, що багатий на лейкоцити (переважно нейтрофіли), продукти розпаду клітин і зазвичай містить мікроби.

Основним механізмом підвищення проникності судин є скорочення ендотеліальних клітин, що створює міжендотеліальні отвори. Воно спричиняється гістаміном, брадикініном, лейкотрієнами та іншими хімічними медіаторами. Це відбувається відразу після впливу медіатора (протягом 15–30 хв) і зазвичай триває недовго. У деяких випадках (наприклад при опіках) можливе підвищення проникності судин, спричинене прямим пошкодженням ендотелію, коли витік починається відразу після травми і триває протягом декількох годин до моменту, коли пошкоджені судини почнуть тромбуватися або відновлюватися.

Втрата рідини та збільшення діаметра судин призводить до сповільнення кровотоку, скупчення еритроцитів

у мікросудинах і підвищення в'язкості крові. Уражені дрібні судини переповнюються еритроцитами, такий стан називається *стазом*; гістологічно він проявляється як судинний *застій* і має вигляд локалізованого почервоніння уражених ділянок тканини.

Крім реакцій кровоносних судин, збільшується лімфотік, що допомагає дренажувати набрякову рідину, яка накопичується через підвищену проникність судин. Лімфатичні шляхи можуть стати вторинним запаленням (*лімфангітом*); клінічно він проявляється у вигляді червоних смуг, що поширюються від вогнища запалення по ходу лімфатичних судин. Залучення дренажувальних лімфатичних вузлів може призвести до їхнього збільшення (через збільшення клітин) і болю. Сукупність цих патологічних змін називають *реактивним або запальним лімфаденітом* (розд. 10).

Мобілізація лейкоцитів у вогнище запалення

Шлях, який долають лейкоцити від виходу з судинного просвіту до тканини, – багатоступінчастий процес, що опосередкований і контролюється адгезивними молекулами і цитокінами. Зазвичай лейкоцити швидко проходять по дрібних судинах. При запаленні їх треба зупинити, а потім вони мають дістатися до збудника чи до місця пошкодження тканини у позасудинному просторі. Цей процес можна розділити на фази: спочатку відбувається адгезія лейкоцитів до ендотелію у місці запалення, потім – трансміграція лейкоцитів через стінку судини і, нарешті, клітини рухаються до збудника (рис. 2.3).

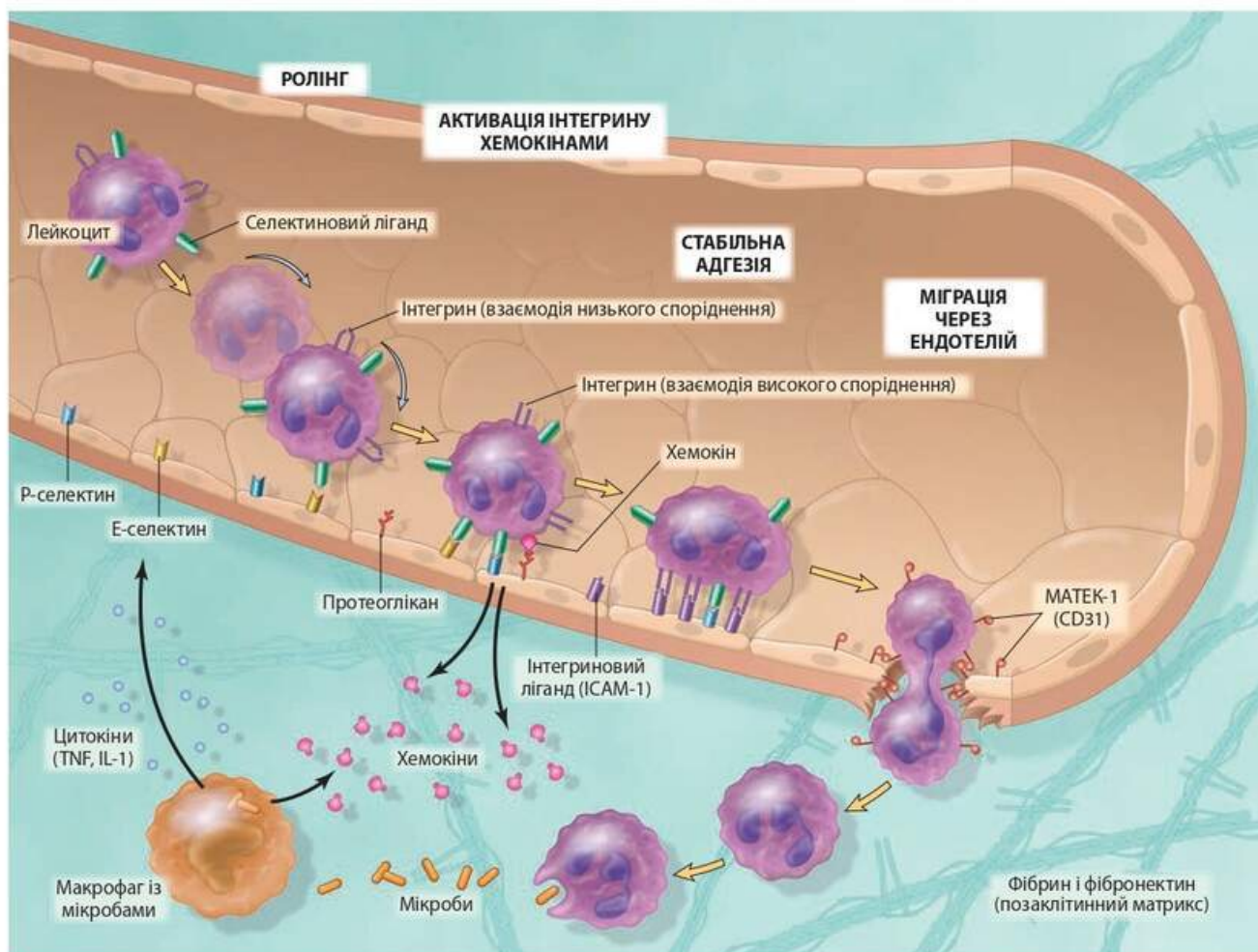


РИС. 2.3 Багатоетапний процес міграції лейкоцитів через кровоносні судини (показаний тут для нейтрофілів). Спочатку лейкоцити перекочуються, потім активуються і зв'язуються з ендотелієм, після чого мігрують через ендотелій, долають базальну мембрану й рухаються в напрямку хемоатрактантів, які вивільняються із вогнища ушкодження. На кожному етапі цього процесу домінують різні молекули: селектини – під час ролінгу (перекочування); хемокіни (зазвичай вони зв'язані із протеогліканами) – при активації нейтрофілів для підвищення авідності інтегринів; інтегрини – при стабільній адгезії; CD31 (MATEK-1) – при трансміграції. Е- і Р-селектини експресуються на ендотеліальних клітинах; L-селектин експресується на лейкоцитах (не показано). ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії-1; IL-1 – інтерлейкін-1; PECAM-1 (CD31) – молекула адгезії тромбоцитів до ендотеліоцитів; TNF – фактор некрозу пухлин

Коли кров тече з капілярів у посткапілярні венули, за умов нормального ламінарного потоку, еритроцити концентруються в центрі судини, зміщуючи лейкоцити до стінки судини. Оскільки швидкість кровотоку сповільнюється на початку запалення (застій), лейкоцити, які більші за еритроцити, уповільнюються більше і вибирають більш периферійне положення вздовж поверхні ендотелію (процес називається *маргінацією*). Рухаючись близько до стінки судини, лейкоцити здатні виявляти і реагувати на зміни в її ендотелії. Коли ендотеліальні клітини активуються цитокінами та іншими медіаторами, що виробляються локально, вони експресують молекули адгезії, до яких нещільно прикріплюються лейкоцити. Ці клітини зв'язуються та відокремлюються і, таким чином, починають переміщатись на ендотеліальну поверхню, цей процес називається *перекочуванням*. Нарешті вони зупиняються у певній точці, де міцно *прикріплюються* (нагадуючи камінець, над якими біжить струмок, що їм не шкодить).

Початкове слабе зв'язування лейкоцитів і їхнє перекочування до ендотелію опосередковані сімейством білків, які називаються селектинами (табл. 2.3). Селектини – це рецептори, що експресуються на лейкоцитах й ендотелії, який має позаклітинний домен, що зв'язує вуглеводи. Лігандами для селектинів є олігосахариди (містять сіалову кислоту), що приєднані до глікопротеїну ззаду; деякі експресуються на лейкоцитах, а інші на ендотеліальних клітинах. Ендотеліальні клітини експресують два селектини, Е- і Р-селектини, а також ліганд для L-селектину, тоді як лейкоцити експресують L-селектин. Е- і Р-селектини зазвичай експресуються на низьких рівнях або на неактивованому ендотелії, але після цього стимуляція цитокінами та іншими медіаторами посилюється. Тому зв'язування лейкоцитів значною мірою обмежене ендотелієм у вогнищі інфекції або місці пошкодження тканини (де утворюються медіатори). Наприклад, в неактивованих ендотеліальних клітинах, Р-селектин міститься

переважно у внутрішньоклітинних мембранних везикулах, які називаються тільцями Вейбеля–Паладе; однак протягом декількох хвилин після впливу медіаторів, таких як гістамін або тромбін, Р-селектин надходить до поверхні клітини. Так само Е-селектин і ліганд для L-селектину, які не експресуються на нормальному ендотелії, індуються після стимуляції цитокинами ІЛ-1 і фактором некрозу пухлин (TNF), який виробляється тканинними макрофагами, дендритними клітинами, тучними клітинами та ендотеліальними клітинами після контакту з мікробами або мертвими тканинами. Взаємодії, опосередковані селектином, мають низьку здатність до швидкого реагування, тому вони легко порушуються кровотоком. В результаті лейкоцити прикріплюються, від'єднуються і знову прикріплюються до ендотелію. Ці слабкі перекочування сповільнюють рух лейкоцитів для того, щоб вони розпізнали додаткові приєднані молекули на ендотелії.

Міцне приєднання лейкоцитів до ендотелію забезпечує сімейство білків на поверхні лейкоцитів, які називають інтегринами (табл. 2.3). Це трансмембранні глікопротеїди, які складаються із двох ланцюгів; вони зумовлюють адгезію лейкоцитів до ендотелію, а також прикріплення різноманітних клітин до позаклітинного матриксу (ПКМ). За нормальних умов вони експресуються на плазматичній мембрані лейкоцитів завдяки взаємодії низького споріднення і не прикріплюються до своїх специфічних лігандів, доки лейкоцити не активуються хемокінами. Хемокіни – це хемоатрактантні цитокини, які секретуються багатьма клітинами у вогнищах запалення, зв'язуються із протеогліканами ендотеліальних клітин і виявляються у високій концентрації на поверхні ендотелію. Якщо лейкоцити під час перекочування (ролінгу) зустрічаються із необхідними хемокінами, вони активуються, їх інтегрини зазнають конформаційних змін і збираються у кластери, перетворюючись на форму високого споріднення. Водночас інші цитокини, особливо TNF та ІЛ-1 (вони також виявляються у вогнищі запалення чи пошкодження), активують ендотеліальні клітини, щоб підвищити експресію їх лігандів до інтегринів на ендотелії; у такий спосіб прилипання інтегринів до лейкоцитів збільшується, що зумовлює міцний інтегрин-опосередкований зв'язок лейкоцитів на стінці епітелію у вогнищі запалення. Ролінг лейкоцитів припиняється, а інтегринові ліганди надсилають сигнали до лейкоцитів, зумов-

люючи зміни цитоскелета; це зупиняє лейкоцити, і вони міцно прикріплюються до ендотелію.

Найвагомішим доказом важливості лейкоцитарних адгезивних молекул є існування мутацій, що відбуваються з інтегринами і селектиновими лігандами; це призводить до рецидивних бактеріальних інфекцій, спричинених недостатньою адгезією лейкоцитів до ендотелію, і порушеного процесу запалення. Ці слабкі (недостатні) прикріплення лейкоцитів описані у розд. 5. Антагоністи інтегринів застосовують при лікуванні деяких хронічних запальних захворювань, таких як розсіяний склероз і запальні захворювання кишківника.

Після зупинення руху лейкоцитів на поверхні ендотелію, вони мігрують через судинну стінку, зазвичай протискуючись через міжепітеліальні проміжки. Це проходження лейкоцитів називають *трансмігацією* або *dіapedезом*. Посередником у зв'язуванні, необхідному лейкоцитам для проходження через ендотелій, виступає молекула адгезії тромбоцит-ендотеліальних клітин (МАТЕК-1; її також називають CD31) – адгезивна молекула, що експресується на лейкоцитах та ендотеліальних клітинах. Після проходження через ендотелій лейкоцити долають базальну мембрану – ймовірно, шляхом секреції колагеназ, потрапляючи у позасудинний простір. Спрямованість руху лейкоцитів у тканинах контролюється місцево виробленими хемокінами, які створюють градієнт дифузії, за яким мігрують клітини.

Після виходу з кровотоку лейкоцити рухаються у тканинах до вогнища ушкодження; цей процес називають хемотаксисом, тобто рухом за хімічним градієнтом. Серед багатьох хемоатрактантів найсильнішими вважають бактеріальні продукти, зокрема пептиди з N-формілметіоніном; цитокини, особливо із сімейства хемокінів; компоненти системи комплементу, зокрема C5a; лейкотрієни. Ці хемоатрактанти (детальніше буде описано далі) синтезуються мікробами й клітинами організму у відповідь на інфекції чи ураження тканин, або під час імунних реакцій. Усі вони діють шляхом зв'язування лейкоцитів із рецепторами, асоційованими із G-протеїн-рецепторами на поверхні лейкоцитів. Сигнали, що надходять від цих рецепторів, активують вторинні месенджери, які індують полімеризацію актину; це зумовлює збільшення кількості міозинових філаментів на домінуючому полюсі клітини та їх появу на протилежному полюсі. Лейкоцит

Таблиця 2.3 Ендотеліальні та лейкоцитні адгезивні молекули

Сімейство	Адгезивна молекула	Основний тип клітин	Головні ліганди
<i>Селектини</i>	L-селектин	Лейкоцити	Sialyl-Lewis X на різноманітних глікопротеїнах, експресований на ендотелії
	E-селектин	Активованій ендотелій	Sialyl-Lewis X на глікопротеїнах, експресований на нейтрофілах, моноцитах, Т-клітинах
	P-селектин	Активованій ендотелій	Sialyl-Lewis X на глікопротеїнах, експресований на нейтрофілах, моноцитах, Т-клітинах
<i>Інтегрини</i>	ЛФА-1	Т-лімфоцити, інші лейкоцити	ICAM-1, експресований на активованому ендотелії
	MAC-1	Моноцити, інші лейкоцити	ICAM-1, експресований на активованому ендотелії
	ДПА-4	Т-лімфоцити, інші лейкоцити	СМКА-1, експресований на активованому ендотелії
	α4β7	Лімфоцити, моноцити	MAdCAM-1, експресований на ендотелії органів травлення і пов'язаних з ними лімфоїдних тканинах

ICAM – молекула міжклітинної адгезії; ЛФА – лімфоцитарно-асоційований антиген; MAC-1 – макрофагальний антиген 1; MAdCAM-1 – молекула клітинної адгезії типу «адресин» у слизових оболонках 1; СМКА – судинна молекула клітинної адгезії; ДПА – дуже пізній антиген

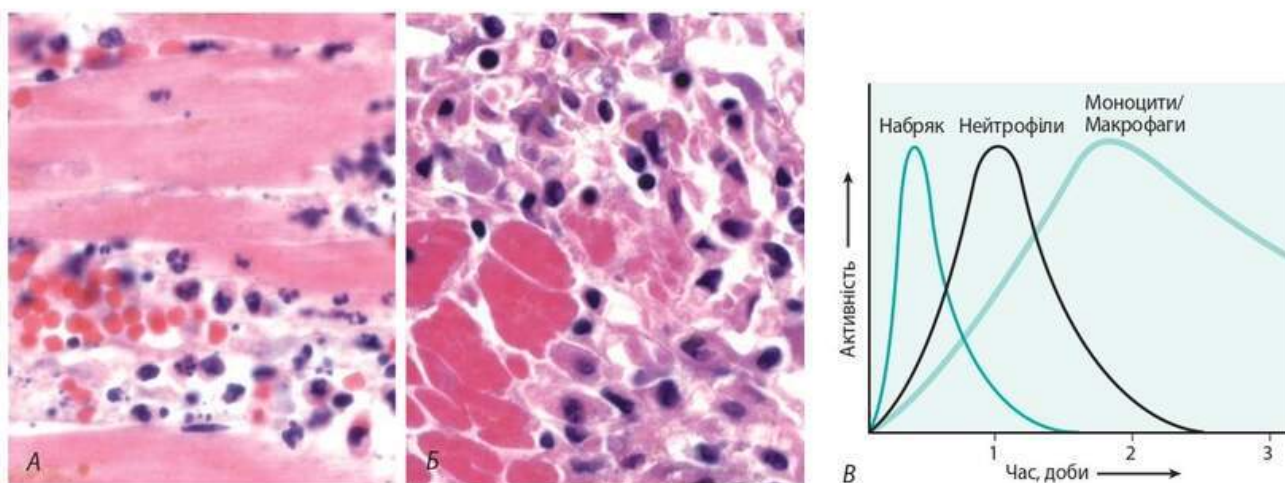


РИС. 2.4 Природа лейкоцитарних інфільтратів при запальних реакціях. На мікрофото показано запальну реакцію в міокарді після ішемічного некрозу (інфаркту): А – ранні (нейтрофільні) інфільтрати й переповнені кров'ю судини. Б – пізніші (однойдерні) клітинні інфільтрати. В – приблизна кінетика набряку й інфільтрації клітин. Кінетика і природа інфільтрату може змінюватись залежно від тяжкості перебігу і причин запалення

рухається завдяки розтягненню філоподій, які тягнуть задню частину клітини у визначеному напрямку, що дуже схоже на те, як передні колеса тягнуть автомобіль із переднім приводом. Остаточним результатом є міграція лейкоцитів до запального подразника в напрямку локально продукованих хемоатрактантів.

Природа лейкоцитарного інфільтрату змінюється залежно від тривалості запальної реакції і типу подразника. Здебільшого при гострому запаленні протягом перших 6–24 год у запальному інфільтраті переважають нейтрофіли, які через 24–48 год поступово замінюються моноцитами (рис. 2.4). Є кілька причин раннього переважання нейтрофілів: їх кількість у крові більша, ніж інших лейкоцитів; вони швидше реагують на хемокіні; вони здатні міцніше прикріплюватися до адгезивних молекул, таких як Р- і Е-селектини, що швидко індукуються на ендотеліальних клітинах. Після потрапляння в тканини нейтрофіли живуть недовго; вони зазнають апоптозу й зникають протягом кількох днів. Моноцити перетворюються у тканинах на макрофаги, які не тільки живуть довше, а й можуть проліферувати в тканинах, завдяки чому стають домінуючою популяцією при тривалих запальних реакціях.

Однак є винятки із цієї стереотипної картини клітинної інфільтрації. При деяких інфекціях, наприклад, спричинених бактеріями *Pseudomonas*, кілька днів у запальному інфільтраті домінують нейтрофіли, що постійно мобілізуються; при вірусних інфекціях першими із клітин можуть надходити лімфоцити; при деяких реакціях гіперчутливості домінують активовані лімфоцити, макрофаги й плазматичні клітини (що свідчить про імунну реакцію); при алергійних реакціях основним типом клітин можуть бути еозинофіли.

Молекулярне вивчення мобілізації та міграції лейкоцитів виявило велику кількість потенційних терапевтичних мішеней для усунення патологічного запалення. До найуспішніших терапевтичних засобів, які були коли-небудь розроблені для лікування хронічних запальних захворювань, як наприклад ревматоїдний артрит, належать препарати, що блокують TNF – один з основних

цитокінів при мобілізації лейкоцитів. Про антитіла, що блокують інтегрини, згадувалось вище.

Фагоцитоз і знешкодження провокувального чинника

Після мобілізації лейкоцитів, зокрема нейтрофілів і моноцитів, у вогнище запалення або місця ушкодження тканин, вони активуються продуктами мікробів, некротичними клітинами та місцево виробленими цитокінами. Активация спонукає відповідні реакції, серед яких *фагоцитоз* – найважливіший для знищення мікробів і внутрішньоклітинного очищення від мертвих тканин.

Фагоцитоз

Фагоцитоз – це поглинання клітиною чужорідних частинок і детриту. Найважливішими фагоцитами організму є *нейтрофіли* та *макрофаги* (табл. 2.4). Нейтрофіли швидко реагують, але живуть відносно недовго. При запальних реакціях діють макрофаги, які походять від моноцитів крові і можуть жити протягом днів або місяців. (Далі ми розповімо про тканинні макрофаги, що довго живуть і походять з ембріональних попередників, які поселяються у тканинах на ранньому етапі життя і залишаються там роками). Макрофаги, як правило, реагують повільніше, але їхня активність триваліша.

Нейтрофіли і макрофаги можуть поглинати мікроби, розпізнані рецепторами фагоцитів, такими як рецептор манози (він розпізнає кінцеві залишки манози, що містяться в мікробних глікопротеїнах) і так звані «рецептори-поглиначі». Ефективність цього процесу значно посилюється, якщо мікроби покриті (опсонізовані) молекулами *опсонінами*, на які у фагоцитів також є специфічні рецептори. Опсоніни мають антитіла, продукт розщеплення С3b комплементу та певні лектини плазми. Після того, як частинка прикріпилася до рецепторів фагоцитів, вона потрапляє всередину прикріпленої до мембрани везикули (*фагосоми*), яка потім зливається з лізосомами, внаслідок чого вміст лізосоми потрапляє у *фаголізосому* (рис. 2.5). Під час цього процесу нейтрофіли також можуть вивільнити вміст везикули у позаклітинний простір.

Таблиця 2.4 Властивості нейтрофілів і макрофагів

Характеристика	Нейтрофіли	Макрофаги
Походження	ГСК у кістковому мозку	ГСК у кістковому мозку (при запальних реакціях). Стовбурові клітини в ембріональному жовтку або печінці плоду (на стадії раннього розвитку, для деяких макрофагів, які є резидентами в тканинах)
Тривалість життя в тканинах	1–2 доби	Запальні макрофаги: дні або тижні. Макрофаги, які є резидентами в тканинах: роки
Відповідь на активуючі подразники	Швидка, нетривала, переважно дегрануляція і ферментативна активність	Триваліша, повільніша, часто залежить від нової генної транскрипції
Активні форми кисню	Швидко індукуються комплектуванням фагоцитарної оксидази (респіраторний вибух)	Менш виражена
Оксид азоту	Низький рівень відповіді або відповіді немає	Індукується після транскрипційної активації iNOS
Дегрануляція	Головна відповідь; індукується внаслідок перебудови цитоскелета	Не виражена
Виробництво цитокіну	Низький рівень відповіді або відповіді немає	Головна функціональна діяльність, потребує транскрипційної активації цитокінових генів
Утворення НПП	Швидко індукується витисканням вмісту ядер	Незначна кількість або немає
Секреція лізосомних ферментів	Виражена	Менш виражена

ГСК – гемопоетичні стовбурові клітини; iNOS – індукбельна синтаза оксиду азоту; НПП – нейтрофільні позаклітинні пастки.

У цій таблиці перераховано основні відмінності нейтрофілів і макрофагів. Зверніть увагу на те, що обидва типи клітин мають багато спільних ознак, таких як фагоцитоз, здатність мігрувати через кровоносні судини до тканин і хемотаксис.

Внутрішньоклітинне руйнування мікробів і продуктів розпаду клітин

Знищення мікробів і руйнування поглинутих матеріалів здійснюють активні форми кисню (АФК, їх ще називають активованими похідними кисню), реактивні форми азоту, переважно похідні оксиду азоту (NO), та ферменти лізосом. Усі ці речовини зазвичай секвеструються в лізосомах, до яких надходить поглинутий матеріал. Таким чином потенційно шкідливі речовини відокремлюються від цитоплазми клітини, щоб запобігти ураженню фагоцита, поки він виконує свої нормальні функції.

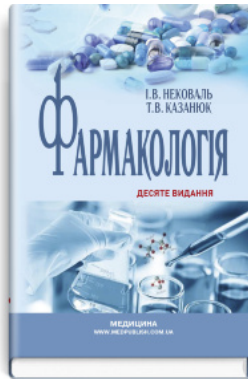
Активні форми кисню. Ці вільні радикали виробляються в основному у фаголізосомах нейтрофілів. При активації нейтрофілів багатокомпонентний фермент під назвою *фагоцитарна оксидаза* (або НАДФН-оксидаза), швидко збирається у мембрані фаголізосоми (рис. 2.5, В). Цей фермент окиснює НАДФН (відновлений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат) і, в ході цього процесу, відновлює кисень до супероксидного аніона (O_2^-), який потім трансформується у пероксид водню (H_2O_2). Сам H_2O_2 не здатний ефективно знищувати мікроби. Однак азурофільні гранули нейтрофілів містять фермент *мієлопероксидазу* (МПО), яка за наявності галогеніду, такого як галіт Cl^- , перетворює H_2O_2 на гіпохлорит (ClO^-); це сильний протимікробний засіб, що руйнує мікроби шляхом *галогенізації* (при якій галіт ковалентно зв'язується із компонентами клітини) або шляхом *окиснення* білків і ліпідів (пероксидне окиснення ліпідів). Система H_2O_2 –МПО–галіт – це найефективніша бактерицидна система нейтрофілів. H_2O_2 також перетворюється на гідроксильний радикал ($\bullet OH$) – ще один потужний руйнівний засіб. Як уже обговорювалося у розд. 1, ці АФК зв'язуються із клітинними ліпідами, білками та нуклеїновими кислотами і модифікують їх, у такий спосіб руйнуючи мікроби.

Вироблення АФК у поєднанні зі споживанням кисню називається *респіраторним вибухом*. Генетичні розлади продукування АФК спричинюють імунodefіцитне захворювання, яке називають *хронічною гранульоматозною хворобою* (розд. 5).

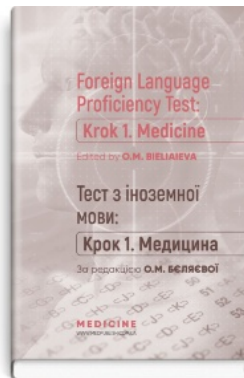
Оксид азоту. NO – розчинний газ, який утворюється з аргініну під дією синтази оксиду азоту (NOS); він також бере участь у знищенні мікробів, особливо у макрофагах. Індукбельна синтаза оксиду азоту (iNOS) посилюється в макрофагах шляхом транскрипційної активації гена у відповідь на мікробні продукти та цитокіни, такі як IFN- γ ; (рис. 2.5, В). NO реагує із супероксидом (O_2^-) з метою отримання високоактивного пероксинітриду ($ONOO^-$). Ці молекули азоту, які схожі на АФК, атакують й уражують ліпіди, білки та нуклеїнові кислоти мікробів.

Вміст гранул лейкоцитів. Нейтрофіли містять два типи гранул, заповнені ферментами, які розкладають мікроби й мертві клітини і можуть спричинити ураження тканин. Менші *специфічні* (або вторинні) гранули містять лізоцим, колагеназу, желатиназу, лактоферин, активатор плазміногену, гістаміназу й лужну фосфатазу. Більші *азурофільні* (або первинні) гранули містять мієлопероксидазу, бактерицидні фактори (такі як дефенсини), кислотні гідролази й різноманітні нейтральні протеази (еластазу, катепсин G, неспецифічні колагенази, протеїназу 3). При активації нейтрофілів вміст обох типів гранул вивільнюється. Фагоцитарні везикули, які містять поглинену речовину, можуть злитися із цими гранулами (а також із лізосомами, як це було описано раніше), унаслідок чого поглинутий матеріал руйнується у фагоцитах під дією ферментів. Так само і макрофаги, що містять лізосоми, наповнені кислотними гідролазами, колагеназою, еластазою та фосфоліпазою, можуть руйнувати поглинутий матеріал і залишки клітин.

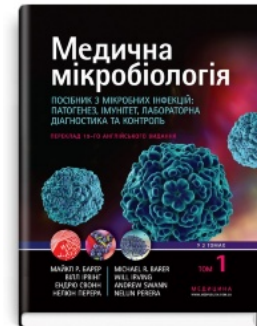
Рекомендована література



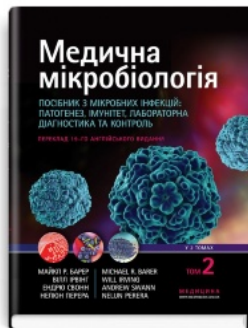
Фармакологія:
підручник



Foreign Language
Proficiency Test: «Krok
1. Medicine»: manual



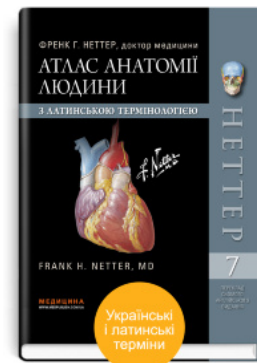
Медицина мікробіологія.
Посібник з мікробних
інфекцій: патогенез,
імунітет, лабораторна
діагностика та
контроль: 19-е видання:
у 2 томах. Том 1



Медицина мікробіологія.
Посібник з мікробних
інфекцій: патогенез,
імунітет, лабораторна
діагностика та
контроль: 19-е видання:
у 2 томах. Том 2



Основи імунології:
функції та розлади
імунної системи: 6-е
видання



Атлас анатомії людини
з латинською
термінологією: 7-е
видання

Перейти до категорії
Патофізіологія. Патоморфологія

MEDLIT
медична література

КУПИТИ