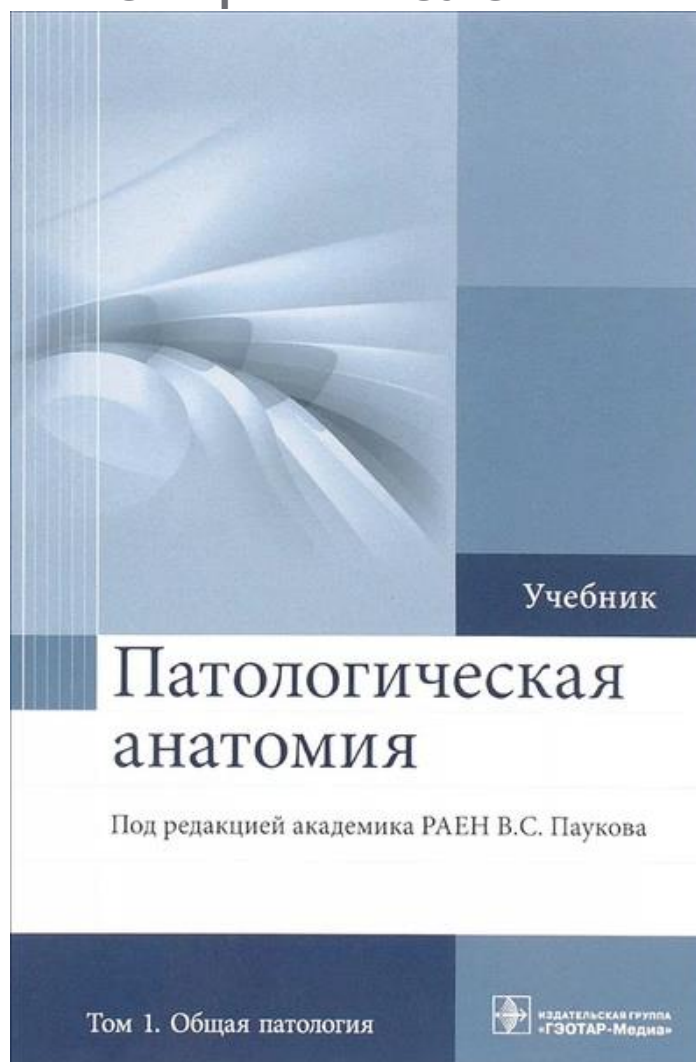


ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ТОМ 1.

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ



Аннотация

Учебник написан группой опытных преподавателей кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова при участии ведущих специалистов ряда других медицинских университетов. Изложение проблем общей и частной патологической анатомии основывается на принципе единства структуры и функции. Авторы старались показать не только морфологическую основу патологических процессов и болезней, но и их связь с изменениями функций организма, что проявляется в определенных симптомах заболеваний, показать динамику их развития. Это создает базу для последующего изучения всех клинических дисциплин.

В книге, кроме патологической анатомии, описаны общемедицинские понятия, правила написания клинического и патологоанатомического диагнозов, категории и причины расхождения диагнозов и др. Все это способствует развитию у студентов клинического мышления, которое возможно только на основе глубоких знаний и понимания закономерностей развития патологических процессов в больном организме. Тем самым патологическая анатомия является важнейшим этапом подготовки врача, и учебник "Патологическая анатомия" соответствует этой задаче.

Предназначен студентам лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов медицинских вузов.

Библиография

Патологическая анатомия. Т. 1. [Электронный ресурс]: учебник: в 2 т. / под ред. Паукова В.С. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

Содержание

Список сокращений

Предисловие

Введение

Краткие исторические сведения

Глава 1. МОРФОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ – ДИСТРОФИИ.....	23
Глава 2. НЕКРОЗ И АПОПТОЗ.....	64
Глава 3. НАРУШЕНИЯ КРОВО- И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ.....	85
Глава 4. ВОСПАЛЕНИЕ.....	110
Глава 5. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....	146
Глава 6. ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ И КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ.....	167
Глава 7. ОПУХОЛИ.....	184
Глава 8. ВВЕДЕНИЕ В НОЗОЛОГИЮ.....	236
Глава 9. БОЛЕЗНИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ.....	250
Глава 10. ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	291
Глава 11. БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	362
Глава 12. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.....	428
Глава 13. БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ЭКСКРЕТОРНОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	493
Глава 14. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ.....	552
Глава 15. РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ.....	591

Список сокращений

АГ - алкогольный гепатит АД - артериальное давление Аг - антиген

АДГ - антидиуретический гормон

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АНЦА - антинейтрофильное цитоплазматическое антитело

АТ - антитела

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК - активная форма кислорода

БООП - облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией

БПГН - быстропрогрессирующий гломерулонефрит

ВГD - вирусный гепатит D

ВГG - вирусный гепатит G

ВГА - вирусный гепатит A

ВГВ - вирусный гепатит B

ВГЕ - вирусный гепатит E

ВГС - вирусный гепатит C

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПЧ - вирус папилломы человека

ГБМ - гломерулярная базальная мембрана

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ - гиперчувствительность немедленного типа

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗВУР - задержка внутриутробного роста

ИБЛ - интерстициальное заболевание легких

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

Источник KingMed.info

ИФ - интерферон

ИФА - идиопатический фиброзирующий альвеолит ЛП - липопротейны

ЛПВП - липопротейны высокой плотности ЛПНП - липопротейны низкой плотности ЛПОНП - липопротейны очень низкой плотности МКБ - Международная классификация болезней МПГН - мембранопролиферативный гломерулонефрит МЭН - множественная эндокринная неоплазия НПВП - нестероидный противовоспалительный препарат НР - *Helicobacter pylori*

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ПБЦ - первичный билиарный цирроз

ПН - печеночно-клеточная недостаточность

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЯЛ - полиморфно-ядерные лейкоциты

РБ - респираторный бронхолит

РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых

РНК - рибонуклеиновая кислота

СДР - синдром дыхательного расстройства новорожденных

СКВ - системная красная волчанка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ТФР - трансформирующий фактор роста

ТрФР - фактор роста тромбоцитов

УФ - ультрафиолетовый

ФНО - фактор некроза опухоли

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

ФРФ - фактор роста фибробластов

ХГС - хронический гепатит С

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХЦР - холангиоцеллюлярный рак

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ - циклический гуанидинмонофосфат

ЦИК - циркулирующий иммунный комплекс

ЦНС - центральная нервная система

ЦП - цирроз печени

цТЛ - цитотоксический Т-лимфоцит

Источник KingMed.info

ШИК - Шифф-йодная кислота

ЭКГ - электрокардиография

ЭПР - эндоплазматический ретикулум

APUD-система - диффузная нейроэндокринная система (*Amine Precursor Uptake, Decarboxylase*)

CD - кластер дифференцировки (*cluster of differentiation*)

CIN - цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*cervical intraepithelial neoplasia*)

CREST-синдром - кальциноз (*Calcinosis*) мягких тканей, синдром Рей-но (*Raynaud*), поражение пищевода (*Esophageal dysmotility*), склеродактилия (*Sclerodactyly*), телеангиэктазии (*Telangiectasia*)

HAV - вирус гепатита А

HBV - вирус гепатита В

HCV - вирус гепатита С

HDV - вирус гепатита D

HELLP-синдром (от *Hemolysis* - гемолиз, *Elevation of Liver Enzymes* - повышение активности печеночных ферментов, *Low Platelet Count* - уменьшение количества тромбоцитов)

HLA - лейкоцитассоциированные антигены (*human leukocytes antigens*) Ig - иммуноглобулин

MHC (от *major histocompatibility complex*) - главный комплекс гистосовместимости NK - естественные киллеры (*normal killers*) TNM - *tumour, lymph nodules, organ metastases*

UACL- язвенно-ассоциированная клеточная линия (*ulcer associated cells lineage*)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Знание патологической анатомии - необходимый этап подготовки врача любой специальности. Врач должен понимать, какими морфологическими изменениями обусловлены те или иные проявления болезни, и только это дает ему возможность поставить правильный диагноз, прогнозировать течение заболевания и лечить его. Знание морфологии патологических процессов и понимание их связи с изменениями функций больного организма способствуют формированию клинического мышления врача, что является одной из основных задач высшего медицинского образования. Поэтому именно с изучения патологии начинается становление клинического мышления, без которого не может быть врача-клинициста.

Последние десятилетия характеризуются бурным развитием медицины, в том числе и за счет новых информационных технологий, которые позволяют не только получать новейшие знания, обмениваться информацией, применять их на практике, но и систематизировать эти знания в учебниках и руководствах, приближая их к современному уровню медицинской науки и практики. Качество преподавания медицинских дисциплин в Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова соответствует самым высоким требованиям, и в связи с этим университет имеет все основания для издания современных учебников, в том числе и по патологической анатомии, отвечающих мировым стандартам.

В России учебник «Патологическая анатомия» не издавался достаточно давно, поэтому и сейчас широкой популярностью пользуется учебник А.И. Струкова и В.В. Серова, изданный более 30 лет назад и выдержавший 6 изданий. Это классический учебник, но он уже не отвечает современным требованиям и подходам к преподаванию патологической анатомии. Не очень удачной оказалась и попытка заменить учебник по патологической анатомии учебником «Патология», написанным патологоанатомами вместе с патофизиологами. Поэтому необходимость нового учебника «Патологическая анатомия», соответствующего мировым стандартам и отвечающего новым программам по этой дисциплине, является весьма актуальной. Учебник написан группой наиболее опытных преподавателей кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова при участии ведущих специалистов ряда других медицинских университетов. При этом изложение проблем общей и частной патологической анатомии основывается на принципе единства структуры и функции, поэтому авторы старались не только показать морфологическую основу патологических процессов и болезней, но и связь их с изменениями функций организма, что проявляется в определенных симптомах заболеваний, показать динамику их развития, т.е. их патогенез. Это создает базу для последующего изучения всех клинических дисциплин. Патологическая анатомия также является клинической специальностью, место работы патологоанатомов - больница; патологоанатомы не только участвуют в прижизненной и посмертной диагностике различных заболеваний, но и контролируют лечебно-диагностическую деятельность врачей всех других специальностей, выявляют ошибки в лечебной работе и их причины, демонстрируя наблюдения редких и сложных болезней, повышают уровень профессиональной подготовки медицинского персонала больниц. Поэтому в учебнике, кроме патологической анатомии, описаны общемедицинские понятия, правила написания клинического и патологоанатомического диагнозов, категории и причины расхождения диагнозов и др. Все это способствует развитию у студентов клинического мышления, которое возможно только на основе глубоких знаний и понимания закономерностей развития патологических процессов в больном организме. Тем самым патологическая анатомия является важнейшим этапом подготовки врача, и учебник «Патологическая анатомия» соответствует этой задаче.

Источник KingMed.info

Ряд иллюстраций к отдельным разделам учебника любезно предоставили наши коллеги - профессора И.П. Соловьева, О.Д. Мишнев, Н.И. Бубнова, за что мы им весьма признательны. Авторы и редактор будут благодарны за все замечания и предложения, направленные на совершенствование учебника «Патологическая анатомия». Ваши письма просим адресовать профессору Вячеславу Семеновичу Паукову (paukov@mma.ru).

ВВЕДЕНИЕ

Патологическая анатомия - наука, изучающая морфологические изменения, развивающиеся в организме при каждой болезни или патологическом процессе. При этом ее задачей является не только описание морфологического субстрата болезней, но и познание закономерностей возникновения и развития патологических процессов в организме. Для этого она использует факты, полученные многими медицинскими дисциплинами. По существу, современная патологическая анатомия представляет синтез анатомии, гистологии, биохимии, нормальной и патологической физиологии, микробиологии, генетики, иммунологии и молекулярной биологии. Благодаря этому она имеет возможность не только выявлять морфологические основы болезней, но и определять их связи с нарушениями функций организма и объяснять их клинические проявления. Поэтому с полным основанием можно говорить, что именно патологическая анатомия показывает, что есть болезнь, какие морфологические изменения в организме она вызывает и почему возникают нарушения функций поврежденных органов, что проявляется в клинике в виде симптомов и синдромов. Врач должен понимать, чем обусловлены те или иные проявления болезни, и только это дает ему возможность поставить правильный диагноз, прогнозировать течение заболевания и лечить его.

Вместе с тем патологическая анатомия является фундаментальной частью общей науки, называемой **патологией**, которая позволяет понять, что медицина - это не нагромождение множества симптомов и синдромов, характеризующих бесчисленное количество болезней, и что в основе любого заболевания лежат **объективные законы**, по которым развивается патологический процесс. Зная их, врач понимает, почему и какие изменения возникают в организме при воздействии патогенного фактора, он может прогнозировать течение и исход болезней и именно поэтому он может их лечить. Только знание закономерностей развития патологических процессов и болезней вооружает врача в борьбе за жизнь человека. Поэтому для понимания сущности болезней и механизмов их развития патологическая анатомия должна учитывать общебиологические закономерности жизни на земле и видовые реакции, в том числе общие реакции человека как биологического вида. Видовые реакции присущи каждому человеку, но у каждого они преломляются через его индивидуальность (генетические особенности, реактивность, конституцию). И хотя той или иной болезнью могут страдать все люди, у каждого человека ее течение имеет особенности, обусловленные своеобразием организма конкретного больного и его индивидуальной реакцией на патологическое воздействие. Таким образом, патологическая анатомия изучает общебиологические и индивидуальные закономерности развития болезни у людей вообще и у каждого больного в отдельности. Кроме того, она исследует специфические изменения морфологии органов и тканей, сопоставляя их с нарушениями функции при каждой болезни. Эта обширность и важность стоящих перед патологической анатомией задач делают ее очень глубокой и объемной наукой, делают ее теорией медицины. Вместе с тем именно эти знания позволяют ей быть клинической дисциплиной, которая необходима больнице любого профиля для установления прижизненного морфологического диагноза заболевания, для подтверждения правильности выполненной операции, для анализа ошибок клинической деятельности и для разработки статистики заболеваемости и смертности населения.

В настоящее время патологическая анатомия в понимании сущности болезней и патологических процессов основывается на ряде основополагающих постулатов, которые выработала с ее помощью патология. Так, доказано, что реакции организма **исключительно целесообразны**. Эта закономерность распространяется на все реакции и здорового, и больного человека. Они направлены на сохранение гомеостаза, на поддержание жизни. Порой, это даже

«реакции отчаяния», когда для сохранения жизни всего организма приносится в жертву его часть. Например, при катастрофическом падении артериального давления (АД) и развитии шока происходит сброс крови из коры почек, так как ее ишемия активизирует юктагломерулярный аппарат. В результате включается каскад реакций, обеспечивающих повышение АД и сохранение жизни. Однако, если причина шока не устранена и АД не удастся повысить, ишемия коры почек приводит к ее некрозу и смерти больного от уремии. В этом случае реакция организма, направленная на спасение, в силу определенных причин оказывается недостаточной у конкретного больного, но сама по себе она была исключительно целесообразной.

И. В. Давыдовский показал, что иногда целесообразность реакций определяется их пользой не для конкретного человека, а для биологического вида, который для природы имеет гораздо большее значение, чем жизнь отдельного индивида, ибо он от рождения смертен. И если в организме человека появляются, например, отрицательные генетические мутации наследственного или приобретенного происхождения, то реакции, ведущие к ликвидации, выбраковыванию такого индивида, также весьма целесообразны для поддержания здоровья вида.

Биологическая целесообразность лежит и в основе **единства физиологических и патологических реакций** организма. Одни и те же реакции обеспечивают жизнь в пределах физиологического гомеостаза, а при патологических условиях они же требуют медицинского вмешательства. Так, свертываемость крови в нормальных условиях предотвращает гибель человека от кровопотери, но та же реакция при атеросклеротическом поражении сосудов приводит к образованию тромба в коронарной артерии сердца и развитию инфаркта миокарда - тяжелого патологического процесса, который может закончиться смертью больного. Образование антител в ответ на поступление в организм чужеродного антигена является одной из основных защитных реакций, но в определенных условиях приводит к разрушению собственных тканей, как это бывает при аутоиммунных болезнях. Генетически детерминированная реакция постоянного образования и роста клеток в силу комплекса причин может потерять физиологическую направленность и приводит к развитию опухоли. Примеры можно продолжать, но суть их остается той же - здоровье и патологию обеспечивают одни и те же реакции, которые при болезни приобретают иное качество и биологическое значение, так как и здоровье, и болезнь - это жизнь, хотя и в разных условиях.

Еще одной важной закономерностью, лежащей в основе всех физиологических и патологических реакций организма, является **диалектическое единство структуры и функции**. Каждая функция осуществляется определенной морфологической структурой. Если такого конкретного материального субстрата нет, то не может быть и специфической функции. Вместе с тем, осуществляясь на морфологических структурах, функция расходует материальный субстрат, из которого состоят эти структуры, и для продолжения функционирования органа, ткани, клетки или внутриклеточных компонентов необходимо восстановление этого субстрата. Так, для функционирования кардиомиоцита необходима энергия, вырабатываемая митохондриями. После осуществления сократительной функции часть крист митохондрий, обеспечивавших эту функцию энергией, разрушается и для продолжения сокращения сердца необходимо восстановление погибших морфологических структур. Если разрушение митохондрий кардиомиоцитов адекватно их восстановлению, то функция сердца будет продолжаться, обеспечивая кровообращение и жизнедеятельность организма. Однако, если в условиях болезни разрушение митохондрий будет превалировать над их синтезом, наступят энергетическое истощение кардиомиоцитов, недостаточность сократительной функции сердца и его остановка. Так, например, происходит, когда загоняют бегущую галопом лошадь, сердце которой

вынуждено чрезмерно функционировать, что возможно только при адекватном обеспечении энергией. Однако для этого необходима и гиперфункция митохондрий, а следовательно, должен происходить и их интенсивный распад. При этом непрерывно подгоняемая лошадь не может остановиться и снизить энергетическую нагрузку на сердце. В этих условиях распад митохондрий превалирует над их синтезом и через какое-то время наступает энергетическое истощение кардиомиоцитов миокарда, развивается острая сердечная недостаточность, острый отек легких и лошадь погибает. В то же время, орган, который не функционирует, не нужен организму. Поэтому структуру и функцию разделить нельзя, о чем очень образно сказал один из крупнейших отечественных терапевтов В.Х. Василенко: «Функция без структуры немыслима, а структура без функции бессмысленна».

Отсюда следует еще один важный постулат - не может быть функциональных болезней. Просто морфологические изменения при некоторых заболеваниях не всегда видны невооруженным глазом, но их можно обнаружить с помощью микроскопа или более тонких методов исследования, в том числе молекулярных. Например, одна из болезней кроветворной системы - серпо-видноклеточная анемия - характеризуется тем, что эритроциты принимают серповидную форму и быстро разрушаются. Это приводит к недостатку гемоглобина в организме и, следовательно, к кислородному голоданию тканей. Оно, в свою очередь, нарушает процессы окисления на всех уровнях жизнедеятельности организма, что приводит к патологии обмена веществ. Это проявляется развитием жировой и белковой дистрофии органов и способствует ослаблению их функций. Молекулярная патология позволила выяснить, что сутью болезни является изменение структуры молекулы гемоглобина, в результате чего он теряет воду, кристаллизуется, сморщивается и быстро подвергается распаду. Поэтому закон о единстве структуры и функции позволяет утверждать, что если на данном этапе развития науки не удастся выявить морфологический субстрат болезни, это не означает, что могут быть чисто функциональные заболевания. Появятся соответствующие методы исследования, и повреждения структуры обязательно будут выявлены.

Из положения о том, что функция, осуществляясь, расходует морфологический субстрат, вытекает, что продолжение функции связано с восстановлением этого субстрата. Для его синтеза также необходимы энергия и время, в течение которого структура не должна функционировать. Это приводит к тому, что в каждый момент времени какая-то часть внутриклеточных структур и клеток разрушена, следовательно, не функционирует и находится в состоянии ресинтеза и покоя, составляя как бы резерв органа. Само понятие гомеостаза предусматривает различную интенсивность работы организма в определенных пределах, например, интенсивность сокращения сердца в покое и при физиологической нагрузке. Это означает, что для функционирования в состоянии покоя нужны меньшая интенсивность обмена веществ, меньшее количество энергии и меньшее количество одновременно функционирующих структур. Однако миокард должен иметь структурный резерв, чтобы обеспечить интенсификацию функции сердца в пределах гомеостаза. Очевидно, что возможность разной интенсивности функционирования структур и различного расходования материального субстрата, обеспечивающего функции, заложена на генетическом уровне и имеет характер биологической закономерности, которая носит название **функционально-морфологической гетерогенности**, т.е. неоднородности. Она заключается в непрерывном варьировании числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и нагрузок, падающих на орган. Гетерогенность морфологических структур является основой функционального резерва органов, позволяющей им функционировать и в физиологических, и в экстремальных условиях. Болезни сопровождаются гиперфункцией органов, при этом количество одновременно функционирующих и разрушающихся структур резко возрастает, что требует повышенного

обеспечения энергией не только гиперфункции, но и возросшего ресинтеза структур. По мере истощения энергетических возможностей для обеспечения восстановления морфологического субстрата все большее количество структур вынуждено функционировать одновременно и разрушаться. Падение функции при болезни происходит в том случае, когда для ее обеспечения организм включил все структуры и распад этих структур уже не может компенсироваться их синтезом. В этой ситуации исчезает гетерогенность ткани органа и наступает его декомпенсация. Указанные закономерности делают понятной еще одно принципиально важное положение - **стереотипность реакций организма**. Очевидно, что если на каждое внешнее воздействие организм реагировал бы особой, специфической реакцией, их количество было бы неисчислимым, что биологически нецелесообразно. Поэтому в ходе эволюции выработалось относительно небольшое число стереотипных физиологических и патологических реакций, которыми организм отвечает на различные воздействия. В норме - это реакции, обеспечивающие гомеостаз. В патологии они называются общепатологическими или типовыми патологическими реакциями, и набор их не велик (патологические накопления, или дистрофии, некроз, реакции, отражающие нарушения крово- и лимфообращения, реакции иммунитета, компенсаторные и приспособительные реакции, воспаление, регенерация, лихорадка). На самые различные внешние и внутренние воздействия организм отвечает комплексом этих типовых общепатологических реакций, а их комбинация зависит от причины, вызвавшей заболевание, реакции организма на нее и определяет специфику каждой болезни.

Объем комбинаций стереотипных реакций зависит от сложности и многофакторности структуры, в которой они реализуются. Например, митохондрия на различные воздействия отвечает относительно небольшим набором изменений: она набухает, теряет матрикс, ее кристы фрагментируются, наружная мембрана может разрушаться. На уровне клетки самые различные воздействия приводят к накоплению или уменьшению в цитоплазме обычных для нее веществ или к появлению веществ, которые не встречаются в норме. При устранении повреждения в клетке развиваются восстановительные процессы, а продолжающееся действие повреждающего фактора приведет к гибели через определенные механизмы разрушения ядра и цитоплазмы, что также имеет стереотипное морфологическое и функциональное выражение. На уровне ткани и органа набор изменений на различные воздействия значительно шире - это комбинация общепатологических типовых процессов, которая характеризует дистрофию, воспаление, гибель ткани (некроз) или восстановление (регенерация) и клинически проявляется определенными изменениями функции органов. На уровне организма под влиянием конкретной причины развивается характерное сочетание стереотипных патологических реакций, которое проявляется в виде симптомов, специфичных для конкретной болезни. Таким образом, ответ организма на любое воздействие складывается из стереотипных реакций, а их комбинации зависят от повреждающей причины.

Следует подчеркнуть, что в основе функционирования организма на всех уровнях его организации лежит **биоэнергетика**. От наличия или отсутствия энергии, образующейся в митохондриях, в первую очередь зависят процессы метаболизма, процессы синтеза структур, функции организма в целом и каждой его клетки. Поэтому снижение энергетического обеспечения функциональной активности того или иного органа является основой его декомпенсации и возможной гибели.

Знание отмеченных выше биологических закономерностей позволяет врачу понимать диалектику развития болезни, предвидеть появление изменений в динамике страдания и использовать упреждающие лечебные мероприятия. Эти знания формируют клиническое мышление, без которого врач не сможет быть настоящим профессионалом, понимающим логику

развития событий в условиях патологии, позволяющую ставить правильный диагноз и определять подходы к терапии больного человека. Поэтому одной из основных задач патологической анатомии как учебной дисциплины является формирование у студентов клинического мышления, то есть своеобразного логического мышления, делающего из студента врача.

Эта логика определяет и методику преподавания патологической анатомии, состоящей из общего и частного курсов. Вначале изучают общепатологические реакции и демонстрируют их место и роль в структуре болезни. Хорошее знание этих реакций позволяет студенту понять структурно-функциональные основы большого количества болезней, сведения о которых приводятся в учебнике. Раздел частной патологической анатомии посвящен изучению конкретных болезней.

Методика преподавания включает лекционный курс и практические занятия. Лекции носят проблемный характер. На них обсуждаются проблемы общей и частной патологии, разбираются ключевые вопросы функциональной морфологии болезней, наиболее сложные механизмы развития болезней, их осложнений и исходов. На практических занятиях студенты с помощью микроскопа и музейных макропрепаратов изучают морфологию конкретных процессов и болезней при консультациях преподавателя. На каждом занятии знания студентов контролируются с помощью компьютеров, программа которых составлена на основе данного учебника.

Следует подчеркнуть, что только хорошее знание и понимание такой исключительно объемной дисциплины как патологическая анатомия позволяет студенту стать хорошим врачом, способным выполнить те гуманные задачи, которые определены его призванием.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Патологическая анатомия составляет неотъемлемую часть клинической медицины и своими корнями уходит в глубокую древность. Как самостоятельная дисциплина она развивалась медленно в связи с тем, что вскрытие тел умерших долго было запрещено. Только в XVI в. начали вскрывать трупы казненных преступников и стали накапливаться материалы по патологической анатомии болезней. В 1761 г. вышел в свет труд итальянского анатома Дж. Морганьи (1682-1771) «О месте нахождения и причинах болезней, выявленных анатомом», основанный на результатах 700 вскрытий. Он попытался установить связь морфологических изменений с клиническими проявлениями болезней. Благодаря труду Дж. Морганьи патологическая анатомия заняла свое место среди клинических дисциплин. Большое значение для ее развития имели работы французского морфолога Ж. Крювелье (1791-1874), создавшего первый в мире цветной атлас по патологической анатомии. В середине и конце XVIII в. в Англии появились крупные исследования Р. Брайта (1789-1858), а также А. Бейля (1799-1858), внесшие большой вклад в развитие патологической анатомии. А. Бейль был автором первого наиболее полного учебника по частной патологической анатомии, переведенного в 1826 г. на русский язык врачом И. А. Костомаровым.

В XIX в. патологическая анатомия уже завоевала прочное положение в медицине. Открывались кафедры патологической анатомии в Берлине, Париже, Вене, Москве, Петербурге. Представитель венской школы К. Рокитанский (1804-1878) на основании огромного личного опыта (30 000 вскрытий за 50 лет прозекторской деятельности) создал одно из лучших в то время руководств по патологической анатомии. К. Рокитанский был последним представителем господствовавшей на протяжении веков теории гуморальной патологии человека, которая не имела научной основы.

Переломным моментом в развитии патологической анатомии и всей медицины можно считать создание в 1855 г. немецким ученым Р. фон Вирховым (1821-1902) теории клеточной патологии. Используя открытие М. Шлейденом и Т. Шванном клеточного строения организмов, он показал, что материальным субстратом болезни являются клетки. Врачи и биологи всего мира увидели в клеточной теории патологии большой прогресс и широко использовали ее как научную и методологическую основу медицины. Однако одной клеточной патологией оказалось невозможно объяснить всю сложность патологических процессов, возникающих при болезни. Клеточной патологии стали противопоставлять учение о нейрогуморальных и гормональных регулирующих системах организма. Однако, как оказалось впоследствии, это лишь подчеркнуло роль клетки в патологии. В настоящее время клетки, их составные элементы (ультраструктуры) рассматриваются как интегральные составляющие целостного организма, находящиеся под непрерывным влиянием и контролем его нейрогуморальных и гормональных систем.

В XX в. патологическая анатомия стала бурно развиваться, во многих странах были созданы институты патологии, появились фундаментальные руководства и журналы по патологической анатомии; созданы Международное, Европейское и национальные научные общества патологоанатомов.



А.И. Полунин



И.Ф. Клейн

В нашей стране вскрытия трупов начали проводить с 1706 г., когда по указу Петра I были организованы медицинские госпитальные школы. Однако в них вскрытия проводили достаточно эпизодически. Лишь после открытия в 1755 г. медицинского факультета в Императорском Московском университете вскрытия трупов стали проводить относительно регулярно.

Первыми патологоанатомами были руководители клиник Ф.Ф. Керестури, Е.О. Мухин, А.И. Овер и др. В 1849 г. по инициативе терапевта профессора И.В. Варвинского на медицинском факультете Императорского Московского университета была открыта первая в России кафедра патологической анатомии. Руководителем этой кафедры стал его ученик А.И. Полунин (1820-1888), который не только создал отечественную патологическую анатомию как самостоятельную медицинскую специальность и отдельную учебную дисциплину, но и был зачинателем клинко-анатомического направления в патологической анатомии, что отличает отечественную патологическую анатомию и до настоящего времени. За более чем 160-летнее существование кафедры патологической анатомии Императорского Московского университета, а в настоящее время - Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, прочно удерживается традиция: руководство кафедрой передается из рук учителя в руки ученика. Все заведующие кафедрой, являясь представителями одной школы, с 1849 г. до настоящего времени последовательно сменяли друг друга: А.И. Полунин, И.Ф. Клейн, М.Н. Никифоров, В. И. Кедровский, А.И. Абрикосов, А.И. Струков, В. В. Серов, М.А. Пальцев, В.С. Пауков.

А.И. Полунин руководил кафедрой до 1859 г., он разработал первую учебную программу по патологической анатомии, большое место в которой занимали вскрытия трупов. При этом найденные морфологические изменения А.И. Полунин пытался связать с изменениями функций, наблюдавшимися у больного при жизни. Такой подход привел его к пониманию необходимости организации самостоятельной кафедры патологической физиологии, которая и была им открыта в 1859 г. и которой он стал заведовать, передав кафедру патологической анатомии своему ученику И.Ф. Клейну.



М.Н. Никифоров



А.И. Абрикосов

И.Ф. Клейн был деканом медицинского факультета Московского университета, он многое сделал для строительства медицинского городка на Девичьем поле и, в частности, построил здание кафедры патологической анатомии в Абрикосовском переулке. Им были куплены первые микроскопы, и в обучении студентов стала применяться микроскопия. И.Ф. Клейн начал создавать музей кафедры, который в настоящее время является одним из лучших музеев России. Им был создан студенческий научный кружок. В 1897 г. И.Ф. Клейн ушел в отставку, передав кафедру своему ученику М.Н. Никифорову, который занимает особое место в отечественной патологической анатомии, являясь создателем московской школы патологоанатомов. Он руководил кафедрой патологической анатомии Московского университета с 1897 по 1915 г. М.Н. Никифоров не только выполнил ценные работы по морфологии ряда болезней, но и создал первый отечественный учебник по патологической анатомии - один из лучших среди уже существовавших переводных учебников, а также подготовил учеников, возглавивших впоследствии кафедру патологической анатомии в различных городах России. Наиболее талантливым учеником М.Н. Никифорова был А.И. Абрикосов, возглавлявший кафедру патологической анатомии Московского университета с 1920 по 1952 г. А.И. Абрикосову принадлежат выдающиеся исследования, посвященные начальным проявлениям легочного туберкулеза, опухолям из миобластов, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, патологии полости рта, патологии почек и многим другим проблемам. Им написан учебник для студентов, выдержавший 9 изданий, по его инициативе и под его редакцией создано многотомное руководство по патологической анатомии для врачей, началось издание журнала «Архив патологии», подготовлено много учеников. А. И. Абрикосов был одним из создателей Академии медицинских наук, ее вице-президентом, он удостоен многих наград и званий.



А.И. Струков



В.В. Серов

Ярким представителем московской школы патологоанатомов является другой ученик М.Н. Никифорова, работавший на кафедре, - И.В. Давыдовский (1887-1968), известный своими работами по вопросам общей патологии, инфекционной патологии, геронтологии и боевой травме, исследованиями по философским основам биологии и медицины. По его инициативе патологическую анатомию стали преподавать по нозологическому принципу. В 1931 г. он возглавил кафедру патологической анатомии 2-го Московского государственного медицинского института, которой заведовал до конца своих дней. И.В. Давыдовский был академиком Академии медицинских наук, удостоен многих наград и премий.

Среди учеников А.И. Абрикосова большой вклад в развитие патологической анатомии внесли М.А. Скворцов (1876-1963), создавший патологическую анатомию болезней детского возраста, А.И. Струков (1901-1986), С.С. Вайль (1898-1979), В.Т. Талалаев (1886-1947), Н.А. Краевский (1905-1985), А.П. Авцын (1908-1993), А.М. Вихерт (1918-1999). Московскую школу патологоанатомов обогатили также фундаментальные труды представителей других школ - А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова, Н.К. Пермякова и др.

Сменивший А.И. Абрикосова на посту заведующего кафедрой его ближайший ученик академик Академии медицинских наук профессор А.И. Струков продолжил традицию кафедры по изучению различных морфологических аспектов туберкулеза. Созданная им классификация туберкулеза легких и в настоящее время не потеряла своего значения. А.И. Струкову принадлежит приоритет в разработке морфологии и морфогенеза ревматических болезней, за

Источник KingMed.info

что он был удостоен высшей премии страны. В последние годы жизни А.И. Струков разрабатывал вопросы иммунного аспекта патологии, им разработана концепция иммунного воспаления. А.И. Струков был инициатором внедрения в морфологию гистохимических методов исследования, люминесцентной и электронной микроскопии, что позволило обоснованно судить об изменении не только структуры, но и функции органов при болезнях. Крупнейшими заслугами А.И. Струкова являются развитие и внедрение в медицинскую практику учения о диалектическом единстве структуры и функции. Он доказал, что все физиологические и патологические процессы в организме осуществляются на материальном, морфологическом субстрате, который расходуется при осуществлении функции, и если нет морфологической структуры, то не может быть и функции. Вместе с тем сама функция вызывает моделирование морфологического субстрата. Поэтому структуру и функцию разделить нельзя. Представление о единстве структуры и функции позволило по-иному увидеть патогенез заболеваний, что позволило корректировать их терапию. Этим учением А.И. Струков перевернул очередную страницу в биологии и медицине.



М.А. Скворцов



И.В. Давыдовский

А.И. Струков перестроил систему преподавания патологической анатомии с учетом достижений этой науки. Много лет он возглавлял журнал «Архив патологии», подготовил много учеников, в том числе профессоров В.В. Серова и В.С. Паукова. Ему были присвоены высшие награды и

звания страны, он был избран почетным членом академий ряда стран. Имя академика А.И. Струкова носит кафедра патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

С 1972 г. А.И. Струков передал бразды правления кафедрой своему ученику - академику Академии медицинских наук профессору В.В. Серову, который заведовал ею до 1990 г. Его научные исследования в основном касались разработки иммуноморфологических проблем нефрологии, им создана оригинальная классификация гломерулонефрита. За эти исследования, а также за разработку проблем амилоидоза В.В. Серов дважды был удостоен Государственной премии. Он также много внимания уделял вопросам преподавания патологической анатомии, ввел в практику систему программированного контроля знаний студентов, преподавание предмета стало более наглядным. В.В. Серов также создал свою научную школу, у него много учеников - кандидатов и докторов медицинских наук.

В 1990 г. В.В. Серов передал кафедру своему ученику, академику РАН и РАМН профессору М.А. Пальцеву, который начал разрабатывать методы молекулярной патологии, что позволило вести научные исследования с использованием методик молекулярной морфологии, им создан институт молекулярной медицины. В преподавательский процесс М.А. Пальцев ввел компьютерный контроль знаний студентов. М.А. Пальцев был главным редактором журнала «Архив патологии», лауреатом государственных премий.



М.М. Руднев



Н.Н. Аничков

Другой ближайший ученик А.И. Струкова, академик РАЕН профессор В.С. Пауков, начал заведовать кафедрой патологической анатомии 2-го лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в 1980 г. на базе Городской клинической больницы № 7. Сотрудники кафедры успешно исследовали процессы иммуноморфологии острого и хронического воспаления, приспособления и компенсации, сахарного диабета и др. На кафедре была разработана оригинальная концепция алкогольной болезни и показана ее морфологическая основа. В преподавание патологической анатомии была внедрена методика, в основе которой лежит самостоятельный подход студентов к изучению предмета. В 1998 г. произошло объединение двух кафедр патологической анатомии. В.С. Пауков работал профессором кафедры, а в 2010 г. был избран ее заведующим. Основным научным направлением кафедры является изучение дисплазии соединительной ткани - своеобразных изменений соединительной ткани, лежащих в основе многих заболеваний. В процессе преподавания стали использоваться электронные технологии, позволяющие, в частности, изучать патологию на микроскопическом уровне с помощью компьютеров.

В настоящее время продолжают дело своих учителей в Москве профессора Г.А. Франк, Л.В. Кактурский, О.В. Заратьянц, И.А. Казанцева, А.Г. Талалаев, О.Д. Мишнев и др.

В Петербурге кафедра патологической анатомии была создана в 1859 г. по инициативе Н.И. Пирогова. Здесь славу русской патологической анатомии создавали М.М. Руднев (1837-1878), Г.В. Шор (1872-1948), Н.Н. Аничков (1885-1964), М.Ф. Глазунов (1896-1967), Ф.Ф. Сысоев (1875-1930), В.Г. Гаршин (1877-1956), В.Д. Цинзерлинг (1891-1960). Они подготовили большое количество учеников, многие из них возглавляли кафедры в медицинских институтах: А.Н. Чистович (1905-1970) - в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, М.А. Захарьевская (1889-1977), Т.Б. Журавлева - в Ленинградском медицинском институте имени И. П. Павлова, П.В. Сиповский (1906-1963), а затем О.К. Хмельницкий - в Государственном институте усовершенствования врачей им. С.М. Кирова. В настоящее время Санкт-Петербургскую школу патологоанатомов успешно развивают профессора М.Г. Рыбакова, Н.М. Аничков, Н.М. Хмельницкая, С.А. Повзун и др.



М.Ф. Глазунов



В.Г. Гаршин

Во второй половине XIX - начале XX в. были открыты кафедры патологической анатомии в медицинских институтах Казани, Харькова, Киева, Омска, Томска, Одессы, Саратова, Перми и других городов. С 30-х годов XX в. кафедры патологической анатомии были созданы в медицинских институтах всех союзных и автономных республик, многих областных центров РСФСР. Здесь также выросли школы патологоанатомов, представители которых развивали и продолжают развивать патологическую анатомию: М.П. Миролюбов и И.В. Торопцев в Томске, А.С. Зиновьев и А.В. Кононов в Омске, В.Л. Коваленко в Челябинске, И.Ф. Пожариский, Ш.И. Криницкий, И.С. Дирижанова в Ростове-на-Дону, Н.М. Любимов и И.П. Васильев в Казани, П.П. Заболот-нов и А.М. Антонов в Саратове и др.

С начала 30-х годов XX в. патологоанатомы развернули научные исследования в различных разделах медицины, в частности при инфекционных болезнях. Эти работы оказали большую помощь отечественному здравоохранению в ликвидации ряда инфекций (оспа, чума, сыпной тиф и др.). В последующем патологическая анатомия разрабатывала и продолжает разрабатывать вопросы ранней диагностики опухолей, много внимания уделяется изучению сердечнососудистых и многих других заболеваний, вопросам географической, краевой патологии. Успешно развивалась экспериментальная патология, удельный вес которой значительно снизился в начале XXI в. из-за финансовых и организационных трудностей, возникших в связи со сменой общественного строя.

В стране создана **патологоанатомическая служба**. В каждой больнице имеется патологоанатомическое отделение, возглавляемое заведующим - врачом-патологоанатомом. Во второй половине XX в. в крупных городах были

созданы центральные патологоанатомические лаборатории либо патолого-анатомические бюро, организующие работу патологоанатомов. Большинство умерших в больницах или клиниках подлежат патологоанатомическому вскрытию (аутопсии), обычно с согласия родственников. Однако умершие на операционном столе или от некоторых инфекционных заболеваний подлежат обязательному вскрытию. На аутопсии обязаны присутствовать лечащие врачи, с которыми патологоанатом обсуждает найденные изменения органов и тканей, а также диагноз. Это помогает установить правильность клинического диагноза, выявить дефекты в обследовании и лечении больного.

В настоящее время основной объем работы патологоанатомов составляет исследование биопсий - кусочков тканей органов, взятых при жизни для установления клинического диагноза, что определяет последующее лечение больного. Исследование биопсий позволяет поставить диагноз даже в том случае, когда еще нет четких проявлений болезни, т.е. на самых ранних этапах ее развития. А при диагностике онкологических заболеваний только патологоанатом может поставить окончательный диагноз и распознать ту или иную опухоль. Все это делает патологоанатома клиническим патологом, который вместе с лечащим врачом несет ответственность за правильную диагностику заболевания и лечение больного.

Для обсуждения врачебных ошибок, выявляемых при патологоанатомическом вскрытии, и выработки мер по устранению недостатков в лечебно-диагностической работе в каждой больнице регулярно организуются клиничко-анатомические конференции, которые способствуют повышению квалификации врачей, как клиницистов, так и патологоанатомов.

Работа патологоанатомов регламентируется положениями, приказами Министерства здравоохранения РФ и контролируется главными патологоанатомами регионов и страны.

Отечественные патологоанатомы объединены Российским обществом патологоанатомов, которое регулярно созывает конференции, пленумы и съезды, посвященные актуальным вопросам патологической анатомии. Кроме того, в каждом субъекте РФ также имеются региональные общества патологоанатомов. С 1935 г. издается журнал «Архив патологии», первым редактором которого был А.И. Абрикосов.

В настоящее время неуклонно возрастает значение патологической анатомии среди клинических дисциплин, особенно в связи с новыми методами и возможностями биопсийной диагностики. В ординатуру и аспирантуру всех кафедр патологической анатомии постоянно приходят молодые врачи, желающие связать свою судьбу с этой очень трудной, но очень важной специальностью в системе здравоохранения. И в этом залог развития патологической анатомии на благо медицины.

Глава 1. МОРФОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ - ДИСТРОФИИ

Дистрофия (от греч. *dys* - отклонение от нормы и греч. *trophe* - питание) - патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого и/или клеточного метаболизма, ведущее к структурным изменениям; это один из видов повреждения органов и тканей. **Трофика** - совокупность механизмов, определяющих метаболизм и структурную организацию клетки или ткани, необходимых для выполнения специализированной функции. **Клеточные механизмы** поддержания трофики обеспечиваются структурной организацией клетки и ее ауторегуляцией, обусловленной генетическим кодом. **Внеклеточные механизмы** трофики включают транспортные (кровь, лимфа) и интегративные (нервная, эндокринная, гуморальная) системы. Этот вид повреждения может быть обратимым или необратимым, проявляется накоплением, нарушением нормального содержания или физико-химических свойств различных веществ, появлением обычных веществ в нетипичных местах или не встречающихся в норме веществ в клетках, во внеклеточном веществе, в стенках сосудов и стромах органов.

Причины дистрофий - гипоксия, токсические вещества (в том числе токсины микроорганизмов), лекарства, физические и химические агенты, генетические повреждения, приобретенные или наследственные дефекты ферментов (*ферментопатии*), вирусы, дисбаланс питания, заболевания нервной или эндокринной систем, нарушения состава крови или мочи при заболеваниях внутренних органов и любые другие причины, ведущие к нарушениям клеточных и внеклеточных механизмов трофики.

В зависимости **от вида** нарушенного обмена дистрофии могут быть:

- белковыми;
- жировыми;
- углеводными;
- минеральными;
- водными;
- смешанными.

Исходя из преимущественной локализации метаболических нарушений и отложений тех или иных веществ дистрофии могут быть:

- паренхиматозными;
- стромально-сосудистыми;
- смешанными.

В зависимости от влияния **генетических факторов** дистрофии могут быть:

- наследственными;
- приобретенными.

В основе наследственных дистрофий лежат генетические дефекты какого-либо фермента. При этом продукты обмена не метаболизируются, а накапливаются, и в этих случаях развиваются **болезни накопления (тезауризмозы)**. Приобретенные дистрофии связаны с возникшими ферментопатиями, часто в сочетании с нарушением обмена или транспорта веществ, обеспечивающих ткань или клетку энергией.

В зависимости **от распространенности** процесса выделяют дистрофии:

- общие;
- местные.

Различают 4 морфогенетических механизма развития дистрофий:

- инфильтрацию;
- декомпозицию;
- трансформацию;
- извращенный синтез.

Инфильтрация - избыточное проникновение веществ или продуктов обмена в клетки, стенки сосудов, межклеточное вещество и/или нарушение включения их в метаболизм с последующим накоплением в клетках или вне клеток. Например, инфильтрация белком эпителия проксимальных канальцев почек при увеличении его количества в первичной моче либо накопление липидов при нарушении карнитин-челночного механизма транспорта жирных кислот в миокарде при дифтерии. Могут также аккумулироваться экзогенные вещества, которые клетка не может ни разрушить с помощью ферментов, ни транспортировать в другое место (например, частицы угля).

Декомпозиция (фанероз) - распад ультраструктур клеток и межклеточного вещества или сложных в химическом отношении веществ, ведущий к нарушению метаболизма и накоплению продуктов нарушенного обмена в клетке (ткани). Распад полисахаридно-белковых комплексов лежит в основе фибриноидных изменений соединительной ткани при ревматических болезнях.

Трансформация - переход одного вещества в другое. Такова, например, трансформация углеводов в жиры при сахарном диабете.

Извращенный синтез - образование в клетках или в тканях веществ, не встречающихся в них в норме. Классический пример - синтез аномального белка амилоида и его отложение в межклеточном веществе.

Механизмы развития дистрофий могут сочетаться. Инфильтрация и декомпозиция нередко являются последовательными стадиями морфогенеза той или иной дистрофии. В связи со структурно-функциональными особенностями в некоторых органах и тканях преобладает какой-либо один из морфогенетических механизмов, что позволяет говорить об ортологии (от греч. *orthos* - типичный) дистрофий.

ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ДИСТРОФИИ

Паренхиматозные дистрофии - это структурные изменения в высокоспециализированных в функциональном отношении клетках, связанные с нарушением обмена веществ. Различные виды паренхиматозных дистрофий составляют морфологическую сущность недостаточности определенного механизма, служащего выполнению клеткой (нефроцитом, гепатоцитом, кардиомиоцитом) специализированной функции. Поэтому паренхиматозная дистрофия, чаще белковая или жировая, лежит в основе клинического синдрома, отражающего функциональную недостаточность паренхиматозного органа (почки, печени, сердца); этот вид дистрофий наблюдается практически при всех заболеваниях человека.

Паренхиматозные белковые дистрофии

Паренхиматозные белковые дистрофии, или паренхиматозные диспротеинозы, характеризуются нарушением обмена цитоплазматических белков, которые находятся в свободном или связанном состоянии. Связанные белки входят в состав липопротеидных комплексов мембран клетки; к свободным белкам относятся главным образом ферменты. Белковая дистрофия часто встречается в почках, реже - в печени и еще реже - в миокарде.

Паренхиматозные диспротеинозы морфологически представлены **зернистой, гиалиново-капельной, гидропической и роговой дистрофиями**. Исходом может быть некроз клетки: **коагуляционный фокальный или тотальный** при гиалиново-капельной дистрофии и **колликвационный фокальный** (баллонная дистрофия) или **тотальный** - при гидропической дистрофии. Роговая дистрофия по механизму своего развития не связана с предыдущими.

Развитие паренхиматозных диспротеинозов сопровождается изменением физико-химического состояния белков, появлением в цитоплазме включений белковой природы. Нарушение обмена белков нередко сочетается с расстройством водно-электролитного обмена в цитоплазме, изменением коллоидно-осмотического давления, что ведет к ее гидратации.

Большая часть белков цитоплазмы (простых и сложных) находится в соединении с липидами, образуя липопротеидные комплексы. Эти комплексы составляют основу мембран митохондрий, эндоплазматической сети, пластинчатого комплекса и других структур. Помимо связанных белков в цитоплазме клетки содержатся и свободные белки.

Сущность паренхиматозных диспротеинозов состоит в изменении физико-химических и морфологических свойств белков клетки. Белки подвергаются либо денатурации и коагуляции, либо, наоборот, колликвации (разжижению) (от слова *liquor* - жидкость), т.е. распаду полипептидных цепей на фрагменты, что ведет к гидратации цитоплазмы. Разрыв большого количества слабых связей в молекуле белка под действием различных факторов (органических веществ - этилового спирта, мочевины; изменения pH среды, свободных радикалов кислорода, солей тяжелых металлов и т.д.) приводит к разрушению ее нативной конформации, т.е. исходного молекулярного строения. Потеря нативной конформации сопровождается утратой специфической функции белков. Этот процесс носит название **денатурации белков**. При этом не происходит разрыва пептидных связей, т.е. первичная структура белка не нарушается, поэтому денатурация - обратимый процесс. Восстановление конформации белка - **рена-тивация** - может протекать самопроизвольно при устранении повреждающего агента, либо при участии **белков-шаперонов**, которые относят к белкам теплового шока. При действии различных стрессовых для клетки факторов (высокая температура, гипоксия, инфекция, ультрафиолетовое (УФ) облучение, изменение pH или молярности среды, действие токсичных химических веществ, тяжелых металлов и т.п.) в клетках усиливается синтез белков теплового шока. Имея высокое сродство к гидрофобным участкам частично денатурированных белков, они могут препятствовать их полной денатурации и восстанавливать нативную конформацию. Необратимое свертывание белков с увеличением количества химических связей (например, S-S мостиков между полипептидными цепями) и образованием нерастворимых структур называется **коагуляцией**.

Если возникает опасность повреждения клетки измененными белками, то включается убиквитинный механизм. Необратимо поврежденные белки присоединяются к белку - **убиквитину**, который обеспечивает их расщепление до нетоксичных фрагментов нелизосомальными протеиназами. При тяжелом повреждении и избыточном накоплении комплексов убиквитин-белок могут формироваться цитоплазматические включения (например, эозинофильные тельца Луи в нейронах при болезни Паркинсона - убиквитин/нейрофиламен-ты). Фрагменты белков формируют в цитоплазме эозинофильные белковые зерна (**зернистая**

дистрофия), глыбки и капли. Крупные капли - эозинофильные включения, напоминающие по виду гиалиновый хрящ, и эозинофильные включения сливаются между собой и заполняют тело клетки - развивается **гиалиново-капельная дистрофия**.

Зернистая дистрофия - паренхиматозный диспротеиноз, при котором в цитоплазме клеток паренхиматозных органов (почек, печени, миокарда) появляется выраженная эозинофильная зернистость (рис. 1.1). При этом клетки имеют вид набухших и мутных, ядро, как правило, сохранено. Внешнее изменение органов при зернистой дистрофии Р. Вирхов обозначил как *мутное или тусклое набухание*: орган увеличен в размере, дряблой консистенции, поверхность разреза имеет тусклый вид, как бы ошпарена кипятком, и с поверхности разреза может стекать мутноватая жидкость. Клиническое значение мутного набухания во всех его разновидностях различно.

В почках зернистая дистрофия появляется при увеличении реабсорбции белка. Небольшое количество альбуминов, фильтрующихся через базальную мембрану капилляров клубочка, в норме реабсорбируется путем пиноцито-за эпителием проксимальных канальцев почки. Если через мембрану клубочка фильтруется больше белка и усиливается его реабсорбция, количество пиноцитозных пузырьков возрастает, они становятся видны в цитоплазме. Клинически зернистая дистрофия сопровождается появлением белка в моче - небольшой протеинурией.

Электронно-микроскопическое и гистоферментохимическое изучение зернистой дистрофии показало, что в ее основе может лежать не только накопление белка в цитоплазме, но и увеличение размеров ультраструктур клеток за счет их набухания, как выражение функционального напряжения паренхиматозных органов. При этом в результате гиперфункции внутриклеточных структур происходит их усиленный распад с накоплением белковых фрагментов в цитоплазме, которые подвергаются денатурации. Такие морфологические проявления обычно не влекут за собой недостаточности органа, приводя к некоторому снижению его функции.

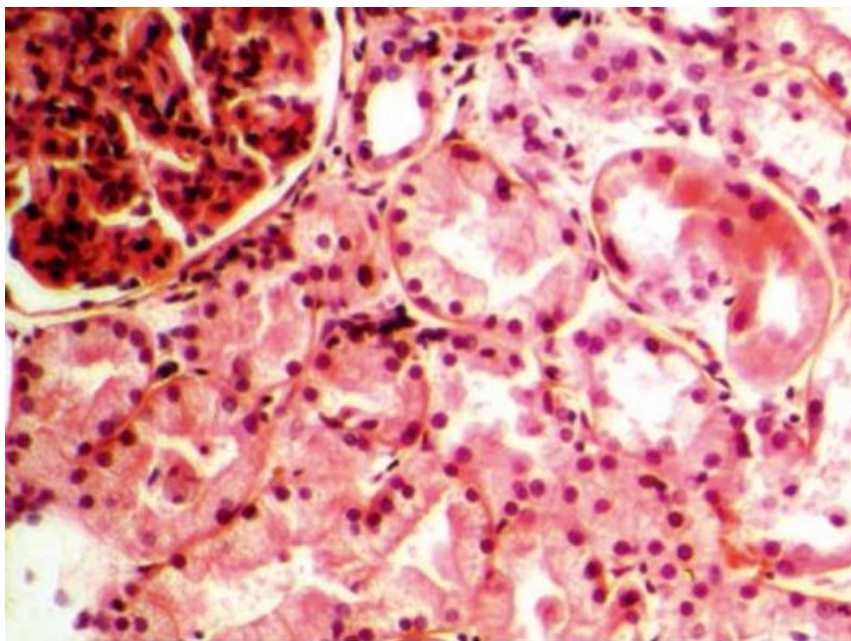


Рис. 1.1. Зернистая дистрофия почечных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином

Мутное набухание - процесс обратимый, но если причина, вызвавшая развитие зернистой дистрофии, не устранена, наступает деструкция липопротеидных комплексов мембранных структур клетки, остатки белков подвергаются коагуляции, сливаются в крупные гомогенные

капли и развиваются более тяжелые, необратимые изменения клеток в виде гиалиново-капельной белковой дистрофии.

Гиалиново-капельная дистрофия. Внешний вид органов при гиалиново-капельной дистрофии может соответствовать мутному набуханию или характерен для тех заболеваний, при которых встречается гиалиново-капельная дистрофия.

В почках при микроскопическом исследовании в эпителии канальцев находят накопление крупных гранул белка ярко-розового цвета - *гиалиновых капель*. При этом происходит деструкция митохондрий, эндоплазматической сети, щеточной каемки. В основе гиалиново-капельной дистрофии нефроцитов лежит недостаточность вакуолярно-лизосомного аппарата эпителия извитых канальцев при длительном существенном увеличении белка в первичной моче (рис. 1.2). Если через мембрану клубочка фильтруется очень много белка и значительно усиливается его реабсорбция, количество пиноцитозных пузырьков с белком возрастает, они становятся крупными, сливаются с лизосомами, но не метаболизируются, а подвергаются коагуляции. Этот вид дистрофии нефроцитов встречается при нефротическом синдроме, который является одним из проявлений заболевания почек с первичным поражением гломерулярного фильтра (гломерулонефрит, амилоидоз почек и др.). С гиалиново-капельной дистрофией эпителия почечных канальцев и значительным снижением их функции связаны массивная протеинурия (более 3-х граммов белка в сутки), цилиндрурия, снижение белков плазмы (гипопротеинемия), нарушение электролитного баланса.

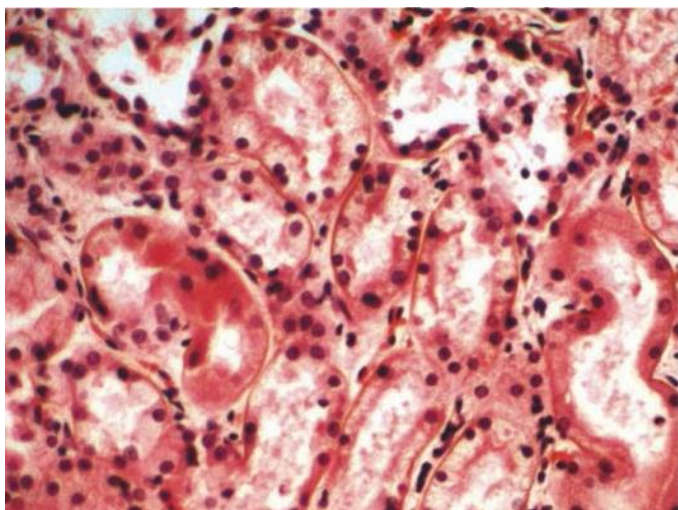


Рис. 1.2. Гиалиново-капельная дистрофия эпителия почечных канальцев

В печени при алкогольной болезни в гепатоцитах возникают глыбки и капли белковой природы - *алкогольный гиалин*, представляющий собой на ультраструктурном уровне нерегулярные агрегаты микрофибрилл и гиали-ноподобные неправильной формы включения - комплексы убиквитин/кератин (**тельца Маллори**). Образование глыбок белка и телец Маллори служит проявлением извращенной белково-синтетической функции гепатоцита при алкогольном поражении печени. Примером избыточного накопления белка являются также **тельца Русселя** - плазматические клетки, в которых эндоплазматический ретикулум (ЭПР) переполнен белком.

Исход гиалиново-капельной дистрофии неблагоприятен: коагуляция белка завершается фокальным, а затем тотальным коагуляционным некрозом клеток, функция клеток и органа снижается.

Гидропическая дистрофия. Нарушение обмена белков часто сочетается с расстройствами работы Na^+/K^+ -помпы, клетки теряют способность поддерживать ионный и жидкостный гомеостаз, что приводит к накоплению ионов натрия и набуханию или гидратации клетки. Такой патологический процесс называется *гидропической дистрофией*. При микроскопическом исследовании паренхиматозные клетки увеличены в объеме, цитоплазма их заполнена вакуолями, содержащими прозрачную жидкость. Ядро смещается на периферию, иногда вакуолизируется или сморщивается. Нарастание гидропии приводит к распаду ультраструктур клетки и переполнению клетки водой, появлению заполненных жидкостью вакуолей («баллонов») - *баллонная дистрофия*. Развитие гидропической дистрофии может отражать нарушения коллоидно-осмотического давления в клетке, повреждение и повышение проницаемости мембран клетки, сопровождающееся их распадом и активацией гидролитических ферментов лизосом, которые разрывают внутримолекулярные связи с присоединением воды. По существу такие изменения клетки являются выражением фокального кол-ликвационного некроза. При нефротическом синдроме в эпителии канальцев почек наряду с белковой гиалиново-капельной может возникать также и гидропическая дистрофия в случае повреждения мембранно-ферментных систем, вакуолярно-лизосомального аппарата и системы базального лабиринта, ответственных за реабсорбцию белка и воды. При микроскопическом исследовании видны набухание и вакуолизация цитоплазмы эпителия извитых канальцев, ядра клеток смещаются к базальной мембране, бледно окрашены. Просветы канальцев сужены (рис. 1.3). Хотя дистрофия, как правило, обратима, при выраженном набухании и гидропической дистрофии (баллонной дистрофии) возможна гибель клеток (фокальный или тотальный колликвационный некроз) и слущивание их в просвет. Помимо выраженной протеинурии для нефротического синдрома характерны гипопроteinемия (вследствие протеинурии), гиперлипидемия (для поддержания онкотического давления крови) и отеки. Повреждение базальной мембраны капилляров клубочка в сочетании с гиперлипидемией может приводить к появлению в моче липидов и развитию не только белковой, но и жировой дистрофии эпителия канальцев почки. Гидропическая дистрофия гепатоцитов - характерный признак вирусного гепатита В, отражает извращение белково-синтетической функции клеток печени вследствие репродукции вируса.

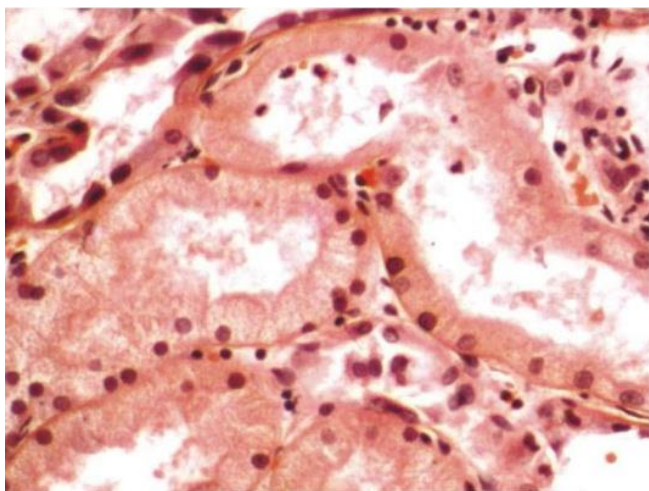


Рис. 1.3. Гидропическая дистрофия эпителия канальцев почек. Видны набухание и вакуолизация цитоплазмы эпителия извитых канальцев, ядра клеток смещены к базальной мембране, бледно окрашены. Просветы канальцев сужены. Окраска гематоксилином и эозином

При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме гепатоцитов можно видеть значительно расширенную эндоплазматическую сеть с формированием цистерн - баллонов.

Гидропическая дистрофия эпидермиса - также проявление вирусного поражения, например, при герпесе или ветряной оспе и т.д.

Роговая дистрофия, или патологическое ороговение, характеризуется избыточным образованием рогового вещества в ороговевающем эпителии (*гиперкератоз, ихтиоз*) или образованием рогового вещества там, где в норме его не бывает - патологическое ороговение на слизистых оболочках (лейкоплакия), например, в полости рта, пищеводе, шейке матки. Роговая дистрофия может быть местной или общей, врожденной или приобретенной. Причины роговой дистрофии разнообразны: хроническое воспаление, связанное с инфекционными агентами, действием физических и химических факторов, авитаминозы, врожденное нарушение развития кожи и др.

Исход может быть двояким: устранение вызывающей причины в начале процесса может привести к восстановлению ткани, однако в далеко зашедших случаях наступает гибель клеток. Значение роговой дистрофии определяется ее степенью, распространенностью и длительностью. Длительно существующее патологическое ороговение слизистой оболочки (лейкоплакия) может стать источником развития раковой опухоли. Врожденный ихтиоз резкой степени, как правило, не совместим с жизнью.

Наследственные паренхиматозные диспротеинозы связаны с нарушением внутриклеточного метаболизма аминокислот; к числу этих диспротеинозов относятся цистиноз, тирозиноз и фенилпировиноградная олигофрения (фенилкетонурия). Поражаются печень, почки, селезенка, костный мозг и ЦНС.

Нарушения метаболизма глюкозы

Нарушения метаболизма глюкозы или гликогена приводят к внутриклеточным скоплениям гликогена. При сахарном диабете гликоген обнаруживается в эпителиальных клетках дистального отдела извитых канальцев почек и иногда в нисходящей части петли Генле (вследствие выделения глюкозы с мочой - глюкозурии из-за гипергликемии), а также в клетках печени, В-клетках островкового аппарата поджелудочной железы и т.д. Гликоген также накапливается в клетках (в печени, почках, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), мышцах, эритроцитах) при гликогенозах (болезнях накопления, теауризмозах).

Паренхиматозные жировые дистрофии

Паренхиматозные жировые дистрофии, или паренхиматозные липидозы, встречаются часто, морфологически они проявляются увеличением количества жиров в клетках, где они встречаются в нормальных условиях, появлением их там, где они обычно не встречаются, а также образованием жиров необычного химического состава. В клетках могут накапливаться липиды всех классов: триглицериды (нейтральные жиры), эфиры холестерина и фосфолипиды. При некоторых генетических болезнях накопления, например **болезни Гоше**, аккумулируются аномальные комплексы липидов и углеводов. Чаще всего жировая дистрофия встречается в печени (**стеатоз**), а также в сердце, мышцах и почках.

Преобладание морфогенетического механизма при паренхиматозном липидозе зависит от причины, вызвавшей дистрофию, и структурно-функциональных особенностей органа. Однако в большинстве случаев бывает трудно выделить главный из них, так как отмечается либо смена одного морфогенетического механизма другим, либо их сочетание.

Паренхиматозная жировая дистрофия наиболее часто встречается в печени, миокарде и почках.

О жировой дистрофии печени, которая по сравнению с другими паренхиматозными органами встречается особенно часто, говорят в тех случаях, когда жир, преимущественно нейтральный, содержит более 50% гепатоцитов. Нормальный метаболизм триглицеридов в печени играет центральную роль в метаболизме жиров. Свободные жирные кислоты током крови приносятся в печень, где они преобразовываются в триглицериды, фосфолипиды и сложные эфиры холестерина. Для транспорта липидов из печеночной клетки необходим апо-протеин (липидный акцепторный белок), при соединении с его молекулами внутриклеточных триглицеридов образуются липопротеины (ЛП).

Причиной накопления нейтральных жиров в печени является дезорганизация ферментативных процессов на том или ином этапе обмена липидов, которая проявляется в следующих ситуациях:

- при чрезмерном поступлении в клетку жирных кислот или повышенном их синтезе в гепатоците, что создает относительный дефицит ферментов;
- при воздействии на клетку токсичных веществ, блокирующих окисление жирных кислот, синтез апопротеинов;
- при недостаточном поступлении в гепатоциты аминокислот, необходимых для синтеза фосфолипидов и липопротеидов.

Жировая дистрофия печени может развиваться при состояниях, для которых характерен высокий уровень жирных кислот в плазме крови (алкогольная интоксикация, сахарный диабет, общее ожирение и др.), при воздействии на гепатоциты токсичных веществ (этанола, четыреххлористого углерода, фосфора и др.); при нарушении питания в связи с недостатком белка в пище (белковое голодание нарушает синтез апопротеина, в результате чего развивается *алипо-тропное ожирение печени*) или при заболеваниях ЖКТ, голодании (увеличивается мобилизация жировой ткани и ускоряется синтез триглицеридов); при гипоксии, когда уменьшено окисление триглицеридов до ацетил-КоА и приносимый током крови и лимфы жир не окисляется; при генетических дефектах ферментов, участвующих в жировом обмене (наследственный липидоз).

Выделяют острую и хроническую жировую дистрофию печени. Острая жировая дистрофия печени - проявление массивного прогрессирующего некроза печени, возникающего при отравлении, прежде всего токсином бледной поганки. При острой жировой дистрофии печени триглицериды накапливаются в цитоплазме периферических отделов долек как маленькие, ограниченные мембраной вакуоли (мелкокапельная жировая дистрофия печени). Функция печени снижена. В остальных случаях обычно встречается хроническая жировая дистрофия печени.

При макроскопическом исследовании печень увеличена в размерах, дряблая, на разрезе желтого или охряно-желтого цвета, с налетом жира. Такая печень образно называется «гусиная», так как аналогично выглядит печень у откормленных особым образом гусей, которых используют в приготовлении паштетов. Микроскопически при окраске гематоксилином и эозином в цитоплазме гепатоцитов видны вакуоли на месте включений липидов, растворившихся при обработке срезов ткани в спиртах и ксилоле (рис. 1.4). В замороженных тканевых срезах жир остается в цитоплазме, после чего срезы окрашиваются специальными красителями. Гистохимически жиры выявляются с помощью ряда методов: судан IV, жировой красный 0 и шарлах-рот окрашивают их в красный цвет, судан III - в оранжевый (рис. 1.5), судан черный В и осмиевая кислота - в черный, сульфат нильского голубого окрашивает жирные кислоты в темно-синий цвет, а нейтральные жиры - в красный. С помощью поляризационного

микроскопа можно дифференцировать изотропные и анизотропные липиды. В зависимости от размеров жировых капель различают **мелкокапельную, среднекапельную и крупнокапельную дистрофию гепатоцитов**. При крупнокапельной жировой дистрофии - крайнем выражении дистрофии - ядро гепатоцита оттесняется к наружной мембране клетки. Ободок цитоплазмы, свободной от жировых включений, остается структурно и функционально сохранным. Локализация жировых изменений в дольке печени зависит от причин, которые их обусловили. При увеличении жира в крови воротной вены более крупные жировые включения видны в периферических

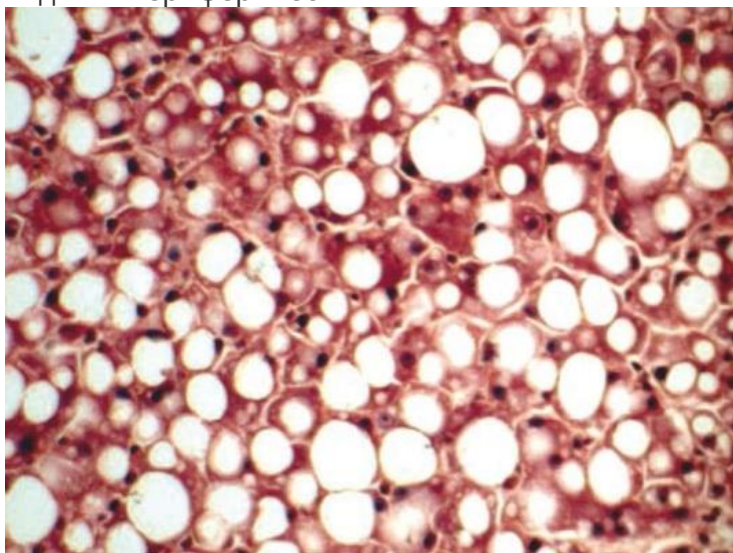


Рис. 1.4. В цитоплазме гепатоцитов видны вакуоли на месте включений липидов, растворившихся при обработке срезов ткани в спиртах и ксилоле. Окраска гематоксилином и эозином

отделах долек (крупнокапельное ожирение), а более мелкие - в центральных (среднеили мелкокапельное ожирение). При гипоксии липиды сначала появляются в центре долек; при значительно выраженной дистрофии ожирение клеток печени имеет диффузный характер. Даже при тяжелой хронической жировой печени редко имеются клинические проявления дисфункции печени.

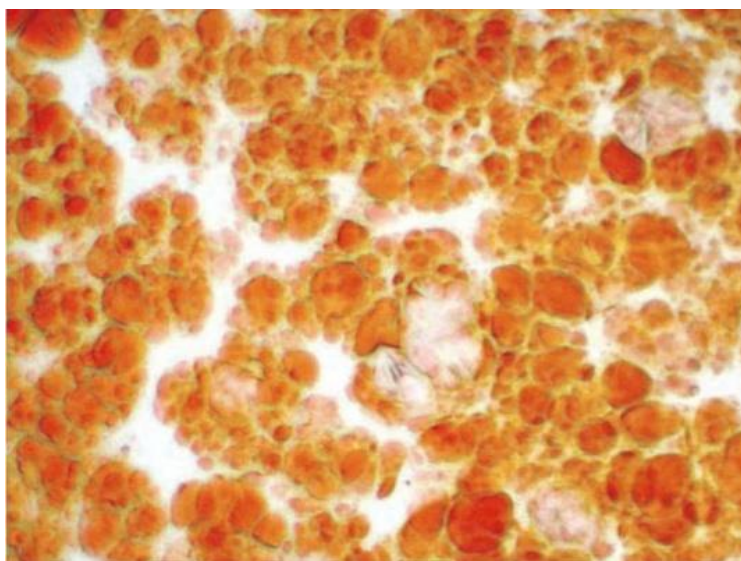


Рис. 1.5. Крупнокапельная жировая дистрофия печени. Включения липидов в гепатоцитах окрашены суданом III в оранжевый цвет

Более подробного рассмотрения заслуживает жировая дистрофия печени при алкоголизме, сахарном диабете и интоксикациях.

Жировая дистрофия печени при алкоголизме. Среди причин развития жировой печени этанолу отводится от 30 до 50%. Этанол усиливает мобилизацию жира из депо, увеличивает синтез жирных кислот в гепатоцитах, усиливает этерификацию жирных кислот до триглицеридов, снижает уровень окисления жирных кислот, уменьшает синтез липопротеидов и их освобождение, а также проницаемость клеточной мембраны гепатоцита в связи с усилением синтеза и накоплением холестерина. Отложения жира в алкогольной печени могут быть очаговыми и диффузными. Возможный исход алкогольной жировой дистрофии печени (алкогольного стеатоза печени) зависит от продолжительности приема алкоголя. При полной абстиненции жир исчезает из печени через 2-4 нед, а прогрессирование алкогольного стеатоза ведет к формированию цирроза печени (ЦП), при этом большое значение имеют повторные атаки острого алкогольного гепатита (АГ).

Жировая дистрофия печени при сахарном диабете. Жировая дистрофия печени встречается у 50-75% больных сахарным диабетом, причем выраженность стеатоза коррелирует с возрастом (при юношеской форме диабета жировая печень встречается редко), массой тела больных и тяжестью кетоацидоза. Механизм стеатоза печени при сахарном диабете связан с усиленной мобилизацией жира из жировых депо, повышенным транспортом их в печень, нарушением синтеза фосфолипидов и окисления жирных кислот. Усиленный липолиз обусловлен недостатком инсулина, который является антилиполитическим гормоном: верх берут липолитические гормоны над антилиполитическими.

В результате липолиза в крови увеличивается содержание жирных кислот, а в печени усиливается синтез липопротеидов. Но печень не в состоянии полностью усвоить поступающие жирные кислоты, идущие на построение липопротеидов, из-за недостаточного синтеза апопротеина. Избыток жирных кислот ресинтезируется в печени в триглицериды. При сахарном диабете, сопровождающемся общим ожирением, что отмечается довольно часто, стеатоз печени усиливается в связи с избыточным поступлением жиров и углеводов с пищей. При этом основным механизмом поступления жира в печень остается липолиз, ведущий к гиперлипидемии. Особенностью жировой дистрофии печени при сахарном диабете является вакуолизация ядер ожиревших гепатоцитов за счет накопления в них гликогена - дырчатые, или гликогенные, ядра.

Жировая дистрофия печени при интоксикациях. Жировая дистрофия печени развивается при воздействии на организм таких токсичных веществ, как че-тыреххлористый углерод, гидразин-сульфат, тетрахлорэтан, тринитротолуол, ДДТ, фосфор, а также при приеме ряда лекарственных средств (тетрацикли-ны, стероиды, барбитураты, метотрексат и др.). При этом накопление липидов в гепатоцитах связано, как правило, с нарушением синтеза апопротеина из-за блокады ферментных систем. Недостаток апопротеина ведет к нарушению синтеза липопротеидов, способных проникать через наружную мембрану гепатоцитов. Задержка липидов в цитозоле приводит к образованию триглицеридов. Накопление жиров в гепатоцитах связано и с распадом липо-протеидных комплексов мембран гепатоцитов, т. е. с механизмом фанероза.

Жировая дистрофия миокарда. Развитие жировой дистрофии миокарда связывают с тремя основными механизмами:

- с повышенным поступлением жирных кислот в кардиомиоциты;
- с нарушением обмена жиров в кардиомиоцитах;

- с распадом липопротеидных комплексов внутриклеточных структур, т. е. фанерозом.

Основой этих трех механизмов жировой дистрофии кардиомиоцитов является энергетический дефицит. Известно, что липиды поступают в кардиомиоциты в виде жирных кислот, освобождающихся с помощью липопротеидлипазы от плазменных триглицеридов или связей с альбуминами. Жирные кислоты используются миокардом для энергетических нужд и построения структурных фосфолипидов. Из этого следует, что при любых состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом, происходит повышенное поступление в миокард жирных кислот, из которых синтезируются нейтральные жиры. Механизм фанероза в развитии жировой дистрофии кардиомиоцитов заключается не в высвобождении липидов из липопротеидных комплексов мембранных структур клетки, а в нарушении β -окисления избыточно поступающих в клетку жирных кислот при деструкции ее митохондрий.

Причинами развития жировой дистрофии миокарда являются:

- гипоксия (при анемиях, хронической сердечно-сосудистой недостаточности);
- интоксикации (дифтерийная, алкогольная, отравление фосфором, мышьяком, хлороформом и др.).

Гипоксия - наиболее частая причина жировой дистрофии миокарда, поскольку ведет к энергетическому дефициту высокоспециализированных тканей, к которым относится и миокард. Недостаток кислорода нарушает процессы окислительного фосфорилирования в кардиомиоцитах, что приводит к переключению обмена миокарда на анаэробный гликолиз и резкому снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ). Дефицит энергии усиливается в связи с нарастающим ацидозом ткани; развивается повреждение митохондрий, нарушается окисление жирных кислот и липиды накапливаются в кардиомиоцитах чаще в виде мелких капель (различают также пылевидное ожирение миокарда).

Жировая дистрофия миокарда имеет очаговый характер, так как содержащие жир кардиомиоциты расположены преимущественно по ходу венозного колена капилляров и мелких вен, где гипоксический фактор наиболее выражен. При макроскопическом исследовании под эндокардом левого желудочка, особенно в области трабекул и сосочковых мышц, видна желто-белая исчерченность, что дало основание сравнивать миокард со шкурой тигра (**«тигровое сердце»**). Сократительная способность миокарда снижается.

Наиболее изучена жировая дистрофия миокарда при дифтерийной и алкогольной интоксикации (рис. 1.6). В настоящее время, по-видимому, наиболее обоснованной концепцией кардиотоксичности гистотоксина при дифтерии является представление о том, что этот эффект связан с блокадой карни-тин-челночного механизма метаболической регуляции основного процесса, обеспечивающего энергией миокард - β -окисления жирных кислот в митохондриях. Роль карнитин-челночного механизма определяется его участием в транспортном каскаде, обеспечивающем поступление энергетических субстратов в митохондрии. Характерное накопление липидов в кардиомиоцитах при дифтерии происходит по ряду причин. Так, дифтерийная интоксикация сопровождается усилением липолиза и, следовательно, повышением концентрации свободных жирных кислот в крови. Кроме того, в связи с отсутствием в кардиомиоцитах системы контроля жирных кислот поступление в кардиомиоцит

циркулирующих в крови свободных жирных кислот зависит от их концентрации в плазме.

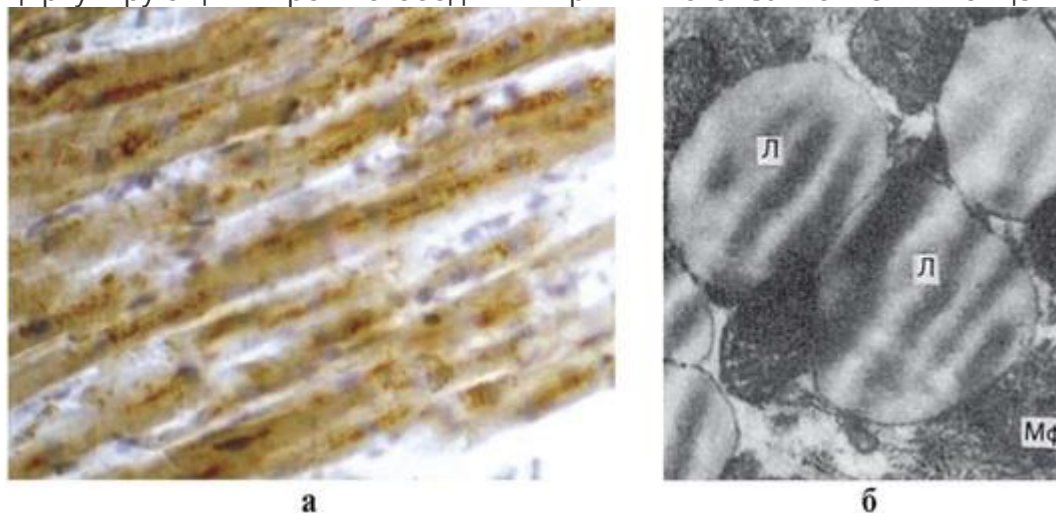


Рис. 1.6. Жировая дистрофия миокарда: а - скопления капель липидов в миофибриллах. Окраска суданом III; б - включение липидов (Л), имеющих характерную исчерченность; Мф - миофибриллы, электронограмма ($\times 21000$)

Наконец, при дифтерии страдает мембранный гомеостаз, о чем свидетельствует внутриклеточное накопление фосфолипидов, высвобождающихся из разрушенных мембран клеточных структур, в том числе митохондрий. Одними из основных факторов, способствующих нарушению мембранного гомеостаза, являются ишемия и ацидоз. Вместе с тем блокада карнитин-челночного механизма препятствует утилизации накопившихся в кардиомиоците жирных кислот, что оказывает токсический эффект на клетку и усугубляет разобщение процессов окисления и фосфорилирования.

Следует подчеркнуть неспецифический характер блокады карнитин-челночного механизма гистотоксином. Экзогенный карнитин (L-карнитин и пропионил-L-карнитин) оказывает терапевтическое и кардиопротективное действие не только при дифтерийном миокардите, но и при других кардио-миопатиях, протекающих с застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией и ишемией миокарда. При алкогольной интоксикации также имеют место снижение окисления жирных кислот в кардиомиоцитах и деструкция их митохондрий, что ведет к резкому снижению активности ферментов.

Морфологические изменения сердца при интоксикации подобны гипоксическим, но при дифтерии по сравнению с алкоголизмом они выражены сильнее.

Жировая дистрофия почек. В почках нейтральные жиры обнаруживаются в эпителии узкого сегмента и собирательных трубок и в физиологических условиях. О жировой дистрофии почек говорят в тех случаях, когда липиды (нейтральные жиры, холестерин, фосфолипиды) появляются в эпителии канальцев главных отделов нефрона - проксимальных и дистальных. Наиболее часто жировая дистрофия почек встречается при нефротическом синдроме и хронической почечной недостаточности, реже - при инфекциях и интоксикациях. *Нефротический синдром* характеризуется не только массивной протеинурией, обуславливающей развитие отеков и гипо- и диспротеинемии, но и гиперлипидемией, повышением в крови уровня триглицеридов, холестерина и фосфолипидов. Гиперлипидемию в этих случаях объясняют увеличением синтеза холестерина и мобилизацией жира из жировых депо, снижением активности липопротеидлипазы и холестерин-лецитинацетилтрансферазы в сыворотке крови, усилением синтеза липидов в почках в связи с угнетением почечной липолитической активности.

Гиперлипидемия обуславливает липидурию главным образом за счет липо-протеидов. В условиях повышенной проницаемости гломерулярного фильтра, характерной для нефротического синдрома, липиды подвергаются повышенной резорбции эпителием канальцев, загружая не только цитоплазму нефроцитов, но и строму почки. Жировая дистрофия нефроцитов при нефротическом синдроме присоединяется к гиалиново-капельной и гидропической.

При **синдроме хронической почечной недостаточности** уровень триглицеридов и холестерина в крови также повышен. Это связывают со снижением активности липопротеидлипазы и уменьшением утилизации глюкозы, что приводит к усилению липолиза. Снижение утилизации глюкозы обусловлено дефицитом белка в пищевом рационе больных хронической почечной недостаточностью (уремией). Дефицит белка подавляет синтез ферментов, необходимых для процессов окисления.

Морфологические изменения почек при жировой дистрофии достаточно характерны. Под микроскопом липиды видны в цитоплазме эпителия канальцев и строме почки в виде капель (нейтральный жир) или двоякопреломляющихся кристаллов (холестерин). Почки при нефротическом синдроме увеличены, дряблые, с желтым крапом на поверхности (при амилоидозе почек, сопровождающемся нефротическим синдромом, они плотные, с сальным блеском на разрезе); при хронической почечной недостаточности - уменьшены, чаще с зернистой поверхностью, серо-желтые, с истонченным корковым веществом.

Наследственные паренхиматозные липидозы (системные липидозы) возникают вследствие наследственного дефицита ферментов, участвующих в метаболизме определенных липидов. Поскольку дефицит фермента определяет накопление субстрата, не подвергающегося метаболизму, системные липидозы относят к болезням накопления - тезауризмам.

Среди **системных липидозов** различают цереброзидлипидоз (болезнь Гоше), сфингомиелинлипидоз (болезнь Ниманна-Пика), ганглиозидлипидоз (болезнь Тея-Сакса), генерализованный ганглиозидоз (болезнь Норманна-Ландинга) и др. Чаще всего страдают печень, селезенка, костный мозг и ЦНС. Морфологическому диагнозу помогают обнаруживаемые в тканях характерные для того или иного вида липидоза клетки (клетки Гоше, клетки Пика).

Углеводные дистрофии

Углеводные дистрофии - морфологическое выражение нарушений обмена углеводов. Углеводы, которые определяются в клетках и тканях и могут быть идентифицированы гистохимически, делят на полисахариды, из которых в животных тканях выявляются лишь гликоген, гликозаминогликаны (мукополисахариды) и гликопротеиды.

Среди **гликозаминогликанов** различают нейтральные, прочно связанные с белками, и кислые, к которым относятся гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты, а также гепарин. Кислые гликозаминогликаны как биополимеры способны вступать в непрочные соединения с рядом метаболитов и осуществлять их транспорт. Главными представителями *глико-протеидов* являются муцины и мукоиды. Муцины составляют основу слизи, продуцируемой эпителием слизистых оболочек и железами, мукоиды входят в состав многих тканей.

Полисахариды, гликозаминогликаны и гликопротеиды выявляются реакцией с Шифф-йодной кислотой (ШИК), при которой после окисления йодной кислотой (или реакции с периодатом калия) образующиеся альдегиды дают с фуксином Шиффа красное окрашивание. Для выявления гликогена ШИК-реакцию дополняют ферментативным контролем - обработкой срезов амилазой. Гликоген окрашивается кармином Беста в красный цвет. Гликозаминогликаны и гликопротеиды

наиболее часто выявляют окраской то-луидиновым синим или метиленовым синим. Эти окраски позволяют выявлять хромотропные вещества, дающие реакцию метакромазии, т.е. реактив меняет цвет при изменении кислотности окрашиваемой ткани (синий - нейтральная реакция, от фиолетовой до красной - при кислой реакции).

Паренхиматозная углеводная дистрофия может быть связана с нарушением обмена гликогена или гликопротеидов. Основные запасы гликогена находятся в печени и скелетных мышцах. Гликоген печени и мышц расходуется в зависимости от потребностей организма (лабильный гликоген). Гликоген нервных клеток, проводящей системы сердца, аорты, эндотелия, эпителиальных покровов, слизистой оболочки матки, соединительной ткани, эмбриональных тканей, хряща является необходимым компонентом клеток, и его содержание не подвергается заметным колебаниям (стабильный гликоген). Регуляция обмена углеводов осуществляется нейроэндокринным путем. Основная роль принадлежит гипоталамической области, гипофизу (адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный, соматотропный гормоны), β -клеткам островков поджелудочной железы (инсулин), надпочечникам (глюкокортикоиды, адреналин) и щитовидной железе.

Нарушения содержания гликогена проявляются в уменьшении или увеличении количества его в тканях и появлении там, где он обычно не выявляется. Эти нарушения наиболее ярко выражены при сахарном диабете и при наследственных углеводных дистрофиях - гликогенозах.

Наследственные углеводные дистрофии, в основе которых лежат нарушения обмена гликогена, называются **гликогенозами**. Гликогенозы обусловлены отсутствием или недостаточностью фермента, участвующего в расщеплении депонированного гликогена, и относятся потому к наследственным ферментопатиям, или болезням накопления. В настоящее время хорошо изучены 6 типов гликогенозов, обусловленных наследственной недостаточностью 6 различных ферментов. Это болезни Гирке (I тип), Помпе (II тип), Мак-Ардля (V тип) и Герса (VI тип), при которых структура накапливаемого в тканях гликогена не нарушена, и болезни Форбса-Кори (III тип) и Андерсена (IV тип), при которых она резко изменена. Морфологическая диагностика гликогеноза того или иного типа возможна при исследовании биопсии с помощью гистофермент-ных методов, а также с учетом локализации накапливаемого гликогена.

При нарушении обмена гликопротеидов в клетках или в межклеточном веществе происходит накопление муцинов и мукоидов, называемых также слизистыми или слизеподобными веществами - слизистая дистрофия. Микроскопическое исследование позволяет выявить не только усиленное сли-зеобразование, но и изменения физико-химических свойств слизи. Многие секреторные клетки погибают и десквамируются, выводные протоки желез обтурируются слизью, что ведет к развитию кист. Нередко в этих случаях присоединяется воспаление. Слизь может закрывать просветы бронхов, вследствие чего является возникновение ателектазов и очагов пневмонии.

Иногда в железистых структурах накапливается не истинная слизь, а сли-зеподобные вещества (псевдомуцины). Эти вещества могут уплотняться и принимать характер коллоида. Тогда говорят о коллоидной дистрофии, которая наблюдается, например, при коллоидном зобе. Причины слизистой дистрофии разнообразны, но чаще всего это воспаление слизистых оболочек в результате действия различных патогенных раздражителей (катаральное воспаление). Слизистая дистрофия лежит в основе наследственного системного заболевания, называемого муковисцидозом, для которого характерно изменение качества слизи, выделяемой эпителием слизистых желез: слизь становится густой и вязкой, она плохо выводится, что обуславливает развитие ретенци-онных кист и склероза (кистозный фиброз). Поражаются экзокринный аппарат поджелудочной железы, железы бронхиального дерева, пищеварительного и мочеполового

тракта, желчные пути, потовые и слезные железы. Исход определяется степенью и длительностью избыточного слизееобразования. В одних случаях регенерация эпителия приводит к полному восстановлению слизистой оболочки, в других - она атрофируется, функция органа снижается.

СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫЕ (МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ) ДИСТРОФИИ

Стромально-сосудистые (мезенхимальные) дистрофии развиваются в результате нарушений обмена в соединительной ткани и выявляются в строме органов и стенках сосудов. Стромально-сосудистые дистрофии развиваются на территории гистиона, который образован отрезком микроциркуляторного русла с окружающими его элементами соединительной ткани (основное вещество, волокнистые структуры, клетки) и нервными волокнами. В связи с этим становится понятно преобладание среди механизмов развития стромально-сосудистых дистрофий нарушений транспортных систем трофики, общности морфогенеза, возможности не только сочетания различных видов дистрофий, но и перехода одного вида в другой. Стромально-сосудистые структурные изменения могут развиваться либо в результате накопления в строме поступающих из крови и лимфы продуктов метаболизма путем ее инфильтрации, либо вследствие дезорганизации основного вещества и волокон соединительной ткани, либо быть результатом извращенного синтеза.

В зависимости от вида нарушенного обмена стромально-сосудистые дистрофии делят на белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы) и углеводные. Сопровождаясь нарушением обмена веществ преимущественно в строме органа и в стенке сосудов, стромально-сосудистые дистрофии обязательно ведут и к структурным изменениям в высокоспециализированных в функциональном отношении клетках, то есть развитию паренхиматозных дистрофий. Стромально-сосудистые дистрофии - морфологический субстрат многих распространенных заболеваний, например, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, системные заболевания соединительной ткани (ревматические болезни), болезни почек и др. К стромально-сосудистым диспротеинозам относят мукоидное набухание, фибриноидное набухание, гиалиноз, амилоидоз. Мукоидное набухание, фибриноидное набухание и гиалиноз очень часто являются последовательными стадиями дезорганизации соединительной ткани, например, при ревматических болезнях. Амилоидоз отличается от этих процессов тем, что в состав образующихся белково-полисахаридных комплексов входит аномальный, не встречающийся в норме фибриллярный белок. Подробнее амилоидоз разбирается в гл. 6.

Начальные изменения системной дезорганизации соединительной ткани находят в основном веществе соединительной ткани, где накапливаются гли-козаминогликаны (хромотропные вещества) главным образом за счет гидрофильных гиалуриновых структур, а также плазменные белки, преимущественно глобулины, в связи с усиливающейся гидрофильностью соединительной ткани и нарастающей плазморрагией. Увеличение количества гликозаминогликанов начинается с повреждения сосудов микроциркуляторного русла, что ведет к развитию тканевой гипоксии, активации гиалуронидазы и ослаблению связи между гликозаминогликанами и белком. Накопление гликозаминогликанов также может быть результатом активной деятельности фибробластов. Коллагеновые волокна обычно сохраняют пучковое строение, но набухают и разволокняются, «упаковка» коллагеновых фибрилл в волокне становится более рыхлой. Набухание и увеличение в объеме основного вещества приводят к тому, что клетки соединительной ткани удаляются друг от друга.

В 1961 г. А.И. Струков назвал эти изменения мукоидным набуханием, поверхностной и обратимой фазой дезорганизации соединительной ткани. По существу, он дал новое толкование

миксоматозного (хромотропного) отека соединительной ткани, описанного В.Т. Талалаевым при ревматизме в 1923 г. Однако термин «мукоидное набухание» за рубежом не прижился; обычно говорят о талалаевском мукоидном или хромотропном отеке.

Для выявления гликозаминогликанов используются специальные окраски (например, альциановый синий, коллоидное железо). При окраске гематоксилином и эозином они имеют слабо базофильную окраску, так как при ослаблении связи с белком высвобождаются их кислотные радикалы. Чаще всего в практике используют метахроматические катионные красители, которые окрашивают гликозаминогликаны в цвет, отличный от собственного цвета красителя. Толуидиновый синий, например, окрашивает нейтральную ткань в синий цвет и придает кислым гликозаминогликанам (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты) сиреневый или пурпурный цвет в связи с закислением среды. Это изменение окраски ткани называется реакцией метахромазии (рис. 1.7).

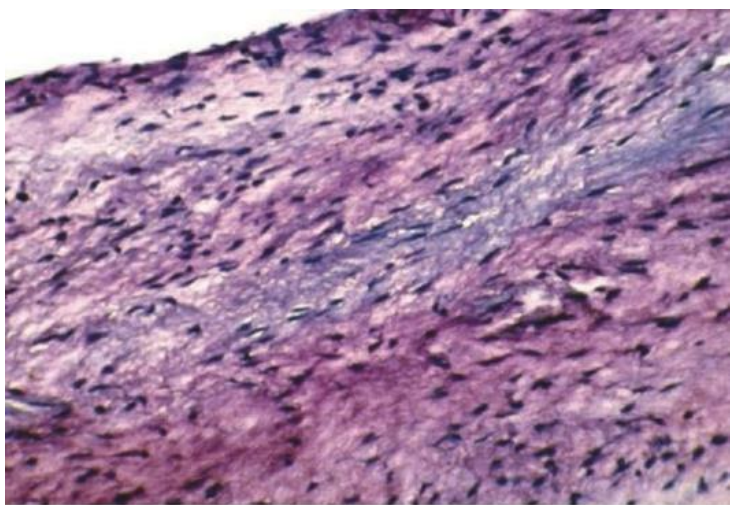


Рис. 1.7. Метахромазия створки клапана сердца при ее мукоидном набухании при ревматизме. Окраска толуидиновым синим

Мукоидное набухание наиболее часто развивается в стенках артерий, сердечных клапанах, эндо- и эпикарде, в капсулах суставов при инфекционно-аллергических заболеваниях, ревматических заболеваниях, гипертонической болезни. Макроскопически органы практически не изменены.

Мукоидное набухание - процесс обратимый, при прекращении воздействия патогенного фактора происходит полное восстановление структуры и функции. Если воздействие патогенного фактора продолжается, мукоидное набухание может перейти в фибриноидное набухание.

Фибриноидное набухание - глубокая и необратимая дезорганизация соединительной ткани, в основе которой лежит распад белка (коллагена, фибронектина, ламинина) и деполимеризация гликозаминогликанов, что ведет к деструкции ее основного вещества и волокон, сопровождающейся резким повышением сосудистой проницаемости и образованием фибриноида. Е. Neumann, впервые описавший фибриноидное набухание в 1896 г., считал, что в его основе лежат повреждение коллагеновых волокон и приобретение ими свойств фибрина. Так появилось понятие о фибриноиде - веществе, которое возникает при фибриноидном набухании и отличается по многим свойствам от коллагена и фибрина. В дальнейшем было установлено, что в формировании фибриноида, помимо деструкции коллагеновых волокон, большую роль играет состояние основного вещества, прежде всего его гликозаминогликанов, которые способны осаждаться щелочными белками, высвобождающимися при повреждении волокнистых и клеточных структур соединительной ткани. Было установлено, что в построении

фибриноида принимают участие и белки плазмы, в первую очередь фибриноген с последующим превращением его в фибрин. Таким образом, фибриноид - это сложное вещество, образованное за счет белков и полисахаридов, распадающихся коллагеновых волокон и основного вещества, а также плазменных белков крови и нуклеопротеидов разрушенных клеток соединительной ткани. Обязательным компонентом фибриноида является фибрин.

Микроскопически пучки коллагеновых волокон становятся гомогенными, эозинофильными (вследствие блокирования кислотных радикалов гли-козаминогликанов плазменными белками и смещения pH среды в щелочную сторону), резко ШИК-позитивными, что свидетельствует о значительном увеличении в них количества гликопротеидов (рис. 1.8). Окраска на фибрин всегда положительная, однако интенсивность ее колеблется. Метахромазия при окрашивании толуидиновым синим отсутствует. Это связано с практически полной деструкцией гликозаминогликанов. Макроскопически органы и ткани, в которых развивается фибриноидное набухание, мало изменены.

Фибриноидное набухание носит либо системный (распространенный), либо локальный (местный) характер. **Системное поражение** отмечено при инфекционно-аллергических заболеваниях (фибриноид сосудов при туберкулезе с гиперергическими реакциями); аллергических и аутоиммунных болезнях (ревматические болезни, гломерулонефрит); ангионевротических реакциях (фибриноид артериол при гипертонической болезни и артериальных гипертензиях). При гипертонической болезни наблюдается гиалиноз мелких артериол и артерий в связи с плазматическим пропитыванием и фибриноидным набуханием сосудистой стенки при длительном спазме, сопровождающемся

гипоксическим повреждением структур сосудистой стенки. *Локально* фибриноид выявляется при хроническом воспалении. Например, в дне хронической язвы желудка, трофических язв кожи.

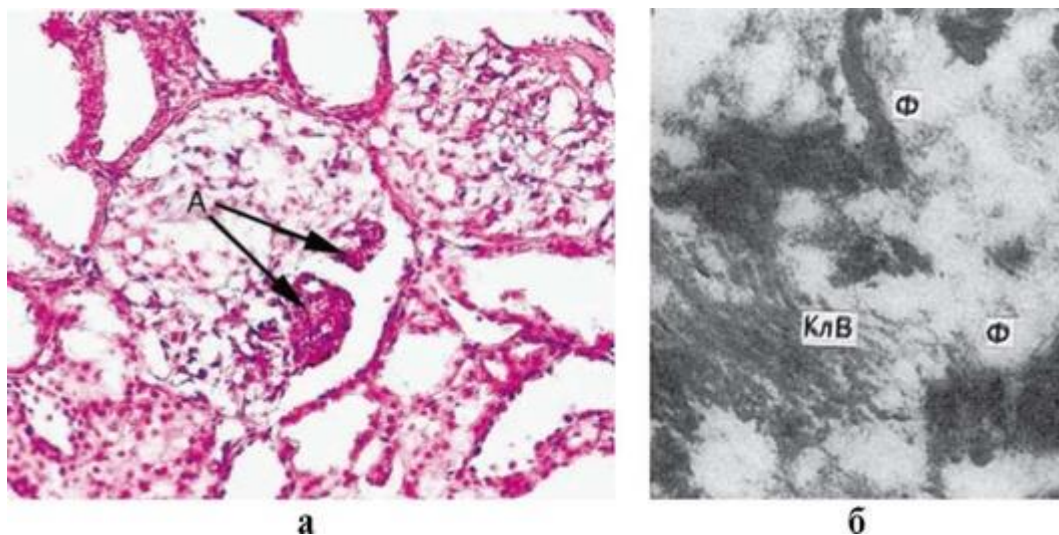


Рис. 1.8. Фибриноидное набухание: а - фибриноидное набухание и фибриноидный некроз капилляров почечных клубочков (системная красная волчанка); б - в фибриноиде среди набухших, потерявших поперечную исчерченность коллагеновых волокон (КлВ), массы фибрина (Ф). Электронограмма, $\times 35\,000$ (по Гизекинг)

Обнаружение в фибриноиде иммунных комплексов подтверждает важную роль не только плазморрагии, но и нарушений иммунологического гомеостаза при фибриноидных изменениях. Становится понятна клеточная реакция при фибриноидных изменениях, преимущественно плазмоцитарная и лимфо-цитарно-макрофагальная (в случаях фибриноидного некроза и

нейтрофиль-ная). В исходе фибриноидного набухания нередко развивается фибриноидный некроз, характеризующийся полной деструкцией соединительной ткани. В ответ на деструкцию возникает воспаление, по сути своей иммунное [Струков А.И., 1979]. В дальнейшем происходит замещение очага деструкции рубцовой соединительной тканью (склероз) или гиалиноз. Фибриноидное набухание ведет к нарушению, а нередко и к прекращению функции органа (например, острая почечная недостаточность при злокачественной гипертонии, которая характеризуется фибриноидными изменениями и некрозом артериол и капилляров клубочков). Развивающиеся в исходе фибриноидного некроза склероз или гиалиноз ведут к нарушению функции клапанов сердца (формированию пороков сердца), неподвижности суставов, сужению просвета и уменьшению эластичности стенок сосудов и др.

Гиалиновая дистрофия (гиалиноз). При гиалинозе (от греч. *hyalos* - прозрачный, стекловидный) в соединительной ткани образуются однородные полупрозрачные плотные массы (гиалин), напоминающие гиалиновый хрящ. Гиалиноз - внеклеточное (в стенках сосудов и межклеточном веществе) отложение гиалина. Внеклеточный гиалин - сложное вещество, в состав которого могут входить фибрин, различные белки плазмы, иммуноглобулины (Ig), липиды. К развитию гиалиноза ведет деструкция волокнистых структур и повышение тканево-сосудистой проницаемости в связи с дисциркуляторными, метаболическими и иммунопатологическими процессами. Гиалинозу могут предшествовать плазматическое пропитывание, фибриноидное набухание, воспаление, некроз, склероз.

Руководствуясь особенностями патогенеза гиалиноза сосудов, выделяют 3 вида сосудистого гиалина:

- *простой*, возникающий из малоизмененных компонентов плазмы крови (встречается чаще при гипертонической болезни доброкачественного течения, атеросклерозе и у здоровых людей - рис. 1.9);
- *липогиалин*, содержащий липиды и β -липопротеиды (обнаруживается чаще всего при сахарном диабете);
- *сложный гиалин*, строящийся из иммунных комплексов, фибрина и разрушающихся структур сосудистой стенки (характерен для болезней с иммунопатологическими нарушениями, например, для ревматических заболеваний).

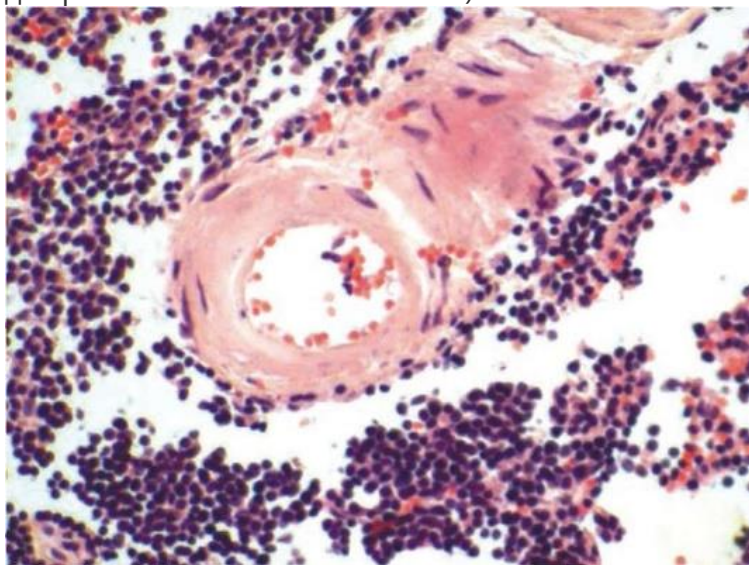


Рис. 1.9. Гиалиноз сосудов селезенки. Окраска гематоксилином и эозином

При фибриноидном набухании и гиалинозе функция органа снижается или может прекращаться. Гиалиноз сосудов приводит к сужению просвета, гипоксии, атрофии и склерозу органов. Гиалиноз клапанов лежит в основе ревматического порока сердца.

Нарушение обмена нейтральных жиров

Нарушение обмена нейтральных жиров может проявляться их увеличением или уменьшением в жировых депо. **Ожирение**, или **тучность** - увеличение количества нейтральных жиров в жировых депо, имеющее общий характер. Ожирение может быть **общим** и **местным**. В зависимости от механизма развития различают:

- первичное (идиопатическое) ожирение;
- вторичное ожирение. Его виды:
 - алиментарное (несбалансированное питание и гиподинамия);
 - церебральное (при опухолях мозга, особенно гипоталамуса, некоторых нейротропных инфекциях);
 - эндокринное (синдром Иценко-Кушинга, адипозогенитальная дистрофия, гипотиреоз, гипогонадизм);
 - наследственное (болезнь Гирке).

По внешним проявлениям различают типы ожирения:

- симметричный;
- верхний;
- средний;
- нижний.

В зависимости **от процента превышения массы тела** больного выделяют четыре степени ожирения:

- I - избыточная масса тела составляет 20-29%;
- II - 30-49%;
- III - 50-59%;
- IV - больше 100%.

В зависимости от количества и размеров адипозоцитов различают:

- *гипертрофический* вариант общего ожирения (число жировых клеток не изменено, но размер увеличен за счет увеличения содержания триглицеридов);
- *гиперпластический* (увеличено число адипозоцитов). Клиническое течение заболевания при гиперпластическом варианте более благоприятное.

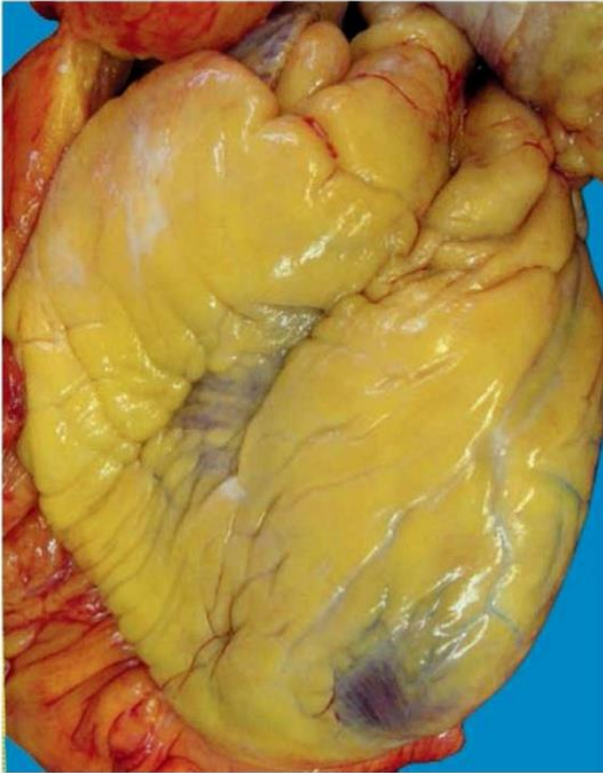


Рис. 1.10. Ожирение сердца, под эпикардом - толстый слой жира

Наибольшее клиническое значение при ожирении любого генеза имеет ожирение сердца. Размеры сердца увеличены, количество жира под эпикардом увеличено, жировая ткань охватывает сердце в виде футляра и врастает в стро-му миокарда, что ведет к атрофии мышечных волокон (рис. 1.10). Ожирение больше выражено в правой половине сердца. В клинике развивается сердечная недостаточность, в редких случаях возможен разрыв правого желудочка. Антиподом общего ожирения является *истощение (кахексия)*, в основе которого лежит общая атрофия органов и тканей тела.

Нарушение обмена холестерина и его эфиров характерно для атеросклероза (см. гл. 10).

СМЕШАННЫЕ ДИСТРОФИИ

Смешанные дистрофии - это количественные и качественные структурные изменения, которые обусловлены нарушением обменных процессов одновременно в паренхиме, стро-ме и стенках сосудов органов и тканей. В клетках и в межклеточном веществе накапливаются различные продукты обмена сложных белков.

Сложные белки представлены протеидами, которые состоят из белковой и небелковой частей. К сложным белкам относят хромопротеиды, нуклеопрот-еиды и липопротеиды. Хромопротеиды - окрашенные белки (белки-пигменты или эндогенные пигменты) - играют важную роль в жизни организма. С помощью хромопротеидов осуществляются:

- дыхание (гемоглобин, цитохромы);
- выработка секретов (желчь) и инкретов (серотонин);
- защита организма от воздействия лучевой энергии (меланин); пополнение запасов железа (ферритин);
- баланс витаминов (липохромы) и т. д.

Нарушения обмена пигментов

Повреждение клеток и тканей может быть связано с накоплением окрашенных экзогенных и эндогенных веществ - **пигментов**. Самым распространенным экзогенным пигментом является уголь. Частицы угля, попадающие в легкие из воздуха, транспортируются макрофагами в регионарные лимфатические узлы и ткань легкого, где откладываются в виде включений черного цвета (*антракоз*). При больших отложениях уголь в сочетании с пневмосклерозом может быть причиной развития *пневмокониоза*. К *эндогенным* относят три группы пигментов: гемоглобиногенные, липидогенные и протеиногенные (или тирозиногенные).

Гемоглобиногенные пигменты

Гемоглобиногенные пигменты, или пигменты - производные гемоглобина - самая большая группа пигментов, образование которых связано с метаболизмом гемоглобина. Пигменты этой группы выявляются в норме (*гемоглобин, ферритин, гемосидерин, билирубин*) или только в условиях патологии (*гематоидин, гематины, порфирины*); некоторые из них содержат железо (*гемоглобин, ферритин, гемосидерин, гематины*), другие - нет (*билирубин, гематоидин, порфирины*).

Гемоглобин - высокомолекулярный хромопротеид, содержит железо, состоит из гема и белковой части, в состав которой входят две пары полипептидных цепей. Распад эритроцитов с отщеплением гемоглобина называют гемолизом. В результате физиологического распада эритроцитов и гемоглобина образуются пигменты ферритин, гемосидерин и билирубин.

Токсического действия свободный гемоглобин не оказывает, однако при переходе в метгемоглобин или миоглобин под воздействием некоторых факторов (мышьяковистый водород, бертолетова соль, анаэробная инфекция, синдром длительного раздавливания с распадом мышечной ткани и др.) возникают тяжелые нарушения тканевого дыхания в силу трудности диссоциации кислорода.

Не используемое для синтеза гемоглобина железо накапливается в виде железосодержащих пигментов - ферритина и гемосидерина. Ферритин и его агрегированная форма - гемосидерин - основные формы депонированного железа, которые связывают «избыточное» железо и депонируют его практически во всех тканях организма, но особенно интенсивно в печени, селезенке, мышцах, костном мозге. Железо в виде ферритина представляет лабильный пул, с помощью которого оно доставляется в клетки тканей для синтеза гемоглобина, миоглобина, ферментов и т.п.

Ферритин (от лат. *ferrum* - железо) - сложный белок (металлопротеид), комплекс, состоящий из гидрата закиси Fe^{3+} и белка апоферритина, представляет собой полукристаллическую структуру. Молекулярная масса ферритина составляет 480 кДа. Ферритин образуется как сферическая белковая молекула с полостью, в которой депонируется относительно большое количество фосфатгидроокиси железа (Fe^{3+}). Белок апоферритин покрывает в виде оболочки ядро из фосфатгидроокиси железа ($FeOOH$).

Ферритин содержит примерно 15-20% общего железа в организме. Молекулы ферритина растворимы в воде, каждая из них может аккумулировать до 4500 атомов Fe^{3+} . Превышение этого предела сопровождается отложением фосфатных и гидроокисных форм железа (гемосидерин) в печени, мышце сердца. Железо депонируется и высвобождается из ферритина в двухвалентной форме. Ферритин локализуется преимущественно внутриклеточно, где играет важную роль в кратковременном и длительном депонировании железа, регуляции клеточного метаболизма и

детоксикации избытка железа. Основными источниками сывороточного ферритина являются моноциты крови, макрофаги печени (клетки Купфера) и селезенки.

Ферритин, циркулирующий в крови, практически не участвует в депонировании железа, однако концентрация ферритина в сыворотке в физиологических условиях прямо коррелирует с количеством депонированного железа в организме. В норме встречается окисленная неактивная форма ферритина (*SS-ферритин*), при недостаточности кислорода происходит его переход в активную форму (*SH-ферритин*), которая обладает вазопаралитическими и гипотензивными свойствами.

Гемосидерин (производное ферритина) по структуре мало отличается от ферритина. После того как макрофаг поглощает молекулы железа, например после фагоцитоза старых эритроцитов, немедленно начинается синтез апоферритина, который накапливается в цитоплазме, связывает железо, образуя ферритин. Макрофаг насыщается железом в течение 4 ч, после чего в условиях перегрузки железом в цитоплазме молекулы ферритина агрегируют в мембраносвязанные частицы, известные как сидеросомы. В сидеросомах молекулы ферритина кристаллизуются, формируется гемосидерин. Гемосидерин образуется в основном в макрофагах селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга, а также в макрофагах практически любого органа и ткани. Такие клетки называются сидеробластами, при их гибели уже синтезированный пигмент может быть фагоцитирован другими макрофагами, называемыми сидерофагами. Гемосидерин «упакован» в лизосомах и включает комплекс, состоящий из ферритина, окисленных остатков липидов и других компонентов. Гемосидерин выявляется в клетках при окраске гематоксилином и эозином в виде зерен золотисто-желтого или золотисто-коричневого цвета, при *реакции Перлса* эти гранулы приобретают зеленовато-синее окрашивание за счет образования железосинеродистого железа (берлинской лазури). В отличие от ферритина гемосидерин нерастворим в воде, поэтому железо гемосидерина с трудом подлежит мобилизации и практически не используется организмом.

Избыточное накопление гемосидерина называется **гемосидерозом**, он может быть местным и общим. *Местный гемосидероз* возникает при внесосудистом (экстравазкулярном) гемолизе в очагах кровоизлияний, а также при диапедезе эритроцитов в условиях хронического венозного застоя, например в легких. В этом случае гемосидерин образуется в макрофагах легких (сидерофагах) (рис. 1.11). Накопление гемосидерина не повреждает ткань или орган, но если гемосидероз сочетается со склерозом, функция снижается.

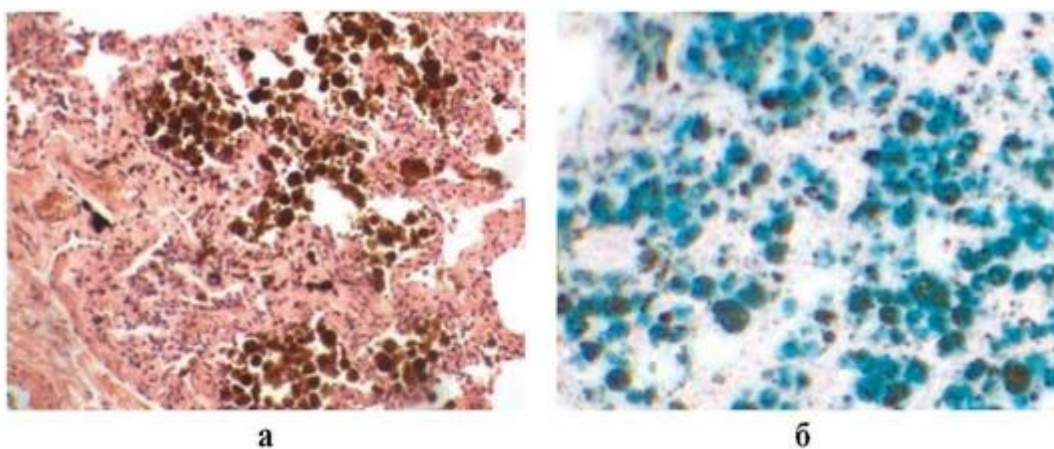


Рис. 1.11. Гемосидероз легких («бурая индурация легких»). Скопления сидерофагов в ткани легких при ревматическом митральном пороке сердца: а - окраска гематоксилином и эозином; б - реакция Перлса

Общий гемосидероз развивается при избытке железа из-за внутрисосудистого (интраваскулярного) гемолиза или при повышении всасывания железа из пищи. Гемосидерин образуется в гепатоцитах и макрофагах печени, селезенки, костного мозга и других органов (рис. 1.12). В большинстве случаев пигмент не повреждает паренхиматозные клетки и не вызывает нарушений функций органа. Если повышенное содержание железа сопровождается повреждением тканей с атрофией паренхимы, склерозом, снижением функции органа, такое состояние называется гемохроматоз.

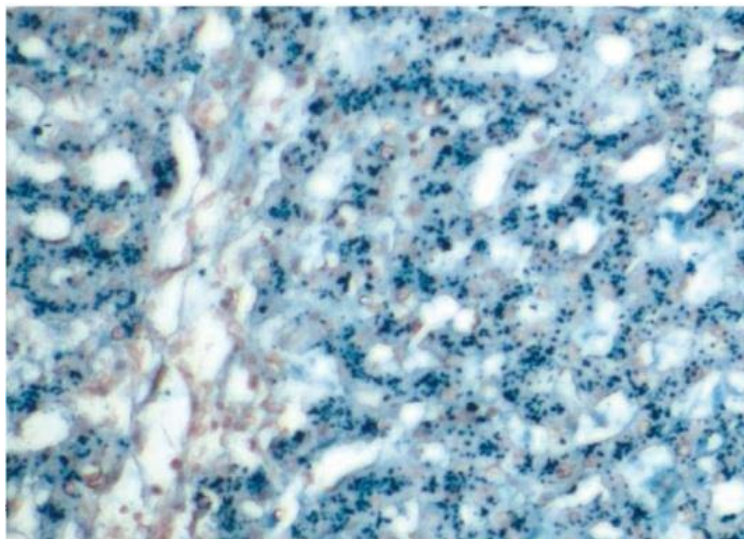


Рис. 1.12. Общий гемосидероз. Скопления гемосидерина в гепатоцитах. Реакция Перлса

Гемохроматоз возникает при общем содержании железа в организме свыше 15 г, он может быть первичным и вторичным. *Первичный гемохроматоз* обусловлен генетическим дефектом, что приводит к усилению всасывания железа пищи, обычно наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Типичные проявления - ЦП, сахарный диабет, бронзовая окраска кожи (бронзовый диабет), кардиомиопатия с кардиомегалией, поражение слизистых и серозных оболочек, недостаточность экзо- и эндокринных желез. Коричневатый цвет кожи вызван избытком меланина вследствие двустороннего поражения надпочечников, по аналогии с аддисоновой болезнью. Наряду с гемосидерином могут накапливаться также липофусцин и меланин (вследствие поражения надпочечников). Причина *вторичного гемосидероза* - перенасыщенность организма железом, например, при внутримышечном или парентеральном введении его препаратов, гемотрансфузиях, передозировке витамина С, а также при анемии с эритроидной гиперплазией.

Железосодержащими являются также пигменты **гематины**, образующиеся при гидролизе оксигемоглобина. Они имеют вид темно-коричневых или черных ромбовидных кристаллов или зерен, дают двойное лучепреломление в поляризованном свете (анизотропны), содержат железо в связанном состоянии. К гематинам относят *гемомеланин, солянокислый гематин и формалиновый пигмент*.

Малярийный пигмент (гемомеланин, гемазоин) формируется в результате жизнедеятельности малярийного паразита, мерозоиты которого проникают в эритроциты и гидролизуют гемоглобин, аморфный бурый пигмент, возникает из простетической части гемоглобина. При разрушении эритроцитов малярийный пигмент попадает в кровь и фагоцитируется макрофагами селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов, а также глиальными клетками головного мозга (при малярийной коме). Эти органы приобретают аспидно-серую окраску. В них наряду с малярийным пигментом наблюдается отложе-

ние гемосидерина. *Солянокислый гематин (гемин)* образуется в желудке при взаимодействии ферментов и соляной кислоты с гемоглобином. Этот пигмент окрашивает дно эрозий и язв в коричневый цвет и придает рвотным массам при желудочном кровотечении вид кофейной гущи. *Формалиновый пигмент* в виде темно-коричневых игл или буроватых гранул встречается в тканях при фиксации их в кислом формалине, этот пигмент не образуется, если формалин имеет $pH > 6,0$. Его считают производным гематина.

Не содержащими железа пигментами являются гематоидин, билирубин и порфирин.

Гематопорфирин (*Haematoporphyrin*) - вид порфирина, образующегося в процессе метаболизма гемоглобина. Гематопорфирин (от «гемато» и греч. *porphyr*a - пурпур, багряный, темно-красный цвет), пигмент пурпурного цвета; образуется при действии на гематин, гемин и гемоглобин сильных кислот. В незначительных количествах встречается в моче здорового человека; в больших количествах выделяется при отравлении свинцом, анемиях и болезнях печени.

Гематоидин - пигмент, кристаллы которого имеют вид ярко-оранжевых ромбических пластинок или иголок, реже - зерен. Он возникает при распаде эритроцитов и гемоглобина внутриклеточно, спустя 5-10 дней после гемосидерина, но в отличие от гемосидерина в клетках не остается и при их гибели оказывается свободно лежащим среди некротических масс.

Скопления гема-тоидина находят в относительно старых гематомах, рубцующихся инфарктах, причем вдали от живых тканей - в центральных участках кровоизлияний, а не по периферии. Его образование связано с распадом клеток в очаге кровоизлияния при недостаточном доступе кислорода. Химически пигмент идентичен билирубину. Особого клинического значения гематоидин не имеет.

Билирубин образуется при гемолизе гемоглобина. Превращение гема в билирубин макрофагами можно наблюдать в гематоме: обусловленный гемом пурпурный цвет медленно переходит в желтый цвет билирубина. *Непрямой* (неконъюгированный, несвязанный) *билирубин* растворим в липидах. В дальнейшем в печени билирубин ферментативно связывается с глюкуроновой кислотой, формируя водорастворимый *прямой* (конъюгированный, связанный) *билирубин*, который экскретируется клетками печени в желчь, а затем попадает в кишечник (*холебилирубин*). В кишечнике благодаря бактериальной активности он преобразовывается в *уробилиноген*. Уробилиноген выводится одним из трех путей: экскретируется с калом (как *стеркобилин*); при всасывании из кишечника в кровь по воротной вене попадает в печень и повторно экскретируется в желчь (энтерогепатическая циркуляция); в небольших количествах экскретируется с мочой в виде *уробилина*.

Нарушение обмена билирубина связано с расстройством его образования и выделения. Увеличение количества билирубина приводит к *желтухе* - желтоватому окрашиванию кожи, слизистых оболочек, внутренних органов. Классификация желтухи учитывает как вид накапливающегося билирубина (неконъюгированный либо конъюгированный), так и механизм развития желтухи. По механизмам развития различают три вида желтухи:

- *надпеченочную* (гемолитическую, при интраваскулярном гемолизе);
- *печеночную* (паренхиматозную, при заболеваниях, сопровождающихся повреждением гепатоцитов);
- *подпеченочную* (механическую или обтурационную, при нарушении оттока желчи).

Порфирины - циклические соединения, образованные 4 пиррольными кольцами, предшественники гема. **Порфирии** - группа заболеваний, обусловленных нарушениями

биосинтеза порфиринов, порфирины или их предшественники обнаруживаются в крови, кале или моче пациентов. При естественном метаболизме гемоглобина образуются 2 основных пигмента - уропорфирин и копропорфирин. Гематопорфирин получен искусственно при действии на гемин бромистоводородной и уксусной кислот, может использоваться при фотодинамической терапии.

Порфирии могут быть:

- *приобретенными* (при действии токсических соединений - гексахлорбен-зола, солей тяжелых металлов, некоторых лекарств; при авитаминозах);
- *наследственными* (перемежающаяся острая порфирия, врожденная эри-тропоэтическая порфирия, наследственная копропорфирия, наследственная фотокопропорфирия и т.д.).

Проявления порфирий разнообразны, в крови и тканях нарушается пигментный обмен, и под воздействием солнечного УФ-излучения или УФ-лучей начинается распад гемоглобина. Небелковая часть гемоглобина - гем - превращается в токсичное вещество, которое разъедает подкожные ткани. Кожа начинает приобретать коричневый оттенок, становится все тоньше и от воздействия солнечного света лопается, поэтому у пациентов со временем кожа покрывается шрамами и язвами. Еще один симптом - отложение порфирина на зубах, которые могут становиться красными или красновато-коричневыми. Моча становится красноватой. Нарушается функция и других органов и тканей - нервной системы, ЖКТ, печени, почек, костного мозга.

Липидогенные пигменты

Наиболее изученными из этой группы жиро-белковых пигментов являются липофусцин, цероид и липохромы. Эти пигменты имеют практически одинаковые физико-химические и гистохимические свойства. В морфологии их различают по локализации. Липофусцином считают липопигмент паренхиматозных и нервных клеток. Цероидом называют липопигмент мезенхимальных клеток, главным образом макрофагов. Липохромы придают желтую окраску жировой клетчатке, коре надпочечников, желтому телу яичников.

Липофусцин - желто-коричневый нерастворимый пигмент, известный также как *пигмент старения*. Он состоит из полимеров липидов и фосфолипидов, связанных с белком. Липофусцин не нарушает функцию клетки, он накапливается в цитоплазме в результате повреждения мембран цитоплазматических органелл. Это происходит в результате недостатка клеточных антиоксидантов, которые в норме предотвращают перекисное окисление липидов мембран органелл. Избыточное накопление липофусцина в клетках называется *липофус-цинозом*. Это состояние может быть:

- *первичным (наследственным)*, которое характеризуется избирательным накоплением липофусцина в клетках определенного органа, например, наследственный гепатоз (*синдром Дабина-Джонсона*) с избирательным накоплением липофусцина в гепатоцитах, нейрональный липофусциноз (*синдром Шпильмейера-Шегрена*), при котором пигмент накапливается в нервных клетках, что сопровождается снижением интеллекта, судорогами, нарушением зрения;
- *вторичным*, когда пигмент находят в клетках, подвергающихся медленным регрессивным изменениям, чаще у старых людей или у больных с недостаточностью питания или раковым истощением (*кахексией*). Обычно происходит уплотнение органа и уменьшение его размеров (*бурая атрофия*). Наиболее характерные изменения возникают в печени, миокарде и поперечно-полосатых мышцах (рис. 1.13).

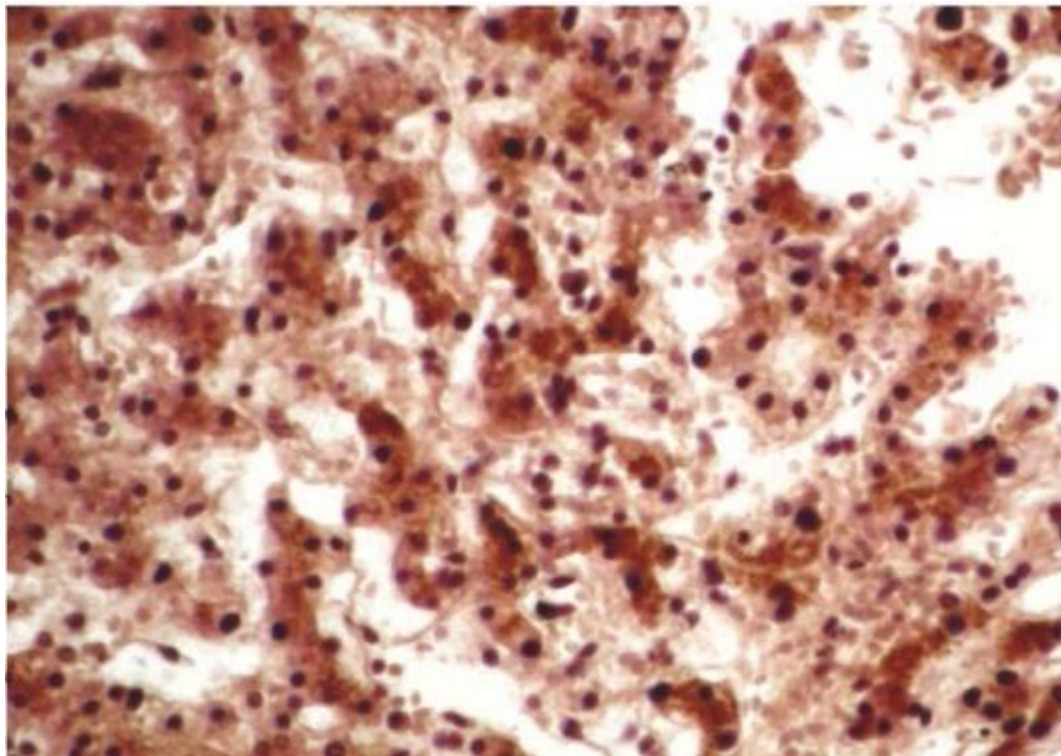


Рис. 1.13. Бурная атрофия печени. Гепатоциты уменьшены в размерах, содержат пигмент липофусцин, синусоиды расширены. Окраска гематоксилином и эозином

Цероид - липопигмент, образующийся в макрофагах путем гетерофагии при резорбции липидов. Липофагосомы трансформируются во вторичные лизосомы (липофаголизосомы). В них липиды частично перевариваются лизосомными ферментами и остаются внутри, формируются так называемые третичные фаголизомы или телолизосомы, которые и содержат вещество под названием цероид. В условиях патологии образование цероида чаще всего отмечается при некрозе тканей, особенно в участках кровоизлияний.

Липохромы в основном представлены липидами, в которых присутствуют каротиноиды, являющиеся источником образования витамина А. В условиях патологии может наблюдаться избыточное накопление липохромов. Например, при сахарном диабете пигмент накапливается не только в жировой клетчатке, но и в коже, костях, что связано с резким нарушением липидно-витаминового обмена. При кахексии происходит конденсация липохромов в жировой клетчатке, которая становится охряно-желтой.

Тирозиногенные пигменты

В группу тирозиногенных пигментов включают меланин, адренохром и пигмент гранул энтерохромаффинных клеток.

Меланин (от греч. *melas* - черный) - пигмент буровато-черного цвета, синтезируется в специализированных органеллах (премеланосомах и меланосомах) в меланобластах, имеющих нейроэктодермальное происхождение. При созревании меланина меланобласты превращаются в меланоциты. В естественных условиях меланин связан с белками - это меланопротейд. Клетки, фагоцитирующие меланин, называют *меланофагами*. Меланоциты и меланофаги содержатся в эпидермисе, дерме, радужной и сетчатой оболочках глаз, в мягкой мозговой оболочке, могут обнаруживаться в слизистых оболочках. В гистологических препаратах меланин выявляют при помощи аргентаффиновой реакции, основанной на способности пигмента восстанавливать аммиачный раствор азотнокислого серебра до металлического серебра. Образуется меланин

при окислении тирозина в дегидроксифенилаланин под действием фермента тирозиназы, в связи с чем его называют тирозиногенным пигментом. Синтез меланина активируют гормоны гипофиза (b-липотропин и мела-ноцитстимулирующий гормон), щитовидной железы, адrenoкортикотропный гормон (АКТГ), половые гормоны и медиаторы симпатической части вегетативной нервной системы. Образование его стимулируется УФ-лучами. Подавляют синтез пигмента мелатонин и медиаторы парасимпатической части вегетативной нервной системы. Меланин выделяется почками и кишечником. Нарушение обмена меланина может быть:

- врожденным;
- приобретенным;
- местным;
- распространенным.

Усиление меланогенеза называют *гиперпигментацией* или *меланозом*, процесс может быть приобретенным или наследуемым. Приобретенный распространенный меланоз развивается при *аддисоновой болезни*. Пример врожденного распространенного меланоза - *пигментная ксеродерма*.

Приобретенный распространенный меланоз развивается при аддисоновой болезни. Причина заболевания в двустороннем поражении надпочечников (при аутоиммунном поражении, туберкулезе, опухолях, метастазах, амилоидозе и т.д.), приводящем к снижению в крови уровня кортизола и к усилению синтеза АКТГ, обладающего меланинстимулирующим действием, что вызывает активацию тирозиназы и усиление синтеза меланина в коже и слизистых оболочках (рис. 1.14). Редкое заболевание - *первичная аддисонова болезнь*, обусловленная аутоиммунным поражением надпочечников.

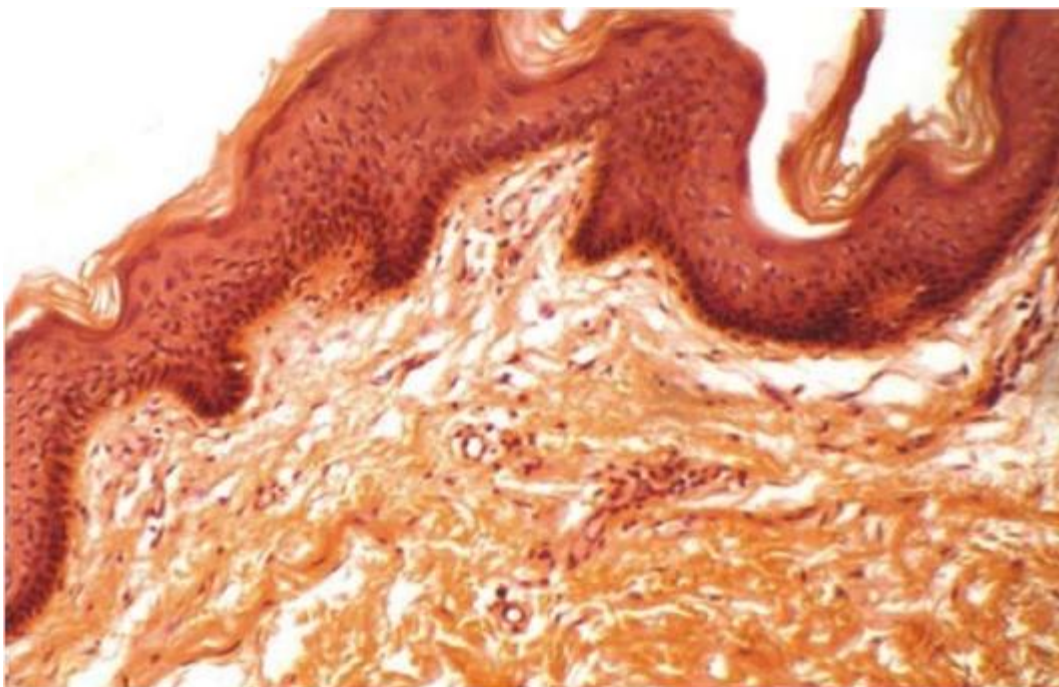


Рис. 1.14. Кожа при аддисоновой болезни. Окраска гематоксилином и эозином

Примером врожденного распространенного меланоза является **пигментная ксеродерма**. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, оно связано с нарушением способности ДНК клеток кожи к репарации после воздействия ультрафиолета.

После воздействия солнечного света возникает мелкая пятнистая гиперпигментация, также отмечаются области депигментации, телеангиэктазии, трещины кожи.

Очаговая гиперпигментация кожи встречается при аденомах гипофиза, гипотиреозе, сахарном диабете. К очаговому приобретенному гипермеланозу относят меланоз толстой кишки (у людей, страдающих хроническими запорами). Местные гиперпигментации включают веснушки, меланодермию, лентиго, невоклеточный невус (родинка). Злокачественная опухоль из мела-ноцитов называется **злокачественной меланомой**.

Уменьшение синтеза меланина проявляется альбинизмом и витилиго. **Альбинизм** - распространенное нарушение пигментации, заболевание с аутосом-но-рецессивным типом наследования, для которого характерно отсутствие или уменьшение активности фермента тирозиназы, меланоциты в организме присутствуют. **Витилиго** - местное проявление гипопигментации, характеризуется отсутствием меланоцитов на четко ограниченных и часто симметрично расположенных участках, от единичных пятен до почти полной поверхности кожи. Заболевание может иметь семейный характер или развиваться после травм, в связи с эндокринными или аутоиммунными заболеваниями, после воспалительных или некротических процессов в коже (пузырных дерматозов, ожогов, сифилитического поражения).

В группу тирозиногенных пигментов также включают адренохром и пигмент гранул энтерохромаффинных клеток.

Адренохром - темно-коричневый пигмент, находится в виде мелких зерен в клетках мозгового вещества надпочечников и опухоли из этих клеток, называемой **феохромцитомой**. Пигмент выявляется аргентаффинной и хромаффинной (окрашивается хромовой кислотой и восстанавливает бихромат) реакциями. Адренохром является одним из продуктов окисления адреналина свободными радикалами (**хиноидное окисление**) при окислительном стрессе. В 1952 г. Джон Смитис и Хэмфри Осмонд сформулировали гипотезу патогенеза шизофрении как следствия аномального метаболизма адреналина с образованием адренохрома. В настоящее время появились данные о том, что причиной шизофрении может являться не избыточный синтез адренохрома в организме, а генетически обусловленная недостаточность фермента глутатион-S-трансферазы, участвующего в метаболизме адренохрома.

Пигмент гранул энтерохромаффинных клеток или клеток диффузной нейро-эндокринной системы (APUD - Amine Precursor Uptake, Decarboxylase) системы тесно связан с синтезом биогенных аминов. Энтерохромаффинные клетки многочисленны, расположены во многих органах, преимущественно в ЖКТ и бронхах, содержат биологически активные вещества, участвующие в регуляции их деятельности (серотонин, гастрин, гистамин и т.д.).

Нарушение водного баланса

Нарушение водного баланса организма называется *дисгидрия*. Вода составляет 60-65% массы тела человека и высших животных, и жизнь может происходить нормально только при сохранении водного баланса, когда количество выделяемой из организма воды соответствует количеству потребляемой воды. Дисгидрия может быть:

- внеклеточной;
- внутриклеточной.

Основными видами нарушения водно-электролитного баланса являются.

- *Гипогидратация*, когда выведение воды из организма превышает ее поступление и развивается отрицательный водный баланс, приводящий к обезвоживанию (*эксикозу*).

- *Гипергидратация*, когда поступление воды в организм превышает ее выведение и развивается положительный водный баланс.

- *Отек* - избыточное накопление жидкости в тканях и полостях. Отеки могут быть:

- *местными (локализованными)* - в ограниченном участке тела (в одной конечности или одном органе);

- *генерализованными (общими)*.

В зависимости от локализации отеки носят различные названия. Скопление жидкости в межклеточных пространствах кожи и подкожной клетчатки называется **анасарка**, в полостях - **водянка**. Патологическое накопление жидкости в брюшной полости получило название **асцит**, в плевральной полости - **гидроторакс**, в полости сердечной сумки - **гидроперикард**.

Хотя избыток жидкости обычно локализуется во внеклеточном пространстве (*внеклеточный отек*), вода в избытке может располагаться и/или в клетках (*внутриклеточный отек*). Внутриклеточные отеки обычно возникают либо при повышении осмотического и онкотического давления в клетках, либо при падении осмотического и онкотического давления во внеклеточной среде. Отек может быть настолько значительным, что приводит к разрыву цитолеммы клеток и их гибели. При накоплении жидкости в тканях орган увеличивается в объеме, скопление жидкости в серозных полостях сопровождается уменьшением их свободной емкости и нарушением функций отечных органов и тканей. Отечная жидкость легко инфицируется. Отеки гортани, легких, мозга могут представлять угрозу жизни больного. Основными *патогенетическими факторами*, определяющими нарушение баланса воды и вызывающими развитие отеков, являются:

- гидродинамический;
- лимфогенный;
- онкотический;
- осмотические;
- мембраногенный.

Гидродинамический фактор. При повышении давления в венозном отделе капилляра снижается резорбция жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что приводит к ее накоплению в тканях и развитию механического (застойного) отека. Это может происходить в связи с повышением центрального венозного давления при сердечной недостаточности. Левожелудочковая недостаточность приводит к повышению давления в легочных венах и развивается отек легких. При правожелудочковой недостаточности возникают генерализованные отеки вследствие возрастания давления в венах большого круга кровообращения, что повышает давление в венозном отделе капилляров. Локальное увеличение давления в капиллярах и развитие ограниченных отеков наблюдается при закупорке или сдавлении вен там, где имеется нарушение оттока венозной крови.

Лимфогенный фактор. Отеки возникают вследствие нарушений лимфообразования и лимфооттока, что наблюдается при закупорке лимфатических сосудов тромбами, паразитами (филяриатоз), клетками злокачественных опухолей, а также при их сдавливании рубцами, жидкостью, увеличенными лимфатическими узлами. Сужение лимфатических сосудов может

быть врожденным. Оттоку лимфы из ткани в кровеносное русло препятствует повышение центрального венозного давления, что также может влиять на задержку жидкости в тканях. *Динамическая лимфатическая недостаточность* (усиленное образование лимфы при ограниченной возможности ее оттока) может возникать при голодании, нефротическом синдроме и др. В таких случаях нередко развиваются генерализованные отеки. При продолжительном нарушении лимфооттока происходят необратимые фиброзные изменения кожи и подкожной клетчатки, развивается деформация органа (слоновость).

Онкотический фактор. Отеки могут возникать при снижении онкотического давления крови (гипоонкия крови) и/или увеличении онкотического давления межклеточной жидкости. Гипоонкия крови является следствием гипопроотеи-немии или уменьшения альбумино-глобулинового коэффициента. Вследствие прямой зависимости онкотического давления плазмы крови от концентрации в ней альбуминов, включение онкотического фактора возникает при падении содержания в плазме крови, прежде всего альбуминов. Гипоальбуминемия приводит к снижению онкотического давления независимо от изменений концентрации глобулинов в плазме крови. Гипопроотеинемия возникает при нарушении синтеза белка при гепатитах и ЦП, белковом голодании, потере белка с мочой в случае нефротического синдрома, при избыточном выделении белка с калом, когда происходит нарушение его переваривания и всасывания. Гипоонкия плазмы крови и гиперонкия межклеточной жидкости могут возникать при повышении проницаемости сосудистой стенки и выходе в ткань богатого белком фильтрата. Гиперонкия в тканях развивается при усилении катаболических процессов с возрастанием количества мелкодисперсных веществ, обладающих высокой гидрофильностью. Способность белков удерживать воду зависит от ионной среды - концентрации H^+ , Cl^- , Ca^{2+} и др.

Гипоонкия плазмы крови повышает фильтрационное давление на всем протяжении сосудистого русла, поэтому гипоонкотические отеки бывают чаще всего генерализованными, но они быстрее появляются там, где имеется низкое тканевое давление. Онкотический фактор имеет инициальное значение в развитии нефротических, печеночных, кахектических и других отеков.

Осмотический фактор. Отек развивается в результате повышения осмотического давления в межклеточной жидкости. Осмотическое давление плазмы является крайне жесткой константой и ее снижение, достаточное для развития отека, не совместимо с жизнью. Главной причиной увеличения содержания натрия в межклеточной жидкости, а значит, и увеличения осмотического давления, является гиперсекреция альдостерона и дезоксикортикостерона, который способствует поступлению в ткани ионов натрия и, следовательно, воды. Гиперосмия тканей эндокринного генеза также может возникать при расстройствах микроциркуляции, что приводит к понижению вымывания осмо-активных метаболитов (лактат, пируват и др.) и ионов из тканей. Повреждение клеток, например, при гипоксии и ишемии, сопровождается выходом ионов и накоплением их в межклеточном пространстве. Увеличение диссоциации солей, например при ацидозе, также может приводить к гиперосмии тканей. Осмотический фактор имеет важное значение в развитии нефритических, сердечных и других отеков.

Мембраногенный фактор. Повышение проницаемости сосудистой стенки способствует выходу жидкости из микрососудов в межклеточное пространство, что происходит при действии на сосудистую стенку биологически активных веществ - гистамина, серотонина, брадикинина, ряда простагландинов и других агентов, которые увеличивают межэндотелиальные щели. Прямое повреждение эндотелия различными физическими, химическими и биологическими факторами приводит к повышению проницаемости стенки сосудов и быстрому развитию отека. Мембраногенный фактор имеет инициальное значение в развитии аллергических, токсических, ангионевротических и других отеков.

Виды отеков в зависимости от причины и характера заболевания, а также от особенностей процесса, лежащего в основе развития отеков, могут быть следующими:

- сердечные;
- почечные (нефротические и нефритические);
- кахектические («голодные»);
- печеночные;
- ангионевротические;
- аллергические;
- токсические и др.

В развитии любого отека принимают участие все патогенетические механизмы, однако среди них обычно выделяется инициальный (ведущий), а все остальные включаются в определенной последовательности.

Сердечные отеки являются следствием сердечной недостаточности. В их образовании принимают участие все вышеперечисленные факторы, но основным является *гидродинамический*, поэтому такие отеки часто называют *застойными*. Инициальным фактором развития нефротических отеков является *онкотический*, а именно гипоонкия крови. Онкотическое давление плазмы крови снижается вследствие избыточного выделения альбуминов с мочой (альбуминурии). Усиливающаяся в этих условиях фильтрация жидкости из капилляров в межклеточное пространство приводит к снижению объема циркулирующей крови. Гиповолемия становится причиной повышения секреции альдостерона и в дальнейшем антидиуретического гормона (АДГ). Избыточное количество альдостерона вызывает гипернатриемию, а АДГ - гипervолемию. Вместе с тем может формироваться динамическая лимфатическая недостаточность. Лимфатические сосуды не могут обеспечить отток резко увеличенного объема лимфы, образование которой увеличивается вследствие выхода большого количества воды в межклеточный сектор из сосудов.

Кахектические отеки, или отеки при голодании, формируются в третью стадию общего или белкового голодания, когда для поддержания существования и удовлетворения энергетического запроса тканей организм начинает усиленно использовать структурные белки, вначале белки крови, в первую очередь альбумины, а затем белки тканей, в том числе белки сосудистых мембран. Таким образом, кахектические отеки являются по патогенезу онкотическими, т.е. первично возникающими вследствие гипоонкии крови. Однако в дальнейшем в результате гиповолемии может включаться и система альдо-стерона, и АДГ, а следовательно, и *осмотический фактор*. Распад белков сосудистой стенки и повышение их проницаемости определяют присоединение *мембраногенного фактора*, а в состоянии голодного обморока или кахектической комы при сердечно-сосудистой недостаточности - присоединение *гидродинамического фактора*.

Нефритические отеки развиваются на ранней стадии острого диффузного гломерулонефрита - заболевания, характеризующегося инфекционно-аллергическим поражением клубочкового аппарата почек. Для такого гломеруло-нефрита характерно генерализованное поражение капилляров в тканях, что приводит к повышению проницаемости стенки микрососудов и формированию отека. Снижение почечного кровотока приводит к активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон и задержке в крови и тканях ионов натрия и воды. Снижение

клубочкового кровотока сопровождается развитием гипер-волемии, так как уменьшается мочеобразование. Гиперволемия обуславливает разведение белка в плазме крови, что в совокупности с умеренной протеинурией, характерной для острого гломерулонефрита, может приводить к снижению онкотического давления крови. Вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки белок легко покидает сосудистое русло и в результате гипоонкии крови нарастает.

Нарушения обмена минералов

Большое значение для нормального функционирования организма имеют минералы. Наиболее часто встречаются нарушения обмена натрия, калия, кальция, фосфора, меди и железа. Соли и их ионы принимают участие практически во всех видах обмена веществ, формировании структур, течении физиологических процессов и поддержании гомеостаза. Наибольшее значение в жизнедеятельности организма имеют натрий и калий.

Натрий в наибольшей степени определяет осмотическое давление крови, являясь основным катионом плазмы (в норме 135-155 ммоль/л) и практически не поступая в клетки. Нарушения обмена натрия в организме проявляются гипонатриемией и гипернатриемией.

Гипонатриемия встречается при дефиците натрия в пище или снижении его потребления, при потере натрия в случае дефицита альдостерона (гипо-кортицизм), при сильном потоотделении, гемодилюции, нарушениях функции почек, при тяжелой диарее или рвоте. Для выраженной гипонатриемии характерны мышечная слабость, нарушение чувствительности, артериальная гипотония, расстройства функции ЖКТ. Снижение осмотического давления плазмы крови может привести к поступлению воды из внеклеточной среды в клетки и развитию их отека.

Гипернатриемия возникает при увеличении поступления натрия в организм с пищей, введении гипертонических растворов, раствора бикарбоната натрия. Гипернатриемия может появиться при снижении выделения натрия из организма в случае усиления образования альдостерона (*первичный и вторичный альдостеронизм*), например при синдроме Кона и нефрите. Гипернатриемия может привести к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожным состояниям, возрастанию чувствительности сосудов к прессорным агентам (адреналину, вазопрессину, ангиотензину II), способствуя возникновению артериальной гипертензии, может развиваться так называемая *солевая лихорадка*. Повышение осмотического давления плазмы крови приводит к потере клетками воды и увеличению объема циркулирующей крови.

Калий участвует в синтезе гликогена и белков, тесно связан с обменом натрия в организме и кислотно-основным состоянием. Процесс возбуждения обеспечивается поступлением ионов Na^+ в клетку; при этом ионы K^+ выделяются из клетки. Задержка ионов Na^+ почками сопровождается выделением с мочой ионов K^+ и ионов H^+ . Регуляция обмена калия, как и натрия, осуществляется минералокортикоидами, прежде всего альдостероном, который способствует задержке в организме ионов Na^+ и выделению ионов K^+ и H^+ (*закон Берлинера*). Калий содержится в основном внутриклеточно (98%), в плазме крови его содержание невелико (3,6-5,0 ммоль/л), и он не имеет существенного значения для осмолярности внеклеточной жидкости. Большая часть калия выделяется почками, меньшая - потовыми железами и ЖКТ. В проксимальных отделах канальцев почек в норме K^+ полностью реабсорбируется, но в дистальных отделах канальцев экскретируется в обмен на Na^+ . Нарушения обмена калия проявляются гипокалиемией и гиперкалиемией.

Гипокалиемия в клинической практике возникает довольно часто - при снижении поступления солей этого иона с пищей, в случае потери калия при рвоте, поносе, нарушении его всасывания,

опухолях толстого кишечника, или в связи с потерей его с мочой. При введении диуретиков - блокаторов кар-боангидразы (гипотиазид, гидрокарб и др.) возникают полиурия, калийурия и защелачивание мочи. Потеря калия возможна при эндокринных нарушениях, сопровождающихся гиперальдостеронизмом, при болезнях сердца, печени и почек, при стрессах, феохромоцитоме, нейрогенной анорексии и др. Снижение уровня калия в плазме наблюдается при метаболическом алкалозе и инсу-линотерапии (связывание калия при увеличении синтеза гликогена и белков).

При гипокалиемии снижается нервно-мышечная возбудимость, развиваются общая адинамия, угнетение рефлексов, гипотония мышц, ослабление моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря; часто возникают метеоризм и рвота, аритмии сердца и другие расстройства.

Гиперкалиемия возникает при избыточном поступлении калия в организм с пищей и калийсодержащими лекарственными препаратами, при нарушении выделения калия почками, при острой и хронической их недостаточности. Она наблюдается при недостаточности надпочечников и гипоальдостеронизме, что связано с задержкой калия и выведением натрия. При метаболическом ацидозе, когда происходит выход ионов K^+ из клеток во внеклеточную среду вместо ионов Na^+ и H^+ , которые поступают в клетки; при этом общее содержание калия в организме может не изменяться. Важное значение в развитии гиперкалиемии имеет распад гликогена, белков и клеточных мембран, выход калия из клеток в кровь, как это наблюдается при тяжелой гипоксии, шоках, гемолизе эритроцитов, коматозных состояниях и др.

Гиперкалиемия приводит к временному повышению, а затем падению нервно-мышечной возбудимости; при этом может возникать нарушение чувствительности. Характерны артериальная гипотония, брадикардия и шпиге-образный зубец Т на ЭКГ. Возникают тошнота и рвота, имеется метаболический ацидоз, появляются спастические сокращения желудка и кишечника, желчного пузыря, которые сопровождаются болью (гиперкалиемический синдром, калиевая интоксикация).

Медь в норме транспортируется в плазме в виде церулоплазмينا. В норме поступление меди сбалансировано ее экскрецией, главным образом в желчь. В тканях медь находится в очень небольших количествах, лишь в гепатоцитах ее относительно много. Для выявления в тканях меди используют наиболее точный метод Окамото, основанный на применении рубеоноводородной кислоты. Нарушение обмена меди наиболее ярко проявляется при болезни Вильсона-Коновалова, заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы при болезни Вильсона-Коновалова составляют около 1 % клинически здоровых лиц. Они являются носителями патологического аллеля и могут обнаруживать аномалии метаболизма меди. При этом заболевании экскреция меди в желчь нарушена, что ведет к увеличению содержания меди в организме с накоплением ее в клетках. Депонирование меди в гепатоцитах обусловлено пониженным образованием в печени церулоплазмينا, который способен связывать в крови медь. Печень и базальные ядра мозга - наиболее часто повреждаемые ткани, поэтому болезнь Вильсона еще называется гепатоцеребральной дистрофией (гепатолентикулярной дегенерацией).

Кальций играет в организме очень важную роль, так как он является необходимым компонентом разнообразных обменных процессов и во многом определяет функцию различных биологических систем. От ионов Ca^{2+} зависят активность многочисленных ферментов, сопряженность окислительного фосфорилирования и генерация аденозинтрифосфата (АТФ), проницаемость биологических мембран, электрогенез нервной и других возбудимых тканей. Ca^{2+} определяет секрецию и инкрецию ряда желез, является важнейшим компонентом хрящевой и костной ткани, определяет состояние гемостаза и т.д.

Потребность организма в солях кальция у здорового взрослого человека составляет около 1,1 г в сутки и возрастает в период беременности и лактации, а также в процессе созревания ребенка после рождения. Соли кальция являются труднорастворимыми и их поступление в организм из двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника возможно лишь в форме одноосновного фосфата (CaHPO_4) в связи с жирной и желчной кислотами при наличии в цитолемме эпителия слизистой оболочки кишечника специального белкового переносчика. Дефицит желчных кислот в кишечнике, нарушение всасывания жирных кислот или ингибирование белкового переносчика могут стать механизмами энтерального дефицита кальция в организме.

Общее количество кальция в сыворотке крови составляет 2,12- 2,60 ммоль/л; здесь он находится в свободном, ионизированном состоянии (1,03-1,27 ммоль/л), в связанной форме с анионами фосфорной и угольной кислот, а также с белком. Дефицит белка и анионов фосфорной кислоты может привести к увеличению уровня ионизированного кальция в плазме крови, выведения его почками и к нарушению их функции. Из крови кальций поступает в свое депо - кости, где его содержание составляет 99% общего количества в организме. Утилизация кальция в костях определяется остеобластами, синтезирующими костную ткань, и остеокластами, ее разрушающими. Выведение кальция в форме его неорганических солей осуществляется главным образом почками (25%), а также всеми пищеварительными железами, т.е. слюнными, поджелудочной железой, печенью и железами пищеварительного тракта. Однако в связи с различными причинами в организме возможно образование слаборастворимых солей кальция, что препятствует его выведению и приводит к таким заболеваниям, как желчнокаменная, мочекаменная болезни и др. В результате нарушения обмена кальция и его регуляции в организме возникают гипокальциемия или гиперкальциемия.

Гипокальциемия развивается при различных вариантах гипопаратиреоза, при увеличении потребности организма в кальции, что может иметь место при беременности и лактации, при неукротимой рвоте в связи с гестозом беременных, пилороспазмом и гастральным алкалозом, при нарушении всасывания кальция в кишечнике при энтеритах, а также при гипервентиляции легких, приводящей к гипокапнии и газовому алкалозу. Гипокальциемия развивается и при хронической почечной недостаточности, при первичном альдостеро-низме (*синдром Кона*), отравлении щавелевой кислотой и переливании цитрат-ной крови, связывающих ионы кальция.

Клинические признаки гипокальциемии (*гипокальциемический синдром*) проявляются тетаническими судорогами, бронхиолоспазмом и ларингоспазмом с формированием легочной недостаточности и асфиксии.

Гиперкальциемия возникает при различных формах патологии эндокринных желез и чаще всего связана с гиперпаратиреозом, то есть избыточной продукцией *паратгормона*. Гиперпаратиреоз может быть *первичным*, например, при гормо-нопродуцирующей опухоли (аденоме) или гиперплазии паращитовидных желез (*болезнь Реклингхаузена, фиброзно-кистозная остеодистрофия*). Он обнаруживается также при *вторичном* гиперпаратиреозе, развивающемся при гиперинкреции паратгормона в ответ на длительную гипокальциемию при мальабсорбции, синдроме Фанкони, рахите, хронической почечной недостаточности, которая может стимулировать *гиперплазию* (размножение клеток) паращитовидных желез и при длительном использовании гемодиализа (*третичный гиперпаратиреоз*). Гиперкальциемия наблюдается так же как паранеопластический синдром при бронхогенном раке легких, раке молочной железы, когда раковые клетки наряду с другими гормонами продуцируют паратгормон. Гиперкальциемия бывает результатом эндокринных расстройств при различных заболеваниях вследствие усиленного распада разных тканей, в том числе костной, например, при

тиреотоксикозе, стимуляции в них глюконеогенеза при избытке кортикостероидов, в том числе в постклимактерическом периоде (*стероидный остеопороз*). Гиперкальциемия возникает при гипервитаминозе В₃ или идиопатической гиперкальциемии, обусловленной повышением чувствительности тканей к этому витамину; при распаде костной ткани в случае развития в них злокачественных опухолей или их метастазов. Гиперкальциемия может возникнуть при длительной гипокинезии и иммобилизации (в том числе у космонавтов) и др.

Клинико-морфологические признаки гиперкальциноза многообразны. Вместе с тем синдромные проявления во многом обусловлены поражением органов, определяющих поступление, депонирование и выделения кальция (ЖКТ, костей и почек и др.). Так, диспептический синдром проявляется анорексией, тошнотой и повторяющейся рвотой, болью в эпигастральной области. При остром и значительном увеличении уровня ионизированного кальция в крови может развиваться *гиперкальциемический криз*, который характеризуется тяжелыми психическими расстройствами - депрессией, спутанностью сознания вплоть до комы с периодами психомоторного возбуждения.

Аномальное местное выпадение солей кальция - кальциноз или известковая дистрофия, а также патологическое обызвествление.

При *патологическом обызвествлении* происходит выпадение солей кальция одновременно с малыми количествами железа, магния и других минеральных солей. Различают две основные формы патологического обызвествления: дистрофическое и метастатическое.

При *дистрофическом обызвествлении* уровень кальция в крови не меняется, соли кальция откладываются местно в участках некроза и склероза. Кальцификация происходит, например, в фиброзных бляшках с распадом (атероматозом) при выраженном атеросклерозе, который сопровождается повреждением интимы аорты и крупных артерий, в легких при заживлении очагов казеозного некроза при туберкулезе. Фокусы обызвествления приобретают каменистую плотность и называются петрификатами. При старении и ревматических болезнях соли кальция откладываются в клапанах сердца.

При дистрофическом обызвествлении образуются кристаллические минералы, состоящие из фосфата кальция, в виде апатита, похожего на гидроксид-патит костей. Процесс дистрофического обызвествления складывается из двух фаз: инициации (нуклеации) и распространения - и развивается как в клетках, так и внеклеточно. Инициация внутриклеточного обызвествления происходит в митохондриях умерших или умирающих клеток, которые накапливают кальций. Вне клеток фаза инициации проходит в окруженных мембраной пузырьках около 200 нм в диаметре, образующихся при старении или разрушении клетки. Полагают, что кальций концентрируется в этих пузырьках благодаря его сродству с кислыми фосфолипидами, содержащимися в пузырьках, а затем к кальцию присоединяются фосфатные группы, образовавшиеся в результате действия ассоциированных с мембраной фосфатаз. Этот процесс имеет циклический характер, в результате формируются микрокристаллы, которые постепенно увеличиваются в размере (фаза распространения или роста). Образование кристаллов зависит от концентрации кальция и фосфора во внеклеточных пространствах и, возможно, регулируется несколькими неколлагеновыми протеинами внеклеточного матрикса, которые в нормальных условиях участвуют в формировании костной ткани (остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, протеины, содержащие γ-карбоксиглутаминовую кислоту). Остеокальцин и остеопонтин играют важную роль в обызвествлении стенок артерий в атеросклеротических бляшках при повреждении (например, после операции баллонной ангиопластики), а также в обызвествлении клапанов сердца в исходе воспаления и при старении. Макрофаги и гладкомышечные клетки могут

экспрессировать белки, регулирующие обызвествление в этих структурах. Коллаген ускоряет образование кристаллов.

Дистрофическое обызвествление, как правило, просто признак повреждения, но оно может вызывать и нарушение функции органов, например, при обызвествлении клапанов сердца и атеросклерозе.

Метастатическое обызвествление происходит в нормальных тканях при гиперкальциемии. Причинами гиперкальциемии являются гиперпаратиреоз-дизм, интоксикация витамином D, системный саркоидоз и другие гранулема-тозы, гипертиреозидизм, идиопатическая гиперкальциемия, болезнь Аддисона (адренкортикальная недостаточность), усиленное разрушение костей, связанное с диссеминированной костной опухолью (множественная миелома и метастатический рак), лейкоз, сниженное образование кости при иммобилизации. Гиперкальциемия в некоторых случаях развивается также при выраженной почечной недостаточности с задержкой фосфора, приводящей к вторичному гиперпаратиреозидизму. Соли кальция откладываются в различных тканях, но обязательно в интер-стиции слизистой оболочки желудка, почек, легких, миокарда, артерий и легочных вен (рис. 1.15). Все эти ткани при функционировании теряют кислоту и ощелачиваются, что предрасполагает к метастатическому обызвествлению. Соли кальция могут иметь вид некристаллических аморфных депозитов или структуру кристаллов гидроксиапатита. Чаще всего минеральные соли не вызывают дисфункции органов клинически, однако массивное обызвествление, например, тканей легкого или почек (нефрокальциноз) могут нарушить функцию этих органов.

Очаговые отложения солей кальция могут быть основой особого заболевания - **кальциноза кожи**. Наиболее частыми местами расположения подкожных узелков обызвествления являются области кистей, боковых поверхностей пальцев рук, районы крупных суставов, стопы, иногда другие области кожи.

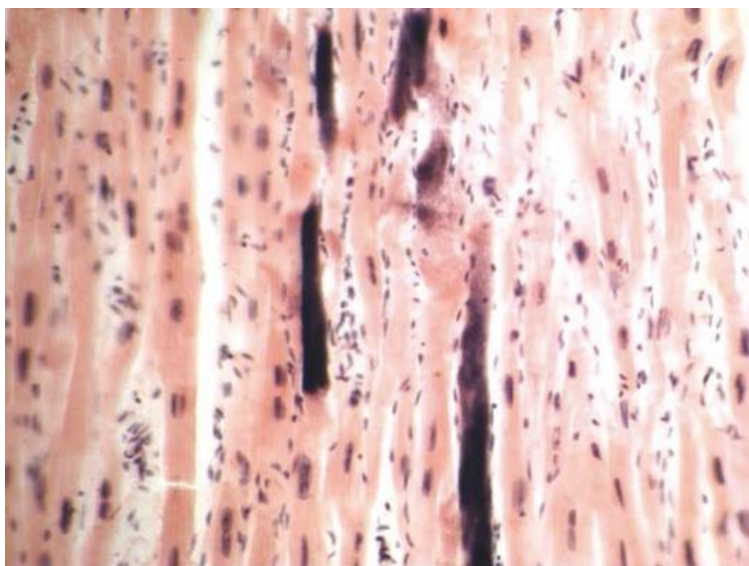
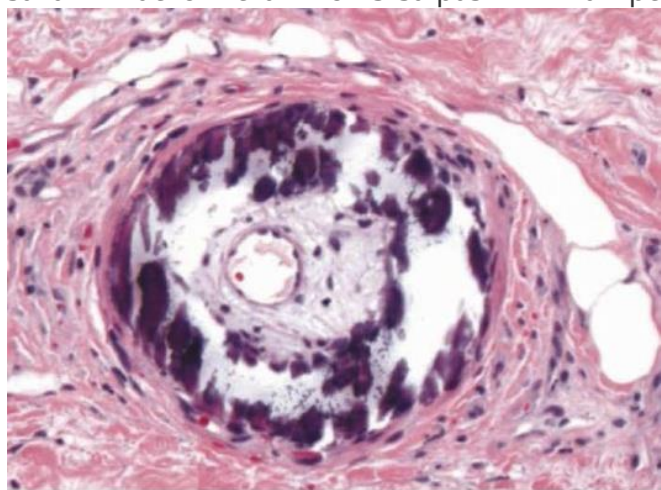


Рис. 1.15. Метастатическое обызвествление мышцы сердца. Отложение солей кальция в интерстиции миокарда. Окраска гематоксилином и эозином

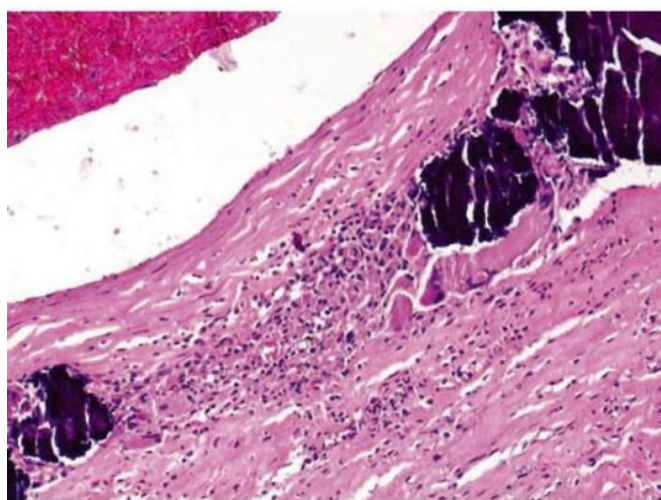
В начале заболевания кожные покровы над областью поражения совершенно не изменены и имеют нормальный цвет, затем в этих местах развиваются воспалительные процессы, в результате чего кожа краснеет, определяется болезненность при ощупывании узелков. В дальнейшем кожные узлы, содержащие кальций, могут вскрываться на поверхность кожных покровов, на их месте появляются свищи, из которых постоянно выделяется масса, имеющая

консистенцию каши. Кальциноз кожи может сопутствовать системной склеродермии, дерматомиозиту, системной красной волчанке (СКВ) и т.д., в этих случаях он рассматривается как дистрофическое обызвествление.

Довольно редкий феномен нарушения обмена кальция - **кальцифилаксия** (кальцифицирующая уремическая артериопатия). Точные механизмы развития этого процесса не установлены, уровни в сыворотке гормонов, кальция и фосфата не имеют существенного значения. Известно, что кальцифилаксия наблюдается у пациентов с хронической почечной, реже печеночной недостаточностью, вторичным гиперпаратиреозом, как проявление паранеопластического синдрома. Этот феномен - остро возникающее угрожающее жизни состояние, при котором в коже и подкожной клетчатке появляются болезненные очаги некроза с изъязвлением и воспалением. При гистологическом исследовании в дерме и подкожной ткани обнаруживают обызвествление средней оболочки артерий мелкого и среднего калибра, продуктивный эндovasкулит с тромбозом, что ведет к острой ишемии и некрозу (рис. 1.16). Может наблюдаться обызвествление восходящей аорты и аортального клапана. Кальцифилаксия нередко заканчивается летально из-за развития гангрены или сепсиса.



а



б

Рис. 1.16. Кальцифилаксия. В дерме обызвествление средней оболочки артерии мелкого калибра со стенозированием ее просвета. Окраска гематоксилином и эозином: а - $\times 100$, б - $\times 400$

Нарушение обмена нуклеопротеидов

Нуклеопротеиды построены из белка и нуклеиновых кислот - ДНК и РНК. Нуклеопротеиды поступают с пищей. Конечные продукты обмена нуклеиновых кислот, в частности пуринового

обмена - мочевая кислота и ее соли - выводятся почками. Нарушение обмена нуклеопротеидов выражается в избыточном образовании мочевой кислоты, развитии гиперурикемии и выпадении ее солей в тканях, что характерно для подагры, мочекаменной болезни (в почках образуются камни - *ураты*) и мочекишлого инфаркта.

Подагра (от греч. *podos* - нога и *agra* - капкан) - заболевание, при котором периодически в суставах выпадают соли мочекишлого натрия, что сопровождается болевым приступом (рис. 1.17). Различают первичную и вторичную подагру.

Первичная подагра обусловлена врожденными нарушениями пуринового обмена. Об этом свидетельствует ее семейный характер и сочетание подагры с другими нарушениями обмена веществ (ожирение, диабет, желчнокаменная болезнь). Соли обычно выпадают в синовии и хрящах мелких суставов, в сухожилиях и суставных сумках, в хряще ушных раковин. Ткани вокруг отложений солей некротизируются. Перифокально развивается воспалительная гранулематозная реакция со скоплением гигантских клеток. По мере увеличения отложений солей и разрастания вокруг них соединительной ткани образуются подагрические шишки - *тофусы* (*tophi urici*), суставы деформируются. В почках отмечается накопление мочевой кислоты и солей мочекишлого натрия в канальцах с обтурацией их просвета, развитие вторичных воспалительных и атрофических изменений (подагрические почки).

Вторичная подагра - осложнение опухолей кроветворной ткани (при усиленном распаде опухолевых клеток); эндокринных заболеваний; болезней почек различной этиологии с исходом в нефроцирроз.

Мочекаменная болезнь, как и подагра, может быть связана с нарушениями пуринового обмена, т.е. быть проявлением так называемого мочекишлого диатеза. В почках при этом образуются исключительно или преимущественно ураты.

Мочекишный инфаркт встречается у новорожденных, проживших не менее двух суток, и проявляется выпадением в канальцах и собирательных трубках почек аморфных масс мочекишлого натрия и аммония. Макроскопически они видны в виде желто-красных полос, сходящихся у сосочков мозгового слоя почки. Возникновение мочекишлого инфаркта связано с интенсивным обменом в первые дни жизни новорожденного и отражает адаптацию почек к новым условиям существования.

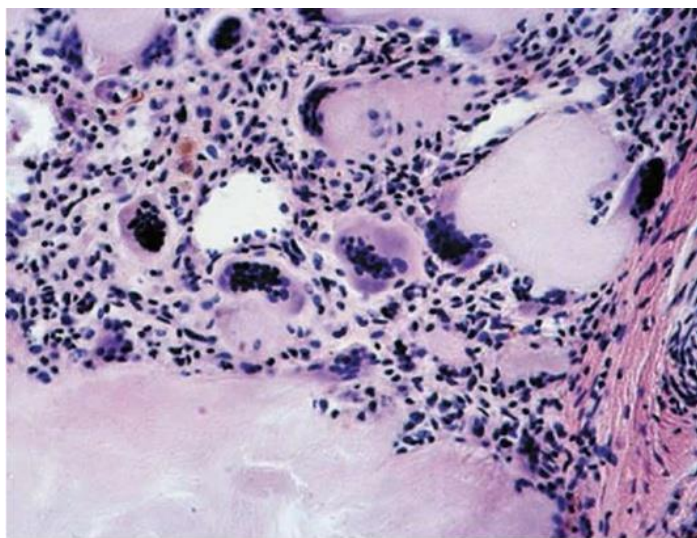


Рис. 1.17. Подагра. Гигантоклеточная воспалительная реакция в тофусе. Окраска гематоксилином и эозином

Таким образом, повреждения клеток, внеклеточного вещества и сосудов могут проявляться накоплением, нарушением нормального содержания или физико-химических свойств различных веществ, появлением обычных веществ в нетипичных местах или не встречающихся в норме веществ. Функция органов и тканей иногда существенно не снижается, но внутриили внеклеточные накопления приводят к повреждению и нарушению работы органов.

Образование камней

Камни или конкременты (от лат. *concrementum* - сrostок) представляют собой плотные образования, образующиеся из состава секрета или экскрета и свободно лежащие в полостных органах или выводных протоках желез.

Причины камнеобразования разнообразны и определяются как общими, так и местными факторами. К *общим факторам* относят нарушения обмена веществ (жирового (холестерин), углеводного, минерального), которые могут быть обусловлены характером питания, географическим фактором (наличие в воде солей жесткости); отравлением этиленгликолем, наследственной предрасположенностью. Известна связь желчнокаменной болезни с общим ожирением и атеросклерозом, мочекаменной болезни - с подагрой, оксалурией и т.д.

Местные факторы: нарушение процессов секреции и резорбции в органе (сгущение секрета), застой секрета, воспалительные процессы (слущенные клетки, лейкоциты, слизь, бактерии могут стать органической основой камня; при воспалении изменяется pH - может смещаться в щелочную сторону). Непосредственный механизм образования камня складывается из двух процессов: образования органической матрицы и кристаллизации солей. Нарушения секреции, как и застой секрета, ведут к увеличению концентрации веществ, из которых строятся камни, и осаждению их из раствора, чему способствует усиление реабсорбции и сгущение секрета. При воспалении в секрете появляются белковые вещества, что создает органическую (коллоидную) матрицу, в которую откладываются соли (кристаллоидный компонент). Впоследствии камень и воспаление нередко становятся дополняющими друг друга факторами, определяющими прогрессирование камнеобразования. Наиболее часто камни образуются в желчных и мочевых путях, являясь причиной развития желчнокаменной и мочекаменной болезней. Они встречаются также в других полостях и протоках: в выводных протоках поджелудочной железы и слюнных желез (сиалолитиаз), в бронхах и бронхоэктазах (бронхиальные камни), в криптах миндалин, на зубах, в кишечнике.

Химический состав камней разнообразен. Желчные камни могут быть холестериновыми, пигментными, известковыми или холестериново-пигментно-известковыми (сложные, или комбинированные, камни). Мочевые камни могут состоять из мочевой кислоты и ее солей (ураты), фосфата кальция (фосфаты), оксалата кальция (оксалаты), цистина и ксантина. Бронхиальные камни состоят обычно из инкрустированной известью слизи.

Цвет камней определяется их химическим составом: белый (фосфаты), желтый (ураты), темно-коричневый или темно-зеленый (пигментные). Величина камней различна. Встречаются огромные камни и микролиты. Они могут быть одиночными и множественными.

Форма камня нередко повторяет полость, которую он заполняет: круглые или овальные камни находятся в мочевом и желчном пузырях, отростчатые - в лоханках и чашечках почек (коралловидные камни), цилиндрические - в протоках желез. Нередко они имеют граненые, притертые друг к другу поверхности (фасетированные камни). Поверхность камней бывает не только гладкой, но и шероховатой (оксалаты, например, напоминают тутовую ягоду), что травмирует слизистую оболочку, вызывает ее воспаление. На распиле камни имеют в одних

случаях радиарное строение (кристаллоидные), в других - слоистое (коллоидные), в-третьих - слоисто-радиарное (коллоидно-кристаллоидные).

Значение и осложнения образования камней различны. Камни могут не диагностироваться и обнаруживаться случайно при патологоанатомическом вскрытии. Однако чаще камнеобразование приводит к клиническим проявлениям. Нарушая выведение секрета, они ведут к тяжелым осложнениям как общего (например, желтуха при закупорке общего желчного протока), так и местного (например, гидронефроз при обтурации мочеточника) характера. В результате давления камней на ткань может возникнуть ее омертвление - пролежень (почечные лоханки, мочеточники, желчный пузырь и желчные протоки, червеобразный отросток), что может сопровождаться развитием перфорации, спаек, свищей. Камни часто бывают причиной воспаления органов (пиелит, цистит, холецистит, панкреатит, абсцесс слюнной железы) и протоков (холангит, холангиолит), так как травмируют ткань, создают входные ворота инфекции, вызывают застой секрета или экскрета. Камни составляют основу мочекаменной и желчнокаменной или слюннокаменной болезни. При травматизации камнями слизистой оболочки возможно развитие кровотечения (например, гематурии - появления крови в моче) и/или рефлекторного спазма гладкомышечной оболочки, что лежит в основе приступов острых болей - желчной или почечной колики. Лечение болезней, обусловленных образованием камней, может быть консервативным и хирургическим, в лечении мочекаменной болезни современным методом является дистанционно-волновая литотрипсия.

Контрольные вопросы

1. Что такое дистрофия? Назовите виды дистрофий.
2. Назовите структурные компоненты, обеспечивающие трофику.
3. Назовите механизмы развития дистрофий.
4. Перечислите виды белковых дистрофий.
5. Каковы причины и морфологическая характеристика жировой дистрофии печени?
6. Опишите механизмы развития «тигрового сердца».
7. Дайте морфологическую характеристику стромально-сосудистых дистрофий.
8. Какова классификация гемоглобиногенных пигментов.
9. Сравнительная характеристика гемосидероза и гемохроматоза.
10. Клиническое значение липидогенных пигментов.
11. Классификация и клиническое значение протеиногенных пигментов.
12. Классификация и клиническое значение кальцинозов.
13. Патогенез и морфологическая характеристика подагры.
14. Классификация и клиническое значение образования камней.

Список литературы

Balin S. Wetter D. A., Andersen L. Davis M. D. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009// Arch. Dermatol. - 2012. - Vol. 148, N 4. - P. 455-462.

Brandenburg V. Cozzolino Ketteler M., Calciphylaxis: a still unmet challenge//J Nephrol. - 2011. - Vol. 24, N 2. - P. 142-148.

Doumas Vazirani R. Clifford P. D. et al. Acute calcific peri-arthritis of the hand and wrist: a series and review of the literature//Emerg Radiol. - 2007. - Vol. 14, N 4. - P. 199-203.

Höhn A., Jung Grimm Grune T. Lipofuscin-bound iron is a major intracellular source of oxidants: role in senescent cells//Free Radic Biol Med. - 2010. - Vol. 48, N 8. - P. 1100-1108.

Hudnall S. D. Hematologic Physiology and Pathophysiology//Elsevier Science. - 2012. - 304 p.

Kenny J.E., Goldfarb D.S. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones//Curr Rheumatol Rep. - 2010. - Vol. 12, N 2. - P. 125-129. Kumar V., Abbas A.K, Astor J. C., Robbins Basic Pathology, International Edition, with STUDENT CONSULT Online Access, 9th Edition; Elsevier Science. - 2013. Michels A. W., Eisenbarth G. S. Immunologic endocrine disorders//J. Allergy Clin. Immunol. - 2010. - Vol. 125, N 2 (Suppl. 2). - P. 226-237. Mills J.A. Hallucinogens as hard science: the adrenochrome hypothesis for the biogenesis of schizophrenia//Hist Psychol. - 2010. - Vol. 13, N 2. - P. 178-195. Rubin R., Strayer D. S. Rubin, s pathology. 6th ed//Lippincott Williams & Wilkins. - 2011. - 1352 p.

Salgado J.C., Olivera-Nappa A., Gerdtsen Z. P. et al. Mathematical modeling of the dynamic storage of iron in ferritin//BMC Syst Biol. - 2010. - N 4. - P. 147 (ISSN: 1752-0509). The MERCK Manual Of Diagnosis and Therapy. Nineteenth edition. Robert s. Porter, md, editor-in-chief, justin I. Kaplan, md, senior assistant editor. Editorspublished by merck sharp & dohme corp., A subsidiary of merck & co., Inc. Whitehouse Station, NJ, 2011.

Tohma H., Hepworth A.R., Shavlakadze T. et al. Quantification of ceroid and lipofuscin in skeletal muscle//J Histochem Cytochem. - 2011. - Vol. 59, N 8. - P. 769-779.

Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты: руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 304 с.

Глава 2. НЕКРОЗ И АПОПТОЗ

Апоптоз и некроз являются двумя наиболее распространенными видами гибели клеток в живом организме, хотя они не исчерпывают ее другие возможные варианты (рис. 2.1). Некроз можно назвать «убийством» клеток в живом организме, поскольку он является конечным выражением их необратимого повреждения, вызванного действием различных повреждающих факторов. В противоположность этому апоптоз наступает и в живом организме, но в результате включения генетической программы смерти клетки, без предварительного развития ее летальных повреждений и, образно говоря, является «самоубийством» клетки.



Рис. 2.1. Варианты запрограммированной гибели клеток

НЕКРОЗ

Некроз (от *греч. necros* - мертвый) - омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме в ответ на повреждение, механизмы которого связаны с денатурацией белка и активацией гидролитических ферментов, ведущей к посмертному расплавлению тканей - *аутолизу*.

Некроз - это общепатологический процесс, он происходит только в условиях патологии. Понятие «некроз» является видовым по отношению к более общему понятию «смерть». Некроз - это гибель части живого организма, тогда как целое - организм - остается живым. Напротив, термин «смерть» используется для обозначения прекращения жизнедеятельности всего организма в целом. Некроз может захватывать участки тела, целые органы, ткани, группы клеток и отдельные клетки. Существует также понятие о *фокальном некрозе*, когда речь идет о гибели части клетки или группы ее внутриклеточных структур. Некроз развивается, как правило, при действии повреждающего фактора. Он может иметь самостоятельное значение, а также завершать или быть важнейшим звеном в таких патологических процессах, как дистрофии, воспаление, расстройства кровообращения, опухолевый рост и др.

Этиология и патогенез некроза

Некроз могут вызывать следующие причины.

- *Кислородная недостаточность* вследствие аноксии (отсутствия кислорода в тканях) или ишемии (недостаточности кровоснабжения ткани).
- *Химические факторы*. Огромное количество химических веществ может вызвать необратимые повреждения клетки. Агенты, известные как яды, вызывают серьезное повреждение на

клеточном уровне, нарушая мембранную проницаемость, осмотический гомеостаз, целостность энзимов или кофакторов. Другие потенциально токсичные агенты постоянно встречаются во внешней среде - воздушные загрязнители, инсектициды, угарный газ, асбест, этанол и др. Лекарственные средства также могут вызвать повреждение клеток или тканей при чрезмерном или неправильном их использовании. Даже безвредные субстанции, такие как глюкоза или соль, при достаточно высокой концентрации нарушают осмотическую среду, что может приводить к повреждению клетки или ее гибели. Кислород при достаточно высоком парциальном давлении также токсичен.

- *Инфекционные агенты* - от субмикроскопических вирусов до метровых солитеров. В состав этой группы также входят риккетсии, бактерии, грибки и простейшие.
- *Иммунологические реакции*. Защитные, в принципе, иммунные реакции могут также завершиться тканевым и клеточным повреждением. Примерами могут служить аутоиммунные реакции против собственных тканей и аллергические реакции против субстанций внешней среды у восприимчивых людей.
- *Генетические дефекты*. Генетические дефекты могут вызвать клеточную гибель из-за дефицита функциональных протеинов, таких как энзимы (при врожденных нарушениях метаболизма), накопления неправильно упакованных белков вследствие поврежденной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (при этом запускается гибель не подлежащих репарации клеток). Вариации генетической последовательности могут также влиять на восприимчивость клеток к повреждению химическими веществами и другими экологическими факторами.
- *Физические агенты*. Травмы, очень высокие или низкие температуры, ионизирующая радиация, электрошок, резкие изменения атмосферного давления и т. п., - все это оказывает многостороннее, в том числе и повреждающее, влияние на клетки.

Вместе с тем выделяют 5 основных этиологических факторов некроза:

- травматический;
- токсический;
- трофоневротический;
- аллергический;
- сосудистый.

Этиологический принцип положен и в основу классификации видов некроза. По механизму действия этиологического фактора некроз может быть прямым и косвенным.

Прямой некроз возникает при непосредственном действии повреждающего фактора на клетки и ткани и может быть:

- *травматическим*, возникающим в результате прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.), химических (кислот, щелочей и др.) факторов;
- *токсическим*, который развивается при действии на ткани токсических факторов бактериальной и другой природы.

Непрямой некроз возникает в результате нарушений функций различных систем, следствием чего является омертвление тканей в области этих нарушений. Он может быть сосудистым, трофоневротическим и аллергическим.

- *Сосудистый некроз* связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции крови в кровеносных или лимфатических сосудах из-за нарушения кровообращения в них в результате обтурации просвета тромбом или длительного спазма, а также при функциональном перенапряжении органа в условиях гипоксии. Недостаточная циркуляция крови в ткани вызывает их ишемию, гипоксию и развитие ишемического некроза.
- *Трофоневротический некроз* развивается при нарушении иннервации тканей и циркуляции в них крови при заболеваниях центральной и периферической нервной системы, что приводит к развитию пролежней.
- *Аллергический некроз* является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного типа (ГЗТ). Примером аллергического некроза может служить фибриноидный некроз ткани при феномене Артюса или некроз ткани печени при хроническом активном гепатите.

Механизмы некроза носят стереотипный характер, однако отличаются разнообразием, что зависит от этиологии некроза и структурно-функциональных особенностей тканей, в которых он развивается. Проявлениями стереотипности механизма некроза являются активация ферментов лизосом, растворяющих клеточные структуры, денатурация белка, а также развитие воспаления как реакции на некроз и попадания продуктов лизиса и денатурации белков в окружающие ткани.

Выделяют 5 наиболее значимых патогенетических путей развития некроза (рис. 2.2):

- дефицит АТФ;
- генерация активных форм кислорода (АФК);
- нарушение кальциевого гомеостаза;
- связывание клеточных белков с убихвитином;
- потеря селективной проницаемости клеточными мембранами.

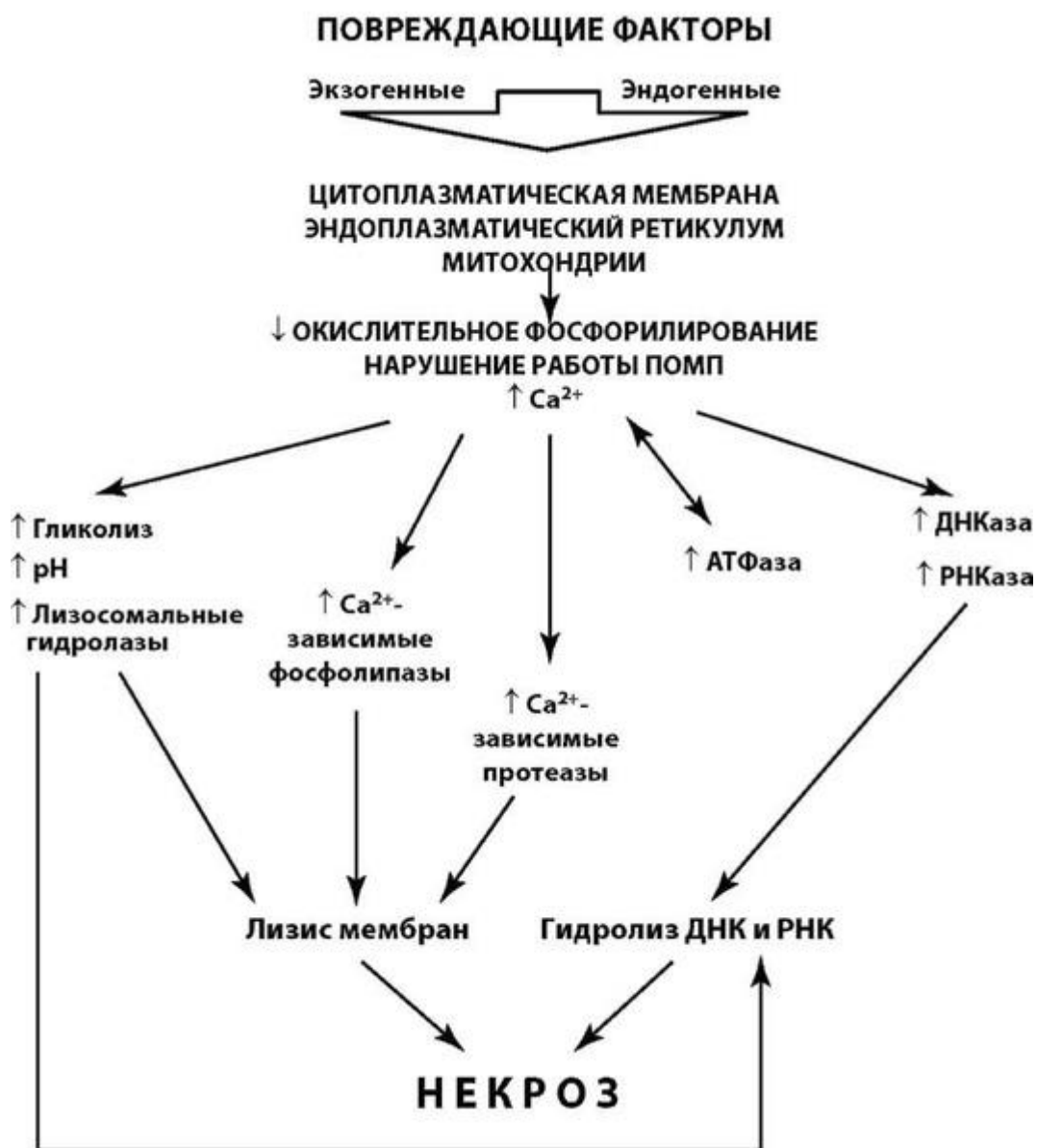


Рис. 2.2. Основные патогенетические механизмы некроза

Дефицит АТФ постоянно обнаруживается в гибнущих клетках. Так, основной причиной некроза кардиомиоцитов при ишемии миокарда является снижение образования макроэргических соединений до определенного уровня. Расщепление АТФ сопровождается повышением концентрации адено-зинмонофосфата, который активирует ферменты анаэробного гликолиза. Это приводит к истощению цитоплазматических запасов гликогена, являющегося энергетическим субстратом.

Генерация АФК в живых клетках происходит постоянно в процессе гликолиза, она связана с переносом одного электрона на молекулу кислорода. При этом образуются различные АФК - синглетный кислород, супероксид анион-радикал, гидроксил-анион, перекись водорода и др. Вступая во взаимодействия с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывая оксидативный стресс, АФК повышают проницаемость мембран, ингибируют катионные помпы, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клеток и ткани. Большое значение АФК играют, например, в патогенезе некроза пневмоцитов при дистресс-синдроме новорожденных, развивающемся в результате оксигенотерапии, а также

реперфузионных повреждений при инфаркте миокарда, некрозе гепатоцитов при передозировке парацетамола и др.

Нарушения кальциевого гомеостаза характеризуются повышением концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме, куда они попадают как из внеклеточной жидкости, так и из митохондрий и из цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Ионы кальция активируют ряд цитоплазматических ферментов, которые еще больше усиливают повреждающий эффект гипоксии. Так, активация литической АТФазы сопровождается расщеплением АТФ и еще бóльшим уменьшением энергетических запасов клетки. Дефицит АТФ приводит к нарушению работы катионных помп и накоплению кальция внутри клеток. Активация фосфолипаз приводит к расщеплению важнейших фосфолипидов цитоплазматической и митохондриальной мембран, нарушая их функцию. Активированные протеазы могут разрушить белки цитоскелета. Эти вначале обратимые изменения могут впоследствии привести к необратимому повреждению клеток.

Денатурация белков происходит при связывании их с убиквитином. Убик-витин состоит из 76 аминокислотных оснований, широко распространен во всех клетках эукариотов, в присутствии АТФ формирует ковалентные связи с лизиновыми основаниями других белков. Синтез убиквитина инициируется различными видами повреждений. Связываясь с белками, убиквитин уменьшает длительность их жизни, вероятно, путем частичной денатурации. Так, при некрозе клеток центральной нервной системы (ЦНС) при болезни Аль-цгеймера, при болезни Паркинсона, а также в гепатоцитах при алкогольном поражении печени (тельца Маллори) обнаруживаются цитоплазматические тельца, построенные из комплекса белков с убиквитином. Потеря способности к **избирательной проницаемости цитоплазматических мембран** является одним из характерных признаков некроза при воздействии комплемента, вирусных инфекциях и гипоксических повреждениях. При этом происходит повреждение трансмембранных протеинов, рецепторов и ферментных систем, регулирующих прохождение в клетку определенных веществ. При воздействии комплемента и перфоринов в цитоплазматическую мембрану встраиваются протеиновые полимеразы в область липидно-го бислоя. Литические вирусы также взаимодействуют с липидами мембран, встраивают в них белки вирусных капсидов, что приводит к разрушению цитоплазматических мембран в момент выхода вируса из инфицированной клетки. В клетках, подвергшихся ишемии, нарушается расположение трансмембранных белков с формированием характерных белковых гипоксических уплотнений.

Некроз клетки сопровождается снижением внутриклеточной pH от нейтральных до кислых значений. К примеру, подавление окислительного фосфорилирования приводит к активации анаэробного гликолиза, в результате которого в цитоплазме клетки накапливается молочная кислота. Высвобождение фосфатов при расщеплении фосфолипидов и АТФ также способствует закислению цитоплазмы. В кислой среде снижается активность большинства ферментов, за исключением лизосомальных, которым происходящие изменения, наоборот, создают оптимальные условия для функционирования. Высвобождение кислых гидролаз из лизосом усугубляет повреждение клетки.

Морфогенез некроза

Некротический процесс проходит ряд морфогенетических стадий: паранекроз, некробиоз, смерть клетки, аутолиз. **Паранекроз** - изменения, подобные некротическим, но обратимые. **Некробиоз** - необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими. **Смерть клетки** - прекращение ее

метаболизма и функций, но это время установить трудно. **Аутолиз** - разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток и клеток воспалительного инфильтрата. Для работы гидролитических ферментов необходимы кислые значения pH, так как при чрезмерно высоком pH происходит лабильность мембран лизосом с выходом гидролаз, прогрессирует денатурация белков и развивается коагуляционный некроз.

Критерии смерти клетки

Достоверных функциональных тестов для установления момента смерти клеток пока еще не разработано. В клинике некроз клеток в различных органах можно диагностировать по выбросу в кровь их цитоплазматических ферментов и белков. Например, креатинкиназа (креатинфосфокиназа) и тропонин высвобождаются при повреждении сердечной мышцы или скелетной мускулатуры, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза - клеток печени, лактатдегидрогеназа - эритроцитов и многих других клеток.

В настоящее время для определения смерти клетки наиболее достоверными являются **морфологические** критерии, которые являются результатом действия гидролитических ферментов, прежде всего лизосомального происхождения. Достоверными критериями необратимости повреждения клетки являются разрушение внутренних мембран и отложения электронно-плотных депозитов, содержащих белки и соли кальция в митохондриях, что обнаруживается при электронной микроскопии.

Патологическая анатомия

Ранние стадии некроза обычно не видны невооруженным глазом и при световой микроскопии. Его поздние стадии имеют разнообразные макроскопические проявления, но общим являются изменения цвета, консистенции и в ряде случаев запаха некротических тканей. В одних случаях мертвая ткань дряблая, содержит большое количество жидкости, подвергается миомализации (от греч. *malakas* - мягкий). Такой некроз называется **колликвационным**. В других случаях некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что характеризует **коагуляционный некроз**. Ткань при этом может подвергнуться мумификации.

Цвет некротических масс зависит от наличия примесей крови и различных пигментов, а также он обусловлен развитием на границе между мертвой и живой тканью зоны демаркационного воспаления, имеющей красно-бурый цвет. Мертвая ткань бывает белой или желтоватой, нередко окруженной красно-бурым венчиком. При пропитывании некротических масс кровью они могут приобретать окраску от красной до бурой, желтой и зеленой в зависимости от преобладания в них тех или иных гемоглобиногенных пигментов. В некоторых случаях очаги некроза прокрашиваются желчью. При гнилостном расплавлении мертвая ткань издает характерный дурной запах. Некроз в результате снижения и/или прекращения кровотока называется инфарктом.

По цвету инфаркт может быть:

- *белым* (в селезенке, головном мозге);
- *белым с геморрагическим венчиком* (в сердце, почках). Геморрагический венчик формируется за счет зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мертвых и живых тканей;
- *красным (геморрагическим)*. Красный цвет инфаркта обусловлен пропитыванием некротических тканей кровью, как это бывает при инфарктах легкого на фоне их хронического венозного полнокровия.

Микроскопические и ультраструктурные признаки некроза. Ранние стадии некроза можно диагностировать лишь с использованием специальных методов, таких как поляризационная и люминесцентная микроскопия с окраской акридиновым оранжевым, гистохимических методик (ШИК-реакция) и электронная микроскопия.

Ультраструктурные признаки некроза отражают изменения органелл клетки:

- *ядро* - агрегация и маргинация хроматина;
- *миофибриллы* - фрагментация миофиламентов;
- *митохондрии* - набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нем депозитов неправильной формы (отложение солей кальция);
- *цитоплазматическая сеть* - набухание, фрагментация и распад мембранных структур, полисом и рибосом, отделение рибосом от поверхности цистерн, уменьшение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом;
- *лизосомы* - агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран;
- *цитоплазматический матрикс* - исчезновение гранул гликогена, снижение активности ферментов;
- *гомогенизация внутриклеточных структур.*

Микроскопические признаки некроза выявляются как в изменениях ядра, так и цитоплазмы клеток. В ядрах последовательно развиваются следующие процессы, связанные с активацией гидролаз - рибонуклеаз и дезоксирибонуклеаз (рис. 2.3):

- *кариопикноз* - сморщивание;
- *кариорексис* - распад на глыбки;
- *кариолизис* - расплавление.

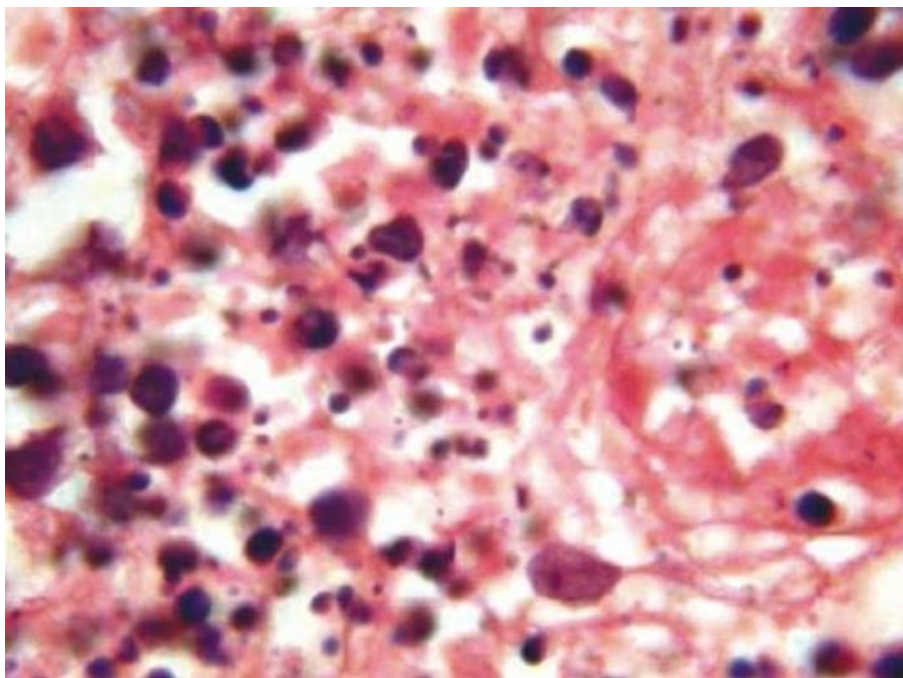


Рис. 2.3. Некроз и апоптоз лимфоцитов фолликулов селезенки. Окраска гематоксилином и эозином

В цитоплазме последовательно происходят денатурация и коагуляция белков, сменяемая обычно колликвацией (рис. 2.4):

- коагуляция цитоплазмы;
- плазморексис - распад цитоплазмы на глыбки;
- плазмолизис - растворение органелл.

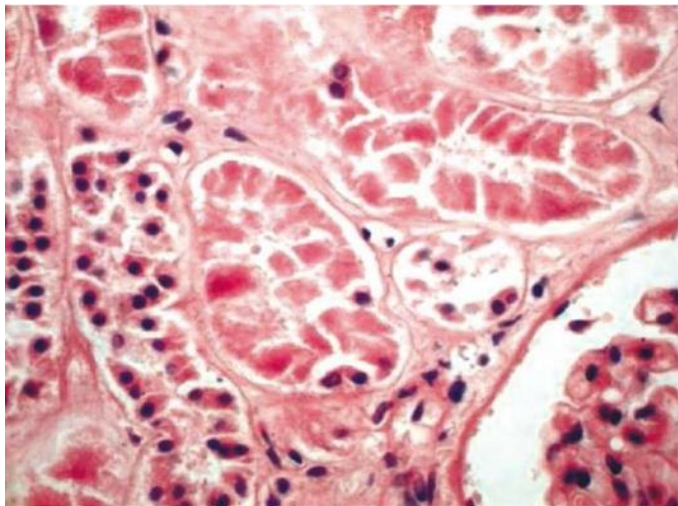


Рис. 2.4. Некроз эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки. Окраска гематоксилином и эозином

При фокальных (очаговых) некротических изменениях говорят о фокальном коагуляционном некрозе и фокальном колликвационном некрозе (баллонная дистрофия).

Одна из обычных форм некроза, обусловленная нехваткой кислорода, характеризуется увеличением эозинофилии (розового цвета при окрашивании гематоксилином и эозином) цитоплазмы погибающей клетки. Отчасти, это объясняется связыванием эозина с денатурированными цитоплазматическими протеинами, а также утратой базофилии, которая обычно обусловлена наличием рибонуклеиновой кислоты (РНК) в цитоплазме (базофилия - синее окрашивание гематоксилином). Клетка выглядит стекловидной и гомогенной, по сравнению с жизнеспособными клетками, главным образом из-за утраты гранул гликогена. Когда ферменты полностью «переваривают» цитоплазматические органеллы, цитоплазма становится вакуолизированной и напоминает ткань, изъеденную молью. Мертвые клетки могут замещаться крупными, образующими завихрения фосфолипидными массами, называемыми **миелиновыми тельцами**, которые образуются из поврежденных клеточных мембран. Их наличие, вероятно, обусловлено диссоциацией ЛП с обнажением фосфатидных групп. Миелиновые тельца способствуют поглощению и интерполяции воды между пластинчатыми остатками мембран. Фосфолипиды преципитируются, а затем или фагоцитируются другими клетками, или деградируют в жирные кислоты; при этом изменяется pH некротизированных тканей в кислую сторону и процесс завершается образованием мыл, содержащих кальций. Таким образом, мертвые клетки могут в конце концов **кальцифицироваться**.

Некроз развивается не только в паренхиматозных элементах тканей и органов, но и в их строме. При этом происходит разрушение как клеток стромы, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, так и нервных окончаний. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластазы), гликопротеинов - протеаз, липидов - липаз. При микроскопическом исследовании обнаруживаются распад,

фрагментация и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластолизис), в некротизированной ткани нередко откладывается фибрин. Такие изменения характерны для фибриноидного некроза. В жировой ткани некроз носит специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот и мыл, что ведет к образованию липогранулем.

Развитие некроза, как правило, сопровождается возникновением местного демаркационного острого воспаления, что связано с выделением некро-тизированной тканью провоспалительных субстанций (рис. 2.5). Имеются указания на генерацию погибающими клетками лейкотриенов - мощных медиаторов воспаления, образующихся при перекисном окислении липидов. Кроме того, известно, что компоненты, освобождающиеся при повреждении митохондрий, являются сильными активаторами системы комплемента. Следует отметить, что сама воспалительная реакция на некроз может вызвать дополнительные повреждения клеток и тканей в зоне демаркационного воспаления. Это особенно важно, например, при инфаркте миокарда, когда некроз кардиомиоцитов обнаруживается не только в зоне некроза, но и в зоне пери-фокального воспаления, что увеличивает площадь некроза миокарда.

Реакция на некроз может быть не только местной, но и системной. Системная реакция на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления - С-реактивного белка и плазменного амилоид-ассоциированного белка. Концентрация С-реактивного белка повышается в плазме при различных видах повреждения. Он аккумулируется в некротических массах и может активировать комплемент по классическому пути и инициировать развитие демаркационного воспаления. Роль амилоид-ассоциированного белка связана с опсонизированием хроматина, который может попадать в кровь из очагов некроза. Амилоид-ассоциированный белок может стать белком-предшественником при формировании АА-амилоида.

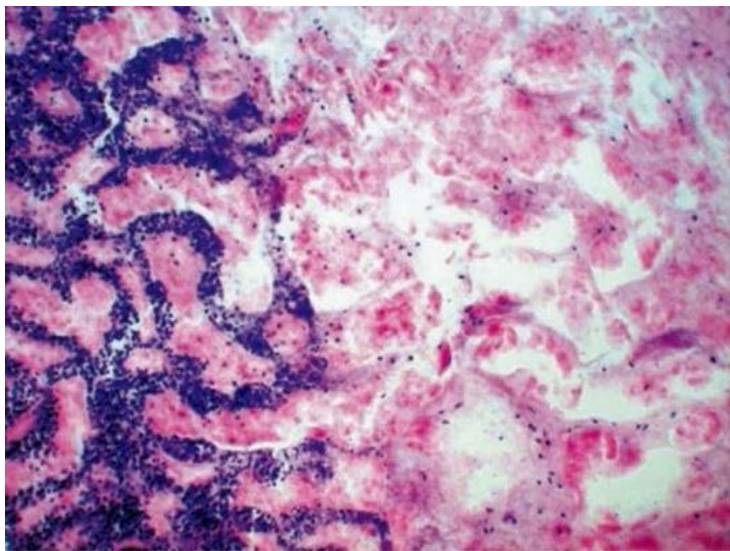


Рис. 2.5. Демаркационное воспаление при инфаркте почки. Окраска гематоксилином и эозином

Исходы некроза

Нередко некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит больного к смерти. Таковы, например, инфаркты миокарда, головного мозга, некроз коркового вещества почек, некроз надпочечников, прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз. К неблагоприятным исходам некроза относится также гнойное расплавление, что может быть причиной прогресси-

рования гнойного воспаления вплоть до генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

Благоприятные исходы некроза связаны с процессами его отграничения и репарации тканей, начинающимися и распространяющимися из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся **организация** или **рубцевание** (замещение некротических масс соединительной тканью), **инкапсуляция** (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой), при этом некротические массы могут **петрифицироваться** (пропитываться солями кальция) и **оссифицироваться** (образуется кость). На месте колликативного некроза возникает мезоглиальный рубчик (при небольших размерах некроза) или киста.

Клинико-морфологические формы некроза

Клинико-морфологические формы некроза выделяют в зависимости от особенностей морфологических и клинических проявлений некроза, что определяется его этиологией и структурно-функциональными особенностями органа, в котором он развивается. Различают следующие виды некроза.

- **Коагуляционный некроз** - развивается при высоком содержании белков и низком содержании жидкости в тканях, а также низкой активности гидролитических процессов в условиях высокого pH. Примером могут служить восковидный, или ценкеровский, некроз мышц (описан Ценкером) при брюшном и сыпном тифе; творожистый некроз при туберкулезе, фибриноидный некроз при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.
- **Казеозный** или творожистый некроз является разновидностью коагуляционного некроза, он получил свое название за сходство по консистенции, цвету и виду с творогом. В некротических тканях, помимо преципитированного белка, в большом количестве обнаруживаются липиды. Встречается при туберкулезе, когда некрозу подвергаются скопления клеток моноцитарного происхождения в центре гранулемы.
- **Колликативный некроз** развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов. Примером может служить очаг серого размягчения головного мозга.

Гангрена (от греч. *gangraina* - пожар) - некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. При этом некротизированные ткани приобретают черную окраску в результате образования сульфида железа из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Гангрена может развиваться в различных частях тела, легких, кишечнике, матке. Имеются 3 разновидности гангрены - сухая, влажная и пролежень. При **сухой гангрене** ткани мумифицируются, на границе с сохранной живой тканью определяется зона демаркационного воспаления. Такая гангрена встречается в конечностях и на теле при атеросклерозе их сосудов, отморожениях, ожогах, болезни Рейно, при тяжелых инфекциях (рис. 2.6).



Рис. 2.6. Гангрена стопы. Видна линия демаркационного воспаления

Влажная гангрена возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отечной, издает зловонный запах, демаркационная зона не определяется. **Влажная гангрена** встречается в легких, кишечнике и матке. У ослабленных корью детей влажная гангрена может развиваться на коже щек, промежности и называется **номой** (от греч. *nome* - водяной рак). **Пролежень** является разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает в местах давления на кожу у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. У лежачих больных пролежни локализуются обычно на участках тела, подвергающихся наибольшему давлению.

Секвестр - участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления и могут удаляться через образующиеся при этом свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры изредка могут обнаруживаться и в мягких тканях.

Инфаркт (от лат. *infarcire* - начинать, набивать) - сосудистый (циркуляторный) некроз, возникающий в результате ишемии ткани. Причины инфаркта - обтурация артерии тромбом, эмболом, в связи с длительным спазмом артерий, а также функциональным перенапряжением органа в условиях гипоксии. Различают инфаркты по форме и цвету. Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа и развитости коллатерального кровообращения и может быть клиновидной и неправильной. **Клиновидная форма** инфаркта характерна для органов с магистральным типом ветвления сосудов и со слабо развитыми коллатеральными (селезенка, почка, легкое). **Неправильная форма** инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

АПОПТОЗ

Апоптоз - вид генетически запрограммированной клеточной гибели, реализующийся вследствие последовательной активации «генов смерти» и ферментов суицидального биохимического пути. Термин «апоптоз» (от греч. *apoptosis* - листопад) предложен в 1972 г. J.F. Kerr и соавт. для обозначения особого вида запрограммированной смерти отдельных клеток в ткани, морфологически отличающегося от некроза, который авторы образно сравнили с падением увядших листьев с деревьев. Биологический смысл апоптоза заключается в элиминации окончивших жизненный цикл и поврежденных клеток и в обеспечении динамического

равновесия между процессами пролиферации и дифференцировки клеток, поддержании тканевого гомеостаза на определенном уровне.

Давая определение апоптозу, необходимо учитывать, что этот термин может обозначать определенный вид запрограммированной клеточной смерти в живом организме как в норме, так и в патологии. Апоптоз как вид запрограммированной клеточной гибели имеет характерные морфологические проявления и своеобразные биохимические механизмы.

Апоптоз и запрограммированная смерть клеток

Запрограммированная клеточная гибель возникает в случаях, когда для развития, роста и выживания тканей появляется необходимость избавиться от поврежденных, отработанных клеток. Развивается парадоксальная ситуация: клетка как бы жертвует собой ради сохранения целого - ткани, органа, организма. Запрограммированная клеточная гибель является составной частью таких биологических процессов, как эмбриональное развитие, морфогенез и метаморфоз организмов. В многоклеточных организмах баланс между запрограммированной клеточной гибелью и митозом обеспечивают тканевой гомеостаз. Таким образом, биологическое значение программной клеточной гибели заключается в поддержании жизни.

Термины «запрограммированная клеточная гибель» и «апоптоз» не являются синонимами, так как термин «запрограммированная клеточная гибель» включает не только апоптоз, но и ряд других видов клеточной гибели, таких как вакуолярная или аутофагическая, атрофическая смерть, а также гибель клеток путем терминальной дифференцировки.

Этиология и патогенез

Причины и условия развития апоптоза многообразны. Апоптоз закономерно развивается как в норме, так и при патологии в ходе следующих процессов: эмбрионального развития, поддержания тканевого гомеостаза, иммунных реакций, элиминации поврежденных клеток, при старении. Клеточное старение приводит к повреждениям репликационной и репаративной способности индивидуальных клеток и тканей. Все эти изменения заканчиваются снижением способности к адаптации в ответ на повреждение и в конечном итоге гибелью клеток и организма.

Смерть путем апоптоза является механизмом гибели клеток при множестве патологических состояний, способных стимулировать гены «запрограммированной клеточной смерти».

- **Повреждение ДНК.** Облучение, цитотоксические противоопухолевые препараты, очень высокие или низкие температуры и даже гипоксия могут повредить ДНК - прямо или через продукцию свободных радикалов. Если механизмы репарации не могут справиться с повреждением, клетка запускает собственные стимулы, индуцирующие апоптоз. В этих ситуациях устранение клетки может быть лучшей альтернативой, чем риск мутаций в поврежденной ДНК, которые могут привести к злокачественной трансформации. Апоптоз вызывают умеренные дозы патогенного стимула, но более высокие дозы того же стимула завершаются некрозом клетки. Стимуляция апоптоза в раковых клетках является желательным эффектом химиотерапевтических агентов, многие из которых разрушают ДНК.

- **Накопление неправильно упакованных белков.** Ненадлежащим образом упакованные протеины могут формироваться вследствие мутаций в генах, кодирующих эти протеины, или из-за внешних факторов, таких как повреждение, вызванное свободными радикалами. Чрезмерное накопление

этих протеинов в ЭПР приводит к состоянию, называемому *ЭПР-стрессом*, который достигает кульминации в апоптотической гибели клеток.

- **Клеточное повреждение при определенных инфекциях**, особенно вирусных, где смерть инфицированных клеток происходит в значительной степени из-за апоптотической гибели, которая может быть индуцирована вирусом (как при аденовирусе и инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)) или иммунной реакцией хозяина (как при вирусном гепатите).

- **Патологическая атрофия** от давления паренхиматозных органов после обструкции выводящего протока (например, в почке, поджелудочной или околоушной железе). Программа апоптоза может быть запущена в результате одной из двух причин: поступления сигнала клеточной гибели или прекращения поступления факторов выживания. Примером положительного сигнала к апоптозу может стать связывание фактора некроза опухоли (ФНО) с соответствующим рецептором, расположенным на поверхности лимфоцитов. Аналогичный эффект оказывает связывание глюкокортикоидов с ядерными рецепторами лимфоцитов, находящихся в вилочковой железе. Прекращение поступления гормонов или факторов роста, необходимых для выживания определенных клеток, становится сигналом к апоптозу. Так, снижение концентрации тестостерона в крови после кастрации сопровождается апоптозом клеток предстательной железы.

В норме апоптоз имеет место в ходе эмбриогенеза на стадиях преимплантации, имплантации плодного яйца, органогенеза, а также морфогенеза. Основная биологическая роль апоптоза в норме - это установление равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток, что в одних ситуациях обеспечивает стабильное состояние организма при сбалансированности пролиферации и апоптоза клеток, в других - рост тканей, при преобладании пролиферации над апоптозом, в третьих - атрофию тканей вследствие относительного усиления апоптоза по сравнению с пролиферацией. Исчезновение клеток путем апоптоза хорошо документировано при инволюции мюллерова и вольфова протоков, межпальцевых перепонки, при формировании просветов в полостных органах (например, в сердце). Апоптоз наблюдается при атрофии зрелых тканей под влиянием или при отмене эндокринных стимулов при росте и старении организма. В качестве примеров апоптоза в норме могут быть приведены возрастная атрофия тимуса, возрастная инволюция ткани эндометрия и предстательной железы, молочных желез после прекращения лактации. Классическим примером может служить апоптоз В- и Т-лимфоцитов после прекращения действия на них стимулирующего действия соответствующих цитокинов при завершении иммунных реакций.

Велико значение апоптоза и в патологии. Полагают, что все этиологические факторы, вызывающие некроз, в небольших дозах и при кратковременном воздействии способны вызывать и апоптоз: термические факторы, радиация, цитотоксические противораковые лекарственные препараты, гипоксия. Индуцирующие апоптоз сигналы, как правило, поступают в клетку через клеточные мембраны. Ряд веществ путем взаимодействия с соответствующими рецепторами клеточной мембраны могут передавать негативный сигнал, блокирующий апоптоз (некоторые гормоны, факторы роста и др.), другие - позитивный сигнал, индуцирующий апоптоз (Fas-лиганды, ФНО- α , трансформирующий фактор β и др.). Некоторые проапоптогенные факторы воздействуют сразу на внутриклеточные структуры. Например, глюкокортикоиды вызывают апоптоз клеток путем взаимодействия с соответствующими рецепторами, расположенными на ядерной мембране.

Патогенез апоптоза включает биохимические и генетические механизмы его регуляции.

Ключевое событие апоптоза - активация энзимов, называемых **каспазами** (это цистеиновые

протеазы, расщепляющие протеины в области остатков **аспарагиновой кислоты**). Активированные каспазы расщепляют многочисленные мишени, достигая кульминации в активации нуклеаз, которые разрушают ДНК и другие энзимы, предположительно в свою очередь разрушающие нуклеопротеины и протеины цитоскелета. Протеолитические ферменты, участвующие в работе протеолитического каскада, делят на **контролирующие** и **интегрирующие**. Каспазы расщепляют белки цитоскелета и матрикса клетки, но основными мишенями их действия являются ядро и ядерные белки, участвующие в транскрипции, репликации и репарации ДНК. В частности, каспаза-3 превращает неактивную форму цитоплазматической ДНКазы в активную, вызывающую внутринуклеосомальное расщепление ядерной ДНК.

Активация каспаз зависит от баланса между про- и антиапоптотическими молекулярными путями. Два пути пересекаются на активации каспазы: **митохондриальный путь** и **путь рецептора смерти**. Хотя эти пути могут взаимодействовать, в целом они индуцируются при различных состояниях, вовлекают разные молекулы и выполняют различные функции в физиологии и при патологии.

Митохондриальный путь апоптоза. Митохондрии содержат несколько протеинов, индуцирующих апоптоз; эти протеины включают цитохром С - важнейший триггер апоптоза, и антагонисты эндогенных цитозольных ингибиторов апоптоза. Выбор между выживаемостью и гибелью клетки определен проницаемостью мембран митохондрии, контролируемой семейством из более чем 20 протеинов, семейств Bcl-2, Bax и Bak. При отсутствии в клетках факторов роста и трофических гормонов или при воздействии на них агентов, повреждающих ДНК, активируется группа проапоптотических факторов. Проапоптотические члены семейств Bax и Bak, встраиваясь в митохондриальную мембрану, формируют каналы, через которые цитохром С и другие митохондриальные протеины выходят в цитозоль. Члены семейства Bcl-2 и Bax, расположенные в митохондриях, регулируют проницаемость наружной митохондриальной мембраны и тем самым могут способствовать или препятствовать выходу из митохондрий цитохрома С. Члены семейства Bcl-2, препятствующие апоптозу, называются *ингибиторами апоптоза*. Члены семейства, индуцирующие апоптоз, носят название *промоторов апоптоза*, к ним относятся: Bax, Bak, Bad и др.

Высвободившись из митохондрий, цитохром С взаимодействует с про-апоптотическим фактором, активирующим протеазы (Araf-1), аналогом гена ced 9 нематод, и тем самым индуцирует начало протеолитического каскада в клетке, определяющего ее смерть.

Путь рецептора смерти (внешний путь апоптоза). Многие клетки экспрессируют поверхностные молекулы, называемые *рецепторами смерти*, которые запускают апоптоз. Большинство из них - члены семейства рецептора ФНО, содержащие консервативный внутриклеточный «домен смерти», **названный так из-за его способности взаимодействовать с другими протеинами**. Прототипом рецепторов смерти является рецептор ФНО I типа и Fas-рецепторы (CD95). Лиганд FasL является мембранным протеином, экспрессируемым главным образом на активированных Т-лимфоцитах. Когда Т-клетки распознают экспрессирующие Fas-рецепторы мишени, FasL перекрестно сшивает молекулы Fas-рецепторов, которые активируют протеины адаптера, связывающие каспазу-8. Во многих типах клеток каспаза-8 может расщеплять и активировать проапоптотический член семейства Bcl-2, называемый Bid, таким образом поддерживая митохондриальный путь.

Комбинированная активация обоих путей наносит смертельный удар клетке. Клеточные протеины, особенно антагонист каспазы, называемый FLIP, блокируют активацию каспаз,

вызванную рецепторами смерти. Путь рецептора смерти вовлечен в устранение аутореактивных лимфоцитов и в уничтожение клеток-мишеней некоторыми CTL.

Большая группа генов и их белковых продуктов регулирует процессы апоптоза в клетках. Условно их можно разделить на 4 группы в соответствии с фазами апоптоза:

- передающие сигнал от клеточной мембраны в клетку;
- передающие сигнал внутри клетки - контролирующие и интегрирующие;
- осуществляющие апоптоз;
- регулирующие фагоцитоз апоптозных телец.

Элиминация (клиренс) апоптозных телец осуществляется путем немедленного фагоцитоза их соседними клетками и макрофагами. Немедленный фагоцитоз апоптозных телец считается основным фактором, блокирующим воспалительную реакцию на погибшие клетки, поэтому при этом не успевает развиться воспалительная реакция. Апоптозные тельца могут удаляться также с секретом желез или с лимфо- и кровотоком. Выделяют 3 варианта нарушений регуляции апоптоза: чрезмерный апоптоз по сравнению с пролиферацией, недостаточный апоптоз по отношению к уровню пролиферативных процессов, незавершенный апоптоз в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец.

Морфология апоптоза

При световой микроскопии в нормальных тканях клетки состояние апоптоза наблюдать крайне трудно в связи с его относительной редкостью, а также немедленным фагоцитозом соседними клетками фрагментов клеток (**апоптозных телец**). Поэтому наиболее достоверными морфологическими методами верификации апоптоза являются методы, основанные на обнаружении неспаренных участков ДНК в местах ее расщепления эндонуклеазами (метод метки *in situ* уридиновыми основаниями - TUNEL-тест, который выявляет клетки со сморщенными ядрами, с конденсированным хроматином, клетки с пикнотичными ядрами, округлые апоптозные тельца) и иммуногистохимические методы выявления некоторых видов каспаз (рис. 2.7). Клетки в состоянии апоптоза приобретают округлую форму, теряют контакты с соседними клетками, сморщиваются и имеют изрезанные, фрагментированные ядра, с конденсированным хроматином, сморщенную цитоплазму, теряют микроворсинки и межклеточные мостики (десмосомальные контакты). Апоптозные тельца отличаются небольшими размерами с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированным хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является также отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

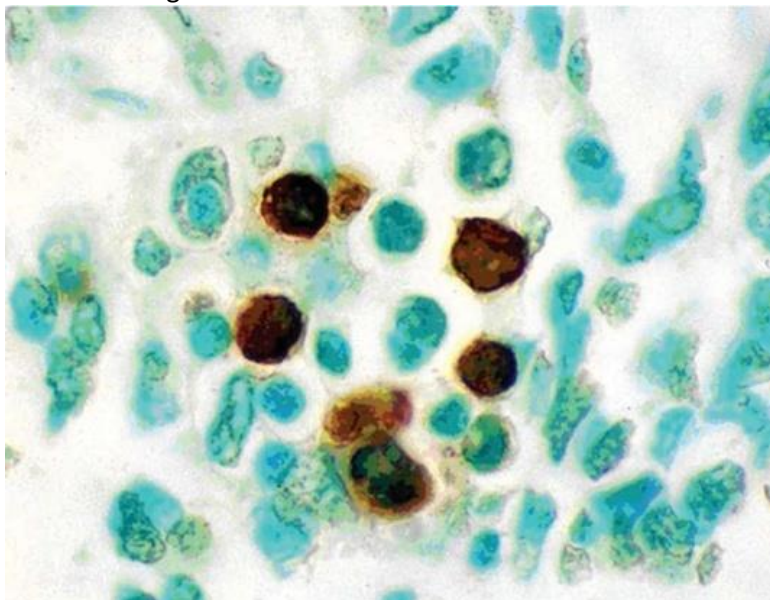


Рис. 2.7. Апоптозные тельца. TUNEL-тест

Ультраструктурные признаки апоптоза. В отличие от некроза речь идет всегда об изменениях в отдельных клетках, которые в состоянии апоптоза имеют следующие ультраструктурные характеристики.

- Отсутствие специализированных структур клеточной поверхности - микроворсинок, межклеточных контактов.
- Уменьшение размеров клетки в связи с конденсацией цитоплазматических органелл, изменением формы клетки. Часто клетка расщепляется

на несколько апоптозных телец, причем каждое из них имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двухконтурной ядерной мембраной, и набор органелл.

- Относительная сохранность органелл, прежде всего митохондрий. При этом происходит агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появляются пучки микрофиламентов, расположенные параллельно мембране. Почти всегда наблюдают дилатацию гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭПР) с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которая выводится из клетки.
- Конденсация ядерного хроматина в виде полусфер и глыбок. В ядре обнаруживаются осмиофильные тельца. Ядро становится изрезанным, фрагментируется, ядерные поры концентрируются только в участках, в которых отсутствует маргинация хроматина.
- Фигуры фагоцитоза апоптозных телец другими клетками. Фагоцитоз происходит так быстро, что в условиях *in vivo* апоптозные клетки сохраняются лишь в течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение.

Сравнительная характеристика некроза и апоптоза

Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме. Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространенности, генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями. Существенным отличием апоптоза от некроза является то, что апоптоз распространяется только на отдельные клетки или их группы, в то время как некроз может захватывать территорию, начиная от части клетки до целого органа.

Апоптоз возникает в клетках при определенных генетических перестройках, которые во многом еще не достаточно изучены. При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток из группы клеточных онкогенов (*c-fos*, *c-myc*, *c-bcl-2*) и антионкогенов (*p53*). Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, однако при одновременной активации антионкогена *p53* наступает апоптоз (см. рис. 2.1). Взаимоотношения между генами указывают на возможность координации процессов пролиферации и гибели клеток, заложенной в генетическом аппарате клеток. В отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальных кальций/магний-зависимых эндонуклеаз, расщепляющих молекулы ДНК в участках между нуклео-сомами, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ДНК, что имеет и свое морфологическое выражение в виде особой структуры хроматина. В цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, не происходит активации гидролитических ферментов, как это бывает при некрозе. Напротив, все органеллы долгое время остаются сохраненными и подвергаются конденсации, что связывают с процессами сшивания белковых молекул трансглутами-назами, а также обезвоживания клеток за счет действия особых селективных ферментных транспортных систем, регулирующих обмен ионов калия, натрия, хлора и воды. Кроме того, апоптозные тельца окружены мембраной, что препятствует поступлению информации об измененном белковом составе в иммунную систему и тем самым предотвращает причину воспаления.

Роль апоптоза в поддержании тканевого гомеостаза Депривация фактора роста

Чувствительные к гормонам клетки, лишенные соответствующего гормона, лимфоциты при отсутствии стимуляции антигенами и цитокинами и нейроны в результате утраты фактора роста нерва гибнут путем апоптоза. Во всех этих ситуациях апоптоз запускается митохондриальным путем и, вероятно, опосредован активацией проапоптотических членов семейства Bcl-2 и снижением синтеза Bcl-2 и Bcl-XL.

Повреждение ДНК

При повреждении ДНК протеин *p53* аккумулируется в клетках, что приводит к выходу клетки из клеточного цикла (в фазе G1), чтобы предоставить время для репарации ДНК. Однако, если повреждение слишком обширно и не поддается восстановлению, *p53* запускает апоптоз, главным образом стимулируя сенсоры, которые активируют Bax и Bak, и синтез проапоптотических членов семейства Bcl-2. При мутации или отсутствии *p53* (как при определенных формах рака), этот протеин не способен стимулировать апоптоз, что позволяет клеткам с поврежденной ДНК оставаться в живых. В таких клетках повреждение ДНК может завершаться мутациями или транслокациями, приводящими к малигнизации.

Накопление белков с нарушенным фолдингом

Во время нормального синтеза протеина шапероны в ЭПР контролируют правильность фолдинга (упаковки) вновь синтезируемых протеинов. Однако, если неупакованные или неправильно упакованные белки аккумулируются в ЭПР из-за наследственных мутаций или стрессов, они индуцируют ЭПР-стресс, запускающий многие клеточные реакции, все вместе называемые **реакцией на протеины с нарушенным фолдингом**. При этом происходит активация каспаз, ведущая к апоптозу. Внутриклеточное накопление протеинов с нарушенным фолдингом, вызванное мутациями, старением или неизвестными экологическими факторами, считается признаком многих нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера, Гентингтона и Паркинсона и, возможно, сахарный диабет 2-го типа. Депривация глюкозы,

кислорода и стресса (например, высокая температура) также завершаются неправильным фолдингом белка, приводящим в конечном итоге к клеточному повреждению и апоптозу.

Апоптоз аутореактивных лимфоцитов

Лимфоциты, способные к распознаванию аутоантигенов, имеются у всех людей. Если эти лимфоциты взаимодействуют с аутоантигенами, клетки погибают путем апоптоза. Нарушение апоптоза аутореактивных лимфоцитов – одна из причин аутоиммунных болезней.

Цитотоксический Т-лимфоцитарный апоптоз

Цитотоксические Т-лимфоциты (цТЛ) распознают чужеродные антигены, представленные на поверхности инфицированных клеток хозяина и опухолевых клеток. После активации протеаз, содержащихся в гранулах цТЛ и называемых **гранзимами**, они входят в клетки-мишени. Гранзимы расщепляют протеины в остатках аспартата и приобретают способность активировать клеточные каспазы. Таким образом, цТЛ уничтожают клетки-мишени прямо индуцируя эффекторную фазу апоптоза, без привлечения митохондрий или рецепторов смерти. цТЛ также экспрессируют FasL на поверхности клеток-мишеней и могут уничтожать клетки-мишени лигандированием Fas-рецепторов.

Нарушения регуляции апоптоза в патологии и его клиническое значение

Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению дисбаланса между процессами митоза и гибели клеток в тканях, что воздействует на тканевой гомеостаз и обнаруживается при многих заболеваниях. Выделяют 3 варианта нарушений регуляции апоптоза при различных заболеваниях человека.

- **Чрезмерный апоптоз** по сравнению с пролиферацией, что приводит к избыточной клеточной гибели (например, ВИЧ-инфекция, фульминантные формы гепатитов В и С) или к атрофии (нейродегенеративные заболевания, хроническая ишемия миокарда).
- **Недостаточный апоптоз** по отношению к уровню пролиферативных процессов, что наблюдается при гиперпластических процессах, опухолевом росте, а также аутоиммунных болезнях. Снижение уровня апоптоза в тканях способствует выживанию мутированных клеток и может способствовать развитию опухолей, что наблюдается при мутациях p53 и в гормонально-зависимых карциномах молочной железы, предстательной железы и яичника. Недостаточный апоптоз «запрещенных» клонов, активированных по каким-либо причинам В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, может приводить к развитию аутоиммунных болезней.
- **Незавершенный апоптоз** в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец, что можно считать проявлением его патологии при опухолевом росте. В свою очередь незавершенный апоптоз с последующим аутолизом апоптозных телец, приводящим к выходу клеточных онкогенов, факторов роста, цитокинов может быть источником митогенетических факторов, стимулирующих пролиферацию живых опухолевых клеток.

Значение апоптоза для клиники велико, поскольку его развитие связано с большинством общепатологических процессов. Особое значение апоптоз имеет для развития атрофии, иммунопатологических процессов, воспаления и опухолевого роста. Примерами апоптоза в условиях патологии могут служить процессы атрофии паренхимы органов после обтурации выводных протоков (атрофия поджелудочной и околоушной слюнной железы) или мочеточников (атрофия почек при гидронефрозе). Апоптоз может развиваться при повреждающем действии вирусов на клетки. Например, при вирусных

гепатитах отмечается апоптоз гепатоцитов - тельца Каунсильмена. Апоптоз клеток воспалительного инфильтрата наблюдается в очагах иммунного (лимфоциты) и гнойного (полиморфно-ядерные лейкоциты) воспаления. Гибель В- и Т-лимфоцитов, а также смерть клеток-мишеней в ходе реакций клеточного иммунитета и отторжения трансплантата также происходит путем апоптоза. Апоптоз развивается в корковых клетках тимуса при воздействии кортикостероидных гормонов и формировании иммунологической толерантности. Большое значение апоптоз имеет при опухолевом росте и может быть искусственно усилен химиотерапевтическими и лучевыми воздействиями на опухоль.

Смерть клеток при ишемии

Ишемия - снижение или полное прекращение кровообращения в органах. В зависимости от степени выраженности и продолжительности вызывает развитие разных вариантов смерти клеток. При незначительной степени ишемии, а также в случаях ее хронического течения ишемизированные клетки подвергаются атрофии и апоптозу. При остро развивающейся выраженной ишемии в органах возникают различные варианты некроза: инфаркт (коагуляционный и колликвационный некроз) и гангрена (сухая и влажная). Ишемическая смерть клеток является наиболее часто встречающимся вариантом их гибели. Она закономерно развивается в органах и тканях при различных заболеваниях сердца и сосудов, прежде всего при ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваниях, атеросклерозе, гипертонической болезни, васкулитах.

Морфогенетическая особенность смерти клеток при ишемии обусловлена тем, что разрушение ультраструктур в результате аноксии начинается с повреждения митохондрий, приводящего к энергетическому дефициту, активации анаэробного гликолиза, нарушению работы ионных помп и накоплению Ca^{2+} в клетках, активации Ca^{2+} -зависимых фосфолипаз и протеаз, разрушающих мембраны.

Свободнорадикальная смерть клеток

Свободные радикалы - нестабильные высокореактивные ионы или молекулы, имеющие неспаренный электрон во внешнем электронном слое. Единожды образовавшись, они образуют новые свободные радикалы, сами выступая в роли катализаторов этих реакций. Наиболее известные свободные радикалы представляют производные кислорода. К ним относят супероксиданион-радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$), пероксид водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал (OH^{\cdot}).

Кислородные радикалы образуются в малых количествах в норме как побочный продукт клеточного дыхания. Однако, едва образовавшись, свободные радикалы в здоровой клетке связываются естественными антиоксидантами и нейтрализуются под действием защитных ферментов. Если эти физиологические защитные механизмы не срабатывают, то свободные радикалы накапливаются в клетке, достигая токсической концентрации. Кислородные

радикалы также образуются лейкоцитами, которые используют эти реактивные молекулы для уничтожения бактерий.

Супероксиданион-радикал инактивируется под действием супероксиддисмутазы, а *пероксид водорода* - под действием каталазы и глутатионпероксидазы.

Свободные радикалы повреждают клетку различными способами, однако наиболее важные из них следующие:

- *перекисное окисление липидов*; результатом этого процесса становится повреждение мембран;

- «сшивание» белков, в результате чего происходит инактивация ферментов;
- разрыв молекул ДНК, что ведет к нарушению процесса транскрипции и к появлению мутаций.

Смерть клеток при действии ионизирующей радиации

Радиационное поражение может быть прямое или косвенное. Прямое радиационное поражение непосредственно вызывает повреждение клеточной ДНК, мембран, других структур клетки. Косвенное радиационное поражение в первую очередь вызывает продукцию активных радикалов кислорода в пораженной клетке, которые являются очень токсичными и повреждают не только радиоактивно пораженные клетки, но и соседние клетки тоже. Радиационное поражение высокой силы - обычно смертельно и приводит к гибели клеток путем некроза и апоптоза. В то время как низкоэнергетическое радиационное поражение может вызывать гибель клеток или мутации, которые могут приводить к их злокачественному преобразованию.

Существуют внешнее и внутреннее воздействия радиации на организм. Наибольшие трудности вызывает внутреннее облучение, когда радиоактивные вещества способны поступать в организм через легкие при дыхании, вместе с пищей, через повреждения и разрывы на теле и непосредственно проникая через здоровую кожу. Попавшие в легкие радиоактивные частицы практически не выводятся из организма естественным путем и в зависимости от размеров ядерных частиц они могут оседать и задерживаться в различных участках дыхательной системы. Частицы, диаметр которых меньше 0,5 мкм, в легких практически не задерживаются.

Излучение приводит к разрыву ДНК. В дополнение к молекулярным изменениям может развиваться воспалительный синдром, инициированный высвобождением свободных радикалов. Другой источник повреждения ткани при радиации представляют нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, которые поступают в интерстиций и альвеолярные пространства. Поражения кровеносных сосудов приводят к выходу белков плазмы в экстравазкулярные зоны, и этот транссудат может инициировать фиброз. Эти особенности инициального повреждения легочных тканей при радионуклидных поражениях и лежат в основе развивающихся в легких патологических процессов. В случае мелких размеров частиц и повреждения слизистой мелких бронхов, бронхиол и альвеол возникают бронхиты, бронхиолиты и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). Накопление радионуклидов в интерстиции, а также хроническое воспаление приводят к возникновению очагового и диффузного интерстициального пневмосклероза. Развивающийся фиброз также благоприятствует накоплению в легочной ткани радиоактивного материала, поскольку ведет к нарушениям лимфо- и кровообращения в легочной ткани.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение общепатологическому процессу - некрозу.
2. Каковы этиология, патогенез и молекулярные механизмы некроза?
3. Назовите этиологические и патогенетические виды некроза.
4. Перечислите клинико-морфологические формы некроза.
5. Каковы основные морфологические проявления некроза?
6. Назовите ультраструктурные признаки некроза.
7. Каковы благоприятные и неблагоприятные исходы некроза?
8. Дайте определение общепатологическому процессу - апоптозу.

9. Каковы этиология, патогенез и молекулярные механизмы апоптоза?
10. Назовите основные морфологические проявления некроза.
11. Каковы ультраструктурные признаки апоптоза?
12. Каково значение апоптоза при развитии иммунопатологических процессов и опухолевого роста?
13. Назовите морфологические и молекулярно-биологические различия между апоптозом и некрозом.
14. Какова роль апоптоза в поддержании тканевого гомеостаза?

Список литературы

- Дамианов И. Секреты патологии/ Пер. с англ.; под ред. Е. А. Коган. - М.: МИА, 2006. - 812 с.
- Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. - М.: Медицина. - 2005. - Т. 1. - С. 18-37.
- Патология. Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2002. - 960 с. *Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. Robbins Basic Pathology, 7th edition. - Philadelphia, London: Saunders, 2003. - 874 p. Pathology and Genetics. Tumours of the Respiratory system. WHO Classification of tumours, Ed. Travis. - 2002. - 314 p. Rubin's Pathology: clinicopathologic foundation of medicine, 4th edition/Eds.: E. Rubin,*
- F. Gorstein, R. Rubin, R. Schwartz, D. Strayer. - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. - 1587p.

Глава 3. НАРУШЕНИЯ КРОВО- И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Выделяют следующие расстройства крово- и лимфообращения: нарушения кровенаполнения, патологию системы гемостаза, кровотечения, плазморрагию, нарушения лимфообращения, стаз, эмболию и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

НАРУШЕНИЯ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ

К нарушениям кровенаполнения относят полнокровие (гиперемия) и малокровие. Оба состояния могут быть как венозными, так и артериальными, а каждое из них - общим или местным (регионарным).

Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия - увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате увеличения притока артериальной крови при ее неизменном оттоке. Также возможно развитие гиперемии при нормальном притоке крови, но затрудненном оттоке. Артериальная гиперемия может быть физиологической и патологической.

Физиологическая артериальная гиперемия развивается местно, она может быть двух типов.

- Рабочая (функциональная) гиперемия возникает при повышенной функциональной активности органа, ткани или системы.
- Рефлекторная гиперемия проявляется покраснением кожи лица при чувстве гнева или стыда, при воздействии физико-химических факторов (жар, холод, облучение).

Патологическая общая артериальная гиперемия развивается при увеличении объема циркулирующей крови (гиперволемия, плетора) или количества эритроцитов (эритроцитоз).

Патологическая местная артериальная гиперемия встречается чаще, по патогенезу может быть нескольких типов.

- Воспалительная гиперемия является одним из признаков воспаления (см. гл. 4).
- Постишемическая гиперемия формируется после устранения фактора, вызвавшего сдавление артерии (снятие жгута и т.п.), что приводит к малокровию (ишемии) соседних органов.
- Дискомпрессионная, или вакатная, гиперемия (от лат. *vacuus* - пустой) обусловлена падением барометрического давления (при постановке медицинских банок, быстром удалении жидкости при асците или гидротораксе). Эта гиперемия может быть общей - при кессонной болезни, быстром подъеме с глубины водолаза, после разгерметизации самолетов, барокамер.
- Ангioneвротическая гиперемия развивается при наличии миопаралитического, нейропаралитического или нейротонического факторов по магистральному сосуду.
- Коллатеральная гиперемия возникает в анастомозах при затруднении оттока крови.
- При наличии артериовенозного шунта, в результате чего артериальная кровь поступает в вены, например, при ранениях, незаращенном артериальном (боталловом) протоке, овальном окне в сердце.

Артериальная гиперемия самостоятельного значения в патологии не имеет, хотя при ней повышается риск разрывов сосудов (при наличии изменений их стенок) и кровоизлияний. Ускорение кровотока и интенсификация окислительных процессов в органах и тканях могут способствовать генерализации инфекции и развитию сепсиса, чрезмерному образованию и

выходу гормонов из вовлеченных эндокринных желез, что наблюдается, например, при тиреотоксическом кризе. Выраженная местная артериальная гиперемия может вызывать малокровие в других органах. Постишемическая гиперемия, с одной стороны, восполняет кислородный и субстратный дефицит, развившийся при ишемии, а с другой - вызывает вымывание недоокисленных продуктов распада и свободноперекисного окисления липидов в системный кровоток, что приводит к повреждению мембран клеток в других участках.

При увеличении объема крови возрастает нагрузка на сердце, что повышает риск развития сердечной недостаточности. Следовательно, артериальная гиперемия, имеющая защитное и приспособительное значение, может способствовать развитию различных патологических процессов.

Венозная гиперемия

Венозное полнокровие (венозный застой) - увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате уменьшения оттока крови при ее неизменном притоке. Венозный застой может быть острым и хроническим; местным и общим.

Общее венозное полнокровие

Венозный застой развивается при острой или хронической сердечно-сосудистой недостаточности.

В зависимости от того, какой желудочек сердца имеет патологию, венозное полнокровие развивается по-разному.

- При поражении левого желудочка сердца снижается сердечный выброс, повышается объем крови и давление в левом предсердии и впадающих в него венах. В результате развивается венозный застой в малом круге кровообращения.
- При правожелудочковой недостаточности венозный застой возникает в органах и тканях большого круга кровообращения. Если не ликвидирована патология сердца, постепенно венозное полнокровие распространяется на всю венозную систему.

Застой венозной крови приводит к расширению вен, венул и капилляров, что сопровождается повышением давления в венозном отрезке сосудистого русла. Если давление в венах становится больше, чем в артериях, то появляется маятникообразное движение крови. Дальнейшее повышение давления в венах приводит к остановке кровотока в капиллярах (стаз). Количество крови, протекающей через капилляр в единицу времени, уменьшается, что сопровождается гипоксией. Из-за повышения гидростатического давления в венозном отделе микроциркуляторного русла снижается реабсорбция жидкости из околоклеточного пространства в сосуд, что наряду с уменьшением лимфооттока проявляется развитием застойного отека. Ткани увеличиваются в объеме (за счет повышения кровенаполнения и отека), приобретают синюшный (цианотичный) цвет, что является следствием увеличения содержания восстановленного гемоглобина в венозной крови. Температура тканей понижается вследствие дефицита в крови кислорода, ослабления окислительных процессов, а также постепенного уменьшения притока теплой артериальной крови по мере прогрессирования венозной гиперемии. Расширение поверхностных кожных вен приводит к увеличению теплоотдачи. Хроническое переполнение вен кровью вызывает не только расширение, но и извитость вен.

Острое общее венозное полнокровие

Острое общее венозное полнокровие - острое замедление скорости кровотока в венах.

В тканях развиваются гипоксия и ацидоз, повышается сосудистая проницаемость, особенно в микроциркуляторном русле, что приводит к:

- плазматическому пропитыванию стенок сосудов;
- отеку тканей, дистрофическим и некротическим изменениям в них;
- множественным диапедезным кровоизлияниями (рис. 3.1).

Патогенез изменений при остром венозном застое

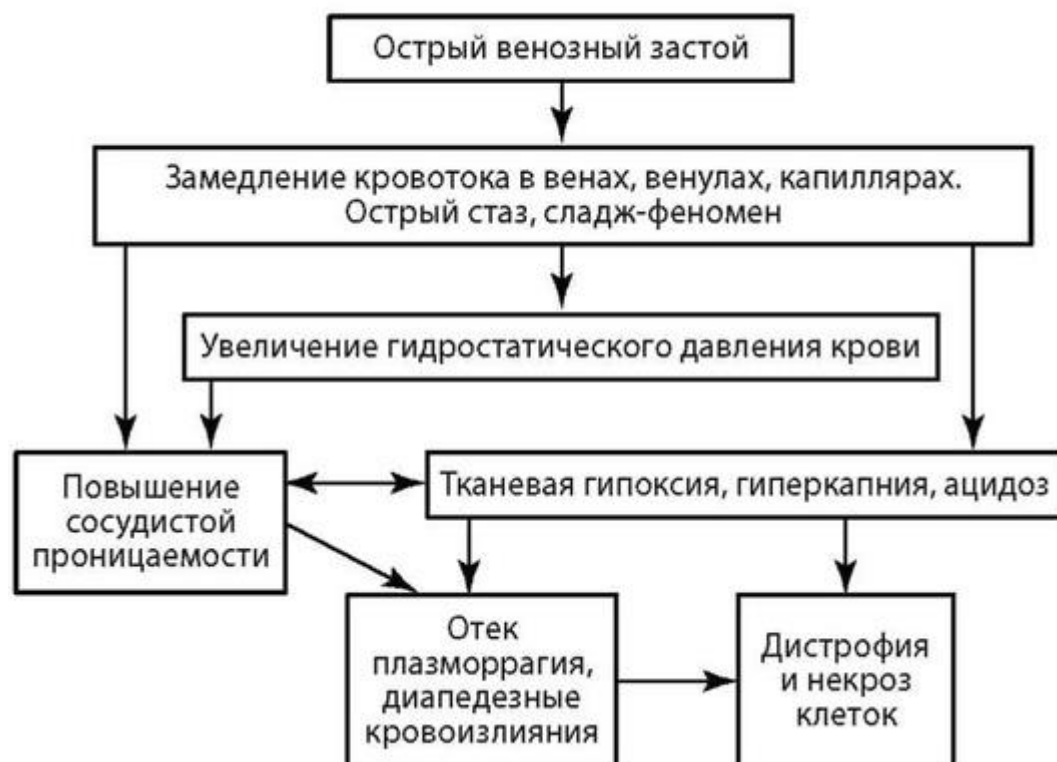


Рис. 3.1. Пато- и морфогенез изменений при остром венозном застое (схема)

Прежде всего страдают органы депонирования крови - легкие, печень, кожа и подкожная клетчатка, почки, селезенка.

- *Легкие.* Развиваются отек (кардиогенный) и точечные кровоизлияния, преимущественно в субплевральных (наиболее удаленных от магистрального кровотока) отделах, что способствует прогрессированию гемодинамических нарушений и развитию легочной недостаточности.
- *Почки.* Вследствие ишемии происходит сброс крови по юкстамедуллярному шунту, это приводит к малокровию коры и полнокровию мозгового вещества почки, дистрофии и, в тяжелых случаях, к некрозу эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Развивается острая почечная недостаточность (некротический нефроз).
- *Печень.* Возникают полнокровие и значительное расширение венозных сосудов центральных отделов долек. Возможны кровоизлияния и некроз центролобулярных гепатоцитов.
- *Селезенка.* Увеличение размера за счет заполнения кровью синусов, с поверхности разреза обильно стекает кровь.

Хроническое общее венозное полнокровие

Помимо процессов, которые развиваются при острой венозной гиперемии, происходит прогрессирующая атрофия паренхимы и склероз стромы органов из-за активации фибробластов и разрастания соединительной ткани. В результате этих процессов развивается уплотнение (индурация) пораженных органов и тканей (рис. 3.2). Хронический отек вызывает вторичную перегрузку лимфатической системы и ее недостаточность, возникает лимфостаз, который также активизирует фибробласты, что еще более усугубляет тканевые изменения, протекающие по принципу порочного круга. Формируется капиллярно-паренхиматозный блок, приводящий к капилляротрофической недостаточности (рис. 3.3).

Патогенез изменений при хроническом венозном застое



Рис. 3.2. Пато- и морфогенез изменений при хроническом венозном застое (схема)

Развитие капиллярно-паренхиматозного блока



Рис. 3.3. Формирование капиллярно-паренхиматозного блока при хроническом венозном застое (схема)

Магистрализация микроциркуляторного кровообращения (ток крови идет преимущественно по стволовым, магистральным сосудам) первоначально имеет компенсаторное значение, так как способствует разгрузке периферических капилляров. Однако длительная гипоксия тканей вызывает необратимые дистрофические, атрофические и склеротические изменения. Скопление крови в депонирующих капиллярах, артериоло-венулярных и других коллекторах ведет к значительной перегрузке венозного русла, расширению микрососудов, их атонии и к еще большей венозной гиперемии. Получается замкнутый порочный круг, разорвать который можно лишь на начальных стадиях его формирования.

При хроническом общем венозном полнокровии наблюдаются изменения в коже, серозных полостях, печени, легких, почках, селезенке.

- *Кожа и подкожная клетчатка.* Наиболее выраженные изменения происходят в нижних конечностях. Наблюдаются расширение и полнокровие венозных сосудов, что обуславливает синюшный оттенок (цианоз), отек, атрофию эпидермиса, склероз собственно дермы, застой лимфы. В дис-тальных отделах конечностей и в ногтевых ложах из-за развитой венозной сети отмечается акроцианоз. На фоне хронического венозного застоя ча-

сто развиваются трофические язвы стоп и голеней, длительно не заживающие и трудно поддающиеся лечению.

- *Серозные полости.* Из-за скопления отеочной жидкости образуются гидроторакс, гидроперикард, асцит.

- *Легкие.* Вследствие выхода (диапедеза) эритроцитов из гиперемированных венозных сосудов возникает гемосидероз, а также диффузное разрастание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, вокруг бронхов и сосудов, что придает органу буроватую окраску и плотную консистенцию - развивается бурая индурация легких (рис. 3.4). В мокроте больного при микроскопическом исследовании обнаруживают гемосидерофаги - клетки сердечной недостаточности (сердечных пороков). Нарастанию склеротических процессов способствует и недостаточность лимфатической системы, вначале резорбционная, а затем и механическая из-за заполнения лимфатических капилляров сидерофагами. Фиброзу ткани способствует склерогенный эффект SH-ферритина, входящего в состав гемосидерина и обладающего к тому же вазопаралитическим действием. Все это еще больше увеличивает венозный застой.

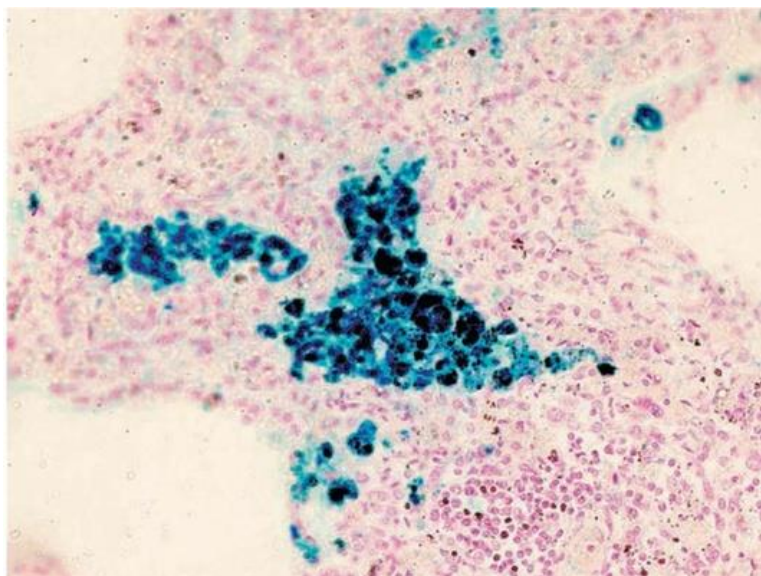


Рис. 3.4. Бурая индурация легких. Реакция Перлса

- *Печень.* Венозное полнокровие сопровождается кровоизлияниями в центральных отделах долек, атрофией и некрозом центролобулярных гепа-тоцитов, а также жировой дистрофией печеночных клеток на периферии долек. Это создает на разрезе пестрый вид печени за счет чередования темно-красных и желтовато-коричневых участков, что напоминает срез мускатного ореха. В связи с этим такая картина получила название «мускатная печень» (рис. 3.5). Орган увеличен в размерах, плотноватой консистенции, с закругленными краями. Дальнейшему распространению венозной крови из центральной части синусоидов препятствует более высокое давление в системе печеночной артерии на периферии дольки. Хроническая гипоксия приводит к разрастанию соединительной ткани по ходу синусоидов (капилляризация синусоидов), являющейся отражением развития капиллярно-паренхиматозного блока. В финале процесса формируется мускатный фиброз, а затем и мускатный (кардиальный) мелкоузловой цирроз печени (ЦП).

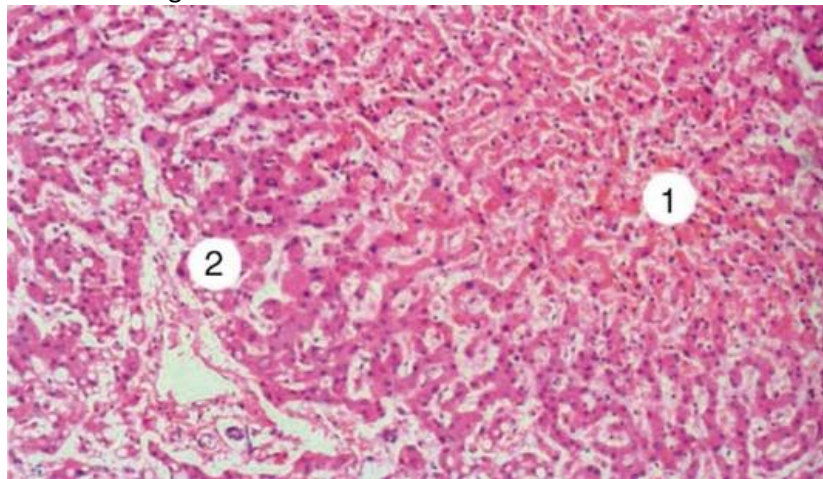


Рис. 3.5. Хроническое венозное полнокровие печени («мускатная печень»): 1 - в 3-й зоне ацинуса - расширение и полнокровие центральных вен и синусоидов, дискомплексация печеночных балок и атрофия гепатоцитов; 2 - во 2-й и 1-й зонах ацинуса - кровенаполнение синусоидов нормальное, структура печеночных балок сохранена, гепатоциты в состоянии жировой дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином

- *Почки.* Развивается цианотическая индурация. Она обусловлена венозным застоем и лимфостазом, особенно выраженными в мозговом веществе вследствие сброса крови по юкстамедуллярному шунту. Почки увеличены в размерах, плотные, синюшные. При хронической сердечно-сосудистой недостаточности усилению капиллярно-паренхиматозного блока в почках способствует снижение ударного объема сердечного выброса, что приводит к уменьшению почечного кровотока, увеличению гипоксии и стимулирует ренин-ангиотензиновую систему. Ее активация вызывает спазм внутривисочечных артерий, что усиливает дистрофию эпителия канальцев и активизирует склероз стромы органов.

- *Селезенка.* Происходит увеличение в размерах (застойная спленомегалия), уплотнение. На разрезе пульпа не дает соскоба. Развивается цианотическая индурация селезенки. При гистологическом исследовании фолликулы атрофированы, красная пульпа склерозирована, полнокровна. Эти изменения особенно выражены при портальной гипертензии.

Местное венозное полнокровие

В зависимости от продолжительности процесса местная венозная гиперемия морфологически характеризуется развитием в органах и тканях острых или хронических изменений, аналогичных общему венозному полнокровию.

По причине возникновения различают несколько видов местного венозного полнокровия: обтурационное, компрессионное, коллатеральное.

- Обтурационное полнокровие обусловлено закрытием просвета вены тромбом, эмболом и т.п.
- Компрессионное полнокровие возникает при остром или хроническом сдавлении вены извне жгутом, опухолью, разрастающейся рубцовой тканью и т.п.
- Коллатеральное полнокровие формируется при затруднении оттока крови по магистральному венозному сосуду.

Венозная гиперемия имеет и положительное значение.

- Замедление кровотока в пораженном органе и уменьшение реабсорбции жидкости в сосуд препятствуют распространению инфекции, токсинов и других биологически активных веществ из

очага воспаления, облегчают миграцию лейкоцитов, отграничивая тем самым очаг воспаления от окружающих тканей.

- В условиях венозной гиперемии и умеренной гипоксии активируются макрофаги и фибробласты, способствуя склерозу и процессам заживления.

Местное венозное полнокровие может оказывать существенное влияние на течение заболевания. Например, воспаление, тромбоз печеночной вены, аномалии ее развития, сдавление опухолью или фиброзными спайками, что наблюдается при синдроме или болезни Бадда-Киари, развивается местное острое или хроническое венозное полнокровие. В последнем случае формируется «мускатная печень», а затем ее мускатный фиброз и цирроз. Вместе с тем любой диффузный склеротический процесс в печени приводит к сдавлению ее микроциркуляторного русла. В результате затрудняется прохождение крови из воротной вены в печеночную, формируется венозный застой печени и повышается давление в системе воротной вены (портальная гипертензия). При этом происходит сброс крови по портокавальным анастомозам с развитием венозной гиперемии и варикозного расширения вен пищевода, кардиального отдела желудка, геморроидальных сплетений, передней брюшной стенки («голова медузы»). Такая гиперемия приводит к развитию асцита и застойной спленомегалии, характеризующейся значительным увеличением массы селезенки (до 700 г и более), растяжением кровью ее синусоидов, гемосидерозом и склерозом пульпы.

КРОВОТЕЧЕНИЕ

Кровотечение, или геморрагия (от греч. *haima* - кровь и *rhein* - течь) - выход крови за пределы сосудистого русла или сердца в окружающую среду (наружное кровотечение), в полости тела или просвет полого органа (внутреннее кровотечение). Примерами наружного кровотечения являются метроррагия

(маточное), мелена (кишечное), а внутреннего - гемоперикард, гемоторакс, гемоперитонеум или гемартроз (соответственно в полость перикарда, плевры, в брюшную полость или в полость сустава).

По источнику выделяют следующие кровотечения: артериальное, венозное, артериально-венозное, капиллярное, паренхиматозное, сердечное.

Разновидности кровоизлияний

Кровоизлияние - частный вид кровотечения, при котором кровь накапливается экстравазкулярно в тканях. Различают несколько видов кровоизлияний: гематома, геморрагическое пропитывание, кровоподтек, петехии.

- Гематома - кровоизлияние с нарушением целостности тканей и образованием полости, заполненной кровью (рис. 3.6).

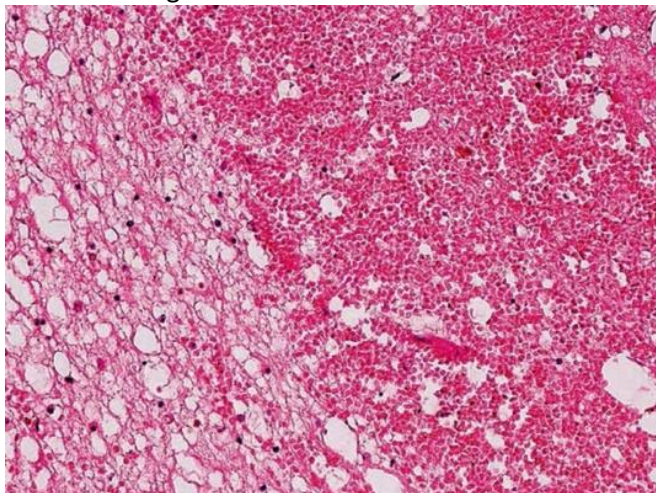


Рис. 3.6. Гематома головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином (×150)

- Геморрагическое пропитывание (инфильтрация) - кровоизлияние с сохранением структуры ткани.
- Кровоподтек (синяк) - плоское кровоизлияние в коже, подкожной клетчатке, слизистых оболочках. Кровоподтек диаметром до 2 см называется экхимоз.
- Петехии - точечные кровоизлияния в коже, слизистых, серозных оболочках и во внутренних органах. Множественные петехиальные кровоизлияния, сливающиеся между собой в более крупные по размерам, - геморрагическая пурпура.

Механизмы развития кровотечений

Механизмами развития как кровотечений, так и кровоизлияний являются:

- **разрыв** (*haemorrhagia per rhexin*), возникающий вследствие травм неизмененного, варикозно расширенного сосуда или некроза (разрыв сердца при инфаркте миокарда), воспаления (сифилитический мезоартит с разрывом аорты), аневризмы пораженной сосудистой стенки;
- **разъедание** (*haemorrhagia per diabrosin*), или аррозивное кровотечение, развивающееся при разрушении всей толщи сосудистой стенки воспалением (чаще гнойным), злокачественной опухолью, некрозом (казеозный некроз в кровотокающей туберкулезной каверне), воздействии химических веществ (желудочный сок может вызвать кровотечение из язвы желудка), прорастании ворсинами хориона сосудов маточной трубы при внематочной беременности;
- **диапедез** (*haemorrhagia per diapedesin*, от греч. *dia* - через, *pedao* - скачу), отличающийся выходом крови за счет повышения сосудистой проницаемости, как правило, сохраненных сосудов микроциркуляторного русла при тяжелой гипоксии, интоксикации, инфекции, различных коагулопатиях, геморрагических диатезах. Сравнительно часто диапедезные кровоизлияния развиваются при гипертоническом кризе, системных васкулитах, лейкозах, гемофилии, уремии.

Склонность к спонтанным кровотечениям или кровоизлияниям в ответ даже на незначительное повреждение получила название геморрагического диатеза. Такое состояние связано с качественным или количественным изменением тромбоцитов, недостаточностью гемокоагуляции, патологической ломкостью или повышенной проницаемостью сосудистой стенки как наследственного, так и приобретенного происхождения.

Причинами кровотечений (кровоизлияний) являются:

- повышенная ломкость сосудистой стенки. Это отмечается при врожденных ее дефектах, инфекциях и интоксикациях, гипо- и авитаминозах, стероидной терапии;
- дефекты тромбоцитов. К ним относятся тромбоцитопении любого генеза, наследственные или приобретенные ослабления адгезии (болезни фон Виллебранда, Бернара-Сулье, наследственный геморрагический диатез и др.), ослабленная агрегация или уменьшение секреции тромбоцитов;
- недостаточность факторов коагуляции врожденного (гемофилия А по фактору VIII, гемофилия В по фактору IX, болезнь фон Виллебран-да, по другим факторам свертывания крови) или чаще приобретенного происхождения (при заболеваниях печени, дефиците витамина К, некоторых иммунных поражениях);
- избыточная внутрисосудистая коагуляция, как, например, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (ДВС-синдроме).

Исход кровоизлияний может быть благоприятным (рассасывание излившейся крови, организация, инкапсуляция, формирование «ржавой» кисты, как правило, в головном мозге, где цвет обусловлен образованием гемосиде-рина) и неблагоприятным (нагноение при присоединении инфекции).

Значение кровотечения обусловлено его видом, выраженностью и продолжительностью. Так, разрыв сердца при инфаркте миокарда с формированием гемоперикарда быстро приводит к смерти больного, хотя общее количество излившейся крови обычно не превышает 100-200 г. При артериальном кровотечении могут развиваться массивная кровопотеря и острое малокровие с летальным исходом. Длительное небольшое кровотечение из хронической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки обуславливает хроническую постгеморрагическую анемию. Значение кровоизлияния зависит прежде всего от его локализации и лишь затем от его размеров. Даже небольшое кровоизлияние в головной мозг могут вызвать поражение жизненно важных центров, отек мозга и смерть больного, тогда как даже массивные неосложненные кровоизлияния в подкожную клетчатку не представляют опасности для жизни.

ПЛАЗМОРРАГИЯ

Плазморрагия - выход вследствие повышенной сосудистой проницаемости из просвета сосуда плазмы крови с пропитыванием окружающих тканей (плазматическое пропитывание). Этот патологический процесс осуществляется транс-эндотелиально за счет ультрафильтрации (выход плазмы через поры базальной мембраны эндотелия за счет повышения гидростатического давления в сосуде или осмотического давления в межклеточном веществе), диффузии (обусловленной градиентом плазменных компонентов в просвете и вне сосуда), микровезикулярного транспорта (микропиноцитоз или цитопемзис, происходящий вследствие активности ферментативных систем эндотелиоцитов). Возможен и интерэндотелиальный выход плазмы, наблюдаемый в нормальных условиях в транскапиллярном обмене чрезвычайно редко. Таким образом, плазморрагия определяется повреждением сосудистой стенки (прежде всего ее интимы) и изменением констант крови. При морфологическом исследовании стенка сосудов, как правило, микроциркуляторного русла утолщается, становится гомогенной, а электронно-микроскопически в набухших эндотелиоцитах отмечается большое количество микровезикул, образование фенестр и туннелей, появление межклеточных щелей, разрыхление базальной мембраны интимы. Накопление плазменных компонентов приводит к повреждению клеток и межклеточного вещества как в сосудистой стенке, так и в периваскулярных тканях, в исходе которого развивается гиалиноз, а в тяжелых случаях - фибриноидный некроз.

НАРУШЕНИЯ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Недостаточность лимфатической системы делится на механическую, динамическую и резорбционную ее разновидности, как правило, сочетаемые друг с другом.

Механическая недостаточность развивается при возникновении органического или функционального препятствия току лимфы, что наблюдается при закупорке лимфатических сосудов атипичными клетками, сидерофагами, паразитами, сдавлении их опухолью, при удалении лимфатических узлов, а также при спазме лимфатических коллекторов, венозном застое.

Динамическая недостаточность возникает при несоответствии между избытком тканевой жидкости и скоростью ее отведения, что имеет место при значительном повышении проницаемости кровеносных сосудов.

Резорбционная недостаточность обусловлена уменьшением проницаемости лимфатических капилляров или изменением дисперсных свойств тканевых белков.

Лимфостаз - остановка тока лимфы, что отмечается при недостаточности лимфатической системы. Общий лимфостаз возникает при общем венозном застое, так как повышается давление в верхней полых венах, а одним из ведущих факторов, определяющих отток из лимфатических сосудов (и, в частности, грудного протока) в вены, является перепад давления между лимфой и кровью. Регионарный лимфостаз формируется при местной венозной гиперемии, обтурации паразитами крупных лимфатических сосудов или сдавлении их опухолью.

К последствиям лимфостаза относят лимфедему - лимфатический отек, сочетающийся в ряде наблюдений с хилезом серозных полостей, придающим жидкости молочно-белый цвет, как при хилезном асците, хилотораксе. Могут возникать хилезные кисты, лимфатические свищи (наружные или внутренние, образующиеся после травмы тканей с лимфостазом), лимфовенозные шунты, лимфатические тромбы, состоящие из белковых коагулятов и закрывающие просвет сосудов, лимфангиоэктазии (неравномерные расширения лимфатических сосудов, содержащие свернувшуюся лимфу).

Значение нарушений лимфообращения (развивающегося, как правило, в тесной связи с нарушениями кровообращения) заключается в нарушении обмена веществ в пораженных тканях, развитии в острых случаях дистрофических, гипоксических и некротических изменений. При хронических нарушениях к названным патологическим процессам присоединяются атрофия и склероз (вследствие активации фибробластов) вплоть до развития слоновости.

СТАЗ

Стаз (от лат. *stasis* - остановка) - остановка кровотока (или лимфотока) в сосудах микроциркуляторного русла (прежде всего в капиллярах, реже в венах). Стазу крови обычно предшествует замедление тока крови (престаз).

Причинами стаза могут являться инфекции, интоксикации, шок, искусственное кровообращение, воздействие физических факторов (холодовой стаз при обморожениях).

Сладж-феномен (от англ. *sludge* - тина). В патогенезе стаза основное значение имеет снижение градиента давления между артериальным и венозным отделами микроциркуляторного русла, а также изменение реологических свойств крови в микрососудах вплоть до развития сладж-феномена, для которого характерно слипание эритроцитов, что вызывает значительные гемодинамические нарушения. Остановка кровотока сопровождается гипоксией и приводит к повышению сосудистой проницаемости капилляров (и венул), отеку, плазморрагии и нарастающей ишемии тканей.

Значение стаза определяется его локализацией и продолжительностью. Острый стаз обычно приводит к обратимым изменениям в тканях, но в головном мозге (рис. 3.7) способствует развитию тяжелого, иногда смертельного отека, что отмечается при коме. При длительном стазе возникают множественные микронекрозы стенок сосудов, диапедезные кровоизлияния.

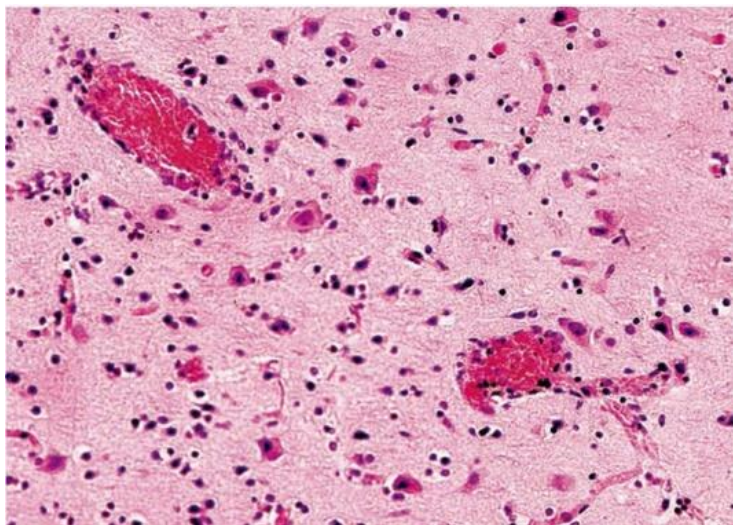


Рис. 3.7. Стаз в сосудах головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином
ТРОМБОЗ

Тромбоз (от греч. *thrombus* - сверток, сгусток) - прижизненное свертывание крови в просвете сосудов или полостях сердца.

Выделяют общие и местные факторы тромбообразования.

- Общие факторы. Наблюдаются нарушение соотношения между системами гемостаза (свертывающей и противосвертывающей системами крови) и изменения качества крови (вязкости: при тяжелой дегидратации организма, увеличении содержания в крови форменных элементов и грубодисперсных белковых фракций, при гиперлипидемии).
- Местные факторы. Происходят деструкция сосудистой стенки, нарушение структуры и функции эндотелия, замедление и нарушение кровотока (завихрения крови, турбулентное движение).

Часто тромбы развиваются у послеоперационных больных, находящихся на длительном постельном режиме, при хроническом общем венозном застое в связи с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью, атеросклерозе, злокачественных новообразованиях, врожденных и приобретенных состояниях гиперкоагуляции, у беременных.

Тромбообразование состоит из стадий: агглютинации тромбоцитов, коагуляции фибриногена, агглютинации эритроцитов, преципитации плазменных белков.

- Агглютинация тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов к поврежденному участку интимы сосуда происходит за счет тромбоцитарного фибро-нектина и коллагена III и IV типов, входящих в состав базальной мембраны. Это вызывает связывание вырабатываемого эндотелиоцитами фактора Виллебранда, способствующего агрегации тромбоцитов и фактора V. Разрушающиеся тромбоциты освобождают аденозиндифосфат, тромбоксан A_2 , обладающий сосудосуживающим действием и способствующий замедлению кровотока и увеличению агрегации кровяных пластинок, а также выбросу серотонина, гистамина и тромбоцитарного фактора роста. Небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина) блокируют образование тромбоксана A_2 , что лежит в основе профилактики тромбообразования. Происходит активация фактора

Хагемана (XII) и тканевого активатора (фактор III, тромбопластин), запускающих коагуляционный каскад. Поврежденный эндотелий активирует прокон-вертин (фактор VII), протромбин (фактор II) превращается в тромбин (фактор IIa), что и вызывает развитие следующей стадии.

- Коагуляция фибриногена. Сопровождается дальнейшей дегрануляцией тромбоцитов, выделением аденозиндифосфата, тромбоксана A₂, фибриноген трансформируется в фибрин. Формируется нерастворимый фибриновый сверток, захватывающий форменные элементы, компоненты плазмы крови, процесс становится необратимым и ведет к развитию последующих стадий.

- Агглютинация эритроцитов.

- Преципитация плазменных белков.

Морфология тромба

В зависимости от строения и внешнего вида тромба различают следующие.

- Белый тромб. Состоит из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов, образуется медленно, при быстром кровотоке, обычно в артериях, между трабекулами эндокарда, на створках клапанов сердца при эндокардитах.

- Красный тромб. В состав входят тромбоциты, фибрин и эритроциты, возникает быстро в сосудах с медленным током крови (в венах).

- Смешанный тромб. Включает тромбоциты, фибрин, эритроциты, лейкоциты и встречается в любых отделах кровеносного русла и в полостях сердца, аневризмах (рис. 3.8). В этом тромбе имеется небольшая, тесно связанная с сосудистой стенкой головка (по строению - белый тромб), тело (смешанный тромб) и рыхло прикрепленный к интиме хвост (красный тромб). Хвост может отрываться и превращаться в тромбоэмбол.

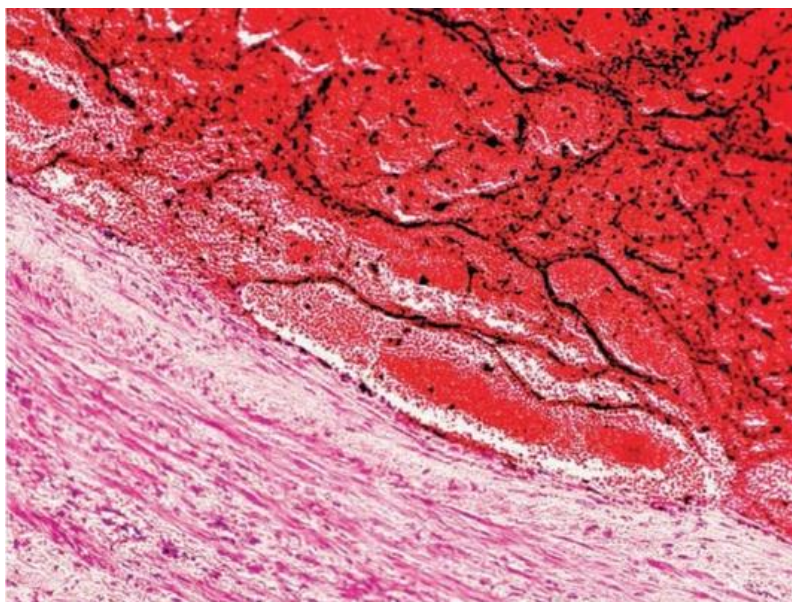


Рис. 3.8. Смешанный тромб. Окраска гематоксилином и эозином

- Гиалиновый тромб. Множественные тромбы формируются только в сосудах микроциркуляторного русла при шоке, ожоговой болезни, тяжелых травмах, ДВС-синдроме, обезвоживании организма, тяжелой интоксикации и т.п. В их состав входят преципитированные белки плазмы и агглютинированные форменные элементы крови, образующие однородную, бесструктурную массу со слабopоложительной гистохимической реакцией на фибрин.

По отношению к просвету сосуда тромбы разделяются на:

- пристеночные (по строению белый или смешанный), например, тромб на атеросклеротических бляшках, суживающий просвет сосуда;
- обтурирующие (обычно красный), полностью закрывающие просвет сосуда. По течению тромбы могут быть локализованными и прогрессирующими (растущими по току крови).

Различают еще ряд особых видов тромбов.

- Марантический тромб (от греч. *marasmas* - изнурение, упадок сил). Обычно этот тромб смешанный, возникает в поверхностных венах нижних конечностей, синусах твердой мозговой оболочки при истощении, дегидратации организма, иногда у стариков.

- Опухолевый тромб. Образуется при врастании злокачественного новообразования в просвет вены и разрастании по току крови или при закупорке конгломератом опухолевых клеток просветов микрососудов. При истинной полицитемии встречаются красные тромбы в венах, тогда как при

лейкозах в микрососудах часто обнаруживаются лейкемические тромбы, состоящие из атипичных клеток и свернувшейся крови.

- Септический тромб. Инфицированный, смешанный тромб в венах развивается при гнойных васкулитах, сепсисе.

- Шаровидный тромб. Образуется при отрыве от эндокарда левого предсердия больного с митральным стенозом. Вследствие значительного сужения левого атриовентрикулярного отверстия тромботические массы не могут выйти и, свободно двигаясь в камере сердца, увеличиваются в размерах, приобретают форму шара, гладкую поверхность, так как отшлифовываются током крови и трением об эндокард. Этот тромб может закрыть отверстие клапана и остановить кровоток, что вызывает у больного обморок. После падения человека тромб откатывается, и гемодинамика восстанавливается; больной приходит в сознание.

- Дилатационный тромб. Развивается в аневризмах и также может иметь округлую форму.

Исходы тромба

Исходы тромба могут быть благоприятные и неблагоприятные.

Благоприятный исход. Уже на 5-й день после образования тромба со стороны интимы начинается проникновение в него фибробластов и развивается организация, т.е. замещение тромба врастающей соединительной тканью (рис. 3.9). Начинается с 6-11-го дня, в результате контракции (сжатия) и ретракции (отслоения от стенки сосуда) тромботических масс в них могут образоваться каналы, развивается канализация тромба, через 5 нед заканчивается васкуляризация тромботических масс с частичным восстановлением кровотока. Возможно обызвествление (флеболиты) и, очень редко, даже оссификация тромбов. Иногда отмечается асептический аутолиз тромба под действием фи-бринолитической системы (прежде всего плазмина) и протеолитических ферментов макрофагов и нейтрофилов.

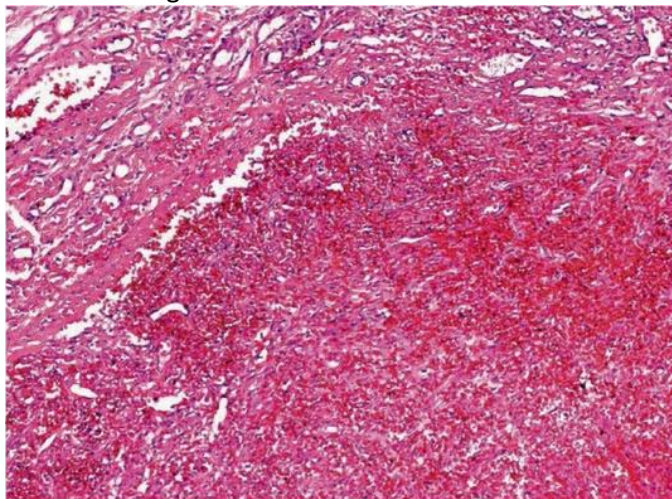


Рис. 3.9. Организующийся обтурирующий тромб с явлениями канализации. Окраска гематоксилином и эозином

Неблагоприятный исход. Возникает при отрыве тромба или его части, образовании тромбоэмбола, при септическом (гнойном) расплавлении тромботических масс в связи с попаданием в них гноеродных бактерий.

Значение тромба определяется быстротой его формирования, локализацией, распространенностью, степенью сужения просвета пораженного сосуда. Тромбы в мелких венах клетчатки малого таза не вызывают каких-либо патологических изменений в тканях, так же как и небольшие, практически не нарушающие гемодинамику пристеночные тромбы в крупных артериях. Обтурирующие тромбы артерий являются причиной инфарктов, гангрены. Тромбоз селезеночной вены может обусловить венозный инфаркт органа, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей может стать источником тромбоэмболии легочной артерии. Особенно большую опасность в отношении тромбоэмболии имеют прогрессирующие и септические тромбы. Иногда заполнение тромботическими массами аневризмы аорты или сердца способствует укреплению сосудистой стенки вследствие организации тромбов.

Шероховатые, плотные, крошащиеся тромботические массы, прикрепленные к сосудистой стенке, отличаются от гладких, эластичных, свободно лежащих посмертных сгустков крови, что помогает их дифференцировке на вскрытии.

ШОК

Шок - тяжелое патологическое состояние, характеризующееся циркуляторным коллапсом (острой недостаточностью кровообращения) после сверхсильного воздействия на гомеостаз.

Различают 4 типа шока.

- Гиповолемический шок обусловлен быстрым уменьшением на 20% и более объема циркулирующей крови, что отмечается при острой кровопотере, обезвоживании. Так, потеря жидкости и электролитов возможна при обширных ожогах (вследствие выхода плазмы из поврежденных микроциркуляторных сосудов), при тяжелой рвоте, профузной диарее.
- Кардиальный шок развивается в ответ на снижение ударного объема при поражении сердца. Это наблюдается при инфаркте миокарда, тяжелом миокардите, острой митральной или аортальной недостаточности, тромбозе протезированного клапана, разрыве межжелудочковой перегородки, гемотампонаде сердечной сорочки. Выраженное падение АД приводит к

значительному снижению кровенаполнения тканей, аналогичному ги-поводемическим изменениям.

- Септический (токсико-инфекционный) шок возникает при наличии инфекционного процесса, вызванного грамотрицательной (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* и др.), реже грамположительной (стафило-, стрепто-, пневмококки) микрофлорой. Выделяемые токсины (прежде всего эндотоксины) активируют системы комплемента, коагуляции, фибринолиза, а также тромбоциты и нейтрофилы. В результате стимулируется образование оксида азота (мощного вазодилатора), ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ), вызывающих острую недостаточность кровообращения.
- Сосудистый (перераспределительный) шок может быть нейрогенным (травматическим, болевым, при повреждении спинного мозга, как осложнение наркоза) или анафилактическим, вызванным генерализованными реакциями гиперчувствительности. Вследствие выраженной вазодилатации, повышения проницаемости капилляров и артериовенозного сброса возникает перераспределение внутрисосудистого объема крови, сопровождающееся значительным снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Шок в своем развитии проходит 3 стадии.

- Непрогрессирующая (ранняя) стадия характеризуется снижением давления крови, объема сердечного выброса с сохранением относительно нормального кровенаполнения жизненно важных органов. Это происходит за счет компенсаторной вазоконстрикции в сосудах, прежде всего кожи и кишечника. При истощении адаптивных механизмов шок переходит в следующую стадию.
- Прогрессирующая стадия шока отличается выраженной клинической симптоматикой, глубоким коллапсом, обусловленным пониженным кровенаполнением всех органов и тканей (тканевой гипоперфузией из-за увеличивающейся артериальной дилатации), развитием метаболических и циркуляторных расстройств.
- При необратимой стадии шока наблюдается выраженная недостаточность кровообращения на уровне микроциркуляторного русла с нарушением целостности сосудистой стенки, быстро нарастающей полиорганной недостаточностью, заканчивающейся смертью больного.

При морфологическом исследовании при этом отмечают генерализованные дистрофические и некротические изменения, явления ДВС-синдрома (петехиальные кровоизлияния, стаз, тромбы в микроциркуляторном русле). Помимо этого, в связи с особенностями строения и функционирования различных органов в каждом из них возникают своеобразные изменения - шоковые органы. Так, для шоковой почки характерно развитие некротического нефроза (некроза эпителия извитых канальцев). Шоковое легкое проявляется очагами ателектазов, серозно-геморрагического отека, иногда с выпадением нитей фибрина (гиалиновые мембраны). В мозге возникает ишемическая энцефалопатия, заключающаяся в наличии отека, точечных кровоизлияний и очагов некроза. В сердце наблюдают мелкие, преимущественно субэндокардиальные очаги кровоизлияний и некроза миокарда, жировую дистрофию кардиомиоцитов с явлениями их пересокращения. В надпочечниках происходит уменьшение вплоть до полного исчезновения в корковом слое липидов, использующихся для синтеза стероидных гормонов. В ЖКТ обнаруживают кровоизлияния, эрозии и острые язвы в слизистой оболочке. Шоковая печень отличается жировой дистрофией гепатоцитов, а в отдельных случаях даже их центрлобулярными некрозами.

Прогноз шока зависит от его типа, тяжести, стадии, на которой начато лечение, возникающих осложнений. В настоящее время при тяжелом кардиогенном или септическом шоке летальность достигает 50% и выше.

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Процесс характеризуется образованием множественных тромбов преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла различных органов и тканей вследствие активации факторов свертывания крови и развивающимся из-за этого их дефицитом с последующим вторичным усилением фибринолиза и развитием многочисленных кровоизлияний. Наиболее часто ДВС-синдром развивается при шоке любого генеза, при переливании несовместимой крови, злокачественных опухолях, обширных травмах и хирургических операциях, тяжелой интоксикации и инфекции, в акушерской патологии, а также при трансплантации органов, применении аппаратов искусственного кровообращения, искусственной почки и т.п.

В зависимости от механизмов развития выделяют 3 типа ДВС-синдрома.

- ДВС-синдром с преобладанием прокоагулянтного звена гемостаза развивается при активации внешней системы свертывания крови (тромбин, тромбопластин), вследствие массивного поступления в кровоток прокоагулянтов. Данное состояние наблюдается при преждевременной отслойке плаценты, внутриутробной гибели плода, эмболии околоплодными водами, множественных раковых метастазах, синдроме длительного раздавливания.
- ДВС-синдром с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза вызывается генерализованным поражением сосудов и/или первичным воздействием на тромбоциты. Возникает при различных инфекционных заболеваниях, аутоиммунных и иммунокомплексных болезнях, реакции отторжения трансплантата.
- ДВС-синдром с одинаковой активностью прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев, отличающийся смешанным патогенезом и наблюдающийся при искусственном кровообращении, ожоговой болезни, заболеваниях крови, шоке.

Патогенез

Патогенез ДВС-синдрома включает 4 стадии.

- **1 стадия** - гиперкоагуляция и тромбообразование. Характеризуется внутрисосудистой агрегацией форменных элементов крови, диссеминированным свертыванием крови с формированием множественных тромбов

в микрососудах различных органов и тканей. Продолжительность стадии 8-10 мин, клинически может проявляться шоком.

- **2 стадия** - нарастающая коагулопатия потребления. Наблюдается значительное понижение содержания тромбоцитов и фибриногена, израсходованных на образование тромбов. При этом происходит переход от гиперкоагуляции к гипокоагуляции, что проявляется различной степенью выраженности геморрагического диатеза. Удаление активных факторов свертывания из кровотока происходит и за счет фагоцитов, в связи с чем при клинически не выраженном течении лишь наличие фибрина в цитоплазме макрофагов и нейтрофилов является подтверждением этой стадии.

- **3 стадия** - глубокая гипокоагуляция и активация фибринолиза. Приводит к лизису образовавшихся ранее микротромбов и повреждению циркулирующих в крови факторов свертывания. Развивающаяся гиперплазми-немия способствует появлению легко растворимых

фибринсодержащих комплексов, продуктов деградации фибрина. При этом мономер фибрина теряет способность к полимеризации и становится резистентным к тромбину. Продукты деградации фибрина и сами по себе обладают сильным антикоагулянтным и антиагрегантным действием. Вследствие этих изменений, развивающихся обычно через 2-8 ч от начала ДВС-синдрома, отмечается полная несвертываемость крови, и в связи с этим - выраженные кровотечения и кровоизлияния, микроангиопатическая гемолитическая анемия, капилляротрофическая недостаточность в различных органах и тканях с формированием гипоксии, ацидоза, повышенной сосудистой проницаемости.

- **4 стадия** - восстановительная (остаточных проявлений) отличается дистрофическими, некротическими и геморрагическими изменениями органов и тканей. Обычно происходит обратное развитие тканевых изменений, хотя в тяжелых случаях ДВС-синдрома развивается острая полиорганная недостаточность (почечная, печеночная, надпочечниковая, легочная, сердечная) и летальность при этом достигает 50%. У новорожденных, особенно недоношенных, вследствие несовершенства фагоцитарной и фибринолитической систем, недостаточного синтеза печенью факторов свертывания и противосвертывания, обусловленного незрелостью белковосинтетической функции органа, а также недостаточной способности удалять из крови факторы свертывания и продукты деградации фибрина, смертность составляет 75-90%.

В зависимости от распространенности выделяют генерализованный и местный (локальный) варианты ДВС-синдрома.

По продолжительности различают острую (от нескольких часов до суток), подострую (от нескольких дней до недели), хроническую (несколько недель и даже месяцев) формы.

- **Острая форма ДВС-синдрома.** Протекает наиболее тяжело. Она развивается при шоке различного генеза и приводит к генерализованному некротическому и геморрагическому поражению органов и тканей с развитием полиорганной недостаточности.
- **Подострая форма ДВС-синдрома.** Возникает при умеренно выраженной интоксикации, сепсисе, травмах, ожоговой болезни, внутрисосудистом гемолизе, а также может осложнять течение поздних гестозов, лейкозов, злокачественных опухолей, иммунокомплексных болезней, реакцию отторжения трансплантата. Отличается мозаичным или локальным тромбогеморрагическим поражением тканей, хотя при обострении основного заболевания или в терминальном периоде своего развития может переходить в острый вариант.
- **Хроническая форма ДВС-синдрома.** Наблюдается при злокачественных новообразованиях, хронических лейкозах, аутоиммунных и ревматических заболеваниях, длительной интоксикации и, в отдельных случаях, при хронической сердечно-сосудистой недостаточности. У больных постоянно отмечаются минимальные мигрирующие местные, реже генерализованные изменения органов с развитием медленно прогрессирующей их недостаточности. Такой вариант течения ДВС-синдрома может иметь место у новорожденных или детей раннего возраста (очень редко у взрослых) с капиллярной или кавернозной гемангиомой диаметром более 5-6 см, любой локализации. В случаях свертывания крови в опухоли развивается тромбоцитопения и коагулопатия потребления, геморрагический диатез. Это наследственное патологическое состояние имеет несколько названий - синдром Казабаха-Мерритта, гигантская гемангиома с тромбоцитопенией, синдром тромбопении-гемангиомы, множественная фибринопоэтическая ангиоэктазия.

Морфология

Основные изменения заключаются в наличии в микроциркуляторном русле множественных микротромбов. По составу это фибриновые тромбы, реже гиалиновые, белые и красные. В капиллярах и венах - стаз, в различных органах и тканях кровоизлияния, дистрофические и некротические изменения.

ДВС-синдром характеризуется общими изменениями, которые в легких, почках, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, селезенке и других органах имеют определенные особенности.

- Легкие. Вследствие богатой васкуляризации и обилия тканевого тром-бопластина отмечаются серозно-геморрагический отек, фибриновые и гиалиновые тромбы, сладжирование и агглютинация эритроцитов, множественные кровоизлияния, в ряде случаев мелкие геморрагические инфаркты, в связи с чем часто определяются сидерофаги. В некоторых наблюдениях обращают на себя внимание гиалиновые мембраны, образованные из проникшего в просвет альвеол фибрина.
- Почки. Развивается дистрофия эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев, а в тяжелых случаях и некроз этих клеток, тубулорек-сис, симметричный очаговый и тотальный кортиконекроз, что является проявлением некротического нефроза (острой почечной недостаточности). Характерным считается наличие множественных кровоизлияний (в том числе субкапсулярных) и различных микротромбов.
- Печень. Дистрофические и некротические изменения гепатоцитов вплоть до центрлобулярных некрозов могут сопровождаться фибриновыми тромбами в центральных венах, а также тяжами и нитями фибрина, свободно лежащими в синусоидах.
- Поджелудочная железа. Наблюдаются явления отека, кровоизлияния, микротромбы, а в тяжелых случаях - панкреонекроз.
- Надпочечники. Отмечается дистрофия с исчезновением липидов и некроз клеток как коркового, так и мозгового вещества, множественные микротромбы и кровоизлияния, причем последние могут захватывать обширные участки органа, что особенно характерно для тяжелой инфекционной патологии (синдром Уотерхауса-Фридериксена).
- Кожа. Множественные петехиальные (редко обширные) кровоизлияния, сочетаемые в ряде случаев с мелкими некротическими очагами, вызванными отдельными микротромбами.
- Слизистая оболочка ЖКТ. Постоянно развиваются множественные мелкие кровоизлияния, а также эрозии и острые язвы.
- Селезенка. Кровоизлияния в паренхиму и под капсулу органа, в мелких артериях и венах гиалиновые и фибриновые тромбы, а в синусоидах - тяжи и нити фибрина.
- Миокард и головной мозг. Микротромбы, дистрофические изменения, отек, микронекрозы и мелкие кровоизлияния.

ЭМБОЛИЯ

Эмболия (от греч. *emballein* - бросать внутрь) - циркуляция в крови или лимфе не встречающихся в норме частиц (эмболов) с последующей закупоркой ими просвета сосудов.

По происхождению выделяют следующие виды эмболии.

- Тромбоэмболия, развивающаяся при отрыве тромба или его части (хвоста, хвоста и тела), является одной из наиболее часто (до 90%) встречающихся эмболий. Ее источником могут быть тромбы любой локализации - в артериях, венах, полостях сердца. Тромбоэмболия легочной артерии, отмечаемая, как правило, у малоподвижных больных (послеоперационных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями и т.п.) происходит из вен нижних конечностей, жировой клетчатки малого таза, редко из печеночных вен, нижней полой вены, правых отделов сердца (с пристеночными тромбами). Во многих случаях заканчивается летальным исходом. В танатогенезе имеет значение как острая правожелудочковая недостаточность, вызванная закрытием просвета сосуда, так и (в значительно большей степени) остановка сердца вследствие пульмоно-коронарного рефlekса, «запускаемого» механическим раздражением тромботическими массами рецепторных окончаний интимы ствола артерии. Возникает не только рефлекторный спазм венечных артерий сердца, мелких ветвей легочной артерии, но и тяжелый бронхоспазм. При небольших размерах эмбол может закупорить мелкую артериальную ветвь и послужить причиной геморрагического инфаркта легкого, тогда как случаи массивной эмболии сопровождаются острым падением АД (коллапсом). Тромбы на створках митрального, аортального клапанов, в левых камерах сердца, образующиеся при эндокардитах, инфаркте миокарда, в хронической аневризме сердца, могут привести к множественным тромбоэмболиям по большому кругу кровообращения (тромбоэмболический синдром).

- Жировая эмболия отмечается при травмах (переломах длинных трубчатых костей, размождении подкожной жировой клетчатки), ошибочном введении в кровеносное русло масляных растворов, наложении применяемого для лечения туберкулеза легких олеоторакса (при этом может происходить разрыв васкуляризированных плевральных фиброзных спаек и зияние склерозированных сосудов), и в отдельных случаях выраженного жирового гепатоза («гусиная печень»), сочетаемых, как правило, с гипопропротеинемическими состояниями.

Закупорка $\frac{2}{3}$ легочных капилляров может привести к смерти от острой правожелудочковой недостаточности, что наблюдается исключительно редко. Значительно чаще жировые эмболы обуславливают гемодинамические расстройства и способствуют развитию пневмоний в пораженных участках. При проникновении капель жира через капиллярный барьер межальвеолярных перегородок или через артериовенозные анастомозы может возникать обтурация ими мелких сосудов головного мозга, почек и других органов. Небольшое количество жира эмульгируется и рассасывается.

- Воздушная эмболия образуется вследствие попадания воздуха через поврежденные крупные вены шеи (имеющие отрицательное по отношению к атмосферному давление), зияющие после отторжения плаценты вены матки, при введении воздуха с лекарственными препаратами шприцом или капельницей, при спонтанном или искусственном пневмотораксе. Обтурируются прежде всего капилляры легкого, но в тяжелых случаях возможна эмболия сосудов других органов (в частности головного мозга) и скопление воздушного пузыря в правых отделах сердца, в которых кровь приобретает пенистый вид. Особенно демонстративно вскрытие сердца под водой, когда из разрезанного правого желудочка выходят хорошо видимые пузырьки воздуха.

- Газовая эмболия развивается при быстрой декомпрессии (у водолазов, разгерметизации самолетов, барокамер), приводящей к переходу в газообразное состояние азота (редко гелия - в случаях дыхания гелиевыми смесями) крови, так как растворимость газов прямо пропорционально связана с их давлением. Газовые эмболы по большому кругу кровообращения поражают различные органы и ткани, в том числе головной и спинной мозг, вызывая кессонную

болезнь. В ряде случаев этот вид эмболии может осложнить течение анаэробной (газовой) гангрены.

- Клеточная (тканевая) эмболия является результатом разрушения тканей при заболеваниях и травмах. Примером ее являются эмболия опухолевыми клетками, лежащая в основе формирования метастазов. Выделяют также эмболию околоплодными водами у родильниц, деструктированными тканями у новорожденных с тяжелыми родовыми травмами, что вызывает спазм легочных сосудов, сердечную недостаточность, ДВС-синдром.
- Микробная эмболия возникает, как говорит само название, при закупорке сосудов бактериальными комплексами, а иногда в состав эмбола входят грибы, простейшие, животные-паразиты (например, альвеококк). Сравнительно часто отмечается при септикопиемии, гнойном расплавлении тромба и приводит к развитию не только множественных, как правило, некрозов, но и метастатических абсцессов.
- Эмболия инородными телами наблюдается при проникновении в травмированные крупные сосуды инородных осколков, медицинских катетеров. Очень редко этот вид эмболии происходит при попадании в кровеносное русло частиц разрушенных обызвествленных атеросклеротических бляшек.

Обычно эмболы перемещаются по току крови (ортоградная или антеград-ная эмболия), но, в ряде случаев, возможно их движение против кровотока (ретроградная эмболия), что наблюдается при эмболии инородными телами (вследствие их большой массы) или ретроградном лимфогенном метастазировании рака желудка. Парадоксальная эмболия развивается при необычном проникновении эмбола из вен в артерии (или наоборот) большого круга кровообращения, минуя легкое. Это возможно при дефекте межжелудочковой или межпредсердной перегородки сердца (например, незаращенное овальное окно), наличии артериовенозных анастомозов, примером которых могут служить боталлов проток, травматические соустья.

Значение эмболий, осложняющих течение заболеваний и травм, определяется их видом, распространенностью и локализацией. Особенно опасны эмболии артерий мозга, сердца, ствола легочной артерии, часто заканчивающиеся смертью больного, тогда как поражение почек, печени, скелетных мышц и других органов имеет меньшее значение и в ряде случаев клинически протекает практически бессимптомно. Однако в любом случае эмболия приводит к нарушению кровообращения в тканях и вызывает их ишемию и, возможно, инфаркт.

АРТЕРИАЛЬНОЕ МАЛОКРОВИЕ, ИНФАРКТ

Артериальное малокровие - недостаточное количество крови в артериальных сосудах. Оно бывает общим и называется **анемия** (см. гл. 10), и местным, которое называется **ишемия** (от греч. *ischo* - задерживать, останавливать) и развивается при уменьшении кровенаполнения органов и тканей в результате недостаточного притока крови.

Артериальное малокровие в зависимости от причин и условий возникновения может быть ангиоспастическое, обтурационное, компрессионное, в результате перераспределения крови.

- Ангиоспастическое. Обусловлено спазмом артерий вследствие нервного, гормонального или медикаментозного воздействия (стресс, стенокардия, аппендикулярная колика и пр.). Для его развития имеет большое значение избыточное поступление в кровь вазопрессорных агентов (ангиотен-зин II, вазопрессин, катехоламины и пр.). Всегда протекает остро.

- Обтурационное. Развивается из-за полного или частичного закрытия просвета артерии тромбом, эмболом (острое) или атеросклеротической бляшкой (хроническое).
- Компрессионное. Возникает при остром или хроническом сдавливании сосуда извне (жгут, отек, опухоль и пр.).
- В результате перераспределения крови. Формируется при оттоке крови в соседние, ранее ишемизированные органы и ткани после быстрого удаления асцитической жидкости, большой сдавливающей опухоли и пр. Течение всегда острое.

Проявления ишемии обусловлены главным образом уменьшением кровоснабжения ткани и соответствующими изменениями микроциркуляции. В органе при ишемии изменяются цвет, размер, скорость кровотока, тургор и др.

- Цвет органа становится бледным из-за уменьшения притока артериальной крови, сужения поверхностно расположенных сосудов и уменьшения количества функционирующих капилляров.
- Снижаются пульсация артерий, гидродинамическое давление, линейная и объемная скорости кровотока, происходит сужение артерий, вен, сосудов микроциркуляторного русла, увеличение числа закрытых капилляров. Значительное падение давления в капиллярах приводит к развитию стаза.
- Орган уменьшается в размерах, понижается его температура за счет уменьшения притока теплой артериальной крови, активности окислительных процессов и теплопродукции.
- Тургор ткани снижается, так как падает сосудистая фильтрация и количество межклеточной жидкости.
- Ослабляется лимфообразование и лимфоотток.

Нередко возникают неприятные ощущения от онемения, покалывания или «ползания мурашек» до сильной боли, что обусловлено накоплением в ишемизированных тканях медиаторов боли (кининов, гистамина, молочной, пировиноградной кислот, простагландинов, ионов K^+).

Морфология ишемии

Развивающиеся в тканях изменения связаны с продолжительностью и тяжестью ишемии, чувствительностью органов к недостатку кислорода, наличием коллатеральных сосудов. Наиболее чувствительными к артериальному малокровию являются головной мозг, почки, миокард, в меньшей степени – легкие и печень, а соединительная, костная и хрящевая ткани отличаются максимальной устойчивостью к недостатку кислорода.

Основой ишемии является гипоксия. При острой ишемии развиваются дистрофические и некротические изменения, а при хронической – преимущественно атрофические и склеротические. Для степени повреждения тканей большое значение имеет функциональное состояние органа в момент развития гипоксии, определяющее интенсивность обменных процессов в нем и потребность в кислороде. Например, при гипотермии эти показатели снижаются, что используется во время операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. При хроническом малокровии успевает сформироваться коллатеральное кровообращение, снижающее кислородную недостаточность.

Инфаркт

Инфаркт (от лат. *infarcire* - начинять, набивать) - очаг некроза в ткани или органе, возникающий вследствие острого прекращения или значительного снижения артериального притока, реже - венозного оттока. Инфаркт - сосудистый (дисциркуляторный) некроз. Причинами инфаркта являются тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий.

Форма инфаркта зависит от особенностей строения сосудистой системы органа, наличия анастомозов, коллатерального кровоснабжения (ангиоархи-тектоники), может быть треугольная и неправильная.

- В органах с магистральным расположением сосудов возникает инфаркт треугольной (конусовидной, клиновидной) формы.
- При рассыпном или смешанном типе ветвления сосудов образуется инфаркт неправильной формы.

По внешнему виду выделяют 2 инфаркта.

- Белый (ишемический, бескровный) инфаркт. Возникает вследствие прекращения кровотока в питающей артерии или ее ветви. Такие инфаркты встречаются в селезенке (рис. 3.10), головном мозге, сердце,

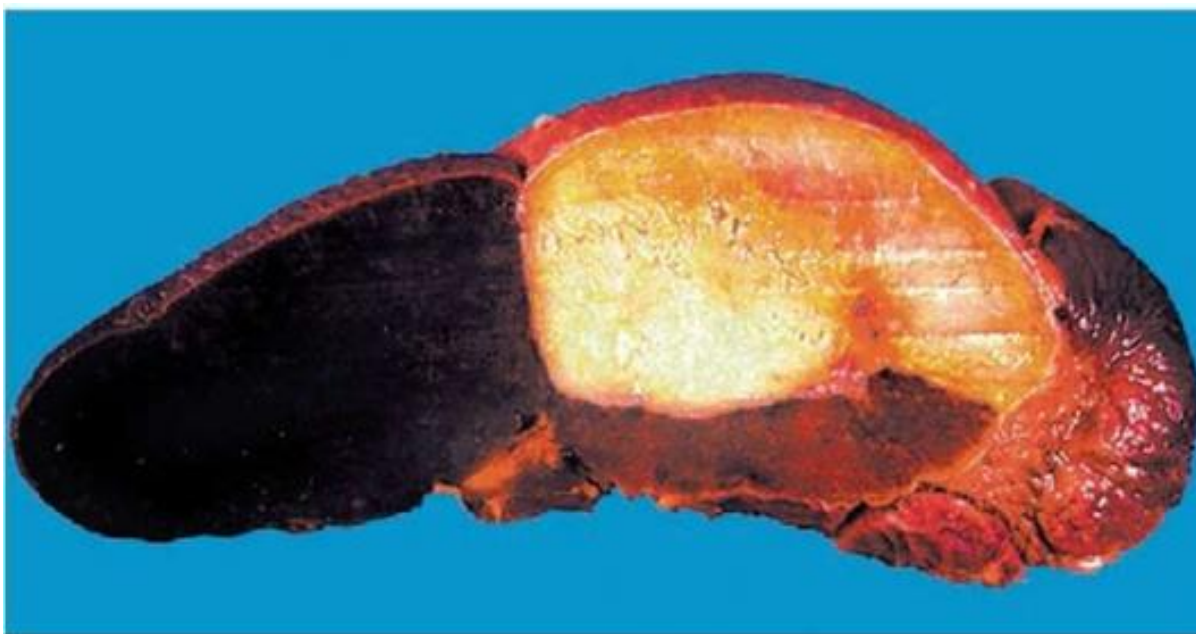


Рис. 3.10. Белый (ишемический) инфаркт селезенки

почках и в большинстве случаев представляют коагуляционный или реже колликативный (в головном мозге) некроз. Примерно через 24 ч от начала развития инфаркта зона некроза становится хорошо видимой, бледно-желтоватого или бледно-коричневатого цвета, отличаясь от зоны сохранившейся ткани. Между ними располагается демаркационная зона, представленная воспалительной лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрацией и гиперемизированными сосудами с диапедезом форменных элементов крови вплоть до формирования мелких кровоизлияний. В миокарде (рис. 3.11) и почках вследствие большого количества сосудистых коллатералей и анастомозов демаркационная зона занимает значительную площадь и имеет красно-бурый цвет. Поэтому такие инфаркты называют ишемическими с геморрагическим венчиком.

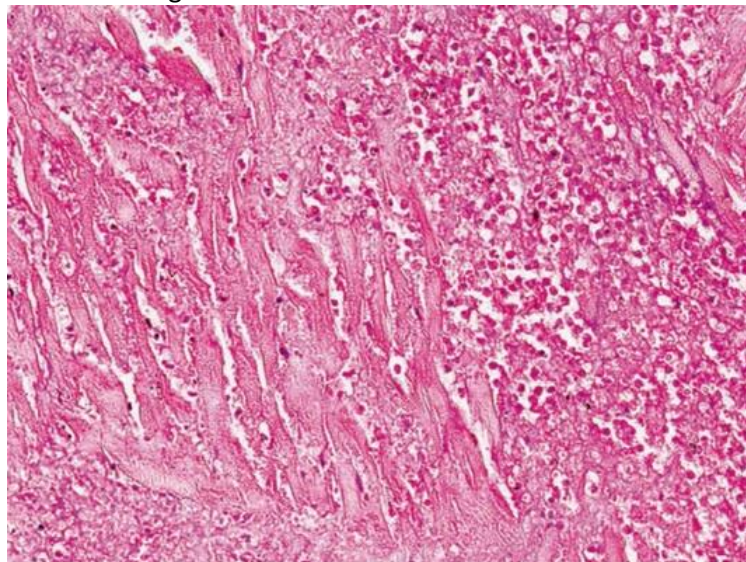


Рис. 3.11. Инфаркт миокарда. Окраска гематоксилином и эозином

- Красный (геморрагический) инфаркт развивается при закупорке артерий, реже вен и обычно наблюдается в легких (рис. 3.12), кишечнике, яичниках, головном мозге. Большое значение в генезе красного инфаркта имеет двойной тип кровоснабжения, а также наличие венозного застоя. Например, при обтурации тромбом ветви легочной артерии в ней падает кровяное давление, что вызывает резкое поступление по анастомозам крови в зону пониженного давления из системы бронхиальных артерий. При этом разрываются капилляры межалвеолярных перегородок. Исключительно редко при тромбозе селезеночной вены образуется не белый, а красный (венозный) инфаркт селезенки. Зона некроза пропитывается кровью, придающей пораженным тканям темно-красный или черный цвет. Демаркационная зона при этом инфаркте не выражена, так как занимает небольшую площадь.



Рис. 3.12. Красный (геморрагический) инфаркт легкого

Исходы инфаркта

В течение нескольких дней сегментоядерные нейтрофилы и макрофаги частично резорбируют некротизированную ткань органа. На 7-10-й день отмечается врастание из демаркационной зоны грануляционной ткани, постепенно занимающей всю зону некроза. Происходит

Источник KingMed.info

организация инфаркта, его рубцевание. Возможен и другой благоприятный исход - образование на месте некроза кисты (полости, иногда заполненной жидкостью), что часто наблюдается в головном мозге. При небольших размерах ишемического инфаркта мозга возможно замещение его глиальной тканью с формированием глиального рубца. Неблагоприятным исходом инфаркта является его нагноение.

Контрольные вопросы

1. Что такое капилляризация синусоид (и ее значение) при «мускатной печени»?
2. Что такое клетки сердечной недостаточности (сердечных пороков) в мокроте?
3. Морфологические изменения при болезни Бадда-Киари.
4. Морфологические отличия гиалинового тромба.
5. Морфологические особенности шаровидного тромба.
6. Синонимы ДВС-синдрома.
7. Танатогенез при тромбоэмболии ствола легочной артерии.
8. Патогенез венозного инфаркта селезенки.

Список литературы

Патологическая анатомия: Национальное руководство / Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Патология: Учебник / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Глава 4. ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление - комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение, вызванная действием различного рода агентов. Это биологический и один из ключевых общепатологических процессов, целесообразность которого определяется защитно-приспособительной функцией, направленной на ликвидацию повреждающего агента и восстановление поврежденной ткани. Для обозначения воспаления в большинстве случаев к названию органа или ткани присоединяют окончание «ит» (*itis* - в латинской транскрипции). Так, воспаление миокарда обозначается как миокардит, плевры - плеврит, воспаление печени - гепатит, мышечной ткани - миозит и т.п. Вместе с тем воспаление некоторых органов носит название, отражающее старые традиции - воспаление зева называют ангиной, воспаление легких - пневмонией, воспаление полостей - эмпиемой и др.

Не вызывает сомнения, что воспаление существует столь же долго, как и жизнь на Земле. Принято считать, что история учения о воспалении началась с Гиппократ (460-377 гг. до н. э.), хотя, несомненно, и ранее люди знали об этом процессе. Римский ученый А. Цельс (25 г. до н. э. - 50 г. н. э.) выделил основные внешние симптомы воспаления:

красноту (*rubor*), опухоль (*tumor*), жар (*calor*) и боль (*dolor*). Позже К. Гален прибавил еще один признак - нарушение функции (*functio laesa*). Свой вклад в понимание воспаления и механизмов его развития внесли голландский врач XVII в. Г. Бурхаве, австрийский патологоанатом К. Рокитанский, немецкий патолог Р. Вирхов и др. Принципиальным шагом в изучении воспаления стала фагоцитарная теория И.И. Мечникова, явившаяся основой для учения о клеточном иммунитете. За эти исследования И.И. Мечников и П. Эрлих, разработавший теорию гуморального иммунитета, в 1908 г. получили Нобелевскую премию.

И.И. Мечников первым показал, что воспаление - важнейшая приспособительная реакция организма. Позже стало понятно значение в воспалении реактивности и аллергических реакций. Была раскрыта сущность феномена Артюса, а К. Пирке в 1907 г. предложил использовать эту гиперергическую реакцию в качестве диагностического теста. Р. Ресле в 1914 г. показал, что в основе подобных реакций лежит экссудативное воспаление и назвал его гиперергическим. К середине XX в. произошло сближение понятий о воспалении и иммунитете. Изучение их взаимодействия позволило А.И. Струкову сформулировать понятие об иммунном воспалении. Были детально изучены физиологические реакции, обеспечивающие воспаление и его регуляцию. Появление новых методов исследования позволило раскрыть тонкие механизмы воспалительного процесса, особенно на ультраструктурном и молекулярном уровнях. С помощью молекулярной биологии уточнена роль межклеточных отношений в развитии воспаления, что позволило расширить арсенал методов его лечения. В настоящее время большинство специалистов считает, что воспаление - это возникшая в ходе эволюции сложная местная реакция организма на повреждение. Она проявляется характерными изменениями микроциркуляторного русла и мезенхимы и на определенном этапе развития вызывает включение комплексных регулирующих систем.

Значение воспаления для организма неоднозначно. Хотя защитно-приспособительный характер воспаления можно считать доказанным, тем не менее и сейчас некоторые исследователи подчеркивают лишь относительную целесообразность воспаления и несовершенство этой реакции, так как воспаление может привести больного к смерти. Однако если воспаление существует так же долго, как и жизнь на Земле, то возникает вопрос - может ли несовершенная реакция существовать миллионы лет? Еще Ч. Дарвин (1859) доказал, что все несовершенное в процессе эволюции погибает. И.В. Давыдовский показал, что как совершенная приспособительная реакция воспаление выступает прежде всего по отношению к человечеству

как биологическому виду, ибо через воспаление человечество приобретает новые свойства, которые помогают ему приспособиться к меняющимся условиям окружающей среды, например, сформировать врожденный и приобретенный иммунитет. Однако для конкретного человека воспалительная реакция нередко принимает черты болезни, так как его индивидуальные приспособительные и компенсаторные возможности в силу различных причин (возраст, другие болезни, сниженная реактивность и т.п.) оказываются недостаточными, и именно эти индивидуальные особенности человека в условиях конкретной болезни способствуют его смерти. Но из-за особенностей организма конкретного больного само воспаление не теряет своего совершенства. Кроме того, видовые реакции, присущие всем индивидам, составляющим вид, всегда имеют приоритет над индивидуальными, так как для природы важно сохранение именно вида, а человек изначально смертен и поэтому его смерть не имеет существенного значения для биологического вида и природы в целом. Следует также отметить, что абсолютно совершенных приспособительных реакций быть не может, ибо в противном случае человек стал бы бессмертным. Если же подходить к воспалению с позиций видовой целесообразности, то воспаление, безусловно, **совершенная защитно-приспособительная реакция**, направленная на сохранение жизни человека как представителя биологического вида. Вместе с тем и до настоящего времени не все механизмы развития воспаления изучены окончательно.

Воспаление и иммунитет

Биологический смысл воспаления заключается в отграничении и ликвидации очага повреждения и вызвавших его патогенных факторов, а также в репарации поврежденных тканей. Тот же биологический смысл имеют реакции иммунитета, так как конечный результат и воспаления, и иммунитета направлен на избавление организма от патогенных раздражителей. Поэтому между воспалением и иммунитетом существует как прямая, так и обратная связь. И воспаление, и иммунитет направлены на очищение организма от чужеродного фактора или измененного своего (некротизированные собственные ткани, иммунные комплексы, токсичные продукты азотистого обмена и т. п.) с последующим отторжением повреждающего фактора и ликвидацией последствий повреждения. Кроме того, при воспалении происходит высвобождение антигенных структур повреждающего агента или поврежденных тканей, что приводит к зарождению иммунных реакций. В то же время сами иммунные реакции реализуются через воспаление, а от выраженности иммунного ответа зависит судьба воспалительной реакции. Когда иммунные средства защиты от внешних или внутренних воздействий эффективны, воспаление может вообще не развиваться. При возникновении реакций гиперчувствительности воспаление служит их морфологическим проявлением. Если причиной и началом воспаления является реакция иммунной системы, то развивается иммунное воспаление. Характер воспаления в значительной степени зависит от особенностей иммунитета или степени иммунного дефицита. Например, у животных, имеющих дефекты Т-лимфоцитов (так называемые nude-мыши), практически нет ограничительной воспалительной реакции на воздействие гноеродных микроорганизмов, и животные погибают от сепсиса. Аналогичная реакция происходит у людей с врожденным иммунодефицитом (при синдромах ди Джорджи, Вискотта-Олдрича, Луи-Барр и др.).

Существует мнение (В.С. Пауков), что воспаление и иммунитет представляют собой единую систему защиты организма, состоящую из двух компонентов: немедленных неспецифических реакций воспаления и последующих специфических реакций иммунитета. Для выявления антигенов, попавших в организм, необходимо вначале фагоцитировать возбудителей, определить их антигенные детерминанты, передать информацию об этих антигенах иммунокомпетентным органам. Только после этого происходит стимуляция иммунной системы. Все эти процессы возникают при воспалении и при этом уже начинаются изоляция возбудителей

и их уничтожение. Эта неспецифическая защита позволяет организму сдерживать агрессию до развития первичного иммунного ответа (в среднем 10-14 сут). За это время происходят трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез плазматическими клетками специфических Ig, образование и гиперплазия необходимого количества Т-лимфоцитов и т.п. Лишь после этого реагируют механизмы специфической иммунной защиты, и она реализуется также через воспаление. В итоге достигается основная задача воспаления, и иммунитета - ликвидация патогенного фактора. Последующая репарация поврежденных тканей также происходит через продуктивную фазу воспаления.

Взаимоотношения между воспалением и специфическими реакциями иммунной системы сложны. Так, при активации системы фагоцитирующих моно-нуклеаров (макрофагов) происходит формирование вокруг очага воспаления более мощной соединительнотканной капсулы в более ранние сроки. В то же время угнетение функций системы макрофагов способствует увеличению зоны некроза и нагноения, меньшей выраженности соединительнотканной ограничительной капсулы. Использование лекарственных препаратов, стимулирующих клеточный иммунитет, ведет к более быстрому заживлению гнойных ран. При воспалении возникают сложные взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. Их участие в этом процессе подтверждается наличием на клеточных мембранах иммунокомпетентных клеток и лейкоцитов адренергических рецепторов, разнонаправленное действие на воспаление симпатической и парасимпатической нервной системы, регулирующее влияние гипоталамуса на иммунитет.

Воспаление также зависит от реактивности организма, не отделимой от иммунитета. Воспалительная реакция в различные периоды жизни человека имеет особенности. Так, с рождения до окончания пубертатного периода происходит формирование иммунной системы, еще нет баланса регулирующих систем организма, прежде всего иммунной, эндокринной, нервной, поэтому недостаточно выражены отграничение воспалительного очага и репарация поврежденной ткани. Это объясняет склонность к генерализации воспалительного и инфекционного процессов у детей. В пожилом возрасте возникает сходная воспалительная реакция из-за снижения иммунной защиты организма. На характер воспаления также влияет наследственность, особенно лейкоцит-ассоциированные антигены (HLA - *human leukocytes antigens*) главного комплекса гистосовместимости. Таким образом, сможет ли воспаление выполнить свое назначение как защитно-приспособительная реакция или оно окажется губительным для больного, зависит от многих особенностей организма, но прежде всего от его реактивности, которая в свою очередь обусловлена многими другими факторами, наследственными и приобретенными, на протяжении жизни. В этом проявляется диалектическая сущность воспаления как одной из основных защитно-приспособительных гомеостатических реакций организма.

Этиология воспаления

Воспаление может быть вызвано многими биологическими, физическими и химическими факторами, от которых в значительной степени зависят характер и особенности воспаления. Эти факторы могут быть как экзогенными, так и эндогенными. К **биологическим факторам** следует отнести чрезвычайно широкий спектр различных возбудителей, начиная от вирусов и вплоть до животных-паразитов. Воспаление вызывают также циркулирующие в крови антитела и иммунные комплексы, при этом чужеродный антиген не обязательно должен быть инфекционной природы. Оно развивается и вокруг некротизированных тканей.

Среди **физических причин** воспаления наибольшее значение имеют лучевая и электрическая энергия, высокие и низкие температуры, вызывающие либо ожог тканей, либо их отморожение.

Воспаление является обязательным компонентом различных травм. **Химическими факторами** воспаления могут быть различные химические вещества, токсины и яды, в том числе образующиеся и в самом организме, например, при уремии (азотемии). Особенности воспаления существенно зависят и от структурно-функциональных особенностей органов и тканей. Таким образом, характер воспаления определяется сочетанием его причины, реактивности организма, в определенной степени зависящей от возраста и пола человека, а также структурно-функциональными особенностями тех органов или тканей, в которых оно развивается.

Местные реакции при воспалении

Воспаление - это сложный комплексный процесс, состоящий из трех взаимосвязанных реакций: **альтерации** (повреждения), **экссудации** и **пролиферации**, и в этом его уникальность как общепатологического явления. Лишь сочетание этих трех реакций позволяет говорить о воспалении. Если развивается только повреждение без экссудации и пролиферации, то это - некроз; экссудация без альтерации и пролиферации означает отек тканей; при пролиферации клеток без альтерации и экссудации, скорее всего, речь идет об опухолевом процессе. Воспаление как типовая патологическая реакция организма является патогенетическим звеном многих заболеваний. Вместе с тем оно может быть самостоятельной болезнью, требующей соответствующего лечения.

В основе процессов, составляющих воспаление, так же как и всех типовых патологических реакций, лежат физиологические механизмы. Так, физиологическая альтерация структур - необходимое условие функции, поскольку функция требует расходования структур клеток и тканей. Фагоцитоз как важнейший компонент воспаления в норме обеспечивает тканевой гомеостаз. Физиологические реакции гемокоагуляции, фибринолиза и транссудации являются основой воспалительной экссудации. Естественные процессы образования и созревания клеток - физиологический прототип пролиферативного компонента воспаления и репарации. Воспаление как комплексный процесс также имеет физиологический аналог - менструальный цикл, в динамике которого происходят альтерация, экссудация и пролиферация эндометрия. Этот процесс наряду с родами И.В. Давыдовский относил к дуалистическим процессам, имеющим все признаки болезни и вместе с тем, несомненно, физиологическим.

Воспаление, особенно в своем начале, наиболее ярко проявляется как местная реакция. Альтерация вызывает комплекс местных биохимических процессов, способствующих привлечению в очаг повреждения клеток - продуцентов **медиаторов воспаления**. Эти биологически активные вещества обеспечивают химические и молекулярные связи между реакциями, возникающими в очаге воспаления. Под влиянием медиаторов воспаления в зоне повреждения происходят биохимические и структурные преобразования тканей и их метаболизма, что обеспечивает развитие воспалительной реакции. Медиаторы воспаления могут быть клеточными (табл. 4.1) и плазменными (табл. 4.2). *Клеточные медиаторы* представлены в основном биогенными аминами, пептидами и белками, производными арахидоновой кислоты, активными радикалами кислорода, нуклеотидами и нуклеозидами. С клеточными медиаторами в первую очередь связаны фагоцитоз и повышение проницаемости микрососудов, они обладают также бактерицидным действием, разрушают ткани в области очага воспаления, вызывая вторичную альтерацию. Клеточные медиаторы включают иммунные механизмы в воспалительный процесс и, кроме того, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток при репарации поврежденных тканей.

Таблица 4.1. Клеточные медиаторы воспаления

Вид медиатора	Источник	Эффекты
Биогенные амины		
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Боль, повышение сосудистой проницаемости, адгезивности эндотелия, секреции слизи, образования кининов, расширение артериол, стимуляция фагоцитоза
Серотонин	Тромбоциты, эозинофилы	Повышение сосудистой проницаемости, агрегации тромбоцитов, боль, спазм поврежденных и расширение неповрежденных сосудов
Адреналин, нор-адреналин	Нейроны симпатической нервной системы, надпочечники	Спазм сосудов, активация гликолиза, липолиза, перекисного окисления липидов, увеличение транспорта Ca^{2+} в клетки, агрегация тромбоцитов
Ацетилхолин	Нейроны парасимпатической нервной системы	Расширение микрососудов, стимуляция фагоцитоза, пролиферации и дифференцировки клеток
Пептиды и белки		
ИЛ-1-4, 6, 8	Моноциты, макрофаги, лимфоциты, эндотелий	Хемотаксис лейкоцитов, активация адгезивности эндотелия, лейкоцитоз, синтез белков острой фазы, пролиферация и дифференцировка лимфоцитов
Интерфероны (ИФ)	Моноциты, лимфоциты, макрофаги	Активация макрофагов, NK-клеток, усиление экспрессии антигенов HLA, презентации антигенов, активация цитотоксичности, противовирусное действие
Катионные белки	Нейтрофилы, макрофаги	Бактерицидный эффект, увеличение проницаемости сосудов, миграции лейкоцитов
Гидролитические ферменты лизо-сом	Собственные поврежденные клетки, фагоциты, микроорганизмы	Увеличение проницаемости клеточных мембран, стенок сосудов, бактерицидное действие, разрушение коллагена, эластина, межклеточного вещества
ФНО	Макрофаги, лимфоциты, эндотелий	Активация лейкоцитов, их адгезии, синтеза белков острой фазы, ангиогенеза, фиброгенеза, протеолиза, липолиза
Производные арахидоновой кислоты		
Простагландины, фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Синтез в мембранах лейкоцитов, тромбоцитов, тучных клеток, базофилов, эндотелия	Простагландин E_2 - увеличение проницаемости сосудистой стенки, миграции лейкоцитов, расширение микрососудов, боль, лихорадка, дегрануляция тучных клеток, бронходилатация. Простагландин I_2 (простациклин) - расширение микрососудов, стимуляция фибринолиза, снижение агрегации тромбоцитов. Простагландин F_{2a} - спазм сосудов, бронхов, кишечника, подавление миграции лейкоцитов. Простагландин D_2 - повышение проницаемости сосудистой стенки, расширение микрососудов.

Окончание табл. 4.1.

Вид медиатора	Источник	Эффекты
		Тромбоксан A_2 - спазм сосудов, бронхов, усиление хемотаксиса, миграции лейкоцитов, проницаемости сосудистой стенки, адгезивности эндотелия, агрегации и адгезии тромбоцитов.
Лейкотриены	Синтез под влиянием липооксигеназы в мембранах лейкоцитов, тромбоцитов, тучных клеток, базофилов, эндотелия	B_4 - усиление краевого стояния лейкоцитов, хемотаксиса, адгезии тромбоцитов. C_4 , D_4 , E_4 - повышение проницаемости сосудистой стенки, спазм сосудов, бронхов, кишечника

Медиаторы плазменного происхождения представляют собой компоненты калликреин-кининовой системы, системы комплемента и системы гемостаза. Они повышают проницаемость микрососудов, активируют хемотаксис моноцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов, фагоцитоз и внутрисосудистую коагуляцию. Воспаление начинается с образования клеточных медиаторов, которые стимулируют сосудистую реакцию. В результате в процесс включаются плазменные медиаторы воспаления, функционирующие по каскадному принципу, активируя друг друга, и в очаг повреждения поступает экссудат, содержащий различные биологически активные вещества и клетки крови. Все эти реакции направлены на отграничение очага повреждения, фиксацию в нем и уничтожение повреждающего фактора.

Таблица 4.2. Плазменные медиаторы воспаления

Вид медиатора	Источник	Эффекты
Кинины (калли-дин, брадикинин), калликреин	Плазма крови и другие жидкости организма	Увеличение проницаемости микрососудов, расширение артериол, активация фактора Хагемана, стимуляция хемотаксиса фагоцитов, боль, активация коллагеногенеза, циклоокси-геназы
Система комплемента	Гепатоциты, моноциты, лейкоциты	Активация фактора Хагемана, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов, расширение капилляров, повышение проницаемости микрососудов, оп-сонизация, бактерицидность, цитолиз, стимуляция липоксигеназы, циклооксигеназы
Система гемостаза	Печень	Активация кининов, повышение проницаемости микрососудов, образование тромбов, лизис свертка фибрина, усиление адгезии лейкоцитов, пролиферации фибробластов

Вместе с тем на всех этапах воспаления идет высвобождение клеточных и гуморальных веществ, предупреждающих избыточное накопление и действие медиаторов. Это - **антимедиаторы**, их синтез происходит в макрофагах, тучных клетках, эозинофилах, базофилах, фибробластах (табл. 4.3). Соотношение медиаторов и антимедиаторов воспаления во многом определяет особенности развития воспалительного процесса.

Таблица 4.3. Основные антимедиаторы воспаления

Вид антимедиатора	Эффекты
Моноаминоксидаза	Разрушение катехоламинов, серотонина
Арилсульфатаза	Расщепление лейкотриенов
Гистаминаза	Окислительное дезаминирование гистамина
Антифосфолипаза	Ингибирование синтеза медиаторов арахидонового каскада
Антиоксиданты: пероксидаза; супероксид-дисмутаза; С-реактивный белок; церулоплазмин	Инактивация кислородных радикалов, липоперекисей
α -Антитрипсин, полиамины, гепарин, α_2 -макроглобулин	Разрушение протеаз, комплемента, плазмина
Глюкокортикоиды	Широкое противовоспалительное действие

Особенно многогранным противовоспалительным влиянием обладают глюкокортикоиды: они стимулируют продукцию антифосфолипаз, что ведет к угнетению фосфолипазы A_2 , уменьшают образование простагландинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ), фактора активации тромбоцитов (ФАТ), подавлению клеточной пролиферации и функции фибробластов. Они суживают микрососуды, что приводит к уменьшению экссудации жидкости, снижению хемотаксиса, активности фагоцитов и фибробластов, подавляют активность Т- и В-лимфоцитов, образование ИЛ и других цитокинов.

Межклеточные взаимоотношения при воспалении

Динамическому процессу воспаления свойственны различные межклеточные и клеточно-матриксные взаимоотношения. Первыми в очаг повреждения и будущего воспаления приходят клетки - продуценты медиаторов воспаления: резидентные макрофаги, лаброциты, эозинофилы, НК-клетки и др. При включении в процесс микроциркуляторного русла в зону воспаления поступают полиморфно-ядерные лейкоциты. Их функция, помимо отграничения этой зоны, заключается в уничтожении патогенного фактора. Роль макрофагов более разнообразна: индукция иммунных реакций, отграничение очага воспаления, нейтрализация токсинов, регуляция разнообразных клеточных систем, участвующих в воспалении. При этом возникают межклеточные взаимодействия, прежде всего между макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами, фибробластами. Между всеми клетками экссудата, тканей и сосудов также происходят взаимодействия.

Так, макрофаги с помощью фагоцитоза помогают лейкоцитам очищать поле воспаления от патогенных раздражителей. Однако способность макрофагов убивать микроорганизмы менее выражена, чем у полиморфно-ядерных лейкоцитов, так как основной задачей макрофагов является фагоцитоз с целью выявления антигенных детерминант раздражителя и передача информации в иммунокомпетентную систему для последующего включения специфической (иммунной) защиты организма. Кроме того, система мононуклеарных фагоцитов осуществляет широкий комплекс процессов, формирующих воспаление. Взаимодействие макрофагов и лимфоцитов наиболее выражено при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в виде иммунного цитолиза и гранулематоза. Конечный результат этих реакций противоположен: иммунный цитолиз приводит к ликвидации патогенного фактора, а гранулематоз - к его сохранению при относительной изоляции от внутренней среды организма. Например, в туберкулезной гранулеме иммунные реакции направлены на уничтожение микобактерий, а незавершенный фагоцитоз - на сохранение возбудителей в эпителиоидных клетках. Это обеспечивает нестерильный иммунитет, в то же время гранулематозная реакция препятствует генерализации инфекции. Взаимодействие макрофагов и фибробластов направлено на стимуляцию коллагено- и фибриллогенеза путем воздействия моноцитов на функциональную активность клеток, синтезирующих коллаген и эластин. Эти взаимоотношения важны в репаративной фазе воспаления. Кроме того, макрофаги участвуют в местной и общей регуляции воспаления.

Таким образом, воспалительная реакция означает взаимодействие лимфоидных и нелимфоидных клеток, биологически активных веществ, множественные межклеточные и клеточно-матриксные взаимоотношения. В воспаление бывают вовлечены гормоны, Ig, нейропептиды, активирующие функции лейкоцитов и моноцитов через специфические рецепторы. Это подразумевает включение в процесс не только микроциркуляции, но и иммунной, эндокринной и нервной систем. Поэтому воспаление - это местное проявление общей реакции организма.

Воспаление как общепатологический процесс

В очаге воспаления возникает гамма чрезвычайно сложных процессов, дающих сигнал для включения различных систем организма. Материальные субстраты этих сигналов - накопление и циркуляция в крови биологически активных веществ, в том числе аутокоидов (метаболитов арахидоновой кислоты), кининов, компонентов комплемента, простагландинов, ИФ и др.

Среди факторов, связывающих местные и общие изменения при воспалении, большое значение имеют так называемые **реактанты острой фазы**. Эти вещества не специфичны для воспаления, они появляются через 4-6 ч после разнообразных повреждений тканей, в том числе при воспалении. Наибольшее значение из них имеют С-реактивный белок, ИЛ-1, α_1 -гликопротеид, Т-кининоген, пептидогликаны, трансферрин, апоферритин и др. Большинство реактантов острой фазы синтезируют макрофаги, гепатоциты и другие клетки. ИЛ-1 влияет на функцию Т-лимфоцитов в воспалительном очаге, активирует полиморфно-ядерные лейкоциты, стимулирует синтез простагландинов и простаглицлинов в эндотелиоцитах, способствует гемостазу в очаге повреждения и т. д. Концентрация С-реактивного белка при воспалении возрастает в 100-1000 раз. Этот белок активирует цитолитическую активность естественных Т-лимфоцитов-киллеров, ингибирует агрегацию тромбоцитов. При воспалении отчетливо растет уровень Т-кининогена - предшественника кининов и ингибитора α -цистеиновых протеиназ. Воспаление индуцирует синтез в печени апоферритина, стимулирующего выработку полиморфно-ядерными лейкоцитами супероксидных бактерицидных ионов. Реактанты острой фазы определяют неспецифический ответ организма, создающий условия для развития местной воспалительной

реакции. Вместе с тем они способствуют включению в процесс других систем организма, взаимодействию местных и общих реакций при воспалении.

Особенности повреждающего фактора и величина очага повреждения также влияют на взаимосвязь местных и общих изменений при воспалительном процессе. Начиная с неких критических размеров очага повреждения, воспаление протекает с нарушениями гомеостаза, вызванными как продуктами повреждения тканей и медиаторами воспаления, так и стрессом (болевым, эмоциональным и др.). Включение в воспаление иммунной, нервной, эндокринной и других систем способствует образованию и накоплению специфических антител, реакциям клеточного иммунитета, стимуляции костного мозга, стресс-связанных механизмов, обусловленных болью, лихорадкой и т.п. Развитие общих признаков воспаления (лейкоцитоз, лихорадка, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), диспротеинемия, изменение ферментного состава крови и системы гемостаза, интоксикация) - это реакция организма на местные изменения.

Воспаление обычно сопровождается **интоксикацией**, которая связана не только с самим воспалением, но и с особенностями повреждающего фактора, чаще всего инфекционного возбудителя. По мере увеличения площади повреждения и выраженности альтерации возрастает резорбция токсичных продуктов и интоксикация. Взаимоотношения интоксикации и воспаления весьма сложны. Интоксикация нарушает регуляцию многих процессов в организме и угнетает системы гомеостаза (иммунную, кроветворную и др.), что влияет на течение и характер воспаления. Очевидно, именно с тяжелой интоксикацией связана недостаточная эффективность воспаления как защитной реакции при сепсисе, остром разлитом перитоните, ожоговой и травматической болезнях, хронических инфекционных заболеваниях.

Таким образом, воспаление, начавшись как местная патологическая реакция, на определенном этапе развития обуславливает включение в процесс всех систем организма, составляя при этом основное звено патогенеза заболевания. Кроме того, как категория общей патологии воспаление имеет гомеостатический характер (сама альтерация тканей подразумевает возможность их будущей репарации после уничтожения и элиминации повреждающего фактора). Воспалительные заболевания могут привести к смерти или инвалидизации пациентов, но неизмеримо чаще заканчиваются выздоровлением. В этом случае организм человека нередко приобретает новые свойства, позволяющие ему эффективнее взаимодействовать с окружающей средой.

Классификация воспаления

В зависимости от преобладания в воспалительном процессе экссудации или пролиферации выделяют его клинко-анатомические формы - **экссудативное** или **пролиферативное (продуктивное) воспаление**. Раньше выделяли и альтеративное воспаление, но в связи с тем что при этом еще отсутствует сосудисто-мезенхимальная реакция, имеется только некроз ткани, а также в связи с краткосрочностью течения этой фазы процесса, в настоящее время альтеративное воспаление как самостоятельный вид не выделяют.

По течению воспаление может быть острым и хроническим. Оба варианта имеют различную морфологию и патогенетические механизмы. Острое воспаление протекает не более 4-6 нед, в большинстве случаев 1,5-2 нед. Если воспаление длится более 6 мес, его считают хроническим. В клинике иногда выделяют подострое воспаление, однако оно не имеет четкой морфологической специфики. Острое воспаление может быть как экссудативным, так и продуктивным (бешенство, сыпной и брюшной тиф и др.).

Острое воспаление

Стадии острого воспаления

Обычно трудно уловить грань между повреждением ткани и выделением определенными клетками медиаторов воспаления, т.е. началом воспалительной реакции. Однако без морфобioхимических изменений ткани, возникающих при ее повреждении, не может быть включена в процесс сосудистая реакция, возникающая после очень короткого латентного периода.

Стадия повреждения (альтерации)

Повреждение (альтерация) тканей и клеток - начальная, пусковая стадия воспаления, протекающая с выделением медиаторов воспаления. Эти изменения вызваны действием аггессоров и ответных защитных, преимущественно местных реакций организма. Различают биохимическую и морфологическую фазы альтерации.

Биохимическая фаза. Для нарушений метаболизма в зоне первичной альтерации, вызванной непосредственно повреждающим фактором, свойственно преобладание процессов катаболизма: протеолиза, липолиза, гликолиза. Это ведет к водно-электролитным расстройствам, изменению физико-химических параметров в очаге повреждения и развитию в нем ацидоза. Это в свою очередь обеспечивает активацию лизосомальных гидролаз, повреждающих клеточные и внеклеточные структуры, влияет на рецепторы сосудов, что нарушает регуляцию их тонуса и способствует сосудистым реакциям. Ацидоз, раздражая нервные окончания, вызывает боль.

Биохимические изменения приводят к образованию хемоаттрактантов - веществ, осуществляющих *хемотаксис*, т.е. направленное движение в очаг повреждения фагоцитов и клеток, продуцирующих медиаторы воспаления. К хемоаттрактантам относят Ig, С-реактивный белок, ИЛ-1, -8, ФНО- α , компоненты системы комплемента C_{5a} , C_{3a} , микроорганизмы, лейкотриен B_4 , тромбоксан A_2 , катионные белки, брадикинин, продукты деградации фибрина и коллагена, иммунные комплексы. По мере нарастания хемоаттракции кооперация клеток нарастает количественно и становится разнообразнее. Непосредственно после повреждения происходит выделение из тканей про-серинэстеразы, тромбина, кинина и других хемоаттрактантов, а при повреждении сосудов - фибриногена и компонентов комплемента. Активация просеринэстеразы и подобных ферментов при любом повреждении клеток запускает серию молекулярных превращений, приводящих к выделению медиаторов воспаления. Важна также степень очаговой концентрации бактериальных хемоаттрактантов, не только привлекающих в зону повреждения клетки - продуценты медиаторов воспаления, но и вызывающих их деструкцию. В результате в очаг повреждения поступают клетки, продуцирующие медиаторы воспаления: лейкоциты, базофильные и эозинофильные гранулоциты, моноциты, клетки АРУД-системы, тромбоциты и др. Определенную роль в хемоаттракции играют резидентные макрофаги, продуцирующие цитокины.

Морфологическая фаза. Все эти клетки создают первичную клеточную кооперацию, знаменующую начало морфологической фазы воспаления. Для клеточной кооперации в очаге повреждения характерны ауторегуляторные механизмы, цикличность развития и разделение функций. Особое место в клеточной кооперации и во всем воспалительном процессе принадлежит макрофагам. Каждая из этих клеток содержит около 100 биологически активных веществ, участвующих в регуляции разнообразных процессов в организме. Одновременно макрофаги выступают как фагоциты, хотя фагоцитоз с целью уничтожения возбудителей - не основная задача макрофагов. Макрофаг - одна из главных антигенпредставляющих клеток.

Фагоцитируя повреждающие факторы, прежде всего биологической природы, макрофаги определяют их антигенные детерминанты, информация о них поступает в иммунную систему. Эти клетки в значительной степени регулируют воспаление, в том числе включение реактантов острой фазы и через них - всех систем организма в воспалительный процесс. Макрофаги участвуют в развитии пролиферации и репарации, образуя факторы роста и ангиогенеза. Вероятно, с ними связан нестерильный иммунитет, они обеспечивают апоптоз и множество других реакций организма. Резидентный макрофаг оказывает хемотаксическое действие, участвуя в создании первичной клеточной кооперации в очаге воспаления. Помимо этого, вырабатывая колониестимулирующий фактор, он усиливает образование и дифференцировку в костном мозге предшественников гранулоцитов. С помощью ИЛ-1, ИФ- α , цитокинов и факторов роста макрофаг стимулирует функции эндотелиоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в очаге воспаления. Тем самым макрофаг, являясь клеткой местного воспалительного очага, способствует включению в процесс других систем организма. В образовании медиаторов велика роль лаброцитов, базофильных и нейтрофильных лейкоцитов.

В очаге повреждения все эти клетки обеспечивают выброс тканевых медиаторов, вызывая начало воспалительного процесса. Важнейшие из медиаторов - биогенные амины, прежде всего гистамин и серотонин. Гистамин вызывает острую дилатацию сосудов микроциркуляторного русла, что повышает сосудистую проницаемость и способствует отеку ткани, усиливает слизееобразование и сокращение гладкой мускулатуры. Серотонин также повышает сосудистую проницаемость и сокращение гладкомышечных клеток. Повреждение клеток вызывает выделение кислых липидов - источников таких медиаторов воспаления, как лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 , эозинофильный хемотаксический фактор А, фактор активации тромбоцитов, простагландины, которые повреждают сосуды микроциркуляторного русла и повышают их проницаемость, а также способствуют пролиферации фибробластов. Кроме того, при повреждении сосудов происходит высвобождение вазоконстрикторных веществ, образованных тромбоцитами и эндотелием (эндотелина, катехоламинов, тромбоксана A_2 , простагландинов, лейкотриенов). При этом рефлекторно повышается тонус вазоконстрикторов и снижается активность вазодилататоров поврежденных сосудов. Поэтому первая реакция микроциркуляторных сосудов на действие медиаторов воспаления - спазм с замедлением кровотока и стазом эритроцитов в капиллярах, что направлено на локализацию зоны воспаления и повреждающего фактора. Это приводит к ишемии тканей, ослаблению тканевого дыхания в них, нарастанию гликолиза и ацидоза, активизации перекисного окисления липидов, приводящего к повреждению мембранных структур клеток. Все это усиливает повреждение тканей и образование медиаторов воспаления. В результате биохимических реакций в соединительной ткани очага воспаления повышается осмотическое давление, они набухают, и в них задерживается жидкость. Накопление в зоне альтерации медиаторов воспаления, обладающих сосудорасширяющим действием (кининов, простагландина E_2 , аденозина, компонентов комплемента и др.), приводит к смене спазма сосудов микроциркуляции на артериальную гиперемию. Этому способствует и усиление парасимпатических нервных влияний вследствие увеличения высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний. Кроме того, сосуды утрачивают способность реагировать на нервные и гуморальные влияния. Увеличивается выход плазмы крови из сосуда. При этом в результате действия тканевых медиаторов воспаления происходит первичная активация плазменных медиаторов воспаления - системы комплемента, плазмينا и свертывающей системы крови, обеспечивающих развитие стадии экссудации.

Таким образом, в стадии альтерации возникают биохимические и морфологические процессы, приводящие к включению местных реакций в виде изменений микроциркуляции, развития

некробиоза и некроза тканей в очаге повреждения, а также к вовлечению регуляторных систем всего организма. По этой причине стадия альтерации имеет важнейшее самостоятельное значение, без нее не возникнут экссудативная и некротическая реакции, определяющие характер и динамику всего воспаления, может запаздывать реакция иммунной системы, что имеет тяжелые последствия.

Стадия экссудации

Эта стадия связана с образованием *экссудата* - богатой белком жидкости, содержащей больше 2,5 г/л белка, форменные элементы крови, остатки распавшихся тканей и, нередко, возбудителей воспаления. Стадия экссудации возникает после повреждения клеток и тканей в ответ на действие вначале клеточных медиаторов воспаления, но особенно плазменных медиаторов, возникающих при активации трех систем крови - кининовой, комплементарной и системы гемостаза. Все компоненты этих систем существуют в крови в виде предшественников и начинают функционировать только после воздействия определенных активаторов. В плазме крови присутствует и система ингибиторов, уравнивающих действие активаторов. Плазменные медиаторы кининовой системы - брадикинин и калликреин. Брадикинин усиливает сосудистую проницаемость, вызывает чувство боли, обладает выраженным гипотензивным действием. Калликреин осуществляет хемотаксис лейкоцитов, но главное его значение - активация фактора Хагема-на, благодаря чему происходит включение в воспалительный процесс системы свертывания крови и фибринолиза. Фактор Хагемана инициирует свертывание крови, активирует плазменные медиаторы воспаления и сам выступает как медиатор, повышая проницаемость сосудов, усиливая миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов. В результате система свертывания крови становится компонентом воспалительной реакции. Система комплемента состоит из специальных белков плазмы крови, вызывающих лизис бактерий и клеток, в том числе собственных тканей. Кроме того, ряд компонентов комплемента, прежде всего C_{3b} и C_{5b} , повышают проницаемость сосудов, усиливают хемотаксическую активность нейтрофилов и макрофагов. Комплексное действие клеточных и плазменных медиаторов воспаления, других продуктов, накапливающихся в зоне местного нарушения гомеостаза и вызывающих изменение проницаемости стенок микроциркуляторных сосудов, поступление в зону воспаления из крови клеточных элементов, приводят к развитию стадии экссудации. Эта стадия включает ряд этапов, приводящих к образованию экссудата:

- сосудистые реакции в очаге воспаления;
- собственно экссудация;
- эмиграция форменных элементов крови.

Сосудистые реакции, возникающие при развитии воспаления, проявляются в расширении сосудов микроциркуляторного русла, усилении притока крови к очагу воспаления (активная гиперемия) при одновременном замедлении венозного оттока (пассивная гиперемия). Это связано с нарушением реологических свойств крови (сладж, микротромбоз), пристеночным стоянием лейкоцитов и повышением проницаемости сосудистой стенки. При этом появляются отек и набухание воспаленных тканей, в них скапливается экссудат. Кроме того, в процесс вовлекается лимфатическая система, развиваются лимфостаз и острый лимфатический отек, и отекающие ткани сдавливают венулы. Все эти процессы обуславливают развитие гипоксии в зоне воспаления. Кроме того, прекращение кровотока способствует изоляции очага воспаления от окружающих тканей и уменьшению всасывания токсичных веществ из этой зоны.

Развитию **собственно экссудации** способствует ряд факторов, причем важнейший среди них - увеличение проницаемости сосудистой стенки под влиянием медиаторов воспаления, катионных белков и цитокинов. При этом в эндотелиоцитах резко возрастает микропиноцитоз и увеличивается трансэндотелиальный транспорт плазмы крови. Вместе с тем происходит разрушение гликозаминогликанов и белков базальной мембраны, а также повреждение эндотелия. Одновременно с этим начинается эмиграция лейкоцитов из сосудов в ткани, что приводит к образованию экссудата.

Эмиграция лейкоцитов и других форменных элементов крови. Механизм выхода лейкоцитов из сосудов также имеет несколько этапов: краевое стояние лейкоцитов, прохождение их через стенку микрососудов и поступление в очаг воспаления. Под влиянием медиаторов воспаления, хемотаксических факторов и замедления скорости кровотока происходит перемещение лейкоцитов из осевого цилиндра и приближение их к стенке сосудов. В нормальных условиях адгезии лейкоцитов к эндотелию мешает отрицательный заряд тех и других клеток и отталкивание их друг от друга. При развитии экссудации под влиянием медиаторов воспаления в процесс включаются катионы плазмы - Ca^{2+} , Mn^{2+} и Mg^{2+} , которые меняют отрицательный заряд эндотелия на положительный. В результате отрицательно заряженные лейкоциты притягиваются к сосудистой стенке. Кроме того, при экссудации лейкоциты должны перейти в активированное состояние, чтобы воспринимать сигналы хемоаттрактантов с помощью рецепторов (молекул адгезии), которые образуются на их цитомембране под влиянием лейкотриена B_4 , ИЛ-1, -8, α -ИФ, ФНО- α , липополи-сахаридов оболочек бактерий. Адгезии лейкоцитов способствуют и фракции C_{5a} , C_1 , C_3 комплемента, и Fc-фрагменты IgG.

Эндотелиоциты при воспалении также экспрессируют молекулы клеточной адгезии, выделяют интегрины и межклеточные адгезивные молекулы (ICAM-1 и VCAV-1). При выраженной интоксикации и отложении в стенке сосудов иммунных комплексов или агрегированного Ig возможна дегрануляция полиморфно-ядерных лейкоцитов непосредственно в просвете сосуда и повреждение их гидролазами сосудистой стенки. Это усиливает выделение эндотелиоцитами биологически активных веществ и экссудацию.

Благодаря действию ферментов лейкоцитов на внутреннюю оболочку сосудов при их краевом стоянии происходит сокращение эндотелиальных клеток и раскрываются межэндотелиальные щели, к которым подходят нейтрофилы. Лейкоцит образует псевдоподию, входящую в межэндотелиальную щель и под эндотелиоцит. Затем туда перемещается весь лейкоцит, располагаясь между эндотелием и базальной мембраной сосуда (рис. 4.1 а). Молекулярные изменения базальной мембраны позволяют клеткам крови преодолевать ее и эмигрировать в зону воспаления. Этот механизм характерен для всех клеток крови, включая эритроциты (рис. 4.1 б, в).

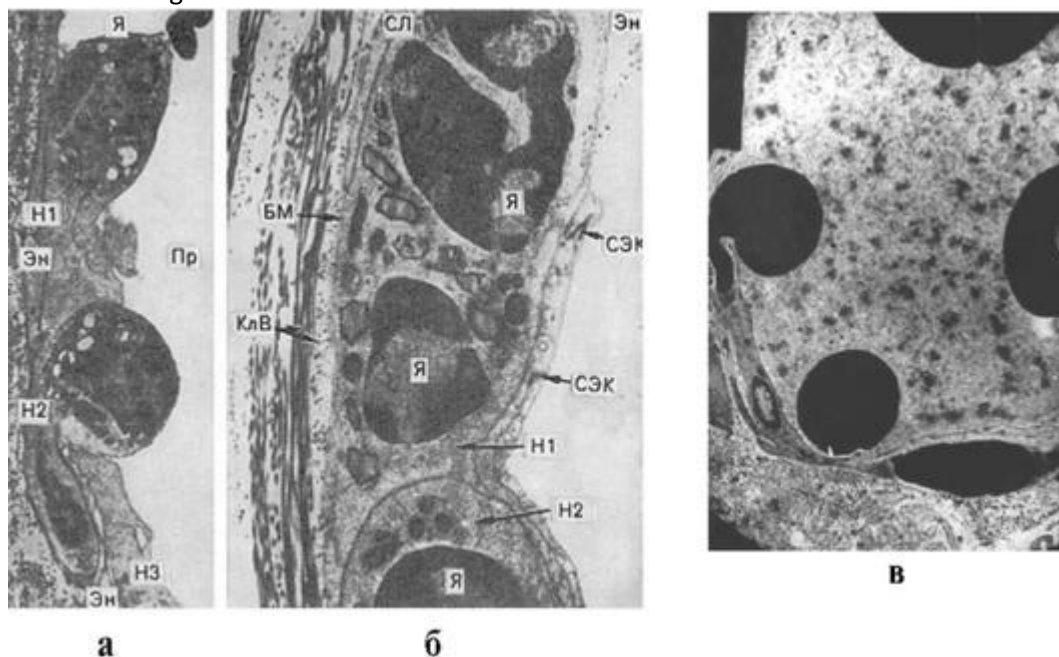


Рис. 4.1. Диапедез форменных элементов крови из сосудов: а, б - диапедез лейкоцитов. Один из нейтрофилов (Н1) тесно прилежит к эндотелию (Эн), другой - (Н2) имеет хорошо очерченное ядро (Я) и пронизывает эндотелий. Большая половина этого лейкоцита расположена в подэндотелиальном слое. На эндотелии в этом участке видны псевдоподии третьего лейкоцита (Н3). Пр - просвет сосуда, $\times 9000$; б - нейтрофилы (СЛ) с хорошо контурированными ядрами (Я) расположены между эндотелием и базальной мембраной (БМ); стыки эндотелиальных клеток (СЭК) и коллагеновые волокна (КлВ) за базальной мембраной, $\times 20\,000$ (по Флори и Гранту); в - диапедез эритроцитов, $\times 16000$

При остром воспалении нейтрофильные лейкоциты выходят в воспалительный очаг в течение первых 6-24 ч. Через 24-48 ч преобладает эмиграция моноцитов и лимфоцитов. Порядок эмиграции клеток зависит в первую очередь от причины воспаления. Например, при бактериальных инфекциях первыми в воспаленные ткани поступают нейтрофильные лейкоциты, при вирусных заболеваниях и туберкулезе раньше других в зону воспаления мигрируют лимфоциты, при иммунном воспалении - эозинофилы. Лейкоциты, помимо фагоцитоза и уничтожения раздражителей, вызывают разрушение ткани с помощью гидролаз и токсических соединений кислорода, в результате чего образуется детрит.

Для клеточной кооперации, возникшей в очаге воспаления в результате альтерации тканей и экссудации, характерны ауторегуляторные механизмы и разделение функций между клетками. Основную защиту против микроорганизмов, особенно при гнойной инфекции, осуществляют нейтрофилы. Это «дежурные» клетки системы неспецифической резистентности организма. Их эмиграция происходит одновременно с сосудистой реакцией. Нейтрофилы первыми вступают в контакт с инфекционным возбудителем в очаге повреждения и блокируют его дальнейшее проникновение в организм. Они реагируют на любого возбудителя, уничтожая его с помощью фагоцитоза и экзоцитоза, и при этом погибают. Позднее к нейтрофильной инфильтрации присоединяются моноцитарная и макрофагальная, что характеризует начало отграничения воспаленной зоны за счет образования клеточного вала по ее периферии.

Важный компонент воспаления - развитие **некроза тканей**. Это выгодно для организма, поскольку в очаге некроза должен погибнуть патогенный фактор. Чем скорее разовьется некроз, тем меньше будет осложнений воспаления, а погибшая ткань затем регенерирует с восстановлением ее функции. Гибели ткани в очаге воспаления способствует образование

клетками различных гидролаз и тромбоз мелких сосудов вокруг воспаленного участка. Это отграничивает воспаленную область и обуславливает развитие гипоксии тканей и их некроз. Поэтому в разгар экссудативной воспалительной реакции, когда все поле воспаления инфильтрировано лейкоцитами и концентрация гидролитических ферментов в нем, очевидно, очень высока, макрофаги практически не поступают в очаг воспаления, концентрируясь на его периферии. В противном случае они просто погибнут в центре очага воспаления, в то время как функция их значительно сложнее, нежели просто фагоцитоз возбудителя.

Как было указано выше, макрофаги играют особую роль в воспалении, выступая в качестве как местного регулятора воспаления, так и связующего звена между местными проявлениями этого процесса и общими реакциями на него организма. Кроме того, макрофаги важны как первое звено становления иммунитета при развитии воспаления. Задачи фагоцитоза, осуществляемого макрофагом, не только уничтожение инфекта для снижения его концентрации в очаге воспаления, но и выявление его антигенных детерминант и последующая передача информации об этом в иммунную систему. С этих позиций понятно, почему фагоцитарная активность макрофагов по отношению к бактериальной инфекции значительно ниже, чем нейтрофильных лейкоцитов. Понятно также, почему макрофаги не поступают в очаг гнойного воспаления в разгар экссудации и наиболее выраженной лейкоцитарной инфильтрации, а располагаются на периферии зоны воспаления, участвуя в формировании второго барьера, изолирующего воспаленные ткани. Эту целесообразность подтверждает и особенность патогенеза асептического воспаления, когда в очаге повреждения присутствуют не чужеродные, а измененные свои антигены. Через 18-24 ч лейкоциты покидают зону повреждения и только после этого ее заполняют макрофаги, не подвергаясь опасности лизиса под действием гидролаз нейтрофилов. Объяснимо и то, что при хроническом, особенно гранулематозном воспалении, когда антигенная структура возбудителя уже известна, для макрофагов часто характерен незавершенный фагоцитоз и то, что при стимуляции иммунной системы значительно возрастает количество макрофагов, участвующих в отграничении очага воспаления.

Таким образом, при воспалении местно возникают чрезвычайно сложные процессы, которые служат сигналом для включения в воспалительную реакцию различных систем организма, трансформируя местные изменения в реакцию всего организма.

Стадия пролиферации

Пролиферативная (продуктивная) стадия завершает воспаление. В этот период происходит уменьшение гиперемии воспаленной ткани, снижение интенсивности образования экссудата и эмиграции форменных элементов крови, особенно нейтрофилов. Для продуктивной стадии характерны анаболические процессы. Повышен синтез клеточных ферментов, в том числе гидролаз лизо-сом моноцитов, гистиоцитов, макрофагов, обеспечивающих «очищение» поля воспаления. После переваривания бактерий и ликвидации некротического детрита полиморфно-ядерные лейкоциты погибают. Постепенно очаг воспаления заполняют макрофаги гематогенного происхождения, Т- и В-лимфоциты, плазмоциты, моноциты, т.е. клетки иммунной системы, а также тромбоциты, фибробласты. При этом они выделяют ИЛ, стимулирующие пролиферацию фибробластов и активирующие новообразование сосудов, эндотелий которых активно участвует в воспалительной пролиферации. Скопление клеток в очаге воспаления называют *воспалительным инфильтратом*.

Большинство клеток инфильтрата синтезирует медиаторы воспаления и различные факторы роста, которые стимулируют синтез ДНК в клетках, влияют на образование и активность ферментов и рецепторов, обеспечивающих процессы пролиферации. Таким образом, в основе восстановления (регенерации) поврежденной ткани или образования соединительной ткани

лежит стимуляция продукции этих клеток. Если в цитоплазме клеток инфильтрата, между ними, в стенках мелких сосудов имеются различные Ig, возможно образование гранулем.

Процессы пролиферации имеют сложную регуляцию. Их активаторами являются антимедиаторы воспаления (глюкокортикоиды, антиоксиданты, ингибиторы гидролаз), факторы роста фибробластов, эпидермиса, нервов, ИЛ-1, 2-7, инсулиноподобный фактор роста, а ингибиторами - ФНО, кей-лоны. Гормональная регуляция регенерации при воспалении происходит под действием соматотропина, инсулина, тироксина, обладающих прямым стимулирующим действием на пролиферацию различных клеток. Усиливают регенерацию и эндогенные опиаты. Постепенно происходит разрушение клеток инфильтрата, и в очаге воспаления начинают преобладать фибробласты, возникающие из местных камбиальных элементов. Они осуществляют фибриллогенез и превращаются в фиброциты. Повышен синтез ДНК и РНК, основного вещества. В динамике пролиферации возникает грануляционная ткань, заполняющая всю зону повреждения. Она обладает большой резорбционной способностью, но в то же время служит барьером для возбудителей воспаления, что было показано еще в конце XIX в., в том числе М.Н. Никифоровым (1895). Воспалительный процесс заканчивается созревaniem грануляций и образованием зрелой соединительной ткани, масса ее различна и зависит от глубины повреждения. При субституции, что наиболее характерно для воспаления, грануляционная ткань созревает до соединительнотканного рубца. Если воспаление завершается реституцией, происходит восстановление исходной ткани, включая специфические особенности ее структуры.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Экссудативное воспаление

В зависимости от причины воспаления и реакции организма на повреждающий фактор образуются различные воспалительные экссудаты, и в зависимости от особенностей экссудата острое экссудативное воспаление получает соответствующее название. В связи с этим экссудативное воспаление может быть *серозным, фибринозным, гнойным и гнилостным*. Кроме того, иногда к специфическому экссудату примешиваются кровь или слизь. Это не меняет вида воспаления, но указывает на то, что оно развивается на слизистых оболочках и в таком случае называется *катаральным (катар)*. Если к тому или иному экссудату примешивается кровь, то воспаление называется *геморрагическим*. Встречается и *смешанное* воспаление, когда в силу определенных причин происходит смешение экссудатов. Катаральное, геморрагическое и смешанное воспаления не являются самостоятельными видами острого экссудативного воспаления, а являются лишь вариантами видов воспаления с характерным экссудатом.

Течение экссудативного воспаления обычно острое, но оно может протекать и хронически.

Исходом острого экссудативного воспаления наиболее часто является полное выздоровление с восстановлением исходной ткани (реституция). Значительно реже в результате экссудативного воспаления развивается рубцовая ткань.

Серозное воспаление

Серозное воспаление характеризуется образованием серозного экссудата, содержащего до 2,5% белка и умеренное количество клеточных элементов, в основном лимфоцитов и различных лейкоцитов, слущенных эпителиальных или мезотелиальных клеток. Соотношение альбуминов и глобулинов в экссудате - от 0,55:1 до 2,7:1, концентрация солей - 0,3-0,7%, pH 7-7,1. Оно возникает в слизистых, серозных и синовиальных оболочках, серозных полостях, коже, в капсулах клубочков почек, перисинусоидальных пространствах печени, серозных полостях, а также в строме паренхиматозных органов при выраженной интоксикации как проявление

гиперреактивности организма (межуточное воспаление). Серозный экссудат помимо основного назначения смывает с воспаленной поверхности микроорганизмы и их токсины, а также химические вещества.

Причинами развития серозного воспаления чаще всего являются вирусы (грипп, герпес, вирусный гепатит, ветряная оспа и др.), некоторые бактерии, аллергены, физические и химические факторы (термические, лучевые, химические ожоги), экзогенные и эндогенные токсины, вызывающие выраженную плазморрагию.

Морфология. Воспаленные органы полнокровны. Экссудат в виде мутноватой жидкости с небольшим количеством клеточных элементов накапливается в серозных полостях, в мозговых оболочках при серозном менингите, при этом он может сдавливать мозг. Серозное пропитывание межальвеолярных перегородок в легких может быть причиной синдрома острой дыхательной недостаточности, а сдавливание легких при скоплении экссудата в плевральных полостях может сопровождаться ателектазом легочной ткани. Серозное воспаление кожи, например, при ожоге, сопровождается образованием пузырей, заполненных мутным экссудатом. При развитии серозного воспаления на слизистых оболочках к экссудату примешивается слизь, и в таком случае говорят о серозном катаре (рис. 4.2).

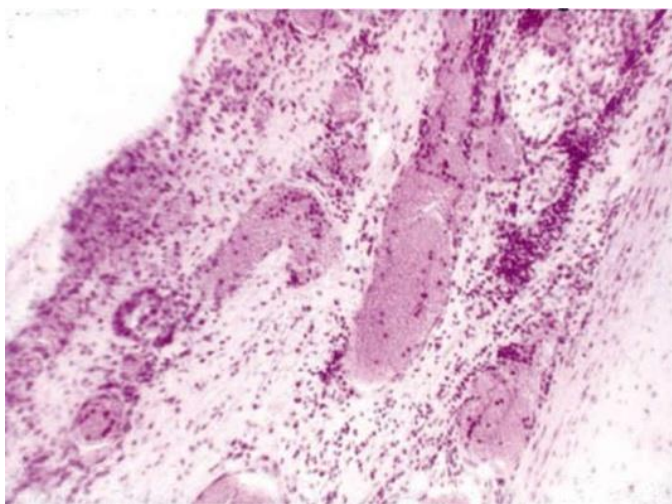


Рис. 4.2. Серозное воспаление слизистой оболочки носа. Окраска гематоксилином и эозином

Клинически для серозного воспаления, как и любого другого экссудативного воспаления, характерны лихорадка, умеренный лейкоцитоз крови, повышение СОЭ и др.

Исход серозного воспаления обычно благоприятный - происходит рассасывание экссудата и завершение процесса путем реституции. Иногда после серозного воспаления паренхиматозных органов в них развивается диффузный склероз.

Фибринозное воспаление

Для этого вида воспаления характерно образование экссудата, содержащего помимо полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, распадающихся клеток воспаленных тканей, большое количество фибрина, который образуется в некротизированной ткани под действием тромбопластина. Поэтому в фибринозном экссудате содержание белка выше, чем в серозном, и сам экссудат уплотняется.

Этиология фибринозного воспаления разнообразна: его вызывают микробы (дифтерийная коринебактерия, кокковая флора, возбудители дизентерии, микобактерия туберкулеза), вирусы, аллергические, экзогенные и эндогенные токсические факторы.

Морфология фибринозного воспаления. Оно развивается на слизистых или серозных оболочках. Экссудации предшествуют некроз тканей и агрегация тромбоцитов в очаге повреждения. Фибринозный экссудат пропитывает мертвые ткани, образуя светло-серую пленку, под ней располагаются микроорганизмы, выделяющие большое количество токсинов. Толщина пленки зависит от глубины некроза, структуры покровного эпителия, его связи с подлежащими тканями и особенностей их стромы. В зависимости от глубины некроза и толщины фибринозной пленки выделяют крупозное и дифтеритическое фибринозное воспаление.

Крупозное воспаление (от шотл. *croup* - пленка) развивается на слизистых или серозных оболочках, покрытых однослойным эпителием, расположенным на тонкой соединительнотканной основе. В этих условиях некроз не может быть глубоким, поэтому возникает тонкая фибринозная пленка, она легко отделяется сама или ее легко можно снять. При этом не образуется язвенная поверхность. Крупозное воспаление возникает на слизистых оболочках трахеи и бронхов, на серозных оболочках (фибринозный плеврит, перикардит, перитонит), при фибринозном альвеолите, крупозной пневмонии (рис. 4.3).

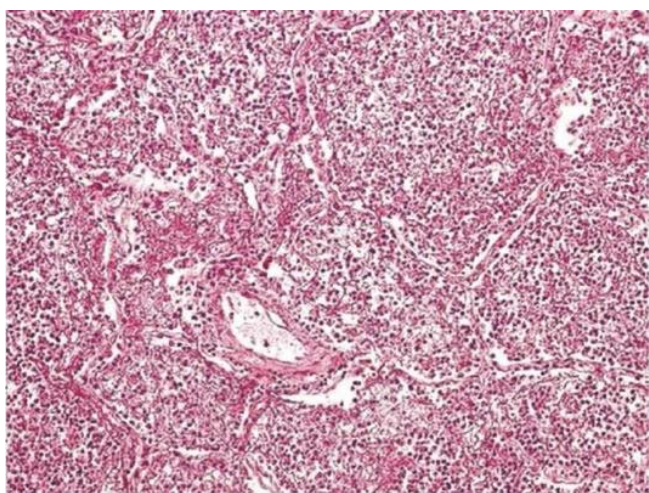


Рис. 4.3. Крупозная пневмония. Фибринозный экссудат в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином

Дифтеритическое воспаление (от греч. *diphtheria* - кожа) развивается на многослойном плоском неороговевающем эпителии, переходном или однослойном эпителии с рыхлой широкой соединительнотканной основой органа, что способствует развитию глубокого некроза и формированию толстой, трудно снимаемой фибринозной пленки, после ее удаления остаются глубокие язвы. Дифтеритическое воспаление возникает в ротоглотке, на слизистых оболочках пищевода, матки, влагалища, желудка, кишечника, мочевого пузыря, в ранах кожи и слизистых оболочек (рис. 4.4).

Исход фибринозного воспаления слизистых оболочек - аутолиз фибринозных пленок с помощью гидролаз полиморфно-ядерных лейкоцитов. Крупозное воспаление слизистых и серозных оболочек, как правило, заканчивается реституцией поврежденных тканей. Дифтеритическое воспаление протекает с образованием язв и последующей субституцией, при глубоких язвах возможно образование рубцов. Поскольку фибрин активирует фибробласты, нерастворенный фибринозный экссудат подвергается организации и замещению соединительной тканью. На серозных оболочках часто возникают спайки, шварты, нередко фибринозное воспаление оболочек полостей тела вызывает их облитерацию.

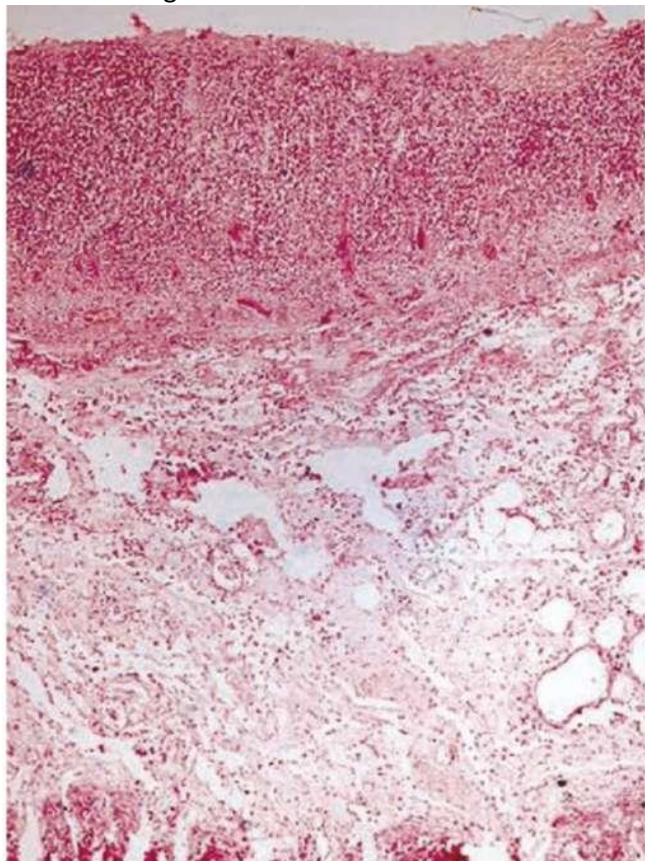


Рис. 4.4. Дизентерия. Дифтеритическое воспаление толстой кишки. Некроз и имбибиция фибринозным экссудатом слизистой оболочки и подслизистого слоя кишки. Окраска гематоксилином и эозином

Гнойное воспаление

Для гнойного воспаления характерно образование гнойного экссудата, в котором содержится 3-8% белка. Это жидкая, сливкообразная масса, состоящая из плазмы крови, содержащей альбумины, глобулины, комплемент и другие биологически активные вещества, умеренное количество фибрина, клетки и детрит тканей очага воспаления, микроорганизмы, форменные элементы крови. Среди них преобладают живые и погибшие нейтрофильные лейкоциты (17-29%). Кроме того, в экссудате есть лимфоциты, макрофаги, часто эозинофильные гранулоциты. Гной имеет специфический запах, синевато-зеленоватую окраску различных оттенков, pH гноя 5,6-6,9.

Гнойный экссудат содержит различные ферменты, в первую очередь про-теазы, способные расщеплять погибшие и дистрофически измененные структуры в очаге повреждения, в том числе коллагеновые и эластические волокна, поэтому для гнойного воспаления характерен лизис тканей. Наряду с полиморфно-ядерными лейкоцитами, способными фагоцитировать и убивать микроорганизмы, в экссудате присутствуют бактерицидные факторы (Ig, компоненты комплемента и др.). Бактерицидные факторы вырабатывают жизнеспособные лейкоциты, они также возникают при распаде погибших лейкоцитов и поступают в экссудат вместе с плазмой крови. В связи с этим гной задерживает рост бактерий и уничтожает их. Нейтрофильные лейкоциты гноя имеют разнообразную структуру в зависимости от времени поступления их из крови в зону нагноения. Через 8-12 ч полиморфно-ядерные лейкоциты в гное погибают и превращаются в гнойные тельца.

Этиология гнойного воспаления - гноеродные (пиогенные) стафилококки, стрептококки, гонококки, брюшнотифозная палочка и др. Гнойное воспаление возникает практически в любых тканях и органах. Течение его может быть острым и хроническим.

Морфология. Основные формы гнойного воспаления: абсцесс, флегмона, эмпиема, гнойная рана и ее разновидность - острые язвы.

Абсцесс - ограниченное гнойное воспаление с образованием полости, заполненной гнойным экссудатом. Он возникает в жизнеспособных тканях после сильного воздействия микроорганизмов или в погибших тканях, где нарастают процессы аутолиза.

Уже через несколько часов после начала гнойного воспаления вокруг скопления экссудата виден вал из клеток крови: моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, скоплений фибрина. При этом на фибрине происходит осаждение циркулирующих иммунных комплексов, которые являются хемоат-трактантами для комплемента, обладающего выраженными гистолитическими свойствами. Кроме того, комплемент - это хемоаттрактант для полиморфно-ядерных лейкоцитов, он стимулирует их эмиграцию из сосудов и поступление в очаг воспаления. Фибрин и комплемент - основа для формирования так называемой пиогенной мембраны, которая является внутренним слоем будущей соединительнотканной капсулы абсцесса. Разумеется, здесь не образуется гной, но из-за хемотаксиса лейкоциты поступают в очаг воспаления из сосудов и вначале концентрируются в области внутреннего слоя капсулы. Через 3-е суток вокруг абсцесса начинается формирование грануляционной ткани, которая созревает в соединительнотканную капсулу, имеющую 2 слоя: внутренний, обращенный в полость, состоящий из грануляций, фибрина, детрита, и наружный - из зрелой соединительной ткани. Через сосуды грануляционной ткани также происходит поступление в полость абсцесса лейкоцитов и частичное удаление из нее продуктов распада. На формирование капсулы абсцесса оказывает влияние состояние иммунитета - при иммунодефиците у пациента образуется неполноценная капсула, появляется склонность к расплавлению тканей, окружающих абсцесс, что является предпосылкой для развития флегмоны.

Исходом абсцесса обычно является спонтанное опорожнение и выход гноя на поверхность тела, в полости или полые органы. После прорыва абсцесса происходит его рубцевание. Если при сообщении абсцесса с поверхностью тела или какой-либо полостью нет спадения его стенок, возникает свищ - узкий канал, выстланный грануляционной тканью или эпителием. Изредка бывает инкапсуляция абсцесса и при этом происходит сгущение гноя. Иногда возможна петрификация абсцессов вокруг животных паразитов.

Флегмона - гнойное диффузное воспаление с пропитыванием и раслаиванием тканей гнойным экссудатом. Образование флегмоны зависит от патогенности возбудителя, состояния защитных систем организма, структурных особенностей тканей, где возникла флегмона и где есть условия для распространения гноя. Флегмона обычно возникает в подкожно-жировой клетчатке, межмышечных прослойках, стенке аппендикса, мозговых оболочках и т.п. (рис. 4.5). Флегмону волокнисто-жировой клетчатки называют целлюлитом.

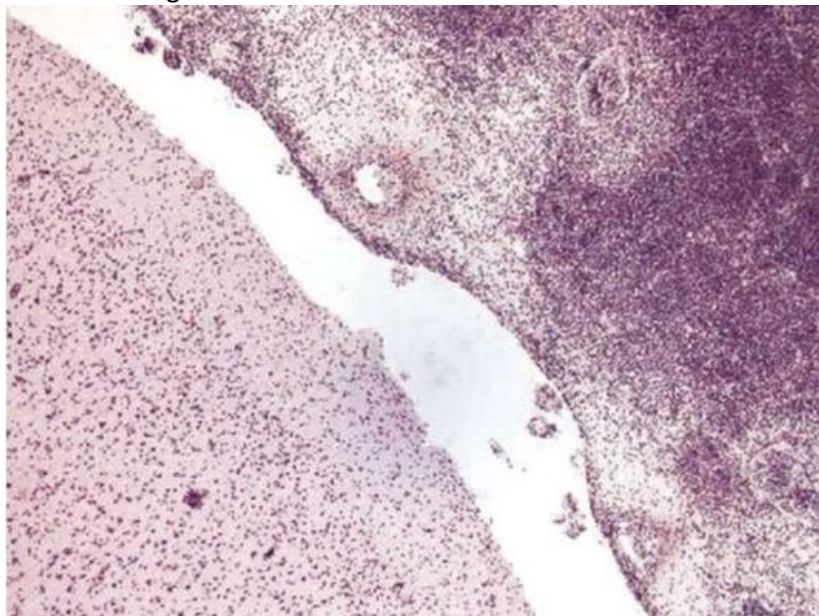


Рис. 4.5. Флегмонозный лептоменингит и энцефалит. Окраска гематоксилином и эозином

Флегмона бывает двух видов:

- мягкая, если преобладает лизис некротизированных тканей;
- твердая, когда в воспаленной ткани возникает коагуляционный некроз; затем происходит постепенное отторжение некротизированных тканей.

Осложнения. В тех случаях, когда гнойное воспаление распространяется на артерии, возможен их тромбоз и при этом возникает некроз пораженных тканей, например гангренозный аппендицит. Нередко распространение гнойного воспаления на вены и лимфатические сосуды с развитием гнойных тромбофлебитов и лимфангитов. Флегмоны ряда локализаций под влиянием силы тяжести гноя могут стекать по ходу мышечно-сухожильных влагалищ, нервно-сосудистых пучков, жировых прослоек в нижележащие отделы, образуя там скопления, не заключенные в капсулу - так называемые «холодные абсцессы», или натечники. Чаще такое распространение гноя вызывает острое воспаление органов или полостей, например гнойный медиастинит - острое гнойное воспаление клетчатки средостения. Отторжение некротизированных и коагулированных тканей при твердой флегмоне может привести к кровотечению. Иногда возникают осложнения, связанные с тяжелой интоксикацией, всегда сопровождающей гнойное воспаление.

Исходы. Заживление флегмонозного воспаления начинается с его отграничения с образованием грубого рубца. Обычно флегмону удаляют хирургическим путем с последующим рубцеванием операционной раны. При неблагоприятном исходе возможна генерализация инфекции и развитие сепсиса.

Эмпиема - гнойное воспаление полостей тела или полых органов. **Причинами** развития эмпием могут быть как гнойные очаги в соседних органах (например, абсцесс легкого и эмпиема плевральной полости), так

и нарушение оттока гноя при гнойном воспалении полых органов (желчного пузыря, червеобразного отростка, маточной трубы и т. д.). При этом нарушены местные защитные механизмы (постоянное обновление содержимого полых органов, поддержание внутриполостного давления, что определяет кровообращение в стенке полого органа; синтез и

секреция защитных веществ, включая секреторные Ig). При длительном течении гнойного воспаления происходит облитерация полых органов.

Гнойная рана - особая форма гнойного воспаления, возникающая вследствие нагноения травматической, в том числе хирургической раны, или при вскрытии во внешнюю среду очага гнойного воспаления с образованием раневой поверхности. Различают первичное и вторичное нагноение в ране. *Первичное нагноение* возникает непосредственно после травмы и травматического отека. *Вторичное нагноение* - рецидив гнойного воспаления.

Осложнения гнойной раны: флегмона, гнойно-резорбтивная лихорадка, сепсис.

Исходом гнойной раны является ее заживление вторичным натяжением с формированием рубца.

Острые язвы являются разновидностью гнойной раны и представляют собой дефект кожи или слизистой оболочки и подлежащих тканей с явлениями некроза и, обычно, гнойного воспаления. Наиболее часто они развиваются в ЖКТ, реже на поверхности тела. По происхождению выделяют первичные и вторичные.

Первичные острые язвы возникают на поверхности тела, в пищеводе или желудке при непосредственном действии на кожу или слизистую оболочку кислот, щелочей, микроорганизмов, возможны термические воздействия. Характерны гнойно-некротические изменения тканей, причем преобладание того или иного компонента зависит от этиологического фактора. *Исходом* таких язв обычно является заживление с образованием рубцов.

Вторичные острые язвы возникают при ишемии ЖКТ, при стрессе, эндокринопатиях, они могут быть медикаментозного происхождения и др.

Осложнениями острых язв могут быть аррозия сосуда с развитием, например, желудочного кровотечения, при стероидных язвах иногда возникает перфорация стенки полого органа.

Исходом вторичных острых язв обычно является заживление тканей.

Гнилостное (ихорозное) воспаление

Такое воспаление возникает при попадании гнилостной микрофлоры в очаг гнойного воспаления с выраженным некрозом тканей. Обычно оно бывает у ослабленных больных с обширными, длительно незаживающими ранами или хроническими абсцессами. При этом гнойный экссудат приобретает особо неприятный запах гниения.

Морфологически преобладает прогрессирующий некроз тканей без склонности к отграничению. Некротизированные ткани превращаются в зловонную массу. Сопутствует нарастающая интоксикация, которая и служит причиной смерти.

Дополнительные виды экссудативного воспаления

Не являются самостоятельными формами геморрагическое и катаральное воспаления.

Катаральное воспаление развивается на слизистых оболочках и при этом происходит примесь слизи к любому экссудату. Значение этого воспаления для организма зависит от его локализации и характера течения.

Этиология катарального воспаления - различные инфекции, аллергические раздражители, термические и химические факторы. При аллергических ринитах возможна примесь слизи к серозному экссудату. Нередко возникает гнойный катар слизистой оболочки трахеи и бронхов.

Исход. Острое катаральное воспаление протекает 2-3 нед, обычно не оставляя следов. При хроническом катаральном воспалении возможны атрофические или гипертрофические изменения слизистой оболочки.

Геморрагическое воспаление может быть разновидностью серозного, фибринозного или гнойного воспаления. Для него характерны высокая проницаемость микроциркуляторных сосудов, диapedез эритроцитов и примесь их к экссудату (серозно-геморрагическое, фибринозно-геморрагическое и гнойно-геморрагическое воспаление).

Этиология. Обычно геморрагическое воспаление возникает при выраженной интоксикации, особенно при вирусных инфекциях, в том числе при тяжелых формах гриппа, при чуме, сибирской язве, натуральной оспе. Оно ухудшает течение болезни. Если эритроциты распадаются в условиях доступа к ним воздуха, происходят соответствующие превращения гемоглобина, и экссудат приобретает черный цвет («черная оспа»). При гнойном воспалении возможна аррозия кровеносного сосуда и кровотечение, но это является осложнением гнойного воспаления, а не геморрагическим воспалением.

Исход геморрагического воспаления зависит от его этиологии.

Продуктивное (пролиферативное) воспаление

Это воспаление, при котором пролиферация клеточных элементов преобладает над альтерацией и экссудацией. Оно встречается в любом органе или ткани. В результате пролиферации клеток образуются очаговые или диффузные скопления (пролифераты) из лимфоцитов, плазмоцитов, моноцитов, макрофагов, гигантских или эпителиоидных клеток и др. В большинстве случаев этому способствует особая реактивность организма. Кроме того, сам этиологический фактор обуславливает пролиферативную клеточную реакцию, что

особенно типично для вирусов и риккетсий, но и некоторые бактерии могут быть причиной этого.

Выделяют следующие виды продуктивного воспаления:

- межуточное (интерстициальное);
- гранулематозное;
- воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел. Упоминающиеся иногда в учебниках воспалительные гиперпластические разрастания в виде полипов и остроконечных кондилом по существу не являются продуктивным воспалением, а представляют собой гиперрегенераторную реакцию эпителия на хроническое экссудативное (катаральное или гнойное) воспаление.

Продуктивное воспаление может протекать остро и хронически. **Исходом** продуктивного воспаления чаще является образование рубцовой ткани в области бывшего воспалительного процесса.

Интерстициальное (межуточное) диффузное воспаление

Интерстициальное (межуточное) диффузное воспаление может быть вызвано различными инфекционными агентами или развивается как реакция активной мезенхимы органов на выраженные токсические воздействия, в том числе микробную интоксикацию. В этом случае оно чаще имеет острое течение. Продуктивное воспаление возникает в строме всех паренхиматозных органов и проявляется образованием инфильтратов из воспалительных и иммунокомпетентных клеток. Очень важно, что в строме органов проходят сосуды микроцир-

куляторного русла, несущие кровь к клеткам паренхимы, здесь же локализуются нервные окончания, в строме располагаются и лимфатические капилляры. Все эти структуры осуществляют трофику паренхиматозных клеток. Поэтому при воспалении в строме нарушается метаболизм и паренхиматозных элементов сердца, печени, почек, легких. В них развиваются дистрофические, иногда некробиотические изменения и страдают функции этих органов. Наиболее яркая картина интерстициального продуктивного воспаления развивается при интерстициальном миокардите, интерстициальном гепатите, интерстициальном нефрите, острой и хронической интерстициальной пневмонии.

Интерстициальный, или межуточный, миокардит чаще возникает при инфекционном или токсическом воздействии. Выделяют преимущественно экссудативные и преимущественно продуктивные формы интерстициально-го миокардита (рис. 4.6). При продуктивном миокардите в строме миокарда виден лимфогистиоцитарный и моноцитарный инфильтрат. К межуточным миокардитам относят, например, миокардит Абрамова-Фидлера, имеющий аллергическую природу.

Интерстициальный нефрит часто возникает при нарушении оттока мочи из почечной лоханки и развитии острого пиелонефрита, а также при различных инфекциях, интоксикациях, длительном приеме препаратов фенацетинового ряда и др. При остром интерстициальном нефрите в строме почек наблюдаются отек и инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами, нередко эозинофилами, а также макрофагами. Как правило, при этом возникают дистрофические и некротические изменения канальцев (тубулоинтерстициальный нефрит). При хроническом течении заболевания развиваются лимфоидная инфильтрация и фиброз межуточной ткани, особенно периваскулярный и перидуктальный. В канальцах наряду с дистрофическими и некротическими изменениями происходит регенерация эпителия.

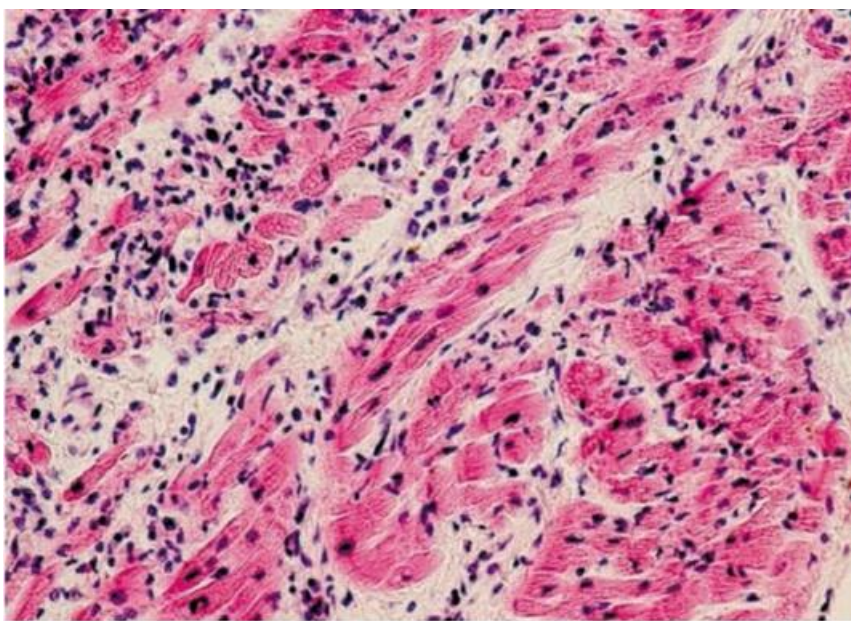


Рис. 4.6. Острый межуточный миокардит. Окраска гематоксилином и эозином

Острое интерстициальное воспаление печени ведет к появлению в портальных трактах обычно серозного мононуклеарного инфильтрата, иногда с небольшим количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов, всегда в сочетании с дистрофией паренхимы. Возможна трансформация острого межуточного гепатита различной этиологии в хронический гепатит, который характеризуется лимфомакрофагальной инфильтрацией стромы, деструкцией паренхиматозных элементов и склерозом портальных трактов.

Интерстициальная пневмония. Этиологическими факторами интерстициальных пневмоний являются вирусы, риккетсии и микоплазмы. В остром периоде заболевания наблюдаются отек интерстициальной ткани и инфильтрация ее клетками гематогенного происхождения. Продуктивным компонентом воспаления являются поврежденные пневмоциты II типа, альвеолярные макрофаги, септальные клетки, эндотелиоциты. Фиброзирующий альвеолит (хроническая интерстициальная пневмония) не всегда имеет отчетливую этиологию, но в ряде случаев может быть вызван токсичными веществами или лекарственными препаратами. При этом в ответ на повреждение клеточных и внеклеточных структур межальвеолярных перегородок возникают пролиферация эндотелиоцитов и пневмоцитов II типа, инфильтрация интерстиция гематогенными воспалительными и иммунокомпетентными клетками, там же накапливаются фибробласты, и в итоге развивается септо-альвеолярный склероз.

Гранулематозное воспаление

Гранулематозное воспаление характеризуется образованием гранул (узелков), возникающих в результате пролиферации и трансформации различных фагоцитов. Морфогенез гранул складывается из 4 стадий.

- Накопление в очаге повреждения моноцитов.
- Созревание их и превращение в макрофаги.
- Трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки с образованием эпителиоидно-клеточной гранулемы.
- Вероятно, слияние эпителиоидных клеток или макрофагов с трансформацией их в различные гигантские клетки (клетки Пирогова-Лангханса, клетки инородных тел) и формированием гигантоклеточных гранул. Образование гранулемы может остановиться на любом этапе их морфогенеза. Таким образом, различают *макрофагальную* (простая гранулема или фагоцитомы), *эпителиоидно-клеточную* и *гигантоклеточную* гранулемы. Диаметр гранул не превышает 1-2 мм, поэтому они видны в основном под микроскопом.

Кроме того, некоторые гранулемы характеризуются *низким уровнем метаболизма* (обычно гранулемы вокруг инородных тел - частичек кремния, асбеста и т.п.), другие, в основном образующиеся при действии микробных раздражителей (микобактерий туберкулеза, лепры и др.) - *высоким уровнем обмена веществ*.

Этиология гранул разнообразна. Выделяют *инфекционные, неинфекционные и криптогенные* (неизвестной этиологии) гранулемы. Инфекционные гранулемы могут быть острыми и хроническими. Острые инфекционные гранулемы развиваются при острых инфекционных заболеваниях - сыпном и брюшном тифе, бешенстве, эпидемическом энцефалите, остром переднем полиомиелите и др. Хронические инфекционные гранулемы развиваются при туберкулезе, лепре, сифилисе, склероме, сапе и др. Неинфекционные гранулемы встречаются при пылевых болезнях (пневмокониозах) - силикозе, талькозе, асбестозе и др.; в результате действия некоторых медикаментов. К гранулемам неустановленной этиологии относят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, гранулематозе Вегенера и др.

Патогенез различных гранул неоднозначен, но есть два непереносимых условия для их развития: наличие раздражителя, способного стимулировать систему моноцитарных фагоцитов с образованием макрофагов, и устойчивость этого раздражителя по отношению к фагоцитозу. При этом в образовании и патогенезе инфекционных гранул принимает участие иммунная система и поэтому такие гранулемы называются *иммунными*.

При сыпном тифе острые гранулемы возникают в тканях под влиянием токсинов риккетсий, поражающих эндотелий микрососудов. Риккетсии обладают тропизмом к эндотелиальным клеткам, проникают в них путем эн-доцитоза, размножаются в цитоплазме и разрушают клетки. В результате сначала возникает фибриноидный некроз стенки сосуда, затем васкулит с инфильтрацией сосуда лимфоцитами, моноцитами, периваскулярно возникает скопление из перицитов, макрофагов, лимфоцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов. Появляется гранулема, в которой сосуд уже не определяется. Как правило, сыпнотифозные гранулемы обнаруживаются в центральной и периферической нервной системе, где определяются некрозы групп нейронов или ганглиозных клеток. В их основе лежат мелкоочаговые некрозы серого вещества головного или спинного мозга, окруженные глиальными элементами с функцией фагоцитов. Клетки глии резорбируют некротизированную ткань, после чего участвуют в образовании глиальных рубцов в ЦНС.

При бешенстве и ряде других нейроинфекций головного и спинного мозга возникают очаговые некрозы серого и белого вещества, патогенетической основой которых чаще всего являются воспалительные поражения стенок микроциркуляторных сосудов инфекционными агентами или их токсинами. Вокруг гиперемизированных венул и капилляров образуются лимфоидные и моноцитарные инфильтраты. Нервные клетки, располагающиеся вблизи этих сосудов, подвергаются дистрофии и некрозу с развитием вокруг них пролиферации элементов микроглии. При выздоровлении в области гранулем возникают глиальные рубчики. Исход заболевания нередко зависит от локализации и объема рубцов.

При брюшном тифе гранулемы возникают в лимфоидных образованиях (солитарных фолликулах) тонкой кишки и выглядят как скопления фагоцитов, трансформированных из ретикулярных клеток («тифозные» клетки). Эти крупные округлые клетки со светлой цитоплазмой фагоцитируют *S. typhi*, а также детрит, образовавшийся в солитарных фолликулах. Тифозные гранулемы подвергаются некрозу, что связывают с токсинами сальмонелл, фагоцитированных брюшнотифозными клетками. При выздоровлении острые брюшнотифозные гранулемы исчезают бесследно, возникает реституция стенки кишки.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Как было указано выше, биологический смысл воспаления заключается в отграничении, уничтожении и элиминации патогенного фактора, после чего воспаление заканчивается репарацией и восстановлением гомеостаза. Однако нередко возникает ситуация, когда в силу различных причин патогенный раздражитель не подвергается уничтожению, и воспаление приобретает хроническое течение. Таким образом, хроническое воспаление - это патологический процесс, характеризующийся персистенцией патологического фактора. Наиболее часто (хотя и не всегда) при этом развивается иммунологическая недостаточность, что вызывает своеобразие морфологических изменений тканей в области воспаления, течение процесса по принципу порочного круга, нарушение репарации и восстановления гомеостаза. По существу хроническое воспаление - это проявление возникшего дефекта в системе защиты и приспособления организма к изменившимся условиям существования. Следует заметить, что современный этап учения о воспалении характеризуется еще недостаточными знаниями о природе хронического воспаления.

Этиология

Этиология хронического воспаления многообразна. Однако основная причина - персистенция повреждающего фактора, связанная как с его особенностями, так и с недостаточной воспалительной реакцией самого организма. Так, патогенный фактор может иметь высокую

иммуногенность, повышенную стойкость к гидролазам лейкоцитов и макрофагов; завершению воспаления препятствует также большой объем раздражителя (например, эхинококка). Дефекты в защите самого организма могут быть обусловлены нарушением образования мононуклеарных фагоцитов и макрофагов, врожденной патологией лейкоцитов, в первую очередь нейтрофильных, ингибированием хемотаксиса, нарушением иннервации тканей в области воспаления, аутоиммунизацией этих тканей, генетическим повышением чувствительности к действию патогенного фактора и др.

Поскольку воспаление и иммунная система тесно связаны, то, естественно, иммунные механизмы играют основную роль и в патогенезе хронического воспаления. В длительно текущем воспалительном процессе участвуют все системы организма, о чем можно судить по изменениям крови и показателям иммунитета. Так, у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, особенно хроническими ранами, пролежнями, как правило, возникают лимфоцитопения, снижение уровня всех Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов и Т-супрессоров, нарушение их соотношения, что указывает на развитие вторичного иммунного дефицита. Повышено образование антител, особенно IgA и IgG. У большинства пациентов в крови отчетливо увеличен уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что связано не только с их повышенным образованием, но и с нарушением элиминации таких комплексов. Одновременно падает способность нейтрофилов к хемотаксису, что связано с накоплением в крови ингибиторов этого процесса (продуктов распада клеток, микроорганизмов, токсинов, иммунных комплексов), особенно при обострении воспаления.

Хроническое воспаление имеет особенности, зависящие от этиологии процесса, структуры и функции пораженного органа, реактивности организма и других факторов. Основное значение, очевидно, имеет персистенция раздражителя. Постоянная антигенная стимуляция иммунной системы, интоксикация, вызванная раздражителем, другими микроорганизмами и постоянным некротизированием тканей в очаге воспаления не только повышают функциональную нагрузку на иммунную систему, но и повреждают ее. При этом хроническая интоксикация нарушает как центральную, так и местную регуляцию воспалительного процесса. Не исключено, что в этих условиях образующаяся грануляционная ткань может приобретать аутоантигенные свойства, становясь дополнительным постоянным стимулом гиперфункции иммунной системы. Длительное напряжение последней через какое-то время приводит к срыву ее функций. Возникают патологические изменения, отражающие выраженную дисфункцию иммунной системы, постепенно нарастающий иммунный дефицит. Вместе с тем снижение бактерицидной и фагоцитарной функции лейкоцитов наряду с угнетением их хемотаксиса нарушает фагоцитоз, что способствует персистенции инфекции. Возникает порочный круг. При сохранении причин и условий течения хронического воспаления невозможны полноценная репарация очага воспаления и восстановление гомеостаза.

Морфология

Общий морфогенетический признак хронического воспаления - нарушение циклического течения процесса в виде постоянного наслаивания стадий альтерации и экссудации на стадию пролиферации. Это ведет к повторяющимся рецидивам воспаления и невозможности репарации. Грануляционная ткань при хроническом воспалении имеет особенности образования и созревания. Для нее характерны постоянно возникающие очаговые некрозы, лимфоплазмочитарный инфильтрат со сниженным количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов, макрофагов и относительно небольшим количеством активных фибробластов. В стенках сосудов и периваскулярной грануляционной ткани выявляют ЦИК, Ig, комплемент. Наблюдают развитие продуктивных васкулитов, пролиферацию эндотелия в более крупных

сосудах, вплоть до облитерации их просветов (рис. 4.7). При обострении заболевания васкулиты приобретают гнойный характер, в них нарастает деструкция эндотелия и падает пиноцитоз (рис. 4.8).

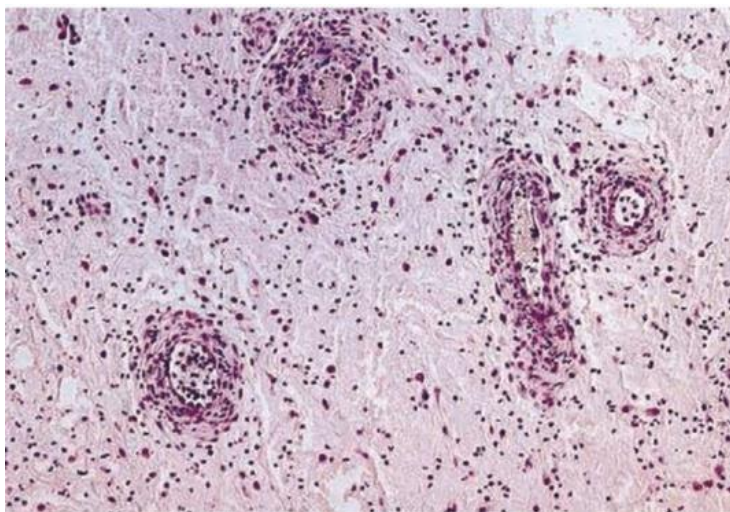


Рис. 4.7. Утолщение стенок и сужение просвета сосудов грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином

Количество капилляров обычно снижено, что усиливает гипоксию грануляционной ткани и нарушения метаболизма в ней. При этом страдают эндотелиоциты - секреторные клетки, участвующие в межклеточных взаимоотношениях. Они синтезируют ряд медиаторов воспаления и иммунитета, в том числе ИЛ-1, являющийся одним из медиаторов воспаления, реактантов острой фазы и одновременно усиливающий пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена. Повреждение эндотелия сосудов грануляционной ткани способствует нарушению ее созревания и межклеточной регуляции. В течение длительного времени грануляционная ткань остается на стадии рыхлой соединительной ткани, в ней преобладает нестойкий коллаген III типа, нарушено образование эластических волокон. Эти изменения усугубляет гипоксия, нарастающая по мере уменьшения количества измененных сосудов. Снижение парциального напряжения кислорода в ткани также нарушает функции фибробластов, в том числе синтез ими коллагена и эластина. Дефектные эластические волокна, играющие большую роль в репарации, образуют бесформенные скопления, что не позволяет им выполнять свои функции. Уменьшение количества коллагена I типа в очаге воспаления затрудняет эпителизацию гранулирующей раны.

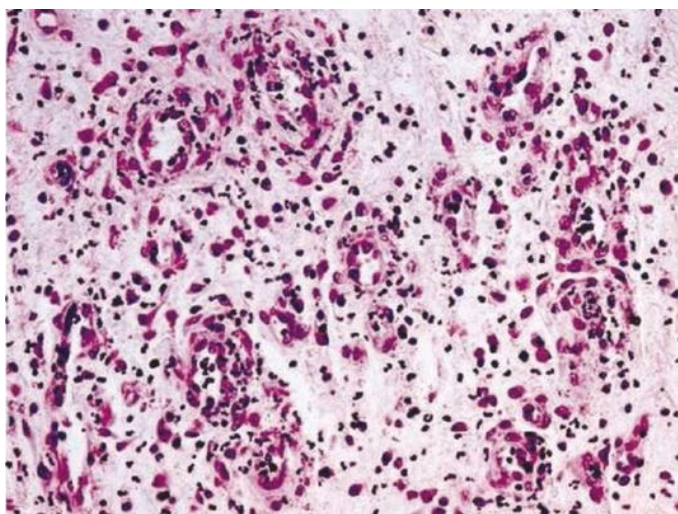


Рис. 4.8. Гнойный васкулит сосудов грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином

Условия развития хронического воспаления.

- Персистенция повреждающего фактора.
- Иммунологическая недостаточность и развитие вторичного иммунодефицита в результате гуморальных или клеточных нарушений.
- Нарушения гуморального иммунитета:
 - изменение концентрации IgA, IgG, IgM в крови, повышение их уровня в тканях;
 - повышение концентрации ЦИК в крови и тканях.
- Нарушения клеточного иммунитета:
 - лимфоцитопения;
 - снижение общей популяции Т-лимфоцитов;
 - снижение уровня Т-хелперов и Т-супрессоров;
 - изменение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров;
 - снижение хемотаксической активности лейкоцитов.
- Нарушение регенерации в очаге хронического воспаления.
- Течение процесса по принципу замкнутого круга.
- Затруднение восстановления гомеостаза.

Учитывая указанные особенности хронического воспаления, лечение таких больных должно быть направлено не только на борьбу с инфекцией и уничтожение персистирующего повреждающего фактора, но и на восстановление функции иммунной системы.

Выделяют хроническое экссудативное и продуктивное воспаление.

- *Хроническое экссудативное воспаление:* остеомиелит, абсцессы, гнойный сальпингит, хронические раны (трофические язвы и пролежни), хронические язвы (воспаление при язвенной болезни, неспецифическом язвенном колите и т.п.).
- *Хроническое продуктивное воспаление:*
 - диффузное (хронический гепатит, ИФА);
 - гранулематозное - иммунные (туберкулез, сифилис, лепра) и неиммунные гранулемы (вокруг пылей);
 - воспалительные гиперпластические (гиперрегенераторные) разрастания;
 - воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел.

Хроническое экссудативное воспаление

Для этого воспаления характерно наличие умеренного количества экссудата, чаще гнойного, нередко гнойно-фибринозного. Преимущественно лимфоплазмоцитарная инфильтрация воспаленных тканей, но в инфильтрате присутствуют также нейтрофильные лейкоциты, а по периферии зоны воспаления - моноциты, макрофаги и фибробласты. Вокруг хронического абсцесса, очага остеомиелита возникает соединительнотканная капсула. При хроническом гнойном сальпингите полость маточной трубы заполнена гноем, стенка ее склерозирована,

инфильтрирована лейкоцитами. Такой процесс может быть причиной развития пельвиоперитонита или абсцессов яичника и тканей малого таза. В хроническом абсцессе, при остеомиелите нередко возникают свищи, соединяющие очаг воспаления с какой-либо полостью или открывающиеся наружу. Через них гнойный экссудат покидает зону воспаления. После заживления такого воспаления образуется рубец.

Трофические язвы, обычно нижних конечностей, возникают при хроническом прогрессирующем нарушении кровообращения в результате склероза микроциркуляторных сосудов при сахарном диабете, нарушения трофики тканей при декомпенсированном варикозном расширении вен, иногда при атеросклерозе. Нарушению кровообращения сопутствуют нарушения лимфообращения и развитие лимфостаза, что наряду с гипоксией стимулирует фибробласты. При пролежнях преобладает нарушение нервной трофики и вторичное нарушение кровоснабжения тканей. Для трофических язв и пролежней характерно развитие незрелой грануляционной ткани. Указанные общие и местные биохимические и иммунологические изменения при трофических язвах и пролежнях объясняют низкую эффективность трансплантации кожи при этой патологии.

Морфология и патогенез язвенной болезни и неспецифического язвенного колита описаны в главе 13. Общие и местные факторы, поддерживающие хроническое воспаление в желудке и кишечнике, постоянно стимулируют фибробласты и выраженное развитие склеротических изменений в области воспаления, в том числе склероз артерий со стенозированием их просвета. Это приводит к прогрессирующему ухудшению кровоснабжения области воспаления, нарастанию гипоксии, которая, в свою очередь, препятствует развитию продуктивной фазы воспаления и также стимулирует фибробласты. Все это способствует выраженному склерозированию стенки желудка и приводит к стенозированию просвета кишки.

Хроническое продуктивное воспаление

Примерами хронического продуктивного диффузного воспаления могут быть интерстициальная пневмония и хронический гепатит (см. гл. 11 и 13). Часто их причиной служат вирусы, вначале вызывающие серозное воспаление, а затем преобладание продуктивного компонента воспалительного процесса. Характерно развитие пато- и морфогенеза по принципу порочного круга, прогрессирование продуктивных воспалительных реакций. В исходе развивается септоальвеолярный склероз легочной ткани или ЦП.

Гранулематозное воспаление

Классификация гранулематозного воспаления распространяется и на хронические гранулемы. Кроме того, выделяют *специфические* хронические гранулемы (туберкулез, сифилис, лепра, склерома), отражающие особенности заболевания, и *неспецифические* хронические гранулемы, возникающие при инфекционных заболеваниях (эхинококкоз, альвеолококкоз, бруцеллез и т.п.) или попадании в организм инородных тел и не имеющие характерных этиологических признаков.

Специфические иммунные гранулемы имеют наибольшее эпидемиологическое и диагностическое значение. Их функция - фиксация возбудителей в одном месте для предотвращения микробной генерализации и, очевидно, стимуляция иммунной системы. В патогенезе и морфогенезе этих гранул особую роль играют *эпителиоидные клетки*. Заболевания с образованием эпителиоидных клеток и эпителиоидно-клеточных гранул обладают нестерильным иммунитетом, т.е. возникший иммунитет сохраняется до тех пор, пока в организме персистирует возбудитель. Эту персистенцию и позволяет осуществить

эпителиоидная клетка. Трансформация макрофага в эпителиоидную клетку происходит когда благодаря завершению фагоцитозу становятся известны антигенные детерминанты возбудителя и возникают специфические иммунные реакции. После этого необходимы клетки, сохраняющие способность к фагоцитозу, но не способные завершить этот фагоцитоз. Такими клетками и являются эпителиоидные клетки. Они не образуют фагоцитарной вакуоли и почти полностью лишены лизосом, бактерицидная активность их очень низкая. Благодаря этому в них происходит эндоцитобиоз, в результате чего живые возбудители постоянно стимулируют иммунную систему, поддерживая нестерильный иммунитет. Кроме того, сами эпителиоидные клетки способны стимулировать иммунитет, синтезируя ИЛ-1, фактор роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующий фактор роста (ТФР).

Полагают, что трансформация эпителиоидных клеток в гигантские возможна либо путем деления ядер при сохранении цитоплазмы, либо при слиянии цитоплазмы нескольких эпителиоидных клеток в одну гигантскую с множеством ядер. Гигантские клетки отличаются друг от друга количеством и расположением ядер: в гигантских клетках Пирогова-Лангханса до 20 ядер, расположенных по периферии клетки в виде подковы, а в гигантских клетках инородных тел - до 100 ядер, беспорядочно расположенных в центре клетки. В гигантских клетках обоих типов очень мало лизосом, вероятно, клетки обладают избирательным фагоцитозом и эндоцитобиозом. Клеточный состав специфических гранул принципиально одинаков, однако соотношение клеток и их расположение в грануле зависят от причины заболевания. В центре специфических гранул имеет место первичный или вторичный некроз ткани, который при некоторых заболеваниях (лепра, склерома) сменяется развитием абсцесса.

Туберкулезная гранулема

Туберкулезная гранулема имеет характерное строение. В центре ее зона казеозного некроза, окруженного эпителиоидными клетками, расположенными в виде частого вала. Такую гранулему называют *эпителиоидно-клеточной*. За эпителиоидными клетками формируется вал из макрофагов сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Между эпителиоидными и лимфоидными клетками имеются 1-3 гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Ограничивают гранулему фибробласты, расположенные за валом лимфоцитов (рис. 4.9).

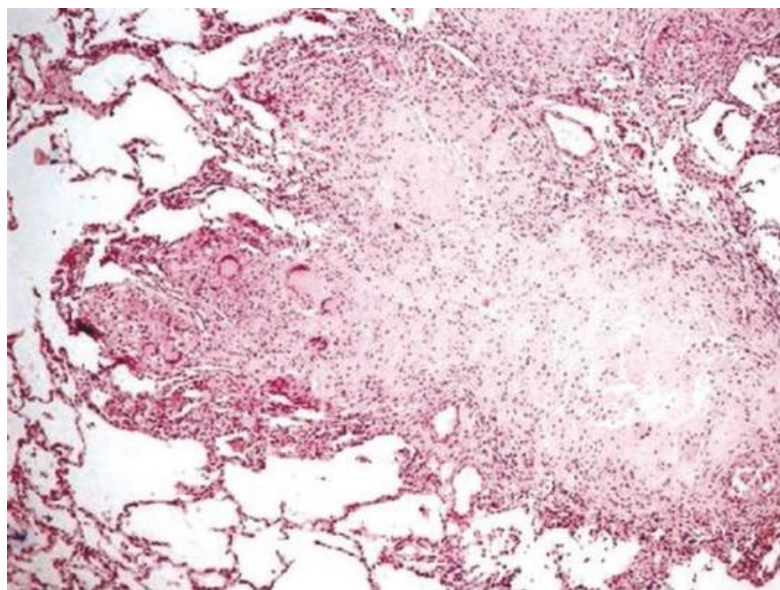


Рис. 4.9. Эпителиоидно-клеточная гранулема при туберкулезе. В центре гранулемы - казеозный некроз, окруженный валом эпителиоидных и лимфоидных клеток. Видны гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином

При окраске по Цилю-Нильсену в эпителиоидных и гигантских клетках часто выявляют фагоцитированные микобактерии, а при импрегнации солями серебра в гранулеме видна тонкая сеть аргирофильных волокон. Сосудов в туберкулезной гранулеме нет, поэтому в ней отсутствуют лейкоциты. Лишь в наружных зонах бугорка видны мелкие сосуды. При благоприятном течении заболевания происходят фиброз и петрификация гранулемы, однако и в петрификатах сохраняются микобактерии, что обеспечивает нестерильный иммунитет.

Сифилитическая гранулема

Сифилитическая гранулема (гумма) образуется в третичном периоде сифилиса. Она, так же как и туберкулезная гранулема, является выражением нестерильного иммунитета. Гумма содержит зону коагуляционного некроза, имеющего клейкую консистенцию. Некроз окружают нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, макрофаги, а также умеренное количество эпителиоидных клеток и гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса. В зоне некроза разрушается эластика. Вокруг гранулемы интенсивно развивается соединительная ткань, образуя капсулу. Около капсулы в воспалительном инфильтрате много мелких сосудов с явлениями продуктивного эндovasкулита. Причиной этого является инкубация в сосудах бледных спирохет, поэтому микроорганизмы оказывают влияние прежде всего на внутреннюю оболочку сосудов (рис. 4.10).

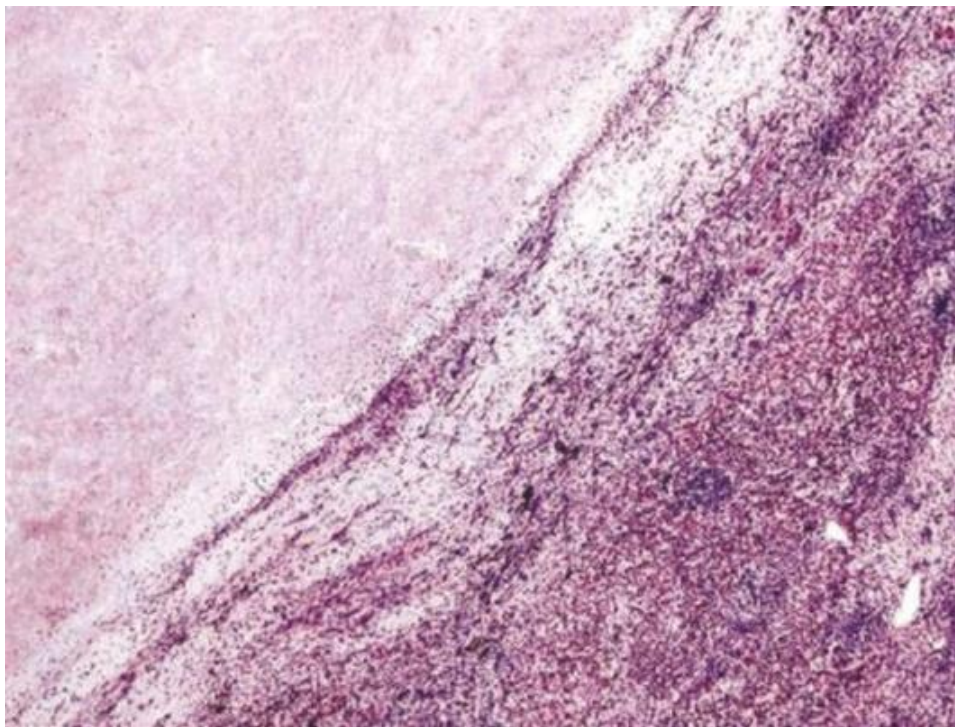


Рис. 4.10. Сифилитическая гумма в печени. Окраска гематоксилином и эозином

Помимо гумм для третичного сифилиса характерно развитие **гуммозной инфильтрации**, чаще всего в средней оболочке восходящей части и дуги аорты. Состав инфильтрата такой же, как в гумме, в нем много мелких сосудов типа *vasa vasorum* с явлениями васкулита, однако вокруг инфильтрата не возникает капсула. Развивается сифилитический мезаортит (рис. 4.11). Некроз в стенке аорты вызывает разрушение эластики и разрастание грануляционной ткани, которая, созревая, превращается в грубую соединительную ткань. В результате происходит неравномерное склерозирование стенки аорты, ее внутренняя оболочка становится неровной, морщинистой, бугристой и носит название «шагреновой кожи».

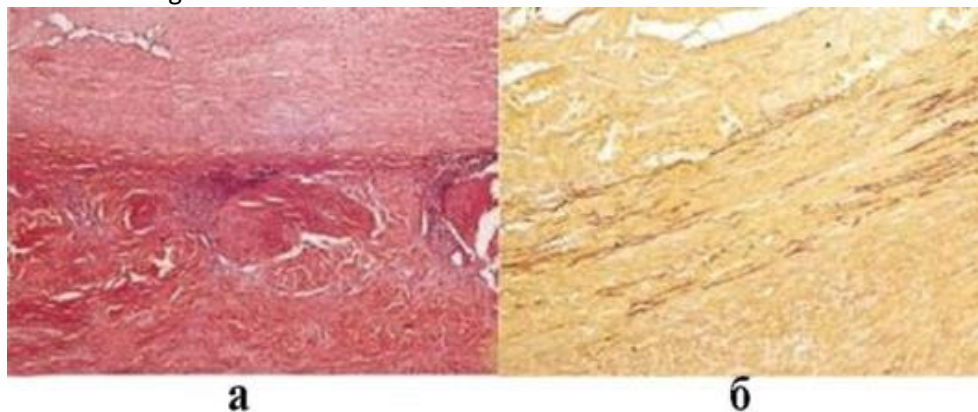


Рис. 4.11. Сифилитический мезаортит: а - гуммозная инфильтрация средней оболочки аорты, видны казеозный некроз, воспаленные *vasa vasorum*, лимфолейкоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином); б - разрушение эластических волокон в средней оболочке аорты (окраска фукселином по Шуенинову)

Осложнением сифилитического мезаортита является образование аневризмы восходящей части и дуги аорты, ее разрыв приводит к внезапной смерти. Значение гуммы зависит от ее локализации (в головном или спинном мозге, печени и т.д.).

Исход гуммы. При лечении возможно заживление очага воспаления с образованием грубых рубцов звездчатой формы. Гуммозные деструктивные поражения рото- и носоглотки приводят к нарушениям речи, глотания, дыхания, деформируют лицо, разрушая нос и твердое нёбо. При этом практически исчезает иммунитет, что создает возможность повторного заражения сифилисом.

Лепрозная гранулема

Лепрозная гранулема (лепрома) имеет принципиально тот же клеточный состав инфильтрата, что и другие специфические гранулемы: макрофаги, эпителиоидные клетки, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты. Макрофаги содержат микобактерии лепры, расположенные параллельно в виде сигарет в пачке. Такие гигантские клетки называют лепрозными клетками Вир-хова, и они, очевидно, являются аналогами эпителиоидных клеток (рис. 4.12).

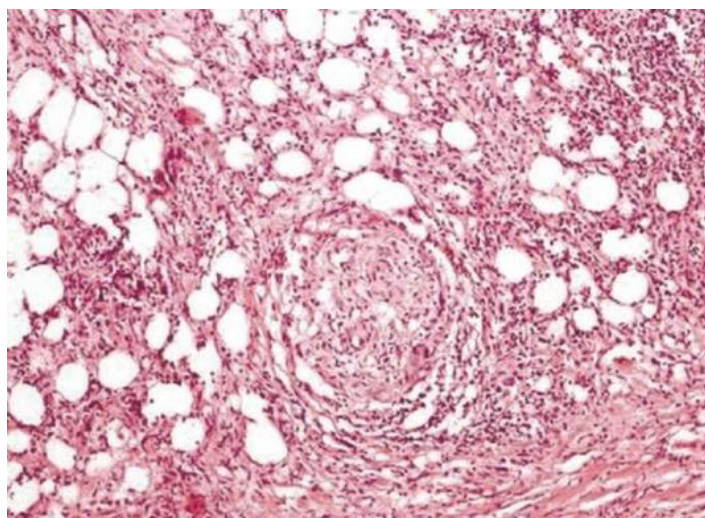


Рис. 4.12. Лепрозная гранулема. Видны гигантские лепрозные клетки Вирхова. Окраска гематоксилином и эозином

Микобактерии лепры разрушают эти клетки и выпадают в клеточный инфильтрат лепромы, вероятно, стимулируя при этом иммунную систему. Среди макрофагов располагаются крупные клетки с большими жировыми включениями («лепрозные шары»). Полагают, что это погибшие макрофаги, в цитоплазме которых содержатся остатки разрушенных микобактерий и отработанные продукты метаболизма. После разрушения этих клеток содержащиеся в них включения фагоцитируют гигантские клетки. Такая гранулема более характерна для лепрозной формы лепры, когда гранулематозное воспаление в основном поражает кожу и периферические нервы. Однако отдельные гранулемы обнаруживают почти во всех внутренних органах. Для туберкулоидной формы лепры характерно развитие ГЗТ с образованием эпителиоидно-клеточных гранул. В них выявляют микобактерии лепры, хотя и в меньшем количестве, чем при лепрозной форме болезни (см. гл. 17).

Склеромная гранулема

Склеромная гранулема представляет своеобразную грануляционную ткань со скоплением макрофагов, Т-лимфоцитов, а также плазматических клеток и продуктов деградации антител - эозинофильных телец Русселя. Макрофаги захватывают диплобациллы Волковича-Фриша, переваривают часть из них, выявляя антигенные детерминанты возбудителя. Затем они трансформируются в крупные клетки Микулича, в которых содержатся диплобациллы, но фагоцитоз в них незавершенный (эндоцитобиоз). Вероятно, клетки Микулича можно рассматривать как своеобразный аналог эпителиоидных клеток. При разрушении этих клеток возбудители попадают в ткани и стимулируют иммунную систему в виде ГЗТ. При этом происходит созревание грануляционной ткани в грубоволокнистую соединительную ткань. По этой причине для склеромной гранулемы характерно выраженное и избыточное развитие соединительной ткани, в основном в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Бурное склерозирование приводит к стенозу просветов носа, гортани, трахеи и даже бронхов, что затрудняет поступление воздуха в легкие и несет угрозу асфиксии. При этом также отсутствует приобретенный иммунитет.

Таким образом, все специфические иммунные гранулемы имеют много общего в своей морфологии, морфогенезе, иммунологических процессах и биологической целесообразности.

Неиммунные гранулемы возникают вокруг инородных тел и в результате действия пыли, дыма, аэрозолей, суспензий. При этом возможно образование фагоцитом или гигантоклеточных гранул. Обязательный элемент таких гранул - макрофаг, осуществляющий фагоцитоз, незначительное количество лейкоцитов, в том числе эозинофилов, а также гигантских клеток инородных тел. Как правило, в таких гранулемах нет эпителиоидных клеток, много сосудов. Неиммунные гранулемы характерны для ряда профессиональных заболеваний (силикоз, талькоз и др.).

Гранулематозные болезни

Гранулематозные болезни - группа заболеваний различной этиологии, основным морфологическим выражением которых являются различные гранулемы, нередко в сочетании с васкулитами. Гранулематозное воспаление лежит в основе более 70 заболеваний, и количество их постоянно увеличивается. Патогенез болезней с наличием иммунных гранул определяют реакции иммунной системы, а заболеваний с образованием неиммунных гранул - природа повреждающего фактора. Те и другие заболевания текут хронически, с развитием в органах склеротических процессов, нарушающих их функции.

Воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел

Эти виды гранулематозного воспаления характеризуются продуктивной реакцией, направленной на отграничение раздражителей от окружающих тканей соединительнотканной капсулой, так как они не могут быть фагоцитированы и элиминированы. Поэтому вокруг таких инородных тел (осколок снаряда, пуля, стекло и т. п.) возникают грануляционная ткань и инфильтрат из лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов, фибробластов, макрофагов и гигантских клеток инородных тел. Некоторые инородные тела (например, остатки шовного материала после операции) могут быть ликвидированы в динамике продуктивного воспаления с помощью макрофагов и гигантских клеток. В случае гибели раздражителя процесс заканчивается образованием рубца. Инфильтрат вокруг животных паразитов, помимо перечисленных клеток, обычно содержит эозинофильные гранулоциты. Погибшие животные паразиты (трихинеллы, цистицерки и др.) нередко петрифицируются (рис. 4.13).

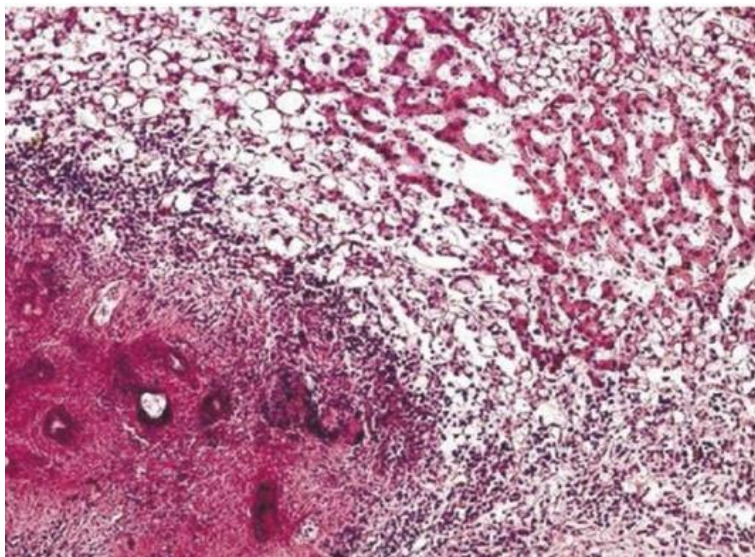


Рис. 4.13. Альвеолококкоз печени. Лимфоидная инфильтрация и обызвествление фиброзной капсулы вокруг паразитов. Окраска гематоксилином и эозином

Гиперпластические разрастания

Гиперпластические (гиперрегенераторные) разрастания - результат продуктивного воспаления в строме слизистых оболочек. На фоне пролиферации клеток стромы возникают инфильтраты из эозинофилов и лимфоцитов и происходит гиперплазия эпителия слизистых оболочек. При этом возникают воспалительные полипы - полипозный ринит, полипозный колит и т.п. Разумеется, они названы полипами только из-за внешнего сходства с истинными полипами, в основе которых лежит опухолевая пролиферация.

Гиперпластические разрастания бывают также на границе слизистых оболочек с плоским либо призматическим эпителием. Они являются результатом постоянного раздражающего действия отделяемого слизистых оболочек, например, в прямой кишке или женских наружных половых органах. При этом происходит мацерация плоского эпителия, а в строме возникает хроническое продуктивное воспаление, приводящее к разрастанию стромы, эпителия и образованию **остроконечных кондилом**. Наиболее часто они бывают вокруг заднего прохода и наружных половых органов, особенно у женщин.

ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Иммунное воспаление - ответная реакция на впервые возникший иммунологический конфликт в сенсibilизированном организме, в результате чего чужеродный антиген или аутоантиген

должен быть элиминирован. Это понятие ввел А.И. Струков (1979). Он показал, что морфологической основой реакций ГНТ (анафилаксии, феномена Артюса и т.п.) и ГЗТ (туберкулиновой реакции) является воспаление, начало которого связано с иммунными реакциями. Пусковым механизмом воспаления служит повреждение тканей при действии на них иммунных комплексов антиген-антитело, комплемента и ряда медиаторов иммунитета. Морфологические изменения, возникающие при иммунном воспалении, развиваются в определенной последовательности:

- образование нерастворимых иммунных преципитатов (комплексов антиген-антитело) в просвете венул (при феномене Артюса и т.п.) или артерий (при иммунокомплексной болезни и т.п.);
- связывание иммунных комплексов с комплементом;
- хемотаксическое действие преципитатов на полиморфно-ядерные лейкоциты, их скопление в стенках вен и капилляров либо артерий и вокруг них;
- высвобождение лизосомальных ферментов лейкоцитов и образование вазоактивных веществ;
- фагоцитоз и переваривание иммунных комплексов полиморфно-ядерными лейкоцитами с помощью ферментов лизосом;
- повреждение вазоактивными веществами сосудистой стенки с развитием в ней фибриноидного некроза и последующими периваскулярными кровоизлияниями, отеком окружающих тканей.

В результате иммунного воспаления в пораженной зоне развивается экссудативно-некротическая реакция с серозно-геморрагическим экссудатом.

При реакции ГЗТ основная роль в очаге воспаления принадлежит Т-лимфоцитам и макрофагам. Они находят в ткани антиген и, уничтожая его, вместе с ним разрушают ткани. Изменения микроциркуляторного русла при этом выражены слабо, полиморфно-ядерные лейкоциты отсутствуют или их мало. Инфильтрат представлен в основном лимфоцитами, макрофагами, нередко гигантскими клетками. Воспаление протекает по типу продуктивного (гранулематозного или реже межучного). Характерно затяжное течение.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «воспаление».
2. Из каких реакций складывается воспаление?
3. Что такое медиаторы воспаления и какова их роль в возникновении и течении воспалительной реакции?
4. Что такое антимедиаторы воспаления и какова их роль в воспалительной реакции?
5. Назовите основные виды воспаления.
6. Опишите пато- и морфогенез стадии альтерации и каково ее значение в воспалении?
7. Дайте определение экссудативному воспалению и назовите его виды.
8. Назовите и охарактеризуйте виды фибринозного воспаления.
9. Назовите и охарактеризуйте виды гнойного воспаления.
10. Что такое пиогенная мембрана абсцесса и чем она представлена?

11. Что такое продуктивное (пролиферативное) воспаление. Назовите его виды.
12. Назовите виды гранулематозного воспаления и укажите особенности строения различных гранулем.
13. Что такое иммунное воспаление и каковы его морфологические особенности?
14. В чем заключается биологический смысл и целесообразность воспаления?

Список литературы

Пауков В.С. Воспаление // Патология: Руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. - С. 89-127.

Пауков В.С., Ромаданова Н.Б., Фокина М.А. Воспаление // Патология / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Т. 1. - Гл. 4. - С. 127-182.

Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Воспаление. Общая патология человека: Руководство / под ред. В.В. Серова, Д.С. Саркисова. - М.: Медицина, 1990. - Т. 2. - Гл. 8. - С. 3-74.

Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия / под ред. В. С. Паукова. - М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 878 с. Воспаление: Руководство / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. - М.: Медицина, 1995. - 640 с.

Шлопов В.Г. Патологическая анатомия. - Донецк: Каштан, 2010. - Гл. 9. - С. 133- 153.

Глава 5. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система обеспечивает две формы защиты организма человека: неспецифическую и специфическую (адаптивную). Адаптивный иммунный ответ защищает организм от конкретного возбудителя. Он вступает в действие в том случае, когда неспецифический иммунный ответ исчерпывает свои возможности.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Нормальная кожа и эпителиальные покровы слизистых оболочек образуют первый эффективный барьер на пути инвазии патогенных агентов, облегчающий их изгнание. К нему относятся движение стенок органов, выстланных эпителием, при кашле, чихании и рвоте; постоянное движение слизи в дыхательных путях (мукоцилиарный конвейер), обеспечиваемое работой ресничек мерцательного эпителия. Сходная функция осуществляется в кишечнике с помощью перистальтики, ток стерильной мочи способствует очищению мочевых путей, а ток слезной жидкости - очищению глаз.

Гуморальные механизмы. Жидкости, вырабатываемые большинством тканей организма, содержат факторы, способные убивать или тормозить рост патогенов. Так, пот, выделяемый потовыми железами кожи, обладает противомикробными свойствами, а кровь, слезная жидкость, слюна и секреторные продукты кишечника содержат лизоцим, полиамины и другие антибактериальные соединения. В крови и других жидких средах организма содержатся компоненты системы комплемента, С-реактивный белок и ИФ. Кроме того, например, секреторные продукты ЖКТ - желудочный сок, панкреатические ферменты и соли желчных кислот, обладают неспецифическими иммунными свойствами, так как делают среду не приемлемой для возбудителей, попавших в кишечник.

В неспецифическом иммунном ответе участвует множество типов клеток: все полиморфно-ядерные лейкоциты (нейтрофильные, базофильные и эозинофильные), мононуклеарные фагоциты, тучные клетки и естественные киллеры. В тканях широко распространены клетки системы мононуклеарных фагоцитов. В зависимости от органной принадлежности они имеют разные названия: в соединительной ткани и лимфоидной системе - *гистиоциты*, в печени - *звездчатые эндотелиоциты (купферовские клетки)*, в легких *альвеолярные макрофаги*, в головном мозге - *клетки микроглии*, в почечных клубочках - *мезангиоциты*, в других тканях - *макрофаги*. Лейкоциты и макрофаги способны поглощать и уничтожать возбудителей, клетки организма хозяина, инфицированные каким-либо возбудителем, собственные клетки с измененным белком. Все эти механизмы действуют быстро и на ранних этапах инфекции, причем они функционируют при отсутствии специфического иммунного ответа.

Система врожденного иммунитета неспецифична и не обладает «долгосрочной памятью», поскольку реагирует на некие молекулярные структуры, присущие всем патогенным микроорганизмам. Эти структуры получили название «патоген-ассоциированные молекулярные образы» (*pathogen-associated molecular patterns* - PAMP). Такими PAMP служат молекулы, входящие в состав клеточной мембраны бактерий. Несмотря на химические различия, все эти структуры обладают следующими свойствами:

- они синтезируются только микроорганизмами (в клетках животных их нет, поэтому распознавание PAMP расценивается иммунной системой как сигнал к началу борьбы с чужим антигеном);
- они характерны не для одного, а для ряда патогенов;

- эти структуры важны для жизнедеятельности бактерии, поэтому в процессе эволюции они меняются очень медленно (иначе иммунная система просто не успевала бы настраивать распознавание).

Если бактерии удастся прорвать «первую линию обороны» и избежать уничтожения макрофагами или гранулоцитами, то в борьбу должна включиться система адаптивного иммунитета.

АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Признаками адаптивного иммунного ответа, отличающими его от неспецифических иммунных реакций, являются специфичность, иммунологическая память, различение «своего» и «чужого».

Специфичность проявляется в том, что инфекционное заболевание, вызванное каким-либо возбудителем, приводит к развитию защиты только против этого возбудителя или близкородственного агента.

Иммунологическая память возникает после реализации иммунного ответа на какой-либо конкретный возбудитель и сохраняется, как правило, в течение всей последующей жизни в качестве защиты от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем. Такой механизм обеспечивается способностью иммунной системы к воспроизведению биохимического состава антигенных детерминант микроорганизма. Механизм иммунологической памяти обуславливает ускоренный и сильный ответ (*вторичный иммунный ответ*) при повторном инфицировании. Он является основой иммунизации, т. е. естественной или искусственно созданной иммунологической защиты против такой инфекции.

Различение «своего» и «чужого» - важный механизм специфического иммунного ответа, выражающийся в распознавании структур собственных тканей организма и чужеродных. Состояние стабильной специфической невосприимчивости к своим тканям называется *иммунологической толерантностью*. Если организм воспринимает собственные ткани как чужеродные, развивается аутоиммунный ответ.

Специфический иммунный ответ запускают антигены патогенных агентов (антигенов). Этот ответ проявляется в гуморальных и клеточных реакциях. Гуморальный иммунный ответ выражается в синтезе специфических антител (АТ), которые нейтрализуют антиген, запустивший их синтез. Защита с помощью АТ может быть создана искусственным путем: после введения сыворотки крови от иммунного (т.е. имеющего антитела) индивидуума здоровому человеку, в этом случае развивается пассивный иммунитет. Клеточный иммунитет не зависит от продукции антигенов. Он реализуется с помощью лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток.

Нормальная защитная реакция на инфекцию включает обе формы иммунного ответа и является сложным процессом, в котором происходит взаимодействие между разными видами лимфоцитов, а также между лимфоцитами, макрофагами и другими клетками иммунной системы.

КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Специфический иммунный ответ обеспечивается взаимодействием лимфоцитов. Гуморальный (антительный) ответ обеспечивают В-лимфоциты, а клеточные иммунные реакции реализуют Т-лимфоциты. Эти лимфоциты называются В- и Т-клетками. Развитие Т- и В-клеточных клонов - сложный процесс пролиферации и дифференцировки, приводящий к возникновению популяций эффекторных клеток: плазматических клеток и цТЛ, а также Т-клеток, участвующих в реакции гиперчувствительности. При Т-клеточной дифференцировке также образуются лимфоциты, обладающие регуляторными функциями, - хелперные и супрессорные Т-клетки. Т-хелперные

(CD4+) клетки дифференцируются в 4 эффекторные линии: Т-хелперы I типа (ThI), второго типа (ThII), Т-регуляторные клетки (Treg) и Th17. Дифференцировка Treg происходит в тимусе (*естественные Treg*) или на периферии (*индуцированные Treg*). ThI, ThII и Th17 появляются только в периферических лимфоидных органах в ответ на локальную продукцию цитокинов.

Treg играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза в организме. Субпопуляция Т-клеток Th17 получила свое название по способности этих клеток продуцировать ИЛ-17. Функционально эти клетки играют ведущую роль в защите организма от внешних (инфекционных патогенов) путем привлечения в инфицированные ткани нейтрофилов и макрофагов.

Кроме того, клональная пролиферация Т- и В-клеток приводит к возникновению популяций антигенспецифических клеток (*клетки памяти*). Их функция заключается в быстром ответе на воздействие возбудителя, имеющего определенные антигены, то есть в обеспечении вторичного иммунного ответа. Клеточные механизмы, начинающие функционировать в ходе и после распознавания антигена, реализуются во вторичных лимфоидных органах: лимфатических узлах, селезенке, небных миндалинах, солитарных фолликулах (пейеровых бляшках) тонкой кишки и лимфатическом аппарате червеобразного отростка слепой кишки.

Различные отделы лимфоидной системы не следует рассматривать по отдельности, так как между ними происходит постоянный обмен лимфоидными клетками (рециркуляция лимфоцитов). Такой обмен повышает возможность контакта антигенспецифических лимфоцитов, находящихся в любой части организма, с антигенными детерминантами возбудителя.

Иммунный ответ зависит от природы антигена, его дозы, пути проникновения в организм, а также от генетической конституции индивидуума.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Попадание в организм человека ранее неизвестного антигена приводит к первичному антительному ответу. Примерно через 7 дней после этого в крови появляется небольшое количество специфических антител (IgM), а через 2 нед отмечают уже высокую концентрацию антител, в основном класса IgG. Повторное попадание того же антигена в организм в более отдаленный срок приводит ко вторичному, или анамнестическому, иммунному ответу (*ответу памяти*). В этом случае относительно быстро появляется большое количество специфического IgG. Такой вторичный ответ развивается примерно через 3-4 дня и может продолжаться в течение нескольких недель.

Выработка АТ требует пролиферации и дифференцировки (т.е. созревания) В-клеток. АТ, циркулирующие в кровотоке, продуцируются в основном плазматическими клетками селезенки, костного мозга и лимфатических узлов. Эти клетки обнаруживают также в лимфатических образованиях слизистых оболочек и в зонах воспаления. Каждая плазматическая клетка постоянно продуцирует легкие цепи - κ или λ (но никогда то и другое одновременно) - вместе с тяжелыми цепями лишь одного класса Ig.

КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ

Различные эффекторные функции, которые относят к клеточно-опосредованному иммунитету, контролируют Т-клетки, которые также играют центральную роль в регуляции специфического иммунного ответа и ответственны за стимуляцию многих неспецифических механизмов воспаления.

Эффекторные Т-клетки разделяют на 2 группы: цТЛ, лизирующие соответствующие клетки-мишени, способные к уничтожению клеток некоторых злокачественных опухолей и трансплантатов, а также *Т-клетки, вызывающие состояние ГЗТ*. Развитие ГЗТ обусловлено цитокинами, которые способствуют восполнению и активации клеток неспецифического воспалительного ответа, прежде всего макрофагов. Реакции ГЗТ чрезвычайно важны при реализации защиты от внутриклеточных возбудителей, а также при отторжении трансплантатов, аутоиммунных реакциях.

Две группы **регуляторных Т-клеток**: *хелперные Т-лимфоциты* (T_H) помогают в выработке АТ в ответ на воздействия большинства антигенов. *Супрессорные Т-клетки* (T_s) играют роль в предотвращении аутоиммунных реакций и в регуляции выраженности и силы иммунного ответа.

Несмотря на то что распознавание антигена с помощью антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС - *major histocompatibility gene complex*) и рецепторов Т-клеток активирует Т-лимфоциты, этого еще недостаточно, чтобы вызвать пролиферацию этих клеток, требуются, кроме того, и определенные неспецифические костимулирующие факторы. Некоторые из таких факторов (цитокины), в частности ИЛ-1, вырабатываются антигенпредставляющими клетками после взаимодействия с Т-лимфоцитами (рис. 5.1).

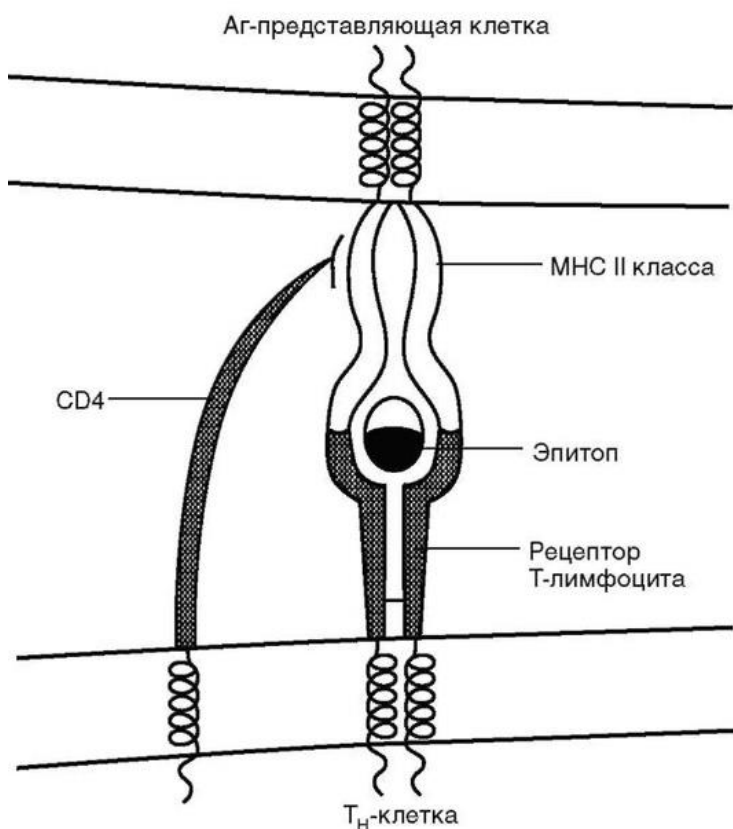


Рис. 5.1. Распознавание антигена рецептором Т-лимфоцита, что происходит только в том случае, если он находится в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости, например CD4, которая свободным концом связывается с молекулой главного комплекса гистосовместимости. Распознаваемый Т-клеткой антиген состоит из двух участков: один взаимодействует с молекулой главного комплекса гистосовместимости, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия, но с участием молекулы CD8, характерен для распознавания T_s -лимфоцитом (цитотоксический Т-лимфоцит) антигена, связанного с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса I

Антигенпредставляющие клетки экспрессируют антиген МНС класса II и способны поглощать и обрабатывать сложные антигены. Среди антиген-представляющих клеток наилучшим образом исследованы интердигитирующие дендритические клетки, выявляемые в Т-клеточных зонах лимфоидных органов. Сходные дендритические клетки макрофагальной природы можно обнаружить и в других тканях. Одним из наиболее изученных типов дендритических элементов является клетка Лангерганса эпидермиса. Дендритические клетки - не единственные антигенпредставляющие элементы, способные к активации Т-хелперов. Макрофаги могут действовать и как антигенпредставляющие клетки. В-клетки тоже обладают антигенпредставляющей способностью для Т-хелперов. Это имеет большое значение для индукции первичного иммунного ответа.

Последующее связывание рецептором CD28 на Т-клетках усиливает их костимулирующую функцию. У CD4⁺ Т-клеток такая последовательность реакций быстро вызывает синтез медиаторов, таких как цитокины ИЛ-2 - фактор роста Т-лимфоцитов, который необходим для репликации и завершения дифференцировки Т-лимфоцитов. Другой медиатор Т-клеточного происхождения - ИЛ-4 - обладает сходными ауто- и паракринными воздействиями на некоторые Т-лимфоциты.

цТЛ - популяция полностью дифференцированных антигенспецифических Т-лимфоцитов, функция которых состоит в реализации антигенспецифического лизиса клеток-мишеней путем непосредственного межклеточного контакта. В этих цТЛ содержатся немногочисленные цитоплазматические гранулы, они относятся к Т-клеткам, ограниченному типу CD8⁺ МНС класса I. Благодаря экспрессии молекул МНС класса I на всех клетках, содержащих ядра, и их способности связываться с эндогенно синтезированными пептидами CD8⁺ цТЛ защищают клетки при вирусных инфекциях. Более того, поскольку многие вирусные антигены, распознаваемые цТЛ, синтезируются на ранних стадиях вирусной репликации, элиминация инфицированных клеток может происходить до выделения зрелого вируса. Менее изученной, но тоже важной представляется роль цТЛ в отторжении трансплантатов и клиренсе бактериальных и паразитарных возбудителей.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа

Реакции ГЗТ и Т-лимфоциты, принимающие в них участие, относят ко второму компоненту клеточно-опосредованного иммунитета. Различные виды реакций ГЗТ будут описаны ниже, а здесь обсуждаются основные механизмы их развития. Типичным примером таких реакций является кожная реакция на введение туберкулина. Реакции ГЗТ характеризуются выраженной инфильтрацией тканей Т-лимфоцитами и макрофагами. Как следует из названия, они развиваются медленно, в течение 24-48 ч.

В основе тканевых проявлений ГЗТ лежат более сложные процессы, нежели изменения при ответах с помощью цТЛ. В большинстве случаев местная реакция инициируется популяцией Т-лимфоцитов, ограниченных типом CD4⁺ МНС класса II. Важнейшей функцией этих клеток является выделение цитокинов, которые активируют другие клетки воспалительного инфильтрата: макрофаги, эозинофилы, базофилы и тучные клетки.

Биологическая роль ГЗТ прежде всего состоит в защите от устойчивых возбудителей и микроорганизмов, способных размножаться внутри макрофагов. Продукция цитокинов лежит в основе способности антигенспецифических Т-клеток индуцировать выраженный воспалительный ответ. Однако сильная активация таких неспецифических иммунных механизмов может увеличивать

риск нежелательных тканевых повреждений уже в процессе первичного защитного ответа.

Естественные киллеры (NK) в ходе клеточно-опосредованного ответа тоже способны проявлять цитотоксическую активность. NK-клетки являются лимфоцитами среднего размера, содержащими цитоплазматические гранулы, раньше их называли большими гранулярными лимфоцитами. Из-за отсутствия у них типичных маркеров Т- и В-клеток их относят к группе *нулевых клеток* (или «ни Т-, ни В-клеточных лимфоцитов», *nullcells*). NK реализуют тот же механизм, что и классические цТЛ, но цитотоксичность NK не ограничена МНС и не является антигенспецифической. Предполагается, что киллерное воздействие NK зависит от распознавания ими группы антигенов дифференцировки. Эти антигены могут иметь большое значение в качестве барьера, стоящего «в первой линии» иммунного надзора, направленного против вирусных инфекций, а также опухолевых или поврежденных клеток, они могут служить и неспецифическими регуляторами лимфо- и гемопоэза. Таким образом, NK представляют собой третью популяцию лимфоцитов. Выделяют еще одну линию киллерных клеток (К), родственную NK и тоже относящуюся к нулевым лимфоцитам. К-клетки обладают Fc-рецепторами и оказывают свое киллерное действие посредством антителозависимых механизмов. Известно, что одной из главных функций иммунной системы является защита от патогенных возбудителей, но вместе с тем иммунный ответ контролируется также иммунологической толерантностью, что предотвращает повреждения тканей. Возможность различать собственные и чужеродные ткани лежит в основе развития аутоиммунных болезней. Способность иммунной системы к развитию приобретенной толерантности такого типа необходима для предотвращения реакций гиперчувствительности во время первичного защитного ответа на воздействие патогенного агента. Например, иммунный ответ на пищевые белки мог бы спровоцировать нежелательные реакции гиперчувствительности на повторные контакты с ними.

ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Различают 4 основных типа патологических состояний иммунной системы:

- реакции гиперчувствительности - механизмы иммунологического повреждения при ряде заболеваний;
- аутоиммунные болезни - иммунные реакции против собственного организма;
- синдромы иммунного дефицита, возникающие вследствие врожденного или приобретенного дефекта нормального иммунного ответа;
- амилоидоз.

Реакции гиперчувствительности

Контакт организма с антигенами приводит не только к развитию защитного иммунного ответа, но и к реакциям, повреждающим ткани. Экзогенные антигены содержатся в пыли, пыльце растений, пище, лекарственных препара-

ратах, химических веществах, препаратах крови, используемых в клинической практике. Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием антигенов с антителами или клеточными иммунными механизмами. Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны не только с экзогенными, но и с эндогенными антигенами.

Болезни гиперчувствительности классифицируют на основе вызывающих их иммунологических механизмов. При I типе реакций гиперчувствительности иммунный ответ сопровождается высвобождением вазоактивных и спазмогенных веществ. При II типе гиперчувствительности

антитела участвуют в повреждении клеток, способствуя их фагоцитозу или лизису. При III типе реакций гиперчувствительности взаимодействие антител с антигенами приводит к образованию крупных иммунных комплексов, активирующих комплемент, затем эффективно разрушаются фагоцитами. Если в условиях избытка антигена образуются малые иммунные комплексы, они сорбируются в органах и тканях, вызывая болезнь иммунных комплексов, т.е. повреждение, опосредованное комплементом. При IV типе реакций гиперчувствительности развивается клеточный иммунный ответ с участием сенсibilизированных лимфоцитов.

Тип I реакций гиперчувствительности

Тип I реакций гиперчувствительности (немедленный, анафилактический) может развиваться местно или системно. Системная реакция возникает в ответ на внутривенное введение антигенов, к которому организм хозяина предварительно сенсibilизирован. Местные реакции зависят от места проникновения антигенов и вызывают отек кожи (кожная аллергия, крапивница), выделения из носа и конъюнктив (аллергический ринит и конъюнктивит), сенную лихорадку, бронхиальную астму или аллергический гастроэнтерит (пищевая аллергия).

Развитие типа I гиперчувствительности у человека связано с антителами класса IgE. Сенсibilизированные Fc-фрагментом IgE тучные клетки и базо-филы активируют компоненты системы комплемента C3a и C5a (анафилаток-сины). Секрецию тучных клеток стимулируют также цитокины макрофагов (ИЛ-8), некоторые лекарственные средства (кодеин и морфин) и физические воздействия (тепло, холод, солнечный свет). Связывание молекул IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток с продукцией первичных медиаторов, а также синтез *de novo* и выброс вторичных медиаторов, таких как метаболиты арахидоновой кислоты, которые вызывают появление новых симптомов реакции гиперчувствительности типа I.

Реакции гиперчувствительности типа I проходят в своем развитии 2 фазы (рис. 5.2). Первая фаза развивается через 5-30 мин после контакта с аллергеном и характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, а также спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желез. Поздняя фаза наблюдается через 2-8 ч без повторных контактов с антигенами и продолжается несколько дней. Она характеризуется интенсивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

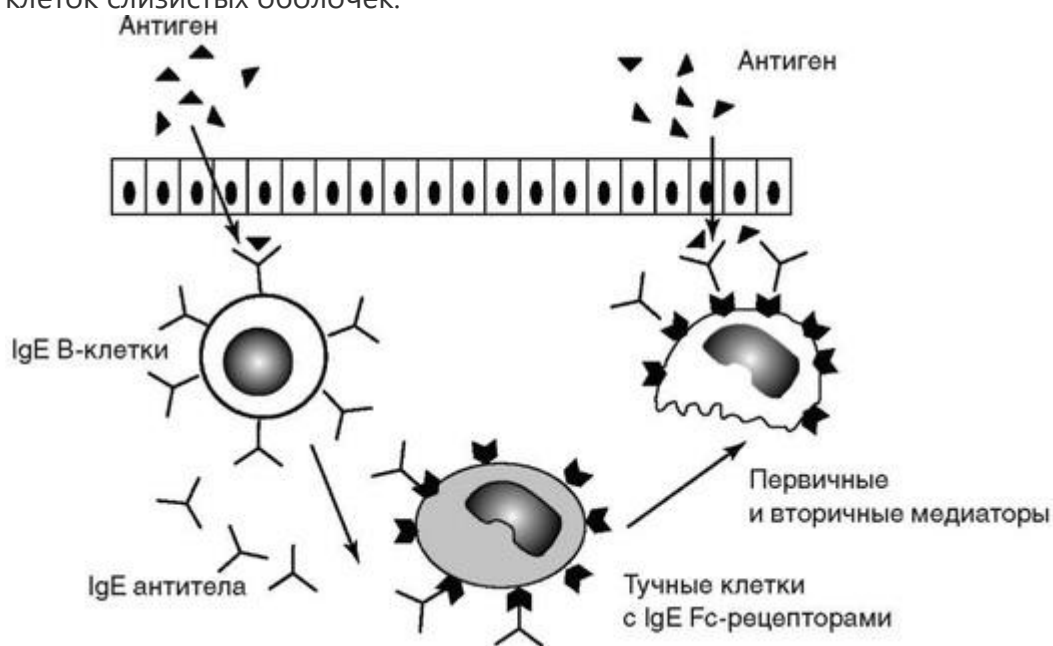


Рис. 5.2. Реакция гиперчувствительности типа I (немедленная)

Гистамин и лейкотриены выделяются из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов, обеспечивая реакции ГНТ, характеризующиеся отеком слизистой оболочки, секрецией слизи, спазмом гладкой мускулатуры. Другие медиаторы (например, фактор активации тромбоцитов FАТ и FНО-α) включаются в поздней фазе ответа, увеличивая количество базофилов, нейтрофилов и эозинофилов. Среди клеток, которые появляются в поздней фазе реакции, особенно важны эозинофилы. Спектр медиаторов, синтезируемых этими клетками, так же широк, как и у тучных клеток. Они продуцируют главный щелочной белок MBP и эозинофильный катионный белок ECP, которые уничтожают микроорганизмы и паразитов, но в некоторых случаях, например, при бронхиальной астме, повреждают эпителий дыхательных путей.

Анафилаксия

Системная анафилаксия возникает после введения гетерологичных белков: антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов и некоторых лекарственных средств (например, пенициллина). Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсibilизации. Шоковая доза антигенов может быть исключительно мала.

Местная анафилаксия называется иногда *атопической аллергией*. Около 10% населения страдают от местной анафилаксии, возникающей в ответ на попадание в организм аллергенов: пыльцы растений, перхоти животных, домашней пыли и т.п. К заболеваниям, в основе которых лежит местная анафилаксия, относят крапивницу, ангионевротический отек, аллергический ринит (сенную лихорадку) и некоторые формы астмы. Существует семейная предрасположенность к этому типу аллергии.

Тип II реакций гиперчувствительности

При II типе гиперчувствительности в организме появляются антитела к антигенам собственных тканей (рис. 5.3). Антигенные детерминанты могут входить в структуру плазмолеммы или представлять собой экзогенный антиген, адсорбированный на поверхности клетки. В любом случае реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания антитела с нормальными или поврежденными структурами клетки. Известны 3 антителозависимых механизма развития реакции этого типа.

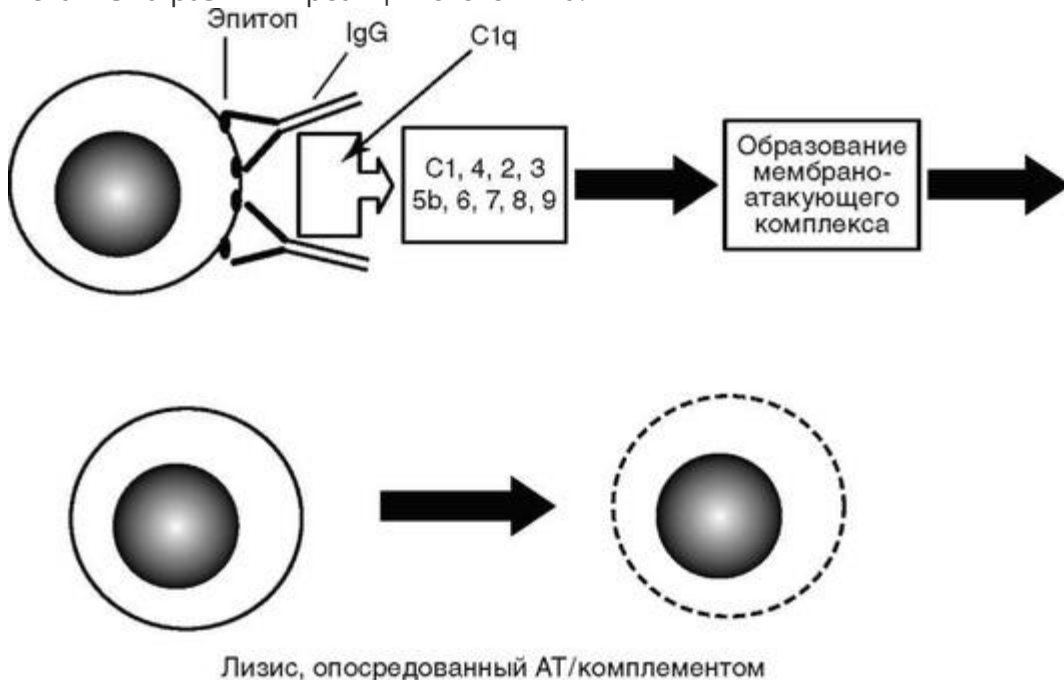


Рис. 5.3. Реакция гиперчувствительности типа II (опосредованная антителами); АТ - антитела

Комплементзависимые реакции. С помощью двух механизмов антитела и комплемент могут вызывать гиперчувствительность типа II: прямой лизис и оп-сонизацию. В первом случае антитела (IgM или IgG) реагирует с антигенами на поверхности клетки, вызывая активацию системы комплемента. Это приводит в действие *мембраноатакующий комплекс*, который нарушает целостность мембраны. Во втором случае клетки фагоцитируются после фиксации антитела или компонента комплемента C3b на поверхности клетки (*опсонизация*).

Такие реакции возникают при переливании несовместимой крови донора и реакции с антителом хозяина; при эритробластозе плода и антигенных различиях между матерью и плодом, когда антитела (IgG) матери проникают сквозь плаценту и вызывают разрушение эритроцитов плода; при аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитозе и тромбоцитопении, когда происходит образование антител против собственных клеток крови, которые затем разрушаются; при некоторых реакциях на лекарственных средствах, когда образующиеся антитела реагируют с лекарственными препаратами и формируют комплексы с эритроцитарным антигеном.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность не сопровождается фиксацией комплемента. Клетки-мишени, покрытые антителами класса IgG в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками с Fc-рецепторами. Эти клетки связывают клетки-мишени с помощью рецепторов для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза, но с участием моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и NK. Этот вид цитотоксичности также имеет значение при реакции отторжения трансплантата.

Опосредованная антителами дисфункция клеток. В некоторых случаях антитела к рецепторам на поверхности клеток нарушают их функционирование, не вызывая повреждения или развития воспаления. Например, при миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, нарушая нервно-мышечную передачу.

Тип III реакций гиперчувствительности

Развитие реакций гиперчувствительности типа III - **болезней иммунных комплексов** (рис. 5.4) вызывают циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) «антиген-антитело», образующиеся в результате связывания антигена с антителом в кровеносном русле или вне сосудов (иммунные комплексы *in situ*). ЦИК вызывают повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или в фильтрующие структуры (гломерулярный фильтр в почках). Известны 2 типа иммунокомплексных повреждений, которые формируются при поступлении в организм экзогенного антигена (чужеродный белок, бактерия, вирус) и при образовании антитела к собственным антигенам. Заболевания, обусловленные иммунными комплексами, могут быть генерализованными, если иммунные комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или связанными с отдельными органами, такими как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи (местная реакция Артюса).

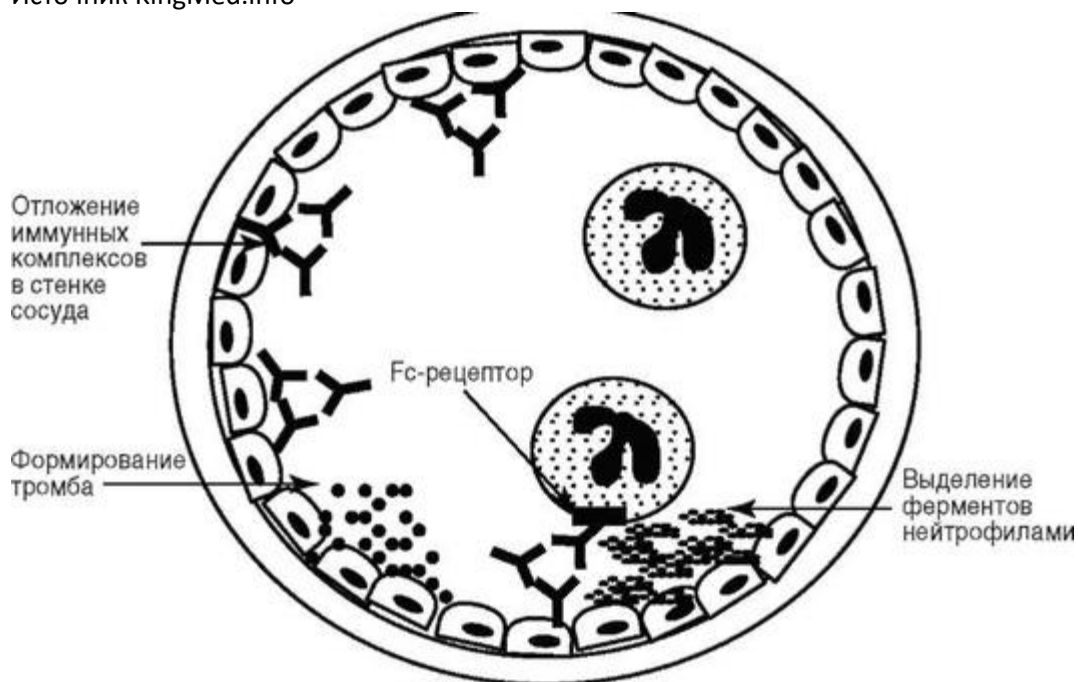


Рис. 5.4. Реакция гиперчувствительности типа III (опосредованная иммунными комплексами)

Системная иммунокомплексная болезнь. Одной из ее разновидностей является *острая сывороточная болезнь*, возникающая в результате многократного введения больших количеств чужеродной сыворотки крови, используемой для пассивной иммунизации. Патогенез системной иммунокомплексной болезни складывается из 3 фаз:

- образования в крови комплексов «антиген-антитело»;
- осаждения иммунных комплексов в различных тканях;
- воспалительной реакции.

Первая фаза начинается с попадания антигенов в кровь и образования антител. Во второй фазе эти комплексы оседают в различных тканях. Дальнейшее течение болезни определяют 2 фактора: размеры иммунных комплексов и состояние системы мононуклеарных фагоцитов. При избытке антител образуются очень крупные комплексы, которые быстро удаляются из кровотока мононуклеарными фагоцитами и относительно безвредны. Наиболее патогенны комплексы мелких и средних размеров, которые образуются при незначительном избытке антител и долгое время остаются в кровотоке.

Как только иммунные комплексы оседают в тканях, они инициируют острую воспалительную реакцию. В этой фазе (приблизительно через 10 дней после введения антигенов) наблюдаются клинические проявления болезни, такие как лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов и протеинурия. Вслед за осаждением иммунных комплексов происходит активация системы комплемента с образованием ее биологически активных компонентов. Активация сопровождается провоспалительными эффектами: выбросом C3b-опсонина, способствующего фагоцитозу; образованием хемотаксических факторов, вызывающих миграцию палочкоядерных лейкоцитов и моноцитов (C5); выбросом анафилатоксинов (C3a и C5a), которые увеличивают проницаемость сосудов и вызывают сокращение гладких мышц; образованием комплекса (C5b-9), вызывающего разрушение клеточных мембран и цитолиз.

Фагоцитоз комплексов «антиген-антитело» лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ, включая простагландины,

сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества. Повреждение тканей опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и т.п. В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит. Например, поражение клубочков почки сопровождается гиперклеточностью из-за набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрацией нейтрофилами и моноцитами.

Хроническая сывороточная болезнь развивается при повторном или продолжительном контакте с антигеном. Постоянная антигенемия необходима для развития **хронической иммунокомплексной болезни**, так как иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле. Например, системная красная волчанка (СКВ) связана с длительным сохранением (персистенцией) аутоантигенов. Однако, несмотря на наличие характерных морфологических изменений и других признаков, свидетельствующих о развитии иммунокомплексной болезни, во многих случаях антиген остается неизвестным. Так бывает при ревматоидном артрите, узелковом периартериите, мембранозной нефропатии и некоторых васкулитах.

Местная иммунокомплексная болезнь (феномен, или реакция, Артюса) выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммуно-комплексного васкулита. Реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4-10 ч после инъекции, когда появляется зона видимого отека с кровоизлияниями. При светооптическом исследовании обнаруживают фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к развитию местных кровоизлияний, но чаще наблюдается тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

Тип IV реакций гиперчувствительности

Клеточно-опосредованную гиперчувствительность вызывают специфически sensibilized Т-лимфоциты (рис. 5.5). Она включает классические ГЗТ, вызываемые CD4⁺-лимфоцитами, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную CD8⁺-лимфоцитами. Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные микробиологические агенты, особенно микобактерии туберкулеза, а также на многие вирусы, грибы, простейших и паразитов. Известны 2 варианта реакций гиперчувствительности типа IV.

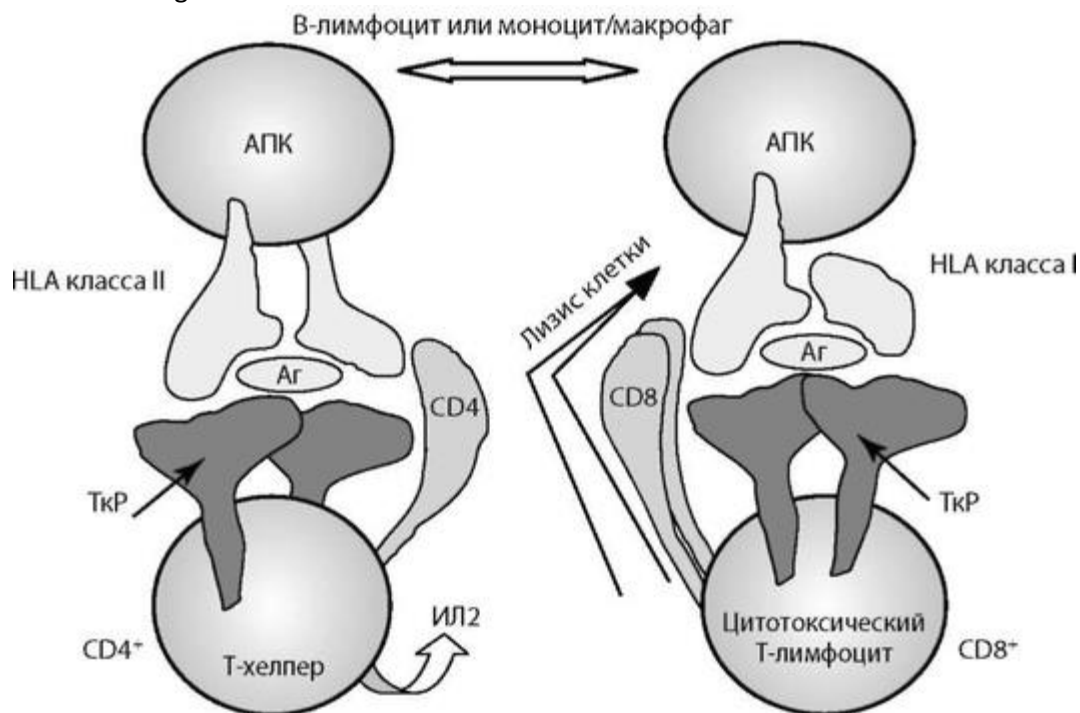


Рис. 5.5. Реакция гиперчувствительности типа IV (клеточно-опосредованная). АПК - антигенпредставляющая клетка, HLA - антиген главного комплекса гистосовместимости, ТкР - Т-клеточный рецептор; CD - рецептор лимфоцитов; ИЛ - интерлейкин; Аг - антиген

Гиперчувствительность замедленного типа

Примером ГЗТ служит реакция на внутрикожное введение туберкулина - компонента из стенок микобактерии туберкулеза. У сенсibilизированного пациента через 8-12 ч возникают покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции наступает через 24-72 ч. У сильно сенсibilизированных больных в зоне инъекции развивается некроз. ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток в подкожной ткани и дерме, преимущественно вокруг мелких вен и венул с образованием характерных периваскулярных манжеток. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отек дермы и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. В участках повреждения преобладают CD4⁺-лимфоциты. При персистенции антигена макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, окруженные валом из лимфоцитов, - формируется гранулема. Такой тип воспаления характерен для типа IV гиперчувствительности и называется гранулематозным воспалением.

Одним из наиболее важных медиаторов ГЗТ и сильным активатором макрофагов является γ -ИФ. Активированные макрофаги, обладающие способностью к фагоцитозу, уничтожают микроорганизмы. В то же время макрофаги продуцируют некоторые полипептидные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста- α и ТФР- β), стимулирующие пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена. Таким образом, активированные макрофаги обеспечивают элиминацию антигена, а если активация продолжается, то способствуют развитию фиброза.

Цитокины ФНО- α (кахектин) и ФНО- β (лимфотоксин- α) воздействуют на эндотелиальные клетки, вызывая повышение секреции простациклина, что приводит к увеличению кровотока в результате расширения сосудов, и усиление экспрессии молекулы адгезии - Е-селектина (ELAM-1), способствующей прикреплению лимфоцитов и моноцитов. Одновременно происходит усиление секреции низкомолекулярных хемотаксических факторов (например, ИЛ-8 и разных хемокинов). Все эти изменения в эндотелии способствуют выходу лимфоцитов и моноцитов за пределы сосудистого русла в зону развития ГЗТ.

Цитотоксичность, опосредованная CD8⁺ Т-лимфоцитами

При цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами, сенсibilизированные CD8⁺-лимфоциты уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями антигенов (цТЛ). Т-лимфоциты, направленные против антигена МНС, фиксированных на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата. Они также участвуют в защите от вирусных инфекций. В клетках, пораженных вирусом, вирусные белки связываются с молекулами МНС класса I и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознается цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами. Лизис зараженных клеток завершается до репликации вируса, что приводит к уничтожению вирусов. Полагают, что многие опухолевые антигены представлены на поверхности клеток, а цТЛ участвуют в противоопухолевом иммунитете.

Отторжение трансплантата

Реакция отторжения трансплантата связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной. Антигенами, ответственными за такое отторжение у человека, являются антигены МНС. Отторжение трансплантата - сложный процесс, для которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие антитела.

Инициация реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, происходит при контакте лимфоцитов реципиента с антигеном МНС донора. Полагают, что наиболее сильными иммуногенами являются дендритические клетки донорских органов. Т-клетки хозяина встречаются с дендритическими клетками в пересаженном органе, а затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Предшественники CD8⁺ цТЛ, обладающие рецепторами к классу I МНС, дифференцируются в зрелые цТЛ. Зрелые Т-клетки лизируют пересаженную ткань. Кроме специфических цТЛ образуются CD4⁺-лимфоциты, которые играют исключительно важную роль в отторжении трансплантата. Как и при ГЗТ, активированные CD4⁺-лимфоциты выделяют цитокины, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и местное скопление лимфоцитов и макрофагов.

Реакции, обусловленные антителами, могут протекать в двух вариантах. **Сверхострое отторжение** развивается в том случае, когда в крови реципиента есть антитела против донора. Такие антитела встречаются, например, у реципиентов, у которых уже было отторжение почечного трансплантата. Предшествующие переливания крови от МНС-неидентифицированных доноров также могут привести к сенсibilизации, так как тромбоциты и лейкоциты содержат МНС-Аг. В таких случаях отторжение развивается немедленно после трансплантации, так как циркулирующие антитела образуют иммунные комплексы, оседающие в эндотелии сосудов пересаженного органа. Затем происходит фиксация комплемента и развивается реакция Артюса.

У реципиентов, которые не были предварительно сенсibilизированы к антигену трансплантата, экспозиция донорских МНС-Аг классов I и II может вызывать образование антител. Такие антитела вызывают повреждение ткани посредством нескольких механизмов: комплементзависимой цитотоксичности, антителзависимого обусловленного клетками цитолиза и отложения комплексов «антиген-антитело». Мишенью для этих антител служат сосуды трансплантата, поэтому феномен антителзависимого отторжения в почке гистологически представлен васкулитом.

Аутоиммунные болезни

Причиной некоторых заболеваний человека является развитие иммунной реакции против собственных антигенов. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Антитела образуются после

повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении ее остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных антигенов гистосовместимости.

Различают 3 основных признака аутоиммунных заболеваний:

- наличие аутоиммунной реакции;
- клинические и экспериментальные данные, подтверждающие, что такая реакция имеет первичное патогенетическое значение;
- отсутствие других определенных причин болезни.

Встречаются аутоиммунные болезни, при которых действие аутоантител направлено против единственного органа или ткани, и в результате развивается ее местное повреждение. Например, при тиреоидите Хашимото (**зоб Хашимото**) антитела специфичны к тканям щитовидной железы. При СКВ аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток. Разнообразие антител приводит к повреждениям всего организма. А при синдроме Гудпасчера, например, антитела против базальной мембраны легких и почек вызывают повреждения только в этих органах. Очевидно, что аутоиммунитет подразумевает потерю ауто толерантности.

Иммунологическая толерантность - состояние, при котором иммунный ответ на специфический антиген не развивается. Толерантность объясняется клональной делецией, клональной анергией и периферической супрессией лимфоцитов. При клональной делеции отсутствуют саморегулирующие Т_H В-лимфоциты. При клональной анергии наблюдается пролонгированная или необратимая функциональная инактивация лимфоцитов, вызванная контактом с антигеном.

Клональные делеция и анергия являются первичными механизмами ауто-толерантности, т.е. толерантности к антигену собственного организма. Состояние толерантности вызывают и супрессорные Т-лимфоциты, которые могут тормозить аутореактивность, секретируя цитокины, снижающие интенсивность иммунного ответа.

Синдромы иммунного дефицита

Иммунодефицит или **иммунологическая недостаточность** - состояние, развивающееся при нарушении иммунных механизмов. Различают:

- *первичный иммунодефицит* (дефект самой иммунной системы);
- *вторичный иммунодефицит* (связан с развитием другого заболевания);
- *специфический иммунодефицит* (вызван избирательным поражением либо В-лимфоцитов, либо Т-лимфоцитов, либо тех и других, т.е. комбинированный иммунодефицит);
- *неспецифический иммунодефицит* (вызван сбоем механизмов неспецифического иммунитета).

Необходимо отметить, что врожденная иммунопатология встречается достаточно редко, в то время как распространенность приобретенных иммунодефицитов широка (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией или модуляцией иммунных реакций на гетерологичные Ag).

Первичные иммунодефициты являются генетически детерминированными заболеваниями и поражают специфический иммунитет (гуморальный и кле-

точный) или неспецифические механизмы защиты хозяина, обусловленные комплементом и клетками (фагоцитами или естественными киллерами). Несмотря на то что большинство иммунодефицитов встречается довольно редко, некоторые из них, например дефицит IgA, довольно таки распространены, особенно у детей. Первичные иммунодефициты у детей обычно проявляются в возрасте между 6 мес и 2 годами повышенной чувствительностью к рецидивирующим инфекционным заболеваниям.

Агаммаглобулинемия Брутона (O.C. Bruton), связанная с X-хромосомой, является одним из самых распространенных первичных иммунодефицитов и характеризуется фактическим отсутствием сывороточных Ig, хотя наличие малых количеств IgG возможно. Это заболевание связано с X-хромосомой и встречается у представителей мужского пола. Чаще всего выявляются пио-генные микроорганизмы (стафилококки), больные страдают рецидивирующими конъюнктивитом, фарингитом, средним отитом, бронхитом, пневмонией и кожными инфекциями.

При болезни Брутона наиболее часто развиваются аутоиммунные поражения. У половины детей наблюдается патология типа ревматоидного артрита. Встречаются также СКВ, дерматомиозит и другие аутоиммунные заболевания. У этих пациентов, за редким исключением, отсутствуют В-лимфоциты. Лимфатические узлы и селезенка не имеют центров размножения. В лимфатических узлах, селезенке, костном мозге и соединительной ткани отсутствуют плазматические клетки. Нёбные миндалины плохо развиты или рудиментарны. В то же время имеется нормальное количество циркулирующих и тканевых Т-лимфоцитов, функция которых не изменена.

Общий переменный иммунодефицит представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Он может быть врожденным или приобретенным, спорадическим или семейным (с непостоянным типом наследования). Общей особенностью всех пациентов является гипогаммаглобулинемия, обычно связанная с недостаточностью антител всех классов, но иногда только IgG.

Клинически заболевание проявляется рецидивирующими инфекциями. Происходит гиперплазия В-клеточных участков лимфоидной ткани (лимфо-идных фолликулов в лимфатических узлах, селезенке и кишечнике). Помимо бактериальных, эти больные страдают тяжелыми энтеровирусными инфекциями, рецидивирующим герпесом и персистирующей диареей, вызванной лямблиями. У них высока частота аутоиммунных заболеваний (около 20%), включая ревматоидный артрит, пернициозную и гемолитическую анемию.

Изолированный дефицит IgA очень распространен. Основной причиной этого иммунодефицита является дефект дифференцировки В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Для заболевания характерен низкий уровень как сывороточного, так и секреторного IgA. Иммунодефицит может быть семейным или приобретенным после токсоплазмоза, кори или некоторых других вирусных инфекций. В связи с тем, что IgA является основным Ig внешней секреции, при его дефиците нарушается защита слизистых оболочек и развиваются инфекции ЖКТ дыхательной и мочеполовой систем. Больные нередко страдают сино-пульмональными инфекциями (сочетание синуситов и пневмоний) и диареей. У пациентов с дефицитом IgA высока частота аллергии респираторного тракта и различных аутоиммунных болезней, особенно СКВ и ревматоидного артрита.

Синдром Ди Джорджи (A.M. DiGeorge; гипоплазия тимуса) - одна из форм селективного Т-лимфоцитарного дефицита, появление которого связано с нарушением эмбрионального развития. Синдром Ди Джорджи не относится к числу генетически детерминированных заболеваний, но, по-видимому, является результатом внутриутробного повреждения плода на 8-й неделе беременности. У этих больных полностью отсутствует клеточный иммунный ответ из-за

гипоплазии или отсутствия тимуса, развиваются тетания (отсутствие околощитовидных желез) и врожденные дефекты сердца и крупных сосудов.

Тяжелые комбинированные иммунодефицитные заболевания характеризуются комбинированным дефектом Т- и В-лимфоцитов. Больные дети страдают от тяжелых рецидивирующих инфекций. Без пересадки костного мозга смерть наступает в первые годы жизни.

В зависимости от локализации мутантного гена и природы генетического дефекта различают 2 типа наследования - аутосомно-рецессивный и рецессивный, связанный с Х-хромосомой. Характер морфологических изменений зависит от вида генетического дефекта. При двух наиболее распространенных формах иммунодефицита (отсутствие аденозиндеаминазы и мутация рецепторов) тимус малых размеров, лишен лимфоидных клеток. В других случаях лимфоидная ткань гипопластична с заметным уменьшением размеров зон Т-лимфоцитов, а в некоторых случаях как Т-, так и В-зон.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой [синдром Вискотта-Олдри-ча (A. Wiskott, R.A. Aldrich)] - рецессивное, связанное с Х-хромосомой заболевание, которое характеризуется морфологически неизменным тимусом, тромбоцитопенией, экземой, восприимчивостью к рецидивирующей инфекции и рано заканчивается смертью.

Генетический дефицит системы комплемента может касаться всех компонентов системы комплемента и двух ее ингибиторов. Дефицит компонентов комплемента, особенно С3, который необходим как для классического, так и для альтернативного пути его активации, вызывает повышенную чувствительность к инфекции патогенными бактериями. У этих больных развивается врожденный ангионевротический отек, характеризующийся местным отеком пораженной кожи и слизистых оболочек.

Синдром приобретенного иммунодефицита

Эпидемиология. К началу XXI в. СПИД зарегистрирован в более чем 165 странах мира, а наибольшее количество инфицированных лиц находится в Африке и Азии. Идентифицированы 5 групп риска среди взрослых людей: гомосексуальные и бисексуальные мужчины составляют наиболее крупную группу (до 60% больных); лица, которые вводят внутривенно наркотики (до 23%); больные гемофилией (до 1%); реципиенты крови и ее компонентов (около 2%); гетеросексуальные контакты членов других групп повышенного риска, главным образом наркоманов (6%). Приблизительно в 6% случаев факторы риска не определяются. Около 2% больных СПИДом - дети. В 80% случаев заражение детей происходит от матери, в 20% - при гемотрансфузии.

Этиология. Возбудителем СПИДа является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) - ретровирус, относящийся к семейству лентивирусов, включающему также вирусы кошачьего иммунодефицита, вирусы овец, конской анемии. Различают 2 генетически разные формы вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ-1 - наиболее распространенный тип, встречается в США, Европе Центральной Африке, а ВИЧ-2 - главным образом в Западной Африке.

Патогенез. Существуют 2 основные мишени для вируса СПИДа: иммунная система и ЦНС. Иммунопатогенез СПИДа характеризуется развитием глубокой иммунодепрессии, что главным образом связано с выраженным уменьшением количества CD4⁺-Т-клеток. Имеется множество доказательств того, что молекула CD4 фактически является высокоаффинным рецептором для вируса СПИДа. Это объясняет селективный тропизм вируса к CD4⁺-Т-клеткам. В покоящихся Т-лимфоцитах вирус и провирусная ДНК могут оставаться в цитоплазме в линейной эписомальной

форме. В делящихся Т-лимфоцитах провирусная ДНК сначала входит в ядро, а затем интегрируется в геном хозяина, приводя к гибели клетки.

Кроме гибели инфицированных CD4⁺-Т-клеток существуют и другие не прямые механизмы развития заболевания. Так, происходит уменьшение количества незрелых предшественников CD4⁺-Т-клеток, связанное с их прямым инфицированием в тимусе, а также с инфицированием клеток, секретирующих цитокины, необходимые для дифференцировки CD4⁺-Т-клеток. Кроме того, происходит слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием синцития (гигантских клеток), возникает аутоиммунная деструкция как инфицированных, так и неинфицированных CD4⁺-Т-клеток. Уменьшение количества CD4⁺-Т-клеток вызывает изменение соотношения CD4/CD8 в периферической крови.

Кроме того, для патогенеза СПИДа исключительно важно инфицирование моноцитов и макрофагов. Как и Т-лимфоциты, большинство макрофагов, инфицированных вирусом иммунодефицита, локализованы в тканях, а не в периферической крови. Несмотря на то что в макрофагах возможна репликация вируса, в отличие от CD4⁺-Т-клеток они совершенно невосприимчивы к цитоплазматическому действию вируса. Инфицирование макрофагов приводит к тому, что моноциты и макрофаги превращаются в фабрику по производству вирусов и резервуар для их хранения. Кроме того, макрофаги способны транспортировать вирус по всему телу, особенно в нервную систему. Важным резервуаром вируса являются также дендритные клетки в центрах размножения лимфатических узлов.

Таким образом, CD4⁺-Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки, а не клетки крови, являются главными резервуарами вируса. Кроме того, у больных СПИДом развиваются глубокие нарушения функционирования В-лимфоцитов. Так, у этих больных наблюдаются гипергаммаглобулинемия и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), связанные с поликлональной активацией В-лимфоцитов. Несмотря на наличие спонтанно активированных В-лимфоцитов, больные СПИДом не способны поддерживать антительный ответ на новый антиген, поэтому они подвержены диссеминированным инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями.

Течение СПИДа складывается из трех фаз, отражающих динамику взаимодействия вируса с хозяином.

- *Ранняя острая фаза*, в течение которой развивается первоначальный ответ иммунокомпетентного индивидуума на вирус. Она характеризуется высоким уровнем образования вируса, виремией и распространенным обсеменением лимфоидной ткани. В этот период, однако, инфекция контролируется с помощью противовирусного иммунного ответа.
- *Хроническая фаза*, представляющая период относительного сдерживания вируса, когда иммунная система интактна, но наблюдается слабая репликация вируса, преимущественно в лимфоидной ткани. Эта фаза может продолжаться несколько лет.
- *Финальная, кризисная фаза* характеризуется нарушением защитных механизмов хозяина и безудержной репликацией вируса. Снижается содержание CD4⁺-Т-клеток. После неустойчивого периода появляются серьезные оппортунистические инфекции, опухоли, поражение нервной системы.

Амилоидоз

Раньше амилоидоз относили к стромально-сосудистым белковым дистрофиям. **Амилоидоз** (от лат. *amylum* - крахмал) - группа заболеваний, характеризующихся появлением аномального

фибриллярного белка и образованием в межтканевой ткани и стенках сосудов сложного вещества - амилоида, который представляет собой белок, откладывающийся между клетками в различных тканях и органах. Его распознавание в клинике зависит исключительно от обнаружения в биоптатах. При светооптическом исследовании с использованием традиционных окрасок амилоид выглядит как аморфное, эозинофильное, гиалиноподобное межклеточное вещество, в результате прогрессирующего накопления и давления которого развивается атрофия клеток. Для того чтобы отличить амилоид от других депозитов (коллаген, фибрин), используют ряд гистохимических методов, например окраску конго красным. В поляризационном микроскопе амилоид зеленоватого цвета и дает двойное лучепреломление. Несмотря на то что все депозиты имеют одинаковый вид и тинкториальные свойства, химически амилоид неоднороден. Различают 2 основные и несколько малых биохимических форм. Они образуются с участием разных патогенетических механизмов.

Физическая природа амилоида. При электронной микроскопии амилоид состоит из неветвящихся фибрилл длиной приблизительно 7,5-10 нм (*F-компонент*). Эта структура амилоида одинакова при всех видах амилоидоза. При кристаллографии и инфракрасной спектроскопии обнаружено характерное складчатое строение оболочки. Эта особенность строения и объясняет появление двойного лучепреломления. Кроме того, в меньших количествах выявлен и второй компонент (*P-компонент*), который имеет пентагональное строение.

Химическая природа амилоида. Приблизительно 95% амилоида состоит из *F-компонента*, остальные 5% остаются на долю гликопротеинового *P-компонента*. Среди 15 различных биохимических вариантов амилоидного белка выделены 2 основных: *амилоид из легких цепей (AL)*, который образуется плазматическими клетками (иммуноцитами) и содержит легкие цепи Ig; *связанный амилоид (AA)* - уникальный неиммуноглобулиновый белок, синтезированный печенью. Эти 2 амилоидных белка возникают в разных условиях. *AL-амилоид* образуется из NH₂-терминальных фрагментов легких цепей Ig. Большая часть *AL-амилоида* состоит из λ-легких цепей (особенно VI типа) или их фрагментов, однако в некоторых случаях идентифицированы κ-цепи, *AL-амилоид* образуется иммуноглобулинсекретирующими клетками при некоторых формах моноклональной пролиферации В-клеток.

Молекула *AA-амилоида* имеет молекулярную массу 8500 и состоит из 76 аминокислотных остатков. *AA-фибриллы* образуются из более крупных предшественников, циркулирующих в крови (амилоид, связанный с сывороткой крови) - *SAA*. Они синтезируются в печени и циркулируют вместе с HDL3-субклассами ЛП. *AA-белок* образуется при вторичном амилоидозе. В депозитах амилоида обнаруживают и другие белки. Транстиретин - нормальный белок сыворотки, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина (и его фрагменты) обнаруживается при генетически детерминированных заболеваниях, которые называют семейной амилоидной полинейропатией. *Амилоидный транстиретин (ATTR)* отличается от нормального единственной аминокислотой. β₂-Амилоид - пептид, составляющий ядро мозговых бляшек при болезни Альцгеймера; он образуется из наиболее крупных трансмембранных гликопротеидов, так называемых белковых предшественников амилоида (APP). Встречаются также депозиты амилоида, образованные из разных предшественников, таких как гормоны (прокальцитонин) и кератин.

P-компонент отличается от амилоидных фибрилл, но при всех формах амилоидоза тесно с ними связан. Он обладает структурной гомологией с С-реактивным белком. Сывороточный *P-*

компонент обладает сродством к фибриллам амилоида и необходим для образования депозитов в тканях.

Классификация амилоидоза

Классификация амилоидоза основана на химическом строении амилоида (*AL*, *AA*, *ATTR*) и клинических синдромах. Амилоидоз может быть системным (генерализованным), с поражением нескольких систем органов, или местным, когда депозиты обнаруживаются только в одном органе.

Системный (генерализованный) амилоидоз бывает первичным, если связан с дискразией иммуноцитов, или вторичным, когда возникает как осложнение хронического воспаления или деструктивных процессов в тканях. Врожденный (семейный) амилоидоз образует отдельную гетерогенную группу.

Дискразия иммуноцитов с амилоидозом (первичный амилоидоз). Этот тип амилоидоза обычно носит системный характер, состоит из *AL*-амилоида и составляет около 75% всех наблюдений этого заболевания. В основе его лежит развитие дискразии плазматических клеток. Он встречается у больных с множественной миеломой, для которой характерны остеолитические повреждения скелета. Необходимым, хотя и недостаточным, условием развития амилоидоза является наличие белка Бенс-Джонса, обладающего только легкими цепями.

Реактивный системный амилоидоз. Для этого вида амилоидоза характерно образование *AA*-амилоида. Его также называют вторичным амилоидозом, так как он связан с хроническим воспалением, сопровождающимся разрушением тканей. Амилоидоз встречается при туберкулезе, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите. Однако при эффективной антимикробной терапии условия для развития амилоидоза могут исчезнуть. Чаще всего реактивный системный амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита и других заболеваний соединительной ткани, таких как анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, особенно региональный энтерит и язвенный колит. Амилоидоз развивается приблизительно у 3% больных ревматоидным артритом.

Амилоидоз, связанный с гемодиализом. Возникает у больных после длительного гемодиализа, проводимого в связи с почечной недостаточностью, и вследствие выпадения α_2 -микроглобулина. Этот белок выявляется в больших количествах в сыворотке крови нефрологических больных, так как не фильтруется через диализные мембраны. Примерно у 70% больных имеются депозиты амилоида в синовии, суставах и сухожилиях.

Врожденный семейный амилоидоз. Это относительно редкое заболевание, оно встречается в определенных географических районах. Лучше всего исследован аутосомно-рецессивный вариант семейного амилоидоза, который называют семейной средиземноморской лихорадкой (периодическая болезнь). Клинически это заболевание характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися воспалением серозных оболочек, включая брюшину, плевру и синовиальные оболочки. Встречается обычно у армян, сефардов и арабов. Амилоид при этом заболевании представлен *AA*-вариантом.

В отличие от аутосомно-рецессивного варианта аутосомно-доминантный семейный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида преимущественно в периферических нервах. **Семейная амилоидная полинейропатия** описана в разных регионах мира. Например, невропатический амилоидоз обнаружен в Португалии, Японии, Швеции и США. При всех этих генетических заболеваниях фибриллы амилоида состоят из *ATTR*.

Локализованный амилоидоз. Депозиты амилоида обычно проявляются в виде узелков, видимых только под микроскопом, как правило, только в одном органе. Опухолеподобные депозиты амилоида чаще всего встречаются в легких, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и около глаз. Часто на периферии амилоидных масс находят инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, которую расценивают как ответ на выпадение амилоида. В некоторых случаях амилоид состоит из AL-белка и имеет иммуноцитарное происхождение.

Эндокринный амилоидоз. Микроскопические депозиты амилоида иногда обнаруживаются в некоторых эндокринных опухолях, таких как медулярная карцинома, опухоли островков поджелудочной железы, феохромоцитомы, низкодифференцированные карциномы желудка, а также в островках Лан-герганса поджелудочной железы при сахарном диабете II типа. В этих случаях амилоидогенные белки образуются из полипептидных гормонов, например амилоидный полипептид островков (IAPP) поджелудочной железы.

Амилоид старения. При старении встречаются два вида амилоидных депозитов. **Старческий сердечный амилоидоз** характеризуется выпадением амилоида в сердце у престарелых больных (обычно в возрасте 80-90 лет). Он встречается в двух формах: выпадение транстиретина, вовлекающего желудочки, или выпадение атриального натрийуретического пептида, повреждающего предсердие. Заболевание развивается часто бессимптомно, но может вызывать тяжелые нарушения сердечной деятельности. Одновременно обнаруживаются депозиты амилоида в легких, поджелудочной железе, селезенке. Это позволяет предполагать, что старческий амилоидоз является системным заболеванием.

Старческий церебральный амилоидоз развивается в результате отложений депозитов AB_2 -белка в мозговые кровеносные сосуды и бляшки у больных болезнью Альцгеймера.

Патогенез

Несмотря на то что предшественники двух основных амилоидных белков идентифицированы, некоторые аспекты их происхождения еще не ясны. При реактивном системном амилоидозе имеет значение длительное разрушение тканей и воспаление, которые приводят к повышению уровня SAA в сыворотке крови. SAA синтезируется клетками печени под влиянием цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6. Повышенный уровень SAA характерен для воспаления, но в большинстве случаев не приводит к амилоидозу. SAA в норме разрушается до конечных растворимых продуктов под действием ферментов моноцитов. Больные, у которых развивается амилоидоз, видимо, имеют дефект этого фермента, что приводит к неполному разрушению SAA и формированию нерастворимой молекулы AA. Наоборот, генетически детерминированные структурные аномалии в молекуле SAA сами по себе вызывают ее резистентность к разрушению моноцитами. В случае иммуноцитарной дискразии обнаружен избыток легких цепей Ig, а амилоид может образовываться в результате протеолиза легких цепей Ig. Неполноценная деградация приводит к образованию легких цепей, резистентных к полному протеолизу.

При семейном амилоидозе выпадение транстиретина в виде амилоидных фибрилл не является следствием гиперпродукции транстиретинов. Полагают, что генетически детерминированные повреждения структуры подталкивают к образованию транстиретинов, склонных к аномальной агрегации и проте-олизу.

Клетки, участвующие в превращении белков-предшественников в фибриллы, не полностью исследованы, но основными кандидатами на выполнение этих функций являются макрофаги.

Контрольные вопросы

1. В чем отличия неспецифического и адаптивного иммунного ответа?
2. В чем различия гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета?
3. Какой механизм развития реакции гиперчувствительности I типа?
4. Какой механизм развития реакции гиперчувствительности II типа?
5. Какой механизм развития реакции гиперчувствительности III типа?
6. Какой механизм развития реакции гиперчувствительности IV типа?
7. Какие механизмы лежат в основе реакции отторжения трансплантата?
8. Какие первичные иммунодефициты существуют и в чем их особенность?
9. Какие механизмы лежат в основе СПИДа?
10. Классификация амилоидоза и основные формы амилоидоза.

Список литературы

- Галактионов В.Г.* Иммунология. - М.: Изд-во МГУ, 1998. - 480 с. *Ярилин А.А.* Иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 201 с.
- Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System By Abbas A.K.,
Lichtman A.H. - Elsevier, 2010. - 312 p. The Autoimmune Epidemic By D. J. Nakazawa Touchstone. - A Division of Simon & Schuster Inc, 2008. - 321 p.

Глава 6. ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ И КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Приспособление, или **адаптация**, - широкое биологическое понятие, включающее все формы регуляции функций организма в нормальных условиях и при патологии. По существу сама жизнь есть непрерывная адаптация индивидуума к постоянно меняющимся условиям внешней среды. И от того, насколько выражена способность приспособления индивидуумов к меняющимся условиям внешнего мира, зависит адаптация к нему биологического вида, состоящего из индивидуумов. В течение сотен миллионов лет постоянно менялись и меняются условия жизни на Земле, и многие тысячи видов вымерли, не сумев приспособиться к новым условиям существования. Однако и сейчас имеются некоторые виды животных, существующие уже миллионы лет благодаря, очевидно, их необычайным приспособительным способностям.

Однако приспособление в первую очередь характеризует возможности биологического вида. Это комплекс постоянно саморегулирующихся процессов, позволяющих виду приспособиться к меняющимся условиям существования. При этом и все индивидуумы, образующие вид, обладают этими видовыми приспособительными реакциями, которые проявляются как в условиях здоровья, так и в условиях болезни. Приспособительные реакции развиваются как у здорового, так и у больного человека, они направлены на сохранение гомеостаза и адаптацию к новым условиям жизни. Вместе с тем здоровье и болезнь - явления индивидуальные, и у конкретного человека видовые приспособительные реакции преломляются через его особенности, связанные с реактивностью, возрастом, полом, условиями жизни и т.п. Организму приходится постоянно приспосабливаться к колебаниям температуры, атмосферного давления, влияниям радиации, меняющемуся спектру микроорганизмов и вирусов. С помощью реактивности организм адаптируется к внешней среде, сохраняя гомеостаз, характерный для всех представителей данного вида, и вместе с тем изменения реактивности и гомеостаза являются звеньями патогенеза любой болезни. Приспособление необходимо и в тех ситуациях, когда возникает физиологическое либо патологическое напряжение функций органа или системы, а также когда происходит снижение или извращение этих функций. Например, у человека, который длительно занимается тяжелым физическим трудом или спортом, высокая физическая нагрузка приводит к увеличению массы мышц, в том числе и миокарда, повышается сила сердечных сокращений, увеличивается объем легких и т.д. Если у человека ампутирована нога, и он вынужден использовать протез, в его скелете и в определенных группах мышц развивается комплекс приспособительных процессов, позволяющих корригировать изменение центра тяжести тела, происходят изменения в вестибулярном аппарате, меняется локальное кровообращение в сохранившейся части конечности. Поэтому проблема приспособления является не только биологической, определяющей здоровье, но и медицинской, т.е. проблемой патологии.

Компенсация - это совокупность реакций организма, возникающих при повреждениях или болезнях и направленных на восстановление нарушенных функций. Следовательно, компенсация - это одна из форм приспособления, развивающаяся в условиях патологии, поэтому она носит индивидуальный характер, ибо определенной болезнью заболевает конкретный человек. Поэтому компенсаторные реакции - область медицины, область патологии. Этим они отличаются от видовых приспособительных реакций, которые обеспечивают жизнь организма и в норме, и в патологии. Вместе с тем компенсация нарушенных функций направлена на сохранение жизни, а следовательно, также является приспособлением, но возникающим лишь в том случае, если организм терпит ущерб. Поэтому компенсаторные процессы более узкие, чем приспособительные, и соотносятся с ними, как часть с целым. Критерием достаточности или недостаточности компенсаторных реакций является степень восстановления функций органов.

Человек обладает собственными реакциями, но одновременно, как представитель биологического вида он имеет и видовые приспособительные реакции. Во время болезни и те, и другие реакции направлены на восстановление гомеостаза, на выздоровление, и их трудно разделить, поэтому в клинике их часто обозначают как *компенсаторно-приспособительные процессы*. Однако если это в какой-то степени оправданно с практической точки зрения, то по сути эти понятия не идентичны, ибо с приспособлением мы в основном сталкиваемся в физиологических условиях, и именно приспособительные реакции позволяют не заболеть и исключают необходимость развития компенсаторных реакций организма. Кроме того, если биологический смысл компенсаторных реакций заключается в восстановлении нарушенных функций органов и систем и степень их восстановления является основным критерием достаточности этих реакций, то для приспособительных процессов восстановление функции не обязательно. Главное для них - адаптация организма к изменяющимся условиям жизни, связанным с внешним миром и внутренней средой организма, поэтому приспособительные реакции - необходимый атрибут всей жизни человека.

Вместе с тем иногда специалисты говорят о несовершенстве или об относительной целесообразности приспособительных и компенсаторных реакций на том основании, что в определенных условиях они могут привести больного к смерти. Однако такие рассуждения, очевидно, ошибочны, так как в организме все исключительно совершенно и целесообразно. Несовершенного просто не может быть, ибо все, что несовершенно, как показывает весь опыт биологии, погибает в ходе эволюции жизни на Земле. Сама постановка вопроса о том, может ли этот процесс привести больного к смерти, некорректна и неприемлема, ибо человек смертен от рождения, и в этом также заложен глубочайший биологический смысл. Если бы все процессы в организме были абсолютно совершенны, то человек был бы бессмертен, что противоречит диалектическому единству жизни и смерти. Поэтому все реакции организма, и в первую очередь приспособительные и компенсаторные, так или иначе обеспечивают сохранение биологического вида, ибо вид бессмертен, а индивид должен умереть. Поэтому и приспособительные, и компенсаторные реакции направлены в принципе лишь на продление жизни человека, прежде всего больного. И с этих позиций они, разумеется, совершенны, так как всегда выполняют свое назначение, компенсируя нарушенные функции в течение того или иного срока. А смерть больного связана с большим количеством самых разнообразных факторов, которые могут сделать компенсаторные и приспособительные реакции недостаточными на определенном этапе болезни или периода жизни человека, и не более того. Поэтому рассуждения о несовершенстве, относительной целесообразности, атавизме процессов, протекающих в органах и тканях, а также в организме в целом, есть результат недостаточного понимания биологии жизни на современном этапе развития науки.

В целом биологическая целесообразность и приспособления, и компенсации заключается в восстановлении гомеостаза. Эти же цели определяют действия врача с древнейших времен и до наших дней, они же будут обуславливать его действия и в дальнейшем. Вместе с тем между действиями врача и компенсаторно-приспособительными процессами имеется, условно говоря, определенный антагонизм. Он заключается в том, что в патологии компенсаторные и приспособительные реакции организма, сдерживая болезнь, но не ликвидируя ее, долгое время маскируют патологический процесс, делают его незаметным для врача и самого больного и тем самым не только не способствуют, но и препятствуют его своевременному распознаванию. Благодаря им болезнь не может проявить себя в той стадии, когда она может быть еще радикально излечимой. В этом дуализм и диалектика приспособительных и компенсаторных реакций. Поэтому проблема компенсации нарушенных функций является, по выражению И. В. Давыдовского, «центральной проблемой клинической медицины». И одной из основных задач

врача является необходимость проникнуть в сущность болезни через мимикрию компенсаторных и приспособительных реакций, которые могут оказаться барьером на пути ранней диагностики болезней человека.

Врач может регулировать динамику компенсаторных и приспособительных реакций. Так, например, своевременно устраняя порок клапана сердца, он тем самым предупреждает декомпенсацию гипертрофированного миокарда. И чем глубже врач познает сущность процессов жизнедеятельности, тем успешнее удастся ему предупредить срыв компенсаторных реакций и их переход в свою противоположность, т.е. в патологию.

Все многообразие приспособительных и компенсаторных изменений органов и тканей организма в норме и при болезнях сводится к четырем основным реакциям - атрофии, гипертрофии, регенерации и перестройке тканей.

АТРОФИЯ

Атрофия - уменьшение объема морфологических структур органа и ткани, сопровождающееся снижением или полной утратой функций. Это типичный пример приспособления организма в норме и условиях патологии. При атрофии клеток строма органа обычно сохраняет свой объем и часто склерозирована. В большинстве случаев процесс обратим. Различают атрофию физиологическую и патологическую, а также общую и местную.

Физиологическая атрофия протекает постоянно, с ее помощью организм приспосабливается к меняющимся условиям жизни. С возрастом уменьшаются количество и объем функциональных клеток, в них становится меньше внутриклеточных органелл, накапливается липофусцин («бурая атрофия»), и при этом падает функция (рис. 6.1). По мере старения снижается интенсивность работы многих эндокринных желез и ряда органов. Происходит атрофия яичников, вилочковой и молочных желез, сперматогенного эпителия яичек, в связи со снижением уровня обмена веществ и выключением многих функций организма наступает атрофия всего тела человека (старческая или инволюционная кахексия).

Патологическая общая атрофия развивается при болезнях и сама является звеном патогенеза. Примером такой атрофии является патологическая кахексия, развивающаяся при голодании (*алиментарное истощение*), различных заболеваниях головного мозга (церебральная, гипофизарная), после травмы.

Патологическая местная атрофия встречается чаще. По патогенезу различают дисфункциональную, нейротрофическую, атрофию от давления, от действия повреждающих факторов, недостаточного кровоснабжения.

Дисфункциональная (атрофия от бездеятельности). Развивается в результате отсутствия функции органа или ткани (атрофия мышц конечности при переломе кости).

Атрофия от давления. Например, атрофия ткани мозга вследствие давления спинномозговой жидкости, скапливающейся в желудочках мозга при гидроцефалии.

Атрофия вследствие недостаточного кровоснабжения. Например, атрофия почки при стенозе почечной артерии атеросклеротической бляшкой.

Нейротрофическая атрофия. Возникает при нарушении иннервации ткани (атрофия скелетных мышц в результате разрушения моторных нейронов при полиомиелите).

Атрофия от действия повреждающих (химических или физических) факторов. Например, атрофия костного мозга при действии лучевой энергии.

ГИПЕРТРОФИЯ

Гипертрофия - увеличение объема функционирующей ткани, которая обеспечивает гиперфункцию органа. Это один из механизмов приспособления организма при длительном повышении нагрузки на орган или систему органов. Если гипертрофия развивается в условиях здоровья, когда функция органа должна быть увеличена, но в пределах гомеостаза, то это приспособительный процесс. Если же гипертрофия органа развивается при болезни, когда часть функций органа утрачена в связи с его повреждением, то это уже процесс, направленный на компенсацию утраченных функций, и, следовательно, компенсаторный.

В основе гипертрофии лежит **гиперплазия** - увеличение количества внутриклеточных структур, клеток, компонентов стромы, количества сосудов. Это происходит за счет интенсификации синтеза белков и повышения концентрации РНК в цитоплазме и ДНК в ядрах, усиления активности окислительно-восстановительных ферментов. За счет слияния митохондрий и увеличения в них количества крист развивается гипертрофия этих органелл - так называе-

Механизмы гипертрофии разных органов зависят от их структурно-функциональных особенностей: в одних случаях это преимущественно внутриклеточная гиперплазия, в других гипертрофия развивается в основном за счет гиперплазии клеток, возможно сочетание этих механизмов. В результате усиленной белково-синтетической функции клеток увеличивается количество и волокнистых структур органа (рис. 6.4). Однако при болезнях увеличение количества клеток или внутриклеточных структур происходит только до того объема, который может восстановить или обеспечить нарушенную функцию органа. При этом, если гипертрофия возникает в полостном органе, например, в сердце, полость его может оказаться суженной (*концентрическая гипертрофия*) или, наоборот, расширенной (*эксцентрическая гипертрофия*). Гипертрофия поддерживается гиперфункцией, но это процесс обратимый. Он исчезает при ликвидации причины, вызвавшей гиперфункцию. Гипертрофия может быть физиологической и патологической.

Физиологическая (рабочая) гипертрофия. Возникает у здоровых людей как приспособительная реакция на повышенную функцию органов. Примером такой гипертрофии является увеличение скелетных мышц и миокарда при занятии спортом.

Гипертрофия при болезнях. Является механизмом компенсации функций патологически измененных органов. В зависимости от причины, характера и особенностей повреждения выделяют гипертрофию компенсаторную, регенерационную, викарную и идиопатическую.

Компенсаторная гипертрофия. Развивается при длительной гиперфункции органа. При этом увеличивается вся масса функционирующей ткани, но сама ткань не поражена патологическим процессом (например, гипертрофия миокарда при артериальной гипертонии).

Рис. 6.4. Гипертрофия миокарда: а - увеличение объема сердца за счет утолщения миокарда желудочков сердца и межжелудочковой перегородки; б - поперечный срез гипертрофированного миокарда. Видны гиперхромные, увеличенные в размерах ядра, увеличенный объем миофибрилл, увеличенная масса стромы органа. Окраска гематоксилином и эозином

Регенерационная гипертрофия. Возникает в сохранившихся тканях поврежденного органа и компенсирует утрату его части. Такая гипертрофия развивается в сохранившейся мышечной ткани сердца при крупноочаговом кардиосклерозе после инфаркта миокарда, в сохранившейся ткани почки при нефросклерозе.

Викарная (заместительная) гипертрофия. Формируется в сохранившемся парном органе при гибели или удалении одного из них. С помощью викарной гипертрофии сохранившийся орган берет на себя функцию утраченного.

Идиопатическая гипертрофия. Ее причина не ясна, она может иметь наследственно-семейный характер. Такая гипертрофия встречается, например, в сердце при гипертрофической кардиомиопатии.

Патологическая гипертрофия. Увеличение объема и массы органа не всегда является компенсаторной реакцией, так как не только не компенсирует утраченную функцию, но нередко извращает ее. Такое увеличение массы органа называют патологической гипертрофией, ибо она сама является проявлением болезни и требует лечения. К патологической гипертрофии относят нейрогуморальную, гормональную и ложную, которые являются следствием нарушения функции нейроэндокринных или эндокринных желез, они могут относиться ко всему организму или к отдельным органам и тканям. Такая гипертрофия не несет в себе ни приспособительного, ни компенсаторного смысла, а является симптомом заболевания, которое требует лечения. Иногда к патологической гипертрофии относят гипертрофические разрастания.

Нейрогуморальная гипертрофия возникает при нарушении функции нейро-эндокринных желез, например, акромегалия в связи с поражением передней доли гипофиза, гипоталамуса и их гиперфункцией. У больных увеличиваются размеры лицевого скелета, кистей, стоп, внутренних органов (рис. 6.5).

Рис. 6.5. Акромегалия

Гормональная гипертрофия, примером которой может служить железистая гиперплазия эндометрия при дисфункции яичников, гинекомастия - гипертрофия молочных желез у мужчин или гипертрофия предстательной железы у людей преклонного возраста (рис. 6.6).

Рис. 6.6. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Количество желез увеличено, они разной величины и формы. Окраска гематоксилином и эозином

Гипертрофические разрастания образуются в области длительно текущих воспалительных процессов, или это увеличение объема ткани в области нарушенного лимфообращения (например, слоновость нижней конечности). Они также не могут быть отнесены ни к компенсаторным, ни к приспособительным реакциям, так как не компенсируют нарушенную функцию пораженного органа.

Ложная гипертрофия - разрастание жировой клетчатки и соединительной ткани на месте атрофирующейся функциональной ткани или органа.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ

Одной из важнейших особенностей компенсаторных реакций является их стадийный (фазовый) характер. Механизмы и особенности развития стадий компенсаторных реакций сложны, и в их реализации так или иначе участвует весь организм больного. Ранее в динамике компенсаторных процессов выделяли стадии становления, закрепления и декомпенсации, отражающие их патогенез, однако тонкие механизмы этих стадий не были известны. Затем было доказано, что основой компенсации, как и всех других процессов, является состояние биоэнергетики органа и организма в целом. Без энергии невозможен ни один процесс в организме, невозможен метаболизм, так как без энергии не работают трансмембранные помпы, не могут обеспечиваться градиенты тока электролитов и жидкостей, невозможен синтез веществ, необходимых для восстановления разрушающихся в результате функционирования морфологических структур,

невозможны какие-либо функции. Исходя из роли энергетических процессов в обеспечении жизнедеятельности организма стадии развития компенсаторных и приспособительных процессов получили другое название, больше отвечающее сущности этих процессов: стадия инициальной гиперфункции структур, стадия относительно устойчивой компенсации и стадия энергетического истощения, характеризующая декомпенсацию функций органа.

Стадия инициальной гиперфункции структур

Стадия инициальной гиперфункции структур отражает постепенное развитие патологического процесса и повреждения органов при болезнях. Экспериментаторы называют эту стадию аварийной, так как в опытах вызывают обычно острые повреждения, сопровождающиеся внезапным нарушением функции органов, чего практически не бывает в патологии. Стадия инициальной гиперфункции структур характеризуется тем, что при развитии любого заболевания в органах повышается нагрузка на структуры, несущие специфические функции, а это требует адекватного увеличения метаболизма и энергетического обеспечения. Это вызывает необходимость резкого повышения образования энергии имеющимися в клетках митохондриями. Однако их гиперфункция сопровождается ускоренной деструкцией крист, что не позволяет увеличить образование энергии до необходимого уровня (рис. 6.7). В результате в гиперфункционирующих клетках возникает энергетический дефицит, который является сигналом для включения целого комплекса компенсаторных реакций, в том числе интенсификации биосинтетических процессов, необходимых для обеспечения гиперплазии внутриклеточных структур. В зависимости от возможностей организма с помощью различных приспособительных и компенсаторных реакций можно обеспечить функционирование поврежденного органа в условиях энергетического, а следовательно, и метаболического дефицита, прекращается или продолжается функция этого органа, т.е. зависит исход болезни у конкретного больного.

Стадия относительно устойчивой компенсации

Стадия относительно устойчивой компенсации характеризуется гиперплазией внутриклеточных структур, обеспечивающей гипертрофию и гиперплазию клеток. При этом значительно возрастают биосинтетические процессы в клетках, в том числе увеличивается количество митохондрий и резко снижается энергетический дефицит. Однако если не ликвидирована причина, вызвавшая гиперфункцию органа, т.е. в тех случаях, когда болезнь приобретает хроническое течение, сохраняется гиперфункция ультраструктур клеток, требующая соответствующего энергетического обеспечения. Однако образующаяся энергия, условно говоря, расходуется на 2 основных процесса: на обеспечение функции органа и ресинтез внутриклеточных структур, разрушающихся в процессе функции. Главенствующим процессом является функция, так как если она прекратится, то и все другие процессы в клетках становятся не нужными. Поэтому основная часть образующейся в митохондриях энергии расходуется на обеспечение функции, а меньшая на восстановление самих себя. И коль скоро нагрузка на орган не снижается, а функция его поддерживается необходимой для этого энергией, то постепенно количество энергии для ресинтеза ультра-

структур падает. В результате в период ресинтеза восстанавливается несколько меньше крист митохондрий, чем необходимо. Это означает, что нагрузка, которую должны были бы нести недостающие кристы, падает на имеющиеся, вследствие чего они все более интенсивно функционируют и также интенсивно разрушаются. Тем самым не только поддерживается, но и постепенно нарастает энергетический дефицит гиперфункционирующих клеток, что, в свою очередь, закономерно вызывает гиперфункцию и ускоренный распад внутриклеточных структур,

в том числе митохондрий. Поэтому в стадию относительно устойчивой компенсации *возникает порочный круг*, и это объясняет причину обязательной декомпенсации, которая наступает раньше или позже, если не ликвидирована причина болезни, вызвавшая необходимость включения компенсаторных и приспособительных процессов. Таким образом, в самой компенсации функций, особенно при хронических заболеваниях, уже заложена их декомпенсация в том случае, если не удастся ликвидировать болезнь.

Рис. 6.7. Стадия инициальной гиперфункции структур. Кардиомиоцит. Набухание митохондрий, исчезновение их матрикса и фрагментация крист ($\times 21\ 000$)

Стадия энергетического истощения

Стадия энергетического истощения (декомпенсации) характеризуется прогрессирующим преобладанием процессов распада внутриклеточных структур над их ресинтезом. В патологически измененном органе исчезает гетерогенность клеток, так как для сохранения его функции необходим уже общий потенциал всех клеток. Вместе с тем это означает, что клетки теряют возможность восстанавливаться, ибо для этого они должны на определенное время перестать функционировать. Нарастает гипоксия тканей даже при достаточном поступлении кислорода, так как уменьшается количество полноценных внутриклеточных структур, способных его утилизировать. Меняется метаболизм, развиваются дистрофические процессы, нарастает ацидоз, способствующий ла-билизации мембран лизосом и поступлению их гидролаз в цитоплазму. Кроме того, все меньше восстанавливаются и распадающиеся в результате гиперфункции митохондрии, что ведет к прогрессирующему уменьшению образования энергии, особенно необходимой для ресинтеза всех гиперфункционирующих структур. Это заставляет дефектные ультраструктуры еще интенсивнее функционировать, чтобы поддержать функцию органа. Наконец, деструкция внутриклеточных структур достигает такой степени, а энергетический дефицит вырастает до такого уровня, когда обеспечение специфической функции становится невозможным (рис. 6.8). Наступает энергетическое истощение и развивается декомпенсация органа или системы органов.

Рис. 6.8. Стадия энергетического истощения гипертрофированного миокарда. В кардиомиоците распад митохондрий, пересокращение миофиламентов, исчезновение гликогена, отек саркоплазмы ($\times 21\ 000$)

Таким образом, приспособление организма к меняющимся условиям жизни и компенсация его нарушенных функций обеспечиваются на всех уровнях организации живой материи. При этом следует еще раз подчеркнуть, что в основе компенсаторных и приспособительных процессов лежат нормальные физиологические реакции. Это объясняется тем, что функции являются производными от деятельности клеток различных органов и тканей, а новые типы клеток в организме ни при каких условиях не образуются. Поэтому не могут появиться и никакие новые, необычные функции и при формировании защитных реакций в ответ на внешние воздействия организм может лишь варьировать комбинации из стереотипного набора своих функций. Таким образом, следует говорить не о принципиальных отличиях приспособительных и компенсаторных реакций организма от его нормальных реакций, а лишь об их

своеобразии, связанном с определенными условиями в конкретный период жизни человека или внешними (внутренними) воздействиями на него.

Своеобразной приспособительной реакцией, развивающейся одновременно на всех уровнях организации организма в условиях нормы и повреждающего воздействия, является регенерация.

РЕГЕНЕРАЦИЯ

Регенерация (от лат. *reparatio* - восстановление) - восстановление тканей, клеток, внутриклеточных структур, утраченных или поврежденных в результате их физиологической функции или вследствие патологического воздействия. Это один из важнейших видов приспособления. Без восстановления материи жизнь невозможна, поэтому не может быть не регенерирующих органов и тканей. Процесс регенерации протекает в организме непрерывно, обеспечивая восстановление структур, погибших в процессе жизнедеятельности или болезни. При этом восстанавливаются гистогенетические идентичные ткани. Регенерация происходит на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Вместе с тем в зависимости от особенностей функций тканей регенерация в разных органах протекает неодинаково. Так, при гибели клеток пограничных тканей, таких, как кожа, слизистые оболочки, а также кроветворной, лимфатической систем, костей, костного мозга регенерация происходит в основном за счет вновь образующихся клеток. Печень, почки, вегетативная нервная система и большинство других органов регенерируют как за счет образования новых клеток взамен погибших, так и в результате регенерации внутриклеточных структур сохранившихся клеток. Наконец такие органы, как сердце и головной мозг, требующие одновременного и синхронного функционирования множества клеток, регенерируют только за счет восстановления их внутриклеточных структур, что позволяет самим клеткам не переставать функционировать. Поэтому различают *внутриклеточную* и *клеточную* формы регенерации. Внутриклеточная форма регенерации универсальна, так как свойственна всем органам и тканям. Этот принцип восстановления различных тканей сохраняется как в норме, так и в условиях патологии.

Морфогенез регенерации состоит из пролиферации и дифференцировки структур, которые наиболее отчетливы при клеточной форме восстановления. Проллиферация начинается с размножения специфических для каждой ткани недифференцированных камбиальных и стволовых клеток, а также клеток-предшественников. При этом одна стволовая клетка может быть родоначальником нескольких видов клеток. В период дифференцировки молодых клеток вначале происходит внутриклеточная регенерация на уровне ультраструктур, а затем созревание самих клеток и их структурно-функциональная специализация. Регенерация - сложный процесс, который регулируется гуморальными, иммунологическими, нервными и функциональными механизмами. Восстановление тканей зависит также от ряда внешних и внутренних факторов - возраста, конституции, обмена веществ, состояния кроветворения, а также от иннервации и лимфообращения.

Выделяют физиологический, репаративный и патологический виды регенерации.

• **Физиологическая регенерация** - восстановление всех элементов живой материи, гибнущих в процессе повседневной жизнедеятельности. Наряду с обновлением

клеток и внутриклеточных структур постоянно происходит и биохимическая регенерация - обновление молекулярного состава всех тканей тела.

• **Репаративная (восстановительная) регенерация** - воссоздание утраченного в результате патологических процессов. Различают два вида регенерации.

- *Реституция*, когда после повреждения восстанавливается ткань, идентичная утраченной.

- *Субституция*, если на месте повреждения образуется грануляционная ткань (рис. 6.9), созревающая в соединительнотканый рубец (рис. 6.10). Нередко вокруг рубца развивается регенерационная гипертрофия функциональной ткани.

Рис. 6.9. Грануляционная ткань. Много вновь образованных сосудов, в инфильтрате лимфоциты, плазмциты, фибробласты, лейкоциты. Происходит формирование внеклеточного матрикса.

Окраска гематоксилином и эозином

Рис. 6.10. Рубец в мышце сердца после инфаркта миокарда. Окраска суданом III

• **Патологическая регенерация (дисрегенерация)** отражает процессы перестройки тканей и проявляется в том, что образуется ткань, не полностью соответствующая утраченной, и при этом функция регенерирующей ткани не восстанавливается или извращается. В основе дисрегенерации лежит срыв адаптации организма к патологическим воздействиям в результате полома физиологической регуляции реакций приспособления. Выделяют гипорегенерацию, гиперрегенерацию, метаплазию и дисплазию.

- *Гипорегенерация.* Имеет место, когда восстановление утраченных тканей идет очень медленно или совсем останавливается (при трофических язвах, пролежнях и др.).

- *Гиперрегенерация.* Проявляется в том, что ткань регенерирует избыточно и при этом функция органа страдает (например, при образовании келоидного рубца).

- *Метаплазия* (от греч. *metaplasso* - превращать) - переход одного вида ткани в другой, но родственный ей гистогенетически. При этом функция утраченной ткани не восстанавливается. Примером метаплазии является развитие в области повреждения слизистой оболочки бронха вместо мерцательного эпителия многослойного плоского ороговевающего эпителия или трансформация соединительной ткани в кость (рис. 6.11).

Рис. 6.11. Метаплазия мерцательного эпителия бронха в многослойный плоский неороговевающий при хроническом бронхите. Окраска гематоксилином и эозином

- *Дисплазия* - нарушения регенерации с развитием ограниченной клеточной и тканевой атипии, характеризующих предопухолевые изменения тканей. В зависимости от выраженности атипии выделяют 3 степени дисплазии - легкую (I степень), умеренную (II степень) и тяжелую (III степень). I и II степени дисплазии обычно обратимы, III степень редко подвергается обратному развитию и ее рассматривают как предрак или как карциному *in situ*.

МОРФОГЕНЕЗ ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ И КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ

С современных позиций в основе структурного обеспечения всего разнообразия приспособительных и компенсаторных реакций лежат 5 принципиально важных механизмов.

Механизм функционально-морфологической гетерогенности

Механизм функционально-морфологической гетерогенности заключается в непрерывном варьировании числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и требованиями, предъявляемыми к органу организмом. При нормальной физиологической функции из общего количества аналогичных структур функционирует лишь какая-то их часть, а другая часть структур находится в состоянии функциональной паузы. По мере изменения функциональных требований к органу соответственно изменяется и количество функционирующих структур из имеющихся в норме: при повышении функциональной нагрузки в работу включается все большее их количество, а при ее снижении - их число падает. Функционирующие структуры частично разрушаются (в соответствии с уровнем их функционирования), а в период функциональной паузы они восстанавливаются. В следующий цикл деятельности органа восстановленные структуры будут функционировать, а разрушенные в предыдущий цикл будут регенерировать. Поэтому и в нормальных условиях в ткани любого органа наблюдается морфологическая гетерогенность -

часть клеток или внутриклеточных структур разрушена, в то время как их основная масса сохранена.

Однако для осуществления постоянно текущего ресинтеза разрушенных структур и регенерации клеток органа необходим определенный уровень образования энергии, что определяет функционально-морфологическую гетерогенность митохондрий. Этот принцип асинхронной работы одноименных структур сохраняется не только на тканевом уровне. Столь же четко он проявляется на клеточном, ультраструктурном, молекулярном и генетическом уровнях. Этот механизм может быть обозначен как резерв для мобилизации имеющихся ресурсов. Он типичен для жизнедеятельности организма в условиях, когда колебания функциональной активности органов не выходят за физиологические границы и наличный запас структур вполне достаточен для материального обеспечения этих колебаний. В условиях же патологии, характеризующейся гиперфункцией органов, количество одновременно функционирующих и разрушающихся структур резко возрастает, что требует повышенного обеспечения энергией не только гиперфункции, но и возросшего ресинтеза структур. По мере истощения энергетических возможностей для обеспечения ресинтеза все большее количество структур вынуждено функционировать одновременно и все более интенсивно и при этом также интенсивно разрушаться. При декомпенсации патологически измененного органа функционально-морфологическая гетерогенность исчезает, и это означает скорое прекращение функции органа.

Механизм увеличения функционирующих структур

Механизм связан с гиперплазией функционирующих структур, т.е. с увеличением их количества в соответствии с уровнем возросшей функциональной нагрузки, когда включение в активную работу даже всех структур, которыми располагает орган, оказывается недостаточным. Этот процесс также происходит на всех структурных уровнях, начиная с молекулярного: амплификация или умножение числа генов, ускоренный синтез новых молекул белка, возрастание числа рецепторов в клетках, увеличение количества внутриклеточных органелл (митохондрий, ЭПР, миофиламентов), сопровождающееся увеличением размеров клетки. Важную роль играет и возрастание числа клеток путем их деления. При этом если функциональная масса возрастает за счет увеличения количества клеток, то объем самих клеток увеличивается незначительно. В тех же случаях, когда высокая функциональная нагрузка реализуется за счет гиперплазии внутриклеточных структур и их возросшая масса не уместается в прежнем объеме, возникает гипертрофия клетки. В органах, клетки которых не размножаются (миокард, ЦНС), этот процесс выражается исключительно в гиперплазии ультраструктур. Там же, где клетки способны размножаться, орган увеличивается как за счет гипертрофии клеток, так и за счет увеличения их количества. Образно говоря, гиперплазия внутриклеточных органелл и клеток есть расширение производственных мощностей органа и организма в целом.

Гиперпластический процесс одинаково свойственен приспособительным и компенсаторным реакциям, хотя в условиях патологии гипертрофия (гиперплазия) достигает более высоких степеней, чем при физиологических нагрузках. Это обусловлено тем, что при заболеваниях гиперпластический процесс непрерывно наращается по мере прогрессирования болезни, так как не устранена вызвавшая ее причина.

По своим механизмам (размножение клеток и внутриклеточных структур) гиперпластическому процессу близка регенерация. Различаются они тем, что гиперплазия (гипертрофия) обычно разворачивается в связи с необходимостью усиления функции, а регенерация - для сохранения функций в физиологических условиях или для нормализации функции при повреждении органа и убыли части его массы. Регенерация физиологическая и репаративная - явление

универсальное, свойственное не только тканям и клеткам, но и внутриклеточному, молекулярному уровням (регенерация поврежденной структуры ДНК).

Механизм преобразования структур

Рекомбинантные преобразования структур при сохранении их количества отражают качественную сторону приспособительных и компенсаторных реакций. Существует множество факторов, для нейтрализации влияния которых мало одного усиления или ослабления функции и требуются совсем иные ответные реакции организма. Чтобы приспособиться к воздействию все возрастающего количества антигенов, вредных химических веществ, радиационных влияний, которым подвергается современный человек, биологические системы должны не только

интенсифицировать свои функции, но и непрерывно перестраиваться для метаболической нейтрализации влияния таких патогенных факторов. Эти перестройки в основной своей массе разворачиваются на молекулярном уровне и аналогичны явлениям в области химии, именуемым изомерией и конформацией.

Примером таких рекомбинантных преобразований является возникновение в гиперфункционирующих клетках групп митохондрий, так называемых *кластеров*, которые образуются из нескольких митохондрий с помощью особых межмитохондриальных контактов (рис. 6.12). В связи с гиперфункцией клеток и внутриклеточных структур, особенно в стадии инициальной гиперфункции структур, т.е. в начале становления компенсаторных процессов, развивается выраженный энергетический дефицит из-за уменьшения крист митохондрий и нарушения синхронной функции этих органелл. Очевидно, в таких условиях кооперация митохондрий посредством образования межмитохондриальных контактов позволяет восстановить их синхронное функционирование для обеспечения синтеза и транспортировки энергии к внутриклеточным структурам адекватно энергетическим потребностям гиперфункционирующего органа. В кластерах митохондрий возрастает активность протонной АТФ-синтетазы и усиливается синтез АТФ. По мере снижения энергетического дефицита в клетках уменьшается количество кластеров митохондрий, и сами кластеры становятся меньше. Вместе с тем образование межмитохондриальных контактов невозможно, если количество крист или самих митохондрий падает ниже порогового уровня, а количество образующейся энергии снижается настолько, что функция органа быстро угасает. Такая ситуация возникает либо в стадии инициальной гиперфункции структур, но при очень глубоком поражении органа, либо в стадии энергетического истощения структур, т.е. при декомпенсации функции органа.

Рис. 6.12. Острая гиперфункция миокарда. Кластеры митохондрий кардиомиоцита. Стрелками указаны межмитохондриальные контакты ($\times 32\ 000$)

Положение о рекомбинантных преобразованиях позволяет понять, за счет каких механизмов происходит энергетическое обеспечение гиперфункции органов в тот период времени, когда еще нет гиперплазии внутриклеточных структур, т.е. материального субстрата, обеспечивающего относительно устойчивую компенсацию больного органа. Именно рекомбинантные преобразования позволяют увеличить образование энергии в этот период настолько, чтобы обеспечить и функцию, и ресинтетические процессы в клетках, испытывающих возросшую нагрузку. Данные о рекомбинантных преобразованиях расширяют существующие представления о механизмах качественных изменений в живой природе (Д.С. Саркисов).

Механизм синхронизации

Механизм состоит в высокой способности биологических структур к синхронизации во времени между началом действия раздражителя и разворачиванием приспособительных и

компенсаторных реакций для материального обеспечения гомеостаза. Очевидно, что чем больше сближены во времени действие фактора внешней среды и ответ организма на него, тем точнее и эффективнее приспособительная реакция. При этом материальные ресурсы органа потенциально могут быть вполне достаточными, но не реализованными вовремя, т.е. синхронно с действием патогенного фактора, не могут предотвратить его разрушительного влияния. Следует подчеркнуть, что наиболее важными свойствами приспособительных реакций организма в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды являются лабильность и гибкость процесса гиперплазии и, особенно, рекомбинантных преобразований структур, т.е. способность организма менять их интенсивность в зависимости от частоты и силы действия различных факторов внешней и внутренней среды. Суть этого состояния заключается в том, что при разнообразных изменениях частоты действия раздражителя интенсивность образования и рекомбинации структур непрерывно меняется, устанавливаясь в каждый момент на уровне, предотвращающем возникновение их дефицита, не совместимого с жизнью.

В ответ на действие патогенного фактора организм не только вырабатывает ритм регенераторной реакции, адекватный частоте действия повреждающего агента, но и соответствующим образом быстро и точно меняет, перестраивает этот ритм при каждом изменении частоты и силы влияний окружающей среды. Таким образом, в основе эффективности ответной реакции организма на внешние воздействия лежит соотношение собственных ритмов функционирования биологической системы с ритмами воздействий окружающей среды, в том числе патогенными. Если ритм действия патогенного фактора совпадает с ритмом обновления структур организма, он оказывается адаптированным к этому фактору, поскольку к каждому очередному вредному воздействию организм успевает восстановить свою структуру, поврежденную после предшествующей атаки. Если же оба ритма не совпадают, особенно когда ритм действия патогенного агента чаще ритма обновления структур органа, то ритм регенерации структур этого органа учащается настолько, чтобы

прийти в соответствие с ритмом действия раздражителя и тем самым погасить его отрицательное влияние на орган. Таким образом, приспособительные колебания функциональной активности органов материально обеспечиваются не просто изменениями количества активно функционирующих и интенсивно обновляющихся структур и их конформационными перестройками, а такими их изменениями, которые происходят в строгом временном соответствии с изменениями частоты и силы действия раздражителя. Поэтому адаптация - изменение и синхронизация скоростей биологических реакций. Диапазон этих изменений очень широк (в экстремальных условиях интенсивность биологических реакций возрастает в десятки раз).

Вместе с тем способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Существуют некоторые минимальные, более уже несжимаемые сроки развертывания такой перестройки, раньше которых эти процессы произойти не могут. Например, повышение активности ферментных систем после введения их индукторов наблюдается спустя 5-6 ч. Радиоавтографические исследования свидетельствуют о том, что репликация ДНК происходит не ранее чем через 24-30 ч после начала действия патогенного фактора, и как бы ни увеличивались доза или частота его воздействия, этот срок не меняется. Еще позже (через несколько суток) развертывается иммунный ответ на попадание в кровь патогенных микроорганизмов. Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации. В течение этого периода могут возникнуть серьезные и необратимые повреждения органов и тканей. Однако, как правило, этого не происходит

вследствие того, что клетка использует те материальные ресурсы, которые у нее уже имеются к моменту действия раздражителя. Это, в частности, выражается в резкой интенсификации синтеза РНК за счет включения в работу структур, до этого активно не участвующих в синтезе, причем происходит это практически одновременно с началом действия раздражителя. По своему значению для сохранения жизни поврежденной клетки усиление синтеза РНК можно рассматривать как экстренную меру, а усиление синтеза ДНК как долгосрочную, радикальную. Как экстренные меры могут быть использованы клетками и конформационные преобразования структур. Таким образом, подтверждаются представления о немедленной (срочной) и более фундаментальной (долгосрочной) формах адаптации (Д.С. Саркисов). Если организм все же не успевает перестроиться и перейти на ритм работы, соответствующий ритму действия раздражителя, возникают дистрофические и даже некротические изменения тканей, которые сопровождаются функциональными расстройствами.

При прерывистом действии на организм разнообразных факторов (химических, физических, психических) недостаток времени для полного завершения регенераторного процесса между очередными патогенными воздействиями - одна из наиболее частых неспецифических причин возникновения структурно-функциональных нарушений органов и систем. Становится понятно, почему сильные внезапные отрицательные воздействия несравненно опаснее

для организма, чем, может быть, столь же сильные, но постепенно нарастающие влияния. Так, острая кровопотеря 400-500 мл крови может привести пострадавшего к смерти, в то время как длительная потеря крови при геморрое или дисфункциональных маточных кровотечениях может суммарно превышать 600-700 мл, однако больные не умирают. Это происходит потому, что в первом случае имеющегося количества ультраструктур клеток, прежде всего костного мозга, для реализации срочной адаптации недостаточно, а для их гиперплазии необходимо время, которого нет. Во втором же случае, когда сила действия повреждающего фактора нарастает постепенно, система успевает развернуть свои потенциальные мощности и выдержать экстремальное воздействие. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что какой бы ни была форма адаптации в каждом конкретном случае, будь это даже самая срочная, практически немедленная адаптация, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, всегда имея под собой соответствующую материальную базу.

Механизм дублирования физиологических функций

Механизм заключается в широчайшем дублировании физиологических функций, что обеспечивает структурное постоянство внутренней среды организма. Любая функция, любой показатель физиологического состояния организма обеспечивается работой нескольких разных видов клеток и систем. Так, например, в регуляции уровня АД участвуют клетки мозгового (адреналин) и коркового (кортикостероиды) вещества надпочечников, почек (ренин), половых желез, энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ (серотонин), гломусных клеток артериовенозных анастомозов и синокаротидных зон и еще ряда других систем. Многие виды клеток работают как синергисты-дублиеры в гормональной, секреторной деятельности.

Принцип дублирования в структурном обеспечении гомеостаза выражается не только в том, что та или иная функция поддерживается работой разных клеток, но и в том, что разные типы клеток часто выполняют не одну, а несколько функций. Например, известно, что фибробласты продуцируют не только различные типы коллагена, но и гликозаминогликаны, эластин. Миофибробласты функционируют в зависимости от обстоятельств преимущественно в направлении или миогенеза, или фибриллогенеза. Клетки гладких мышц не только обладают сократительной функцией, но и участвуют в выработке волокнистых структур и в образовании коллагена IV типа базальных мембран. Тучные клетки (лаброциты) продуцируют несколько

различных биологически активных веществ. Практически все клетки организма, помимо своей специфической функции, выполняют еще и неспецифическую, заключающуюся в выработке таких важных веществ общерегуляторного назначения, как простагландины, кейлоны. Все клетки фагоцитируют апоптозные тела, обладая определенной возможностью фагоцитоза. По-видимому, в процессе эволюции большинство клеток, а может быть, и все клетки организма, приобрели способность выполнять не только одну, главную, функцию, но и другие, второстепенные для них, функции. Особенно четко это проявляется в условиях патологии, когда требуется компенсировать избирательное нарушение той или иной функции организма.

Полифункциональность клеток имеет глубокую молекулярную основу, в чем, в частности, проявляется принцип «один ген - разные функции и несколько генов - одна функция». Биологический смысл полифункциональности клеток и дублирования ими сходных функций состоит в том, что при этом существенно повышаются компактность, возможности и надежность (прочность) всей системы в целом, т.е. всего организма. Действительно, исходя из огромного числа функций на всех уровнях - от организменного до молекулярного, приспособленность каждой из них только к тому или иному органу потребовала бы значительно большего материального субстрата, т.е. количества органов и объема всего организма, что было бы биологически нецелесообразно. Поэтому компактность системы обеспечивается совмещением клетками каждого органа нескольких функций. Наличие материальной базы, морфологических структур для той или иной функции в нескольких органах позволяет при необходимости интенсифицировать эту функцию в значительно большей степени, чем если бы она была присуща только одному органу, и именно это значительно расширяет потенциальные возможности организма. Наконец, рассредоточение одной и той же функции по разным органам обеспечивает большую возможность для ее восстановления и сохранения в случае действия патогенных факторов на один из органов.

Еще один важный источник огромных резервных мощностей организма состоит в том, что гиперплазия структур, обуславливающая приспособительную интенсификацию какой-либо одной функции, сопровождается *торможением* других, в данный момент не столь важных функций. Так, возбуждение одних эмоций сочетается с резким угнетением других, в одной и той же клетке адаптивная интенсификация выработки одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других. Это указывает на то, что организму свойственна способность экономить материальные ресурсы и максимально концентрировать их на главном участке развертывания приспособительной реакции в каждый данный момент.

Это свойство одинаково четко прослеживается на всех уровнях организации живой материи. Активация компенсаторных и приспособительных процессов сразу на всех уровнях организации происходит обычно лишь в тех случаях, когда имеются грубые изменения, одномоментно повреждающие крупные участки органов и тканей (механическая травма, ожог). Чаще защитные реакции начинаются с глубинных уровней (молекулярного или ультраструктурного), постепенно распространяясь на более высокие уровни организации по мере нарастания повреждения.

Из всего изложенного следует, что приспособительные и компенсаторные процессы являются важнейшими реакциями целостного организма, обеспечивающими сохранение гомеостаза как в процессе нормальной жизнедеятельности, так и при различных болезнях. Именно эти реакции лежат в основе такого понятия, как **надежность биологических систем**. Конкретные проявления этой способности организма могут быть самыми разнообраз-

ными. Надежность биологических систем может проявляться в стойкой невосприимчивости к инфекционным агентам (иммунитет), в способности нейтрализовать действие даже сильных ядов

(детоксикация), в исключительной выносливости организма по отношению к физическим нагрузкам, колебаниям уровня кислорода во вдыхаемом воздухе, сильным перепадам температуры окружающей среды. Во всех таких случаях в процесс включаются различные системы организма, усиливают свою работу разные ткани и клеточные элементы, продуцируются разнообразные биологически активные вещества. Однако при почти бесконечном разнообразии ответов организма на действие факторов окружающей или внутренней среды все они основываются на использовании относительно небольшого количества ре-гуляторных механизмов и структурно выражаются в виде различных вариаций из таких процессов, как регенерация, гиперплазия, конформационные преобразования структур, дублирование функций и изменение скоростей биологических реакций в соответствии с ритмом воздействий факторов окружающей среды. Эти реакции являются типовыми, или стереотипными, не только потому, что с их помощью организм приспосабливается ко всему разнообразию физиологических и патогенных факторов. Стереотипность проявляется и в том, что все они в одинаковой степени свойственны и типичны в своих проявлениях для всех уровней организации: молекулярного (генетического, биохимического), ультраструктурного, клеточного, тканевого, органного, системного. В целостном организме, в котором все взаимосвязано и взаимообусловлено, все взаимодействует и практически нет каких-то строго изолированных, специализированных реакций, интенсификация приспособительных и компенсаторных процессов в том или ином органе обязательно сопрягается с такими же реакциями в ряде других органов и систем. В целом это способствует повышению мощности и эффективности ответа всего организма на определенное воздействие. Например, благоприятное влияние физической тренировки связано с усилением функции не только непосредственно ответственной за это мышечной системы, но и с оптимизацией ее связей с респираторной, гемодинамической и другими системами организма. В практике очень важно понимать принципиальную разницу между состоянием высокой компенсации патологических изменений при той или иной болезни и процессом выздоровления от нее. И в том, и в другом случае человек чувствует себя одинаково хорошо и окружающим кажется вполне здоровым. Однако даже при полной компенсации нарушенных функций он остается больным и, что еще хуже, болезнь продолжает прогрессировать, морфологические изменения органов непрерывно нарастают. И только благодаря крайнему напряжению компенсаторных реакций болезнь клинически не проявляется, и нередко уже тяжелобольной человек продолжает считаться практически здоровым. Только когда начинают истощаться компенсаторные реакции и их уже не хватает для нейтрализации деструктивных изменений, появляются первые клинические симптомы болезни, ошибочно расцениваемые как начало болезни. На самом же деле уже имеет место декомпенсация морфологических

структур и нарушение функции, т.е. несостоятельность компенсаторных реакций. Особенно трагично то, что состояние декомпенсации нередко начинает проявляться в том случае, когда болезнь уже далеко заходит в своем развитии и больной нередко становится инкурабельным.

Различие между процессами выздоровления и компенсации состоит в том, что выздоровление обычно сопровождается ликвидацией некоторых из тех изменений, которые в динамике заболевания появились как компенсаторные. Например, нарушения гемодинамики при врожденных и приобретенных пороках клапанов сердца компенсируются гипертрофией миокарда и нарастающей параллельно с ней гиперплазией его стромы и сосудов. Гипертрофия мышцы сердца позволяет организму существовать в условиях нарушенной гемодинамики. После устранения порока сердца и восстановления кровообращения все морфологические и функциональные изменения должны быть ликвидированы. Поэтому возможность обратимости компенсаторных изменений (гипертрофии миокарда и гиперплазии его стромы) после того, как

больше нечего компенсировать, чрезвычайно важна, так как сохранение увеличенной массы мышцы сердца не может дать уже ничего, кроме опасности декомпенсации гипертрофированного миокарда. Также нормализуется строение гипертрофированной стенки сосудов после устранения причины некоторых видов симптоматического повышения АД, восстанавливается масса почки после удаления стенозирующей атеросклеротической бляшки из почечной артерии.

Вместе с тем любой компенсаторный процесс не может продолжаться бесконечно, и если сохраняется вызвавшая его причина, то продолжающаяся на всех уровнях гиперфункция поврежденных систем, т.е. их высокое и длительное напряжение, обязательно заканчивается срывом компенсации и развитием декомпенсации. В ее основе лежат дистрофические изменения клеток, связанные в первую очередь с нарастающей гипоксией из-за неадекватного разрушения митохондрий при их гиперфункции и прогрессирующим энергетическим дефицитом, переходящим в энергетическое истощение. Постепенно разрушение внутриклеточных структур достигает такой степени, что развиваются некробиотические изменения клеток, приводящие к их гибели. При этом следует подчеркнуть, что если в декомпенсации клетки основную роль играют внутриклеточные процессы, то в развитии декомпенсации органа наряду с этим не меньшее значение имеет и состояние общерегуляторных механизмов работы этого органа в системе целостного организма.

Однако неизбежный финал всякого компенсаторно-приспособительного процесса при сохраняющемся заболевании в виде декомпенсации органа не снижает значения этого процесса как важнейшей защитной реакции, позволяющей человеку полноценно жить порой в течение десятков лет, позволяет оказывать ему медицинскую помощь, нередко радикальную, а в большинстве случаев создает возможность полностью избавить человека от болезни. И даже в неизлечимых случаях компенсаторные и приспособительные реакции позволяют на тот или иной срок продлить жизнь человека.

Знание и понимание приспособительных и компенсаторных процессов, возникающих в организме при заболеваниях, имеет огромное значение для практической медицины и должно использоваться врачами в их повседневной работе, так как усилия врачей и смысл этих реакций совпадают.

Контрольные вопросы

1. В чем принципиальная разница между понятиями «приспособление» и «компенсация»? Каковы соотношения этих процессов?
2. Что такое атрофия? Назовите виды этого процесса.
3. Что такое гипертрофия и что такое гиперплазия? Каковы соотношения этих процессов?
4. Назовите уровни и механизмы развития гипертрофии в зависимости от структурно-функциональных особенностей органов, в которых она развивается.
5. Назовите виды гипертрофии при болезнях.
6. Что такое патологическая гипертрофия и каковы ее виды?
7. Назовите стадии развития компенсаторных процессов и укажите суть каждой из них.
8. Что такое регенерация, назовите ее формы и виды.
9. Назовите виды патологической регенерации.

10. В чем разница между метаплазией и дисплазией?
11. Объясните биологический смысл и механизмы функционально-морфологической гетерогенности.
12. Что такое рекомбинантные изменения структур и в чем их биологическое значение?
13. В чем значение принципа дублирования функций?
14. В чем принципиальная разница между состоянием компенсации патологических изменений при болезни и процессом выздоровления от нее?
15. Могут ли компенсаторные процессы затруднять раннюю диагностику болезней?

Список литературы

Общая патология человека. - 2-е изд. / под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. - М.: Медицина, 1990. - С. 199-323. Патология / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Т. 1. - 512 с.

Патология: Руководство для врачей / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. - 960 с. *Шлопов В. Г.* Патологическая анатомия. - Донецк: Каштан, 2010. - 470 с.

Глава 7. ОПУХОЛИ

Опухоль - патологический процесс, характеризующийся возникновением новообразованной ткани, в которой имеются генетически детерминированные патология роста, созревания и апоптоза клеток.

В современной литературе можно встретить различные определения опухолевого роста, дополняющие друг друга, однако все они подчеркивают основные свойства опухоли, отличающие ее от нормальных тканей:

- причина опухолевого роста связана с геномом клеток, прежде всего соматических, в редких случаях герминогенных при наследственных (семейных) опухолевых синдромах;
- рост опухоли является автономным и безудержным, т.е. рост, не управляемый обычными стимулами со стороны организма-опухоленосителя, а подчиняющийся автономной регуляции самих опухолевых клеток и их стромы;
- в опухолях происходит выраженное в разной степени нарушение пролиферации апоптоза и дифференцировки клеток, что проявляется в наличии в них патологических фигур митоза, а также в нарушении динамического равновесия между процессами пролиферации и их гибели;
- относительная недостаточность и незавершенный характер апоптоза;
- сама смерть опухолевых клеток, особенно путем незавершенного апоптоза, может стимулировать рост опухоли за счет высвобождения из распадающихся апоптозных телец митогенетических факторов.

Помимо высокой смертности злокачественные новообразования приносят значительные моральные и физические страдания. Однако благодаря успехам современной медицинской науки прогноз при злокачественных опухолях стал значительно более оптимистичным.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ

В зависимости от степени зрелости клеток опухоли, темпов и характера ее роста, способности давать метастазы и рецидивировать выделяют опухоли *доброкачественные, злокачественные и пограничные*.

Доброкачественные опухоли построены из зрелых, дифференцированных клеток, они обладают медленным экспансивным ростом (рост опухоли самой в себе), с формированием капсулы из соединительной ткани на границе с окружающей нормальной тканью. Они не рецидивируют (не возникают снова на том же месте) после удаления и не дают метастазов.

Злокачественные опухоли построены из частично дифференцированных или из полностью недифференцированных клеток, растут быстро, прорастая окружающие ткани (инфильтрирующий рост) и сосуды (инвазивный рост), могут рецидивировать и метастазировать, а также нередко имеют вторичные изменения в виде очагов некроза, кровоизлияний, ослизнения, петрификации. Злокачественные опухоли - вторая ведущая причина смерти в развитых странах мира, уступающая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям.

Пограничные опухоли обладают чертами как доброкачественных (например, построены из зрелых дифференцированных клеток), так и злокачественных (инвазивный рост, рецидивирование).

НОМЕНКЛАТУРА

Название опухолей образуется, как правило, из корня названия исходной ткани с прибавлением суффикса «ома». Однако в медицинской практике и в литературе в качестве синонимов для понятия «опухоль» используют греческие и латинские термины - неоплазма (*neoplasma*), бластома (*blastoma*), тумор (*tumor*). Кроме того, для обозначения доброкачественных опухолей из эпителия используют термин эпителиома, для злокачественных опухолей из эпителия - рак или карцинома (*cancer, carcinoma*), для злокачественных опухолей мезенхимального происхождения - саркома (*sarcoma*). В английской литературе термин «рак» (*cancer*) может обозначать злокачественные опухоли в целом, но в профессиональной русскоязычной медицинской литературе термином «рак» именуют злокачественные опухоли из эпителия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Злокачественные опухоли представляют серьезную проблему для человечества, являясь одной из главных причин смерти в современном обществе. Количество больных злокачественными опухолями, регистрируемыми каждый год, составляет около 5,9 млн человек, из них 2 млн больных ежегодно погибают, а 2 млн - регистрируются вновь. В России количество больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием, учтенных онкологическими учреждениями в 1999 г., составило 303,3 на 100 000 человек населения при среднем уровне летальности в течение одного года с момента постановки диагноза в среднем 36,2%.

Уровень заболеваемости и смертности от неоплазм варьирует в разных странах мира, что объясняется различиями в экологической обстановке, этнических привычках и наследственности. Например, уровень смертности от рака желудка в Японии в 8 раз выше, чем в США, в то время как смертность от рака молочной железы и предстательной железы в Японии составляет $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{5}$ от соответствующих показателей в США.

Различия в частоте развития той или иной опухоли часто могут быть связаны с генетическими особенностями определенных групп населения и с разницей в их социальном статусе. Известно, что раком легкого чаще болеют люди, работающие и живущие вблизи вредных производств, перенесшие туберкулез. Различия могут нивелироваться при изменении условий жизни людей. Так, например, американцы японского происхождения болеют раком желудка с той же частотой, что и местное население.

В последние годы в эпидемиологической ситуации по заболеваемости и смертности от опухолей обнаруживается ряд тенденций. Так, наметился рост заболеваемости и смертности во всех странах мира, причем 50% погибших от онкологических заболеваний проживали в экономически развитых странах. Онкологические заболевания, занимающие в структуре причин смерти 2-е место, в XXI в. в связи с тенденцией к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии имеют шанс стать лидером среди причин смерти. Кроме того, рост заболеваемости регистрируется во всех возрастных группах, но наибольшее количество больных составляют люди старше 50 лет, в связи с чем опухоли превратились в геронтологическую проблему. Установлены также половые различия по частоте и структуре заболеваемости между мужчинами и женщинами. Заболеваемость неоплазиями среди мужчин выше в 1,5 раза, чем среди женщин, а в старших возрастных группах - более чем в 2 раза. В структуре заболеваемости мужчин с 1981 г. лидирующие места занимают рак легкого, рак желудка и толстой кишки. Отмечаются некоторая стабилизация уровня заболеваемости раком легкого и значительный рост заболеваемости раком толстой кишки. В структуре заболеваемости женщин первые 3 места делят между собой рак молочной железы, матки и толстой кишки. В России ситуация несколько

иная. У мужчин наиболее частыми являются рак легкого, желудка, кожи; у женщин - рак молочной железы, кожи и желудка. Наконец, структура заболеваемости и смертности постоянно меняется в связи с учащением одних опухолей и снижением заболеваемости другими опухолями. В ряде случаев снижение заболеваемости связано с использованием эффективных профилактических мероприятий. Например, в США в связи с запретом на курение в общественных местах и строгим контролем за выбросом бензпирена и других канцерогенных веществ в атмосферу произошла стабилизация показателей заболеваемости раком легкого.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ

Роль наследственности

Злокачественные новообразования встречаются с различной частотой среди разных этнических групп, проживающих на одной территории. В США заболеваемость раком легкого среди афроамериканцев в 2 раза выше, чем среди белого населения, что связывают с различиями в наследственной предрасположенности. Большая группа опухолей детей имеет явное наследственное происхождение: ретинобластома, опухоль Вильмса и гепатобластома. В семьях больных этими опухолями обнаруживают специфические хромосомные аномалии. Так, развитие ретинобластомы коррелирует с обнаружением делеции хромосомы 13 с потерей гена *p53*, являющегося антионкогеном. Другим примером может служить наследственная пигментная ксеродерма с генетическим дефектом репарации ДНК, когда в 1000 раз возрастает риск развития рака кожи. Рак молочной железы, толстой кишки и почек нередко регистрируется в определенных семьях, хотя наследственных факторов, которые могли бы участвовать в передаче этих заболеваний, в семьях не найдено.

Наследственные формы рака могут быть разделены на 3 категории.

- *Наследственные аутосомно-доминантные синдромы*, связанные с развитием злокачественных опухолей, включающих несколько видов четко очерченных злокачественных образований, в которых наследование определенного мутантного гена значительно увеличивает риск развития опухоли. Предрасположенность к этим опухолям связана с аутосомно-доминантным типом наследования. Наиболее ярким примером таких опухолей является ретинобластома детей, которая приблизительно в 40% случаев носит семейный характер.
- *Семейные злокачественные опухоли*. Фактически все наиболее часто встречающиеся формы рака, развивающиеся спорадически, могут носить и семейный характер, например, карциномы толстой кишки, молочной железы, яичника и опухоли головного мозга. Особенности семейных раковых образований являются ранний возраст возникновения опухоли, развитие у двух или более близких родственников и иногда наличие множественных или двусторонних образований. Известно, что при возникновении рака у одного из близнецов относительный риск развития злокачественной опухоли у второго близнеца повышается в 2-3 раза.
- *Наследованные аутосомно-рецессивные синдромы, связанные с дефектами репарации ДНК*. Помимо аутосомно-доминантных наследственных синдромов, характеризующихся развитием предраковой патологии, имеется небольшая группа аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, которым свойственны нестабильность хромосом или ДНК, например, пигментная ксеродерма, при которой имеется дефект репарации ДНК.

Следует заключить, однако, что в одну из трех вышеупомянутых категорий попадает не более 5-10% всех злокачественных опухолей человека. Генотип может оказать влияние на вероятность развития раковых образований, индуцированных экологическими факторами. Например,

полиморфизм генов метаболизма ферментов обеспечивает генетическую предрасположенность к раку легкого среди курильщиков сигарет.

Приобретенная предопухолевая патология

В дополнение к генетическим факторам предрасположенности к развитию злокачественных опухолей имеются определенные клинические состояния, предрасполагающие к развитию злокачественных опухолей и относящиеся к группе предопухолевой патологии, которая может лишь увеличить вероятность возникновения злокачественных опухолей. К предопухолевой патологии следует относить следующие состояния и заболевания:

- Персистирующее деление клеток в зонах неэффективной репарации ткани, например, развитие плоскоклеточной карциномы в краях хронической фистулы или долго незаживающей раны кожи.
- Пролиферация клеток при гиперпластических и диспластических процессах (примерами могут служить эндометриальная карцинома на фоне атипической эндометриальной гиперплазии и бронхогенная карцинома на фоне дисплазии эпителия слизистой бронхов у хронических курильщиков сигарет).
- Хронический атрофический гастрит, например, на фоне пернициозной анемии или вследствие хронической *Helicobacter pylori*-инфекции.
- Хронический язвенный колит, что подтверждается увеличением количества случаев колоректального рака при длительном течении заболевания.
- Лейкоплакия с дисплазией плоского эпителия полости рта, вульвы или полового члена, приводящая к увеличению риска возникновения плоскоклеточной карциномы.
- Ворсинчатые аденомы толстой кишки, которые сопровождаются высоким риском трансформации в колоректальную карциному.

Различные этиологические факторы, способные вызвать развитие опухолей, называются *канцерогенными факторами*, или *канцерогенами*. Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название *канцерогенеза*. Выделяют 3 основные группы канцерогенных агентов: химические, физические (радиационные) и вирусные. Полагают, что 80-90% злокачественных опухолей являются результатом неблагоприятного воздействия окружающей среды. Таким образом, проблема рака может считаться экологической проблемой. Среди причин развития опухолей человека и животных называют различные канцерогенные агенты, что легло в основу построения множества теорий канцерогенеза.

Основными теориями являются теория химических канцерогенов, физических канцерогенов, вирусно-генетическая, инфекционная и полиэтиологическая. Интерес представляет также дизонтогенетическая теория Ю. Конхайма, или теория эмбриональных зачатков.

Теория химических канцерогенов

Вероятно, первое наблюдение химического канцерогенеза у человека принадлежит П. Потту (1775), описавшему рак мошонки у трубочистов. С тех пор список потенциальных химических канцерогенов расширился до нескольких тысяч; из них только 20 иницируют опухоли человека. Примерами могут служить профессиональные опухоли - рак мочевого пузыря у работающих с анилиновыми красителями, рак легкого у лиц, контактирующих с асбестом, рак печени работников поливинилхлоридного производства и др. Канцерогенные агенты в зависимости от их способности взаимодействовать с ДНК подразделяют на 2 группы: генотоксические и

эпигенетические. К *генотокси-ческим канцерогенам* относят полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения и др. *Эпигенетические канцерогены* представлены хлорорганическими соединениями, иммунодепрессантами и другими. Они не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, но их введение вызывает развитие опухолей. Часть генотоксических канцерогенов может напрямую взаимодействовать с ДНК, поэтому они называются прямыми. Другие же должны претерпеть химические превращения в клетках, в результате которых они становятся активными, могут концентрироваться в ядрах клеток и взаимодействовать с ДНК. Этот вид генотоксических канцерогенов называют непрямыми. Активация не прямых генотоксических канцерогенов происходит при участии ряда ферментных систем: монооксигеназной ферментной системы, основными действующими компонентами которой является цитохром P450, эпоксидгидратазы, а также трансфераз, катализирующих реакции конъюгации канцерогенных веществ. Активированные метаболиты реагируют с различными участками ДНК, вызывая алкилирование ее оснований - аденина, гуанина, цитидина и тимидина. Так, образование алкилгуанина может приводить к точковым мутациям в геноме клетки. Названные ферментные системы обнаружены в клетках печени, бронхиального, желудочного, кишечного и почечного эпителия и др. клетках. Происхождение химических канцерогенов может быть экзо- и эндогенным. Известными эндогенными канцерогенами являются холестерин, желчные кислоты, триптофан, некоторые стероидные гормоны, перекиси липидов. Накоплению эндогенных канцерогенов в организме могут способствовать некоторые заболевания, а также хронические гипоксические состояния. Химический канцерогенез протекает в несколько стадий: инициации, промоции и прогрессии опухоли. Каждая из стадий требует специальных этиологических факторов и отличается морфологическими проявлениями. В *стадию инициации* происходит взаимодействие генотоксического канцерогена с геномом клетки, что вызывает его перестройки. Однако для злокачественной трансформации этого бывает недостаточно. Трансформация обеспечивается действием еще одного повреждающего агента, вызывающего дополнительные перестройки в геноме, - *промотора*. Клетка малигнизируется, начинает бесконтрольно делиться. В качестве промоторов нередко выступают эпигенетические канцерогены, а также вещества, не являющиеся сами по себе канцерогенами. Эффект химических канцерогенов зависит от длительности введения и его дозы, хотя нет той пороговой минимальной дозы, когда канцерогенный агент может считаться безопасным. Инициация является необратимым процессом. Кроме того, эффект от действия различных химических канцерогенов может суммироваться.

Теория физических канцерогенов

К физическим канцерогенам относят 3 группы факторов:

- солнечную, космическую и УФ-радиацию;
- ионизирующую радиацию;
- радиоактивные вещества.

Солнечная, космическая и УФ-радиации являются самыми распространенными канцерогенными факторами, с которыми приходится контактировать человеку. Имеются убедительные доказательства канцерогенного эффекта солнечной радиации. Известны факты о предрасположенности к развитию меланом у жителей околоэкваториальных регионов, особенно обладающих белой кожей с низким уровнем синтеза меланина, который защищает клетки кожи от мутагенного воздействия УФ. Особого внимания заслуживает вопрос о развитии опухолей под действием как ионизирующей, так и неионизирующей радиации. Актуальность этой проблемы

стала особенно высока во второй половине XX в. в связи с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки, ядерными испытаниями и авариями на атомных электростанциях, а также с использованием рентгеновских лучей в медицине. Следует подчеркнуть, что как химические, так и физические канцерогены реализуют канцерогенное действие через повреждение ДНК генома клеток.

Профессиональный рак легкого, вызванный вдыханием радиоактивного газа радона, был впервые описан у шахтеров урановых рудников. Саркома костей у рабочих, разрисовывающих циферблаты часов люминесцирующими красителями, также связана с накоплением в костях радиоактивных частиц. Имеются противоречивые данные о более высокой частоте развития лейкозов у людей, живущих вблизи предприятий, обрабатывающих отходы ядерного топлива. Радиационные катастрофы, такие как атомная бомбардировка японских городов во время Второй мировой войны, ядерные испытания на полигонах в области Семипалатинска и Маршалловых островов, а также авария 1986 г. на Чернобыльской атомной электростанции привели к резкому росту онкологических заболеваний среди пострадавшего населения. Был отмечен рост в несколько раз развития лейкозов и солидных опухолей, в первую очередь рака щитовидной железы, особенно среди детей. Поражение щитовидной железы связывается с избирательным накоплением в ее ткани радиоактивного йода, образующегося в ходе ядерных цепных реакций. Канцерогенное действие радиации может суммироваться с другими канцерогенными агентами - химическими и вирусными. Кроме того, в экспериментах было показано, что радиация может активировать вирусы (например, вирус миелоидного лейкоза мышей).

Инфекционная теория - вирусный и микробный канцерогенез

Основоположником инфекционной теории канцерогенеза является отечественный онколог Л. А. Зильбер. Согласно этой теории, ряд опухолей может развиваться под действием особых вирусов, которые называются онкогенными. Первые эксперименты по доказательству роли вирусов в развитии опухолей проводили с использованием бесклеточных фильтратов из ткани неоплазмы, которые вызывали развитие опухолей у животных-реципиентов. Таким способом в 1908 г. впервые удалось вызвать лейкоз у кур. Первый онкогенный вирус описал в 1911 г. П. Раус, как фильтрующийся агент, способный вызывать развитие саркомы у кур. В 1930-х гг. были открыты вирус рака молочной железы мышей и вирус папилломы кроликов. До недавнего времени вирусный канцерогенез считался присущим только животным. В последние десятилетия получены данные о значении вирусов и в развитии некоторых опухолей человека: африканской лимфомы Беркитта, лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы (ДНК-вирус Эпштейна-Барр), папилломы и рака кожи и гениталий (ДНК-вирус папилломы), некоторых видов Т-клеточных лейкозов и лимфом (РНК-вирус HTLV) и др. Онкогенные вирусы отнесены к семействам ДНК- и РНК-содержащих вирусов. ДНК-онковирусы содержат 2 группы генов: первая группа генов необходима для репликации вируса, вторая группа - гены структурных белков вируса. ДНК-онковирусы встраиваются полностью или частично в геном клетки-хозяина и в подавляющем большинстве случаев вызывают гибель этой клетки. Основной механизм смерти инфицированной клетки связан с разрушением ее мембраны в момент выхода вирусных частиц. Высказывается предположение, что при попадании ДНК-онковируса в чувствительные клетки, злокачественная трансформация возникает только в одном из миллиона случаев. К ДНК-онковирусам относятся аденовирусы, вирусы группы герпеса, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В. Вирусы этой группы значительно чаще вызывают различные инфекционные болезни, нежели опухолевый рост. РНК-онковирусы относят к ретровирусам, они не приводят (за исключением ВИЧ и вируса гепатита С) к развитию инфекционных заболеваний. Многие из

ретровирусов существуют в организме хозяина годами, не вызывая при этом никаких патологических явлений. Все РНК-онковирусы подразделяются на быстро- и медленнотрансформирующие. Геном РНК-вирусов содержит 3 группы генов - *gag*, кодирующие белки вируса, *pol* - обратную транскриптазу, необходимую для синтеза на РНК вирусной ДНК, которая полностью или частично встраивается в геном клетки хозяина, *env* - белки вирусного капсида. Инфицированная вирусом клетка не погибает, так как РНК-вирусы покидают ее РНК без разрушения клеточной мембраны, и это делает РНК-вирусы весьма эффективными в отношении трансформации клеток. Известно множество онкогенных ре-тровирусов, вызывающих развитие сарком, лейкозов и солидных опухолей у животных и людей. В 1976 г. в ретровирусе саркомы Рауса был обнаружен первый ген, ответственный за злокачественную трансформацию клетки, - *src*-онкоген. Экспериментально было установлено, что вирусы саркомы Рауса, лишенные *src*-онкогена, не способны вызывать развитие опухоли. В настоящее время известно более 100 генов вирусов, ответственных за развитие опухолей. Их называют *вирусными онкогенами*. Трансфекция вирусных онкогенов в клетки приводит к злокачественной трансформации. Канцерогенез может быть связан и с бактериями. *Helicobacter pylori* (*HP*) - бактерия, обитающая в слизистой оболочке желудка в норме и приспособленная к условиям жизни в кислой среде, признана этиологическим фактором в развитии рака желудка и лимфом (мальтом). При этом хроническая инфекция *HP* индуцирует появление реактивных Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов. В пролиферирующих В-лимфоцитах со временем накапливаются мутации, приводящие к их злокачественной трансформации, когда рост приобретает моноклональный характер и не регулируется Т-клетками.

Полиэтиологическая теория

Эта теория объединяет все другие теории, поскольку опухоли - множество разных болезней, причем в развитии каждой из них могут участвовать разные этиологические факторы. Кроме того, эффект всех известных канцерогенов может суммироваться и усиливаться. Достижения экспериментальной и клинической онкологии XX в. позволили установить, что развитие опухолей под влиянием различных канцерогенных агентов является результатом возникновения мутаций в соматических клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК. Это заключение подтверждается тремя группами фактов:

- наличием корреляций определенных хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей;
- развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онкогенных вирусов;
- обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов.

Ключевые механизмы злокачественного роста

Выделяют 7 основных механизмов опухолевого роста.

- *Автономность роста*: опухоль обладает свойством пролиферировать без внешних стимулов, обычно в результате активации клеточных онкогенов.
- *Нечувствительность к сигналам, запрещающим рост*: опухоль может не отвечать на молекулы, которые блокируют рост нормальных клеток, таких как ТФР-Р и ингибиторы циклинзависимых киназ.
- *Уклонение от апоптоза*: опухолевые клетки могут обладать резистентностью к апоптозу в результате инактивации *p53* или активации антиапо-птотических генов.

- *Безграничный потенциал репликации*: опухолевые клетки имеют способность к безграничной пролиферации, преодолевая клеточное старение и избегая митотической катастрофы.
- *Постоянно поддерживаемый ангиогенез*: опухолевые клетки, как и нормальные клетки, не могут расти без доставки к ним питательных веществ и кислорода, а также удаления образующихся метаболитов по сосудам.
- *Способность к инвазии и метастазированию*: метастазирование опухолей - основная причина смерти от рака - инициируется как самой опухолевой клеткой, так и ее микроокружением.
- *Геномная нестабильность в результате дефектов в репарации ДНК*: под действием канцерогенов или при нерегулируемой клеточной пролиферации в опухолевых клетках может нарушаться репарация ДНК, что приводит к геномной нестабильности, мутациям в протоонкогенах и генах - супрессорах рака.

Молекулярные основы канцерогенеза

Молекулярные основы канцерогенеза базируются на открытии факта развития опухолей в результате возникновения мутаций в соматических клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК, а также эпигенетических изменений. Это заключение подтверждается четырьмя группами фактов:

- наличием корреляций определенных хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей;
- развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онко-генных вирусов;
- обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов;
- эпигенетическими перестройками в опухолевых клетках.

Следует подчеркнуть, что разнообразные канцерогенные агенты, отличающиеся по механизмам своего действия, приводят к одному и тому же результату - развитию опухолей (рис. 7.1).

Объяснение этому феномену заключается в том, что опухоли - это генетические заболевания соматических клеток. Генетические перестройки могут происходить и в половых клетках. При этом мишенями канцерогенных агентов являются 4 класса генов:

- *протоонкогены*, регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток;
- *гены-супрессоры опухолей (антионкогены)*, ингибирующие пролиферацию клеток;
- *гены, участвующие в гибели клеток* путем апоптоза;
- *гены, отвечающие за репарацию ДНК*.

Кроме того, имеют значение *гены-мутаторы* и фермент *теломераза*.

Обсуждается генетическая индивидуальность опухолей, проявляющаяся как в молекулярных механизмах канцерогенеза, так и в прогрессии опухоли. Генетическая индивидуальность наследственных и спонтанных опухолей трактуется с точки зрения теории Gatekeeper (ключевых генов), согласно которой в опухолевом росте участвуют 3 группы генов - *gatekeepers*, *caretakers*, *guardsmen*. В каждом органе имеются ключевые гены (*gatekeepers*), потеря или мутации в которых и приводят к развитию наследственной и спонтанной неоплазии в определенном органе. К таким ключевым тканевым генам могут быть отнесены *Rb1*, *APC*, *NF1*, *MTNI*, *VCT*, *PCT*, причем изменения каждого из них характерны для определенной ткани. Эта теория объясняет феномен органоспецифичности опухолей. *Caretakers* - гены антибластомной защиты, являющиеся ключевыми сразу для нескольких типов тканей; они обычно связаны с синтезом и

репарацией ДНК. Изменения ключевых защитных генов характерны для наследственных опухолей и опухолевых синдромов. *Guardsmen* - гены, обеспечивающие автономный рост, не являются специфичными для определенного типа опухоли и определяют предрасположенность к развитию опухолей.

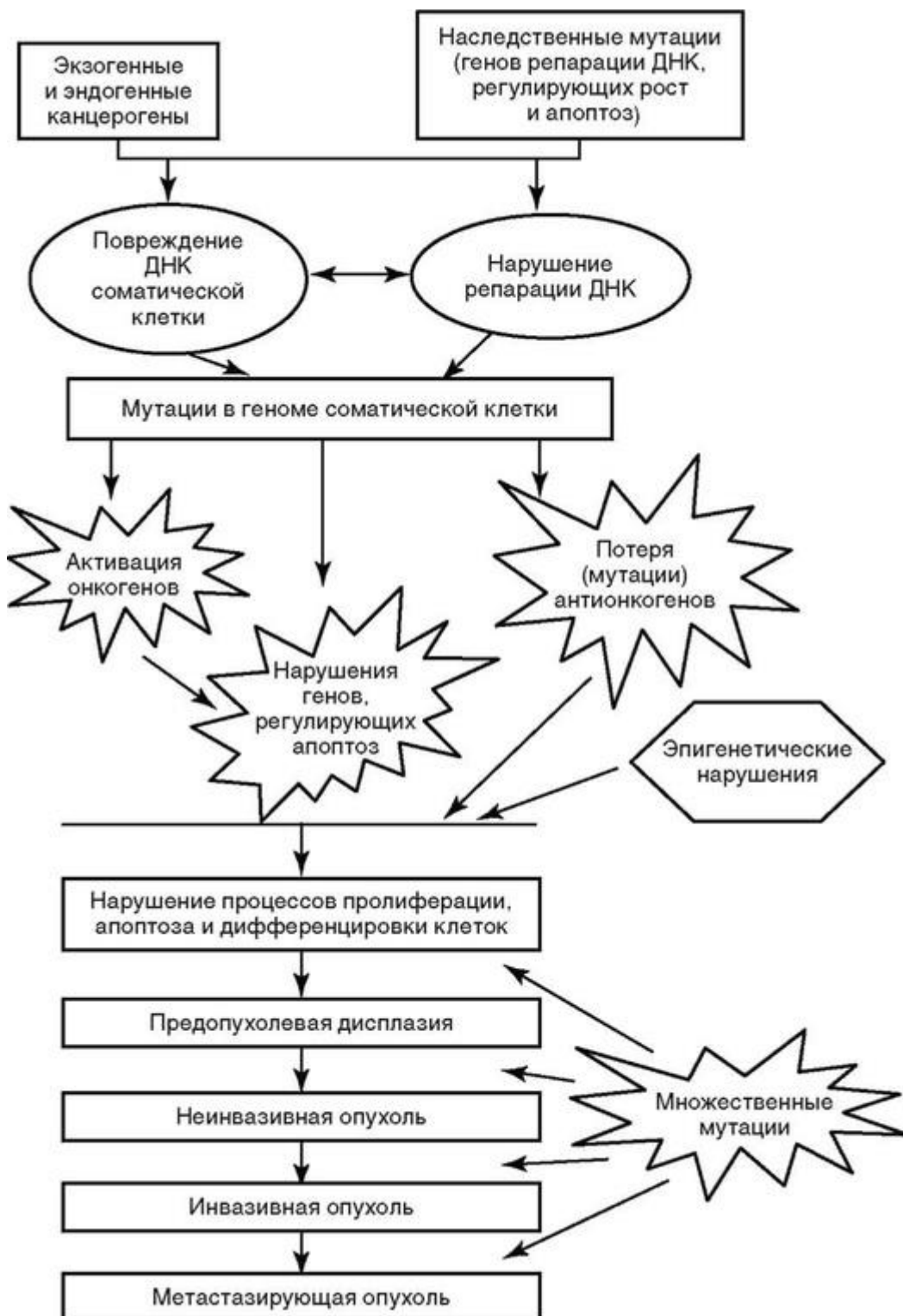


Рис. 7.1. Молекулярные основы канцерогенеза и морфогенез опухолевого роста

Клеточные онкогены - промоторы опухолевого роста

Представление о канцерогенезе в настоящее время связывают с возможностью различных канцерогенных агентов вызывать такие повреждения генома клеток, которые сопровождаются

активацией клеточных онкогенов и/или инактивацией антионкогенов. Связь канцерогенеза с этими генами не случайна, так как именно они принимают участие в регуляции клеточного цикла, контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток. Протоонкогены - нормальные гены клеток. В зрелых тканях они, как правило, неактивны. Активация прото-онкогенов и превращение их в клеточные онкогены происходят при опухолевом росте, а также в ходе эмбриогенеза. Некоторые из клеточных онкогенов активируются также при пролиферации и дифференцировке клеток в очагах репаративной регенерации. Клеточные онкогены кодируют синтез белков, которые называются *онкопротеинами* (*онкобелками*). Многие онкопротеины принимают участие в передаче сигналов от клеточной мембраны до ядра, к определенным генам клеток. Это означает, что большинство факторов роста и других цитокинов в той или иной степени может взаимодействовать с онкобелками.

По функциональной активности и структурному сходству с элементами сигнальной митогенетической цепочки все онкобелки (рис. 7.2) могут быть подразделены на:

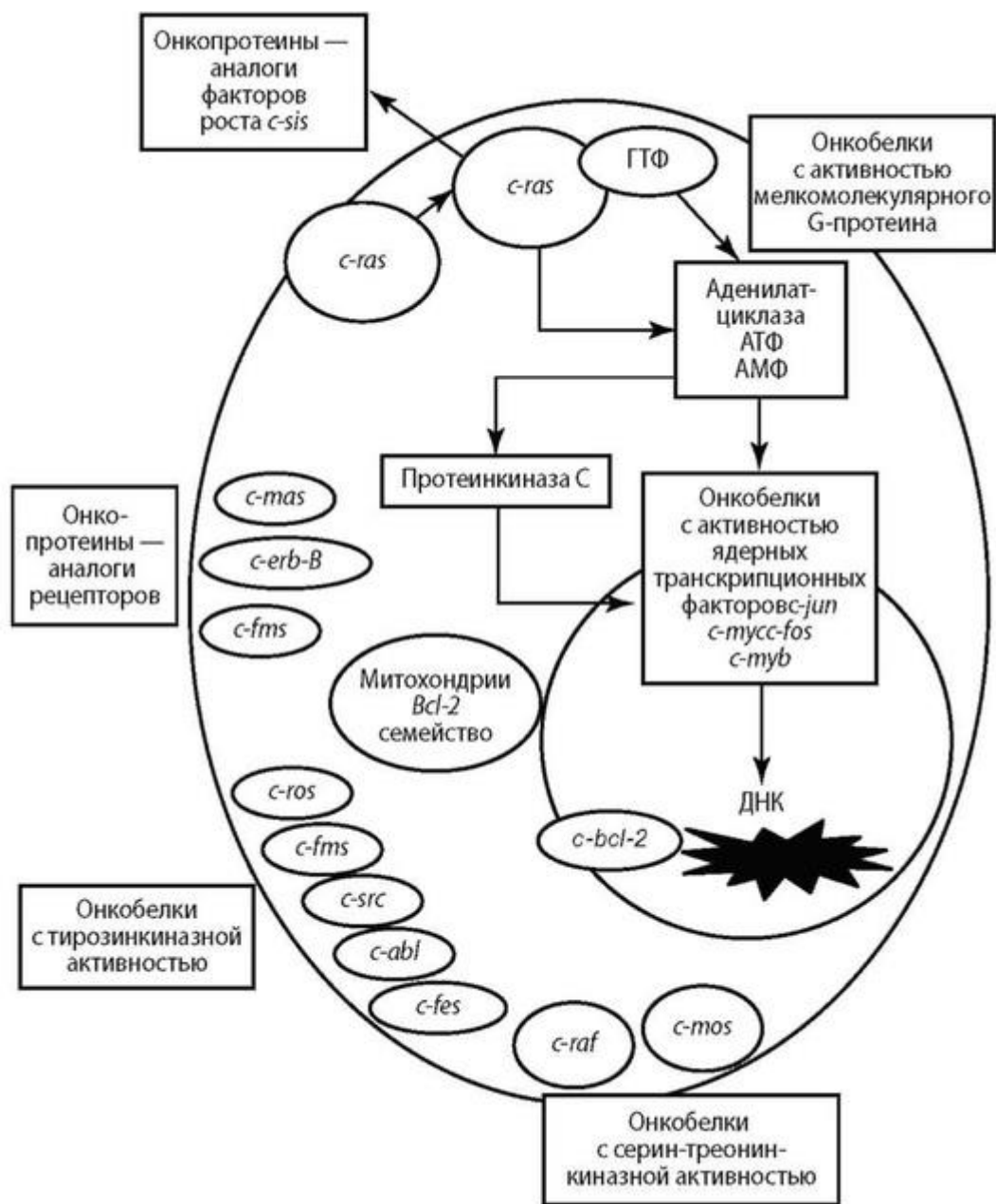


Рис. 7.2. Распределение онкопротеинов в клетке

Источник KingMed.info

- онкобелки - гомологи факторов роста (*c-sis*, *int-r*, *k-fgt* и др.);
- онкобелки- гомологи рецепторов к факторам роста (*c-erb B*, *c-erb A* и др.);
- онкобелки, связанные с работой рецепторов, - аналоги G-белка (*c-ras*) и протеинкиназные белки (*c-src*, *c-fps*, *c-fes*, *c-abl*, *c-met*);
- онкобелки, передающие ростовые сигналы на ДНК (*c-fos*, *c-jun*, *c-myc* и др.). Для того чтобы стимулировать пролиферацию клеток, протоонкогены

должны превратиться в клеточные онкогены. Известны 4 основных механизма активации протоонкогенов (рис. 7.3):



Рис. 7.3. Механизмы активации протоонкогенов

- инсерционная активация - активация под действием встроенных в геном генов (вирусных);
- активация при транслокации участка хромосомы с встроенным в него протоонкогеном;
- активация путем амплификации (умножении копий) протоонкогена;

- активация при точковых мутациях протоонкогенов;
- эпигенетические механизмы активации (ацетилирование гистонов, деметилирование генов).

Инсерционная активация происходит при участии РНК- и (реже) ДНК-вирусов, которые встраиваются в геном клетки и своими генами модулируют активность близлежащих клеточных генов, среди которых могут оказаться протоонкогены. Ретровирусы могут быть носителями вирусного онкогена или играть роль активаторов онкогенов (*энхансеров*).

Транслокация участков хромосом в клетках может приводить к контакту протоонкогенов с сильными энхансерами, как это происходит при лимфоме Беркитта и хроническом миелолейкозе человека. При лимфоме Беркитта наблюдается реципрокная транслокация участков хромосом 8 и 14. В результате участок хромосомы 8q24, содержащий *c-myc*, транслоцируется на участок хромосомы 14-14q32, в зону действия гена тяжелых цепей Ig. В 10% случаев происходит другой вариант реципрокной транслокации с встраиванием участка 8q24, несущего *c-myc*, в хромосому 2, вблизи генов легких цепей Ig. Активные гены Ig выступают в роли энхансеров по отношению к клеточному онкогену *c-myc*. Хронический миелоидный лейкоз человека характеризуется специфическим генетическим дефектом - филадельфийской хромосомой, которая образуется в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22. Участок хромосомы 9, несущий протоонкоген *c-abl*, оказывается на фрагменте хромосомы 22, где формируется новый ген-гибрид *c-abl-bcr*, белковый продукт которого обладает тирозиназной активностью.

Амплификация клеточного онкогена проявляется в увеличении количества его копий и может захватывать как отдельные гены, так и целые участки хромосом. При этом могут появляться добавочные мелкие хромосомы. Известна амплификация для *c-myc* и *c-ras* при раке легкого, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной железы. Амплификация *N-myc* найдена при нейробластоме в 38% случаев и коррелирует с плохим прогнозом жизни больных.

Амплификация *c-neu*, онкобелок которого гомологичен рецепторам к фактору роста эпидермиса, является плохим прогностическим критерием при раке молочной железы. Накопление в клетках карциномы онкопротеина *c-neu* приводит к усиленному связыванию факторов роста, которые синтезируются самими же опухолевыми клетками (α -ТФР), что стимулирует рост опухоли по аутокринному механизму.

Гены-супрессоры рака

В геноме обнаружены гены, которые тормозят пролиферацию клеток, инициируют апоптоз и обладают антионкогенным действием. Потеря клеткой таких генов может приводить к развитию рака. Наиболее изученными антионкогенами являются *p53* и *Rb*. Потеря *Rb* обнаруживается при ретинобластоме (частота ретинобластомы 1 на 20 000 детей). 60% ретинобластом развиваются спорадически, а 40% относятся к наследственным опухолям с аутосомно-доминантным типом наследования. При наследственном дефекте *Rb* второй аллель нормален, поэтому опухоль может развиваться только при одновременном повреждении второго (нормального) гена *Rb*. При спонтанно развившейся ре-тинобластоме потеря *Rb* затрагивает сразу оба аллеля (рис. 7.4).

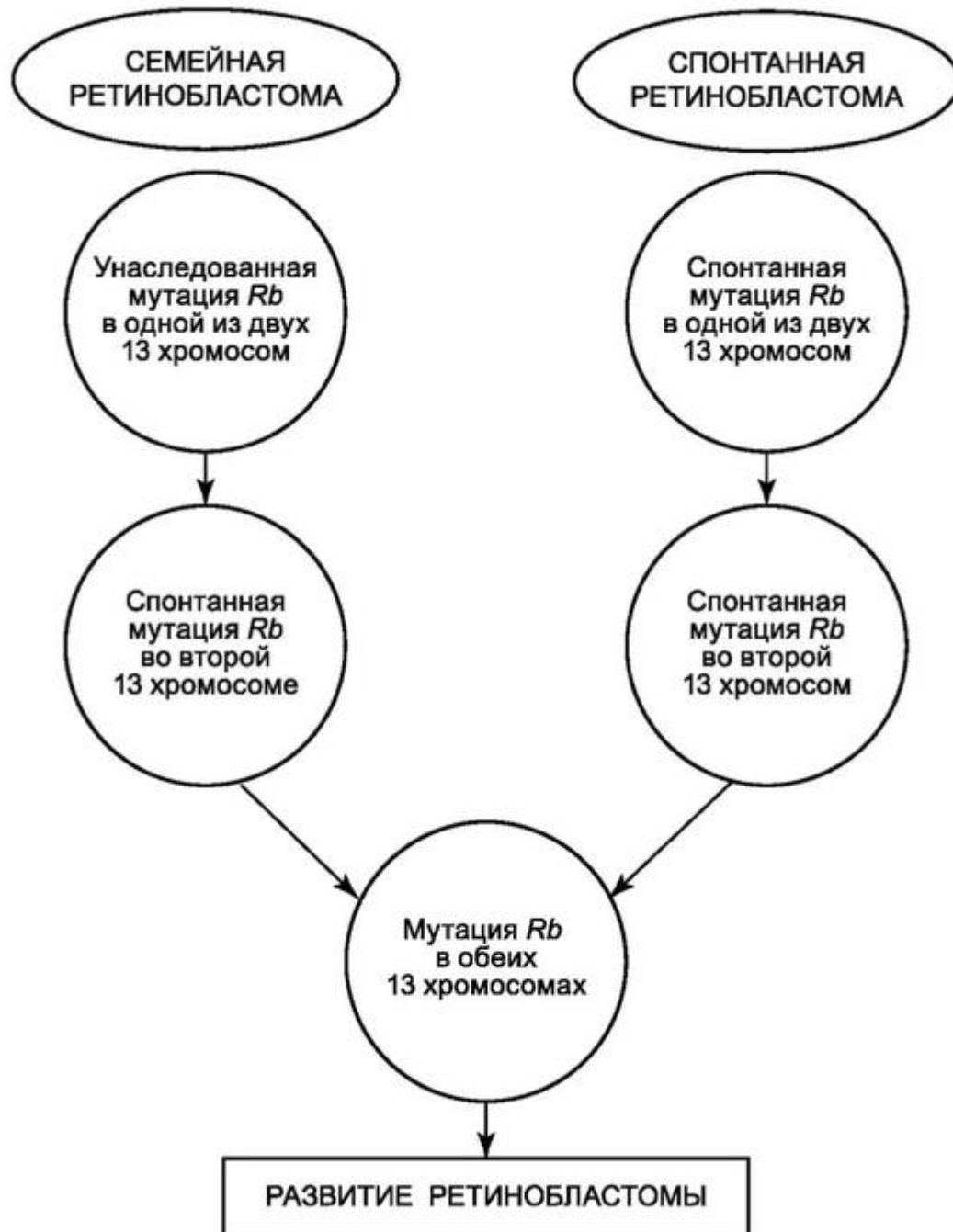


Рис. 7.4. Мутации гена *Rb*-супрессора рака при развитии ретинобластомы

«Молекулой 1995 г. » назван ген-супрессор *p53*. Существует 2 формы антионкогена *p53*: «дикая» (неизмененная) и мутированная. В опухолевых клетках при многих типах рака обнаруживается накопление либо мутированной, либо «дикой» формы *p53* в избыточном количестве, что оказывает отрицательное действие на регуляцию клеточного цикла, в связи с чем клетка приобретает способность к усиленной пролиферации (рис. 7.5).



Рис. 7.5. Контроль клеточного цикла геном-супрессором рака *p53*

Регуляция пролиферативной активности клетки с помощью *p53* осуществляется через усиление или ослабление им апоптоза. Активация *p53* на фоне активации клеточных онкогенов *c-fos* и *c-myc* приводит опухолевые клетки к смерти, что и наблюдается при действии на опухоль химиопрепаратов и радиации. Мутации *p53* или инактивация его другими способами на фоне усиления экспрессии *c-fos*, *c-myc* и *bcl2*, наоборот, заканчивается усилением пролиферации клеток и злокачественной трансформацией.

Гены-регуляторы апоптоза

Апоптоз - генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме - происходит и при опухолевом росте. Апоптоз в опухолях может быть спонтанным и индуцированным различными терапевтическими воздействиями. Из известных генов-регуляторов апоптоза наиболее изучены клеточные онкогены семейства *bcl2*, *c-myc* и ген-супрессор *p53*. Гиперэкспрессия *bcl2* в опухолевых клетках предохраняет их от апоптоза и тем самым поддерживает рост опухоли. Подобные изменения зарегистрированы, например, в В-клеточной фолликулярной лимфоме, в мелкоклеточном раке легкого. При этом гиперэкспрессия *bcl2* в В-клеточной фолликулярной лимфоме обусловлена транслокацией t(14;18) в зону локуса активно работающих генов, регулирующих синтез тяжелых цепей Ig. Другим примером может служить гиперэкспрессия мутантного *p53* при раке легкого, не способного вызывать апоптоз опухолевых клеток, а напротив, стимулирующего их пролиферацию.

Гены репарации ДНК

Гены, отвечающие за репарацию поврежденной ДНК, являются основным фактором антибластомной защиты, работающим на уровне генома клетки. Значение их велико, поскольку они регулируют восстановление нормальной структуры ДНК, поврежденной в ходе пролиферации клеток или действия канцерогенных агентов. Потеря, мутации или наследственный дефект генов репарации ДНК приводят к накоплению мутаций в геноме и злокачественной трансформации клеток. Подобные ситуации описаны при ряде наследственных

заболеваний: неполипозном раке толстой кишки, пигментной ксеродерме, синдроме Блума, анемии Фанкони и атаксии-телеангиэктазии.

Молекулярная основа многоступенчатого канцерогенеза

Представление о том, что злокачественная опухоль развивается в результате длительно существующих последовательно развивающихся событий, подтверждается эпидемиологическими, экспериментальными и молекулярными исследованиями. Работы по изучению онкогенов и генов-супрессоров обеспечили твердую молекулярную базу для создания теории многоступенчатости канцерогенеза.

Учитывая, что при развитии и прогрессии опухолей клетки должны приобрести определенное количество существенных аномалий, обусловленных мутациями генов; каждый рак должен быть результатом накопления множества мутаций. Действительно, недавно законченный анализ всего генома опухолевых клеток рака молочной железы и карциномы толстой кишки показал, что каждая опухоль накапливает в среднем 90 мутантных генов. Намного меньше группа *часто мутатирующих генов* (примерно 11 на 1 опухоль). До сих пор не понятно, какие из этих мутаций ведут к трансформации клетки, вносят вклад в опухолевую прогрессию или являются «попутчиками» в клетках с нестабильным геномом (нейтральные мутации). Однако точно установлено, что вызвать полную злокачественную трансформацию клетки могут лишь комбинации мутаций генов. Комбинирование онкогенов необходимо, так как каждый онкоген специализируется на каком-то одном свойстве фенотипа трансформированной опухолевой клетки. Например, RAS-онкоген стимулирует взаимодействие с ростовыми факторами и делает возможным рост клеток без прикрепления к нормальному субстрату (анкерная независимость), делает клетки более чувствительными к ростовым факторам и вызывает их бессмертие. Действуя вместе, RAS- и MYC-онкогены могут вызвать злокачественную трансформацию фибробластов мыши в культуре. К тому же эволюция, по-видимому, установила множество внутренних подавляющих опухоль механизмов, таких, как апоптоз и старение клеток, которые препятствуют воздействию стимулирующих рост мутаций. Действительно, в клетках с компетентным контролем, онкоген-ные сигналы от таких генов, как RAS, приводят клетку не к злокачественной трансформации, а к старению или апоптозу. Таким образом, появление злокачественных опухолей требует мутационной потери многих генов, включая те, которые регулируют апоптоз и старение. В их основе лежит приобретение свойства прогрессирования злокачественного фенотипа, а также потеря клеткой гена *p53*, что запускает усиленную пролиферацию клеток. Хотя общий канцерогенез включает процессы накопления мутаций в онкогенах, сочетающиеся с потерей генов-супрессоров, точная последовательность и временной интервал наступления мутаций могут быть различными в каждом органе и при каждом типе опухоли.

Эпигенетические изменения относят к обратимым наследственным изменениям в экспрессии генов, происходящим без их мутации. Подобные изменения включают посттрансляционную модификацию под влиянием гистонов и метилирование ДНК, влияющих на экспрессию генов. В нормальных клетках большая часть генома не экспрессируется. Часть генома становится молчащей вследствие метилирования ДНК и модификации гистонами, что приводит к конденсации ДНК и формированию гетерохроматина. В отличие от этого раковые клетки отличаются глобальным гипометилированием ДНК и селективным гиперметилированием промоторов определенных генов. Установлено, что гены-супрессоры иногда остаются молчащими вследствие гиперметилирования их промоторов, а не мутаций. Последние исследования показали, что гипометилирование генома вызывает хромосомную нестабильность и приводит к развитию опухолей в гораздо большем количестве, чем непосредственно эпигенетические изменения. Изменения хроматина, вносящие свой вклад в канцерогенез, менее

понятны. Сейчас признается существование гистоново-го кода, модификации которого происходят при ацетилировании и метилировании концевых участков молекулы, что приводит к активации или репрессии транскрипции.

МикроРНК (миРНК) и рак. МиРНК - некодирующие одноцепочеч-ные РНК, длиной приблизительно в 22 нуклеотида, встроенные в РНК-индуцированный сайленсинг-комплекс (сайленсинг - молчание). МиРНК функционируют как отрицательные регуляторы генов. Они ингибируют экспрессию генов на посттрансляционном этапе, подавляя транскрипцию или иногда разрушая матричную РНК. Учитывая, что миРНК управляют ростом, дифференцировкой и выживанием клетки, не удивительно, что они участвуют в канцерогенезе. Сокращение количества или снижение функции миРНК приводит к перепроизводству соответствующего онкопротеина, и таким образом миРНК действует как супрессор опухоли. Показано, что в раковых клетках изменяется экспрессия миРНК. В некоторых опухолях мозга и молочной железы имеется 5-100-кратное увеличение определенных типов миРНК. Хотя направления действия этих миРНК пока еще не идентифицированы, по-видимому, они представлены неопознанными генами-супрессорами рака, активность которых ингибируется за счет сверхэкспрессии миРНК. Эти открытия не только открывают новые возможности для понимания сути канцерогенеза, но и имеют практическое значение. Например, лекарственные препараты, стимулирующие или подавляющие функцию определенных миРНК, могут быть полезными в химиотерапии рака. Поскольку миРНК регулируют нормальную клеточную дифференцировку, экспрессия определенных миРНК может оказать помощь в определении происхождения опухолевых клеток и классификации опухолей.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Традиционные морфологические исследования, как правило, позволяют ставить точный диагноз при дифференцированных опухолях и их метастазах. В случаях же низкодифференцированных и недифференцированных злокачественных опухолей в диагностике используют методы исследования, позволяющие увидеть изменения на ультраструктурном и молекулярно-генетическом уровнях. С этой целью применяют различные молекулярно-биологические и морфологические методы (ПЦР, гибридизация *in situ*, блот- и цитогенетический анализ, иммуногистохимия и ЭМ), позволяющие выявлять биомолекулярные маркеры опухолей. Различают маркеры клеточной дифференцировки, гисто- и цитогенетические маркеры, маркеры хромосомных и генных перестроек, нарушенной клеточной пролиферации, клеточной гибели, а также инвазии и метастазирования.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕЙ

Основными свойствами опухолей являются автономный рост, наличие атипизма, способность к прогрессии и метастазированию.

Автономность и темпы роста. Автономный рост опухоли характеризуется отсутствием контроля пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток со стороны организма-опухоленосителя. Клетки опухолей переходят на ау-токринный или паракринный механизм регулирования своего роста. При ау-токринной стимуляции роста опухолевая клетка сама продуцирует факторы роста или онкобелки - аналоги факторов роста, а также их рецепторы или онкобелки - аналоги рецепторов факторов роста. Так происходит, например, в мелкоклеточном раке легкого, клетки которого продуцируют бомбезин и одновременно рецепторы к нему. При этом происходит и паракринная стимуляция, поскольку бомбезин может взаимодействовать с соседними клетками. Примером паракринной стимуляции опухоли может быть продукция инсулиноподобного фактора роста-2 (соматомедина) фибробластами стромы рака легкого. При этом соматомедин

взаимодействует с рецепторами на раковых клетках и стимулирует их пролиферацию. Автономный рост опухоли выражается в утрате контактного торможения и иммортализации (приобретение бессмертия) опухолевых клеток, что может быть объяснено переходом клеток на аутокринный и паракринный пути регулирования своего роста.

Вместе с тем автономность опухоли относительна, поскольку опухолевая ткань получает от организма приносимые с током крови различные питательные вещества, кислород, гормоны, цитокины. Кроме того, она испытывает воздействия иммунной системы и прилежащей окружающей неопухолевой ткани. Таким образом, автономность опухоли следует понимать не как полную независимость опухолевых клеток от организма, а как приобретение опухолевыми клетками способности к самоуправлению. В злокачественных опухолях автономный рост выражен значительно, и они растут быстро, прорастая прилежащие нормальные ткани. В доброкачественных опухолях он выражен крайне слабо, некоторые из них поддаются регуляторным воздействиям, растут медленно, не прорастая соседние ткани.

Темпы роста опухолей определяются тремя факторами: временем удвоения опухолевых клеток, фракцией опухолевых клеток, составляющих репликативный пул, и скоростью выхода клеток из митотического цикла или их смерти. Общее время на прохождение митотического цикла для опухолевых клеток такое же или даже большее, чем для соответствующих нормальных клеток. Следовательно, рост опухоли не связан с простым укорочением времени их митотического цикла. Группа клеток опухоли, составляющих пролиферирующий пул, называется *фракцией роста*. Клинические и экспериментальные исследования позволили установить, что на ранних субмикроскопических стадиях большинство трансформированных клеток составляет пролиферирующий пул. По мере роста опухоли ее клетки покидают пролиферативный пул в результате слияния, недостаточного питания, некроза, апоптоза, дифференцировки, возвращения в пул непролиферирующих опухолевых клеток (G_0). Таким образом, к моменту клинической диагностики большинство опухолевых клеток не относится к пролиферативному пулу. Даже в некоторых быстро растущих опухолях фракция растущих клеток составляет около 20% клеток или менее. В конце концов прогрессия опухолей и скорость их роста определяются преобладанием процессов клеточной продукции над их потерей. В ряде опухолей, прежде всего тех, которые содержат относительно большую фракцию растущих клеток, дисбаланс значителен, что приводит к более быстрым темпам роста по сравнению с опухолями, в которых пролиферация клеток незначительно превышает их потери. Так, некоторые лейкемии, лимфомы и мелкоклеточный рак легкого имеют относительно большую фракцию растущих клеток, что и определяет быстро прогрессирующую клинику. В сравнении с ними многие часто встречающиеся опухоли, такие как рак толстой кишки и молочной железы, характеризуются наличием небольшой фракции растущих клеток, количество пролиферирующих клеток в них превышает клеточные потери примерно на 10%, что способствует их более медленному росту.

Латентный период развития опухоли невозможно предсказать, но он измеряется годами для большинства солидных опухолей, и это еще раз подчеркивает, что злокачественные опухоли человека диагностируются только после значительных перестроек их клеточного цикла. После того как опухоли становятся клинически выявляемыми, среднее время удвоения объема таких опухолей, как рак толстой кишки и рак молочной железы, составляет около 2-3 мес. В действительности рак является непредсказуемым заболеванием.

Темпы роста злокачественных опухолей коррелируют в целом с уровнем их дифференцирования, и большинство злокачественных образований растет быстрее, чем доброкачественные опухоли. Однако существует много исключений из этого правила. Некоторые доброкачественные опухоли растут быстрее отдельных раковых образований. Более

того, темпы роста злокачественных и доброкачественных опухолей не могут быть постоянными в течение их жизни. Такие факторы, как гормональное воздействие, адекватность кровоснабжения или неизвестные воздействия, могут оказывать влияние на темпы роста опухолей. Например, темпы роста лейомиом (доброкачественных гладкомышечных опухолей) матки частично зависят от эстрогенов и могут меняться в зависимости от уровня гормонов. Нередко такие опухоли не увеличиваются в размерах в течение десятилетий. Их рост может прекращаться, а опухоли становятся фи-брозированными и кальцинированными после менопаузы. При беременности лейомиомы часто быстро увеличиваются в размерах.

Раковые опухоли отличаются большим разнообразием по темпам роста. Некоторые злокачественные опухоли медленно растут на протяжении многих лет, затем входят в фазу быстрого роста, моментально дают диссеминацию, вызывая смерть пациента в течение нескольких месяцев после диагностики. Вероятно, такое течение опухоли обусловлено появлением агрессивного субклона трансформированных клеток. В противоположность этому имеются злокачественные опухоли, растущие относительно медленно, даже медленнее, чем доброкачественные новообразования, есть также исключительные случаи злокачественных опухолей, когда рост практически останавливается на годы. Еще более исключительными являются случаи, когда некоторые раковые образования исчезают спонтанно, но такие наблюдения исключительно редки.

Патология митоза и апоптоза

Для опухолевой ткани характерна патология митоза, причем митотический цикл, как и в нормальных клетках, состоит из 5 фаз (G_0 , G_1 , S , G_2 , M). Длительность митотического цикла в опухолевых клетках, как правило, равна или даже больше, чем в гомологичных зрелых неопухолевых клетках, но фракция делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше и составляет около 20% клеток. Однако в опухолях нарушается регуляция митоза, пролиферации и апоптоза, что приводит к их дисбалансу. Для опухолевого роста известны 2 варианта дисбаланса между пролиферацией и спонтанным апоптозом.

- *Недостаточный апоптоз* по отношению к уровню пролиферативных процессов. Снижение уровня апоптоза способствует выживанию мутированных клеток и развитию опухолей, что наблюдается при мутациях *p53* и в гормонально-зависимых карциномах молочной железы, предстательной железы и яичника. Недостаточный апоптоз «запрещенных» клонов активированных по каким-либо причинам В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, может приводить к развитию аутоиммунных болезней.

- *Незавершенный апоптоз* в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец. Незавершенный характер апоптоза можно считать проявлением его патологии при опухолевом росте. Не исключено, что незавершенный апоптоз может в еще большей степени стимулировать рост опухоли.

Таким образом, рост опухолевой ткани обеспечивается в основном за счет увеличения фракции делящихся клеток, дисбаланса между пролиферацией и апоптозом, а также незавершенным характером апоптоза.

Уклонение от апоптоза. Накопление опухолевых клеток может быть результатом не только усиленной пролиферации за счет активации стимулирующих рост онкогенов или инактивации подавляющих рост генов-супрессоров опухоли, но и возникать вследствие мутаций в генах, которые регулируют апоптоз, представляющий собой барьер, который должны преодолеть клетки в ходе канцерогенеза. Во взрослом организме апоптоз является физиологическим

ответом на ряд патологических ситуаций, которые могут привести к развитию злокачественных опухолей. Клетка с поврежденным геномом может подвергнуться самоубийству, предотвратив тем самым накопление мутаций в ее потомстве. Множество разнообразных сигналов, начиная от повреждения ДНК и кончая потерей адгезивных свойств базальной мембраной (называемое *anoikis*), могут запускать апоптоз. Идентифицирована большая семья генов, регулирующих апоптоз. Как упомянуто выше, важнейший проапоптотический ген - *p53*, вызывающий апоптоз клеток, не способных репарировать поврежденную ДНК. В опухоли апоптоз может быть нарушен как за счет мутаций в проапоптотических сигнальных путях, так и в результате потери молекул-контролеров целостности генома, таких как *p53*.

Невосприимчивость к ингибированию роста и уход от старения опухолевых

клеток. Нарушения ингибирования роста - фундаментальный процесс, лежащий в основе канцерогенеза. В то время как онкогены кодируют белки, стимулирующие рост клеток, продукты генов-супрессоров опухолей тормозят пролиферацию клеток. Очевидно, белковые продукты генов-супрессоров формируют сеть контрольных пунктов, которые предотвращают бесконтрольный рост. Многие гены-супрессоры, входящие в эту сеть, такие как *RB* и *p53*, распознают генотоксический стресс любой природы и отвечают на него, блокируя их пролиферацию. В нормальных клетках экспрессия онкогенов скорее приводит к их покою или старению (онкоген-индуцированное старение), нежели к бесконтрольной пролиферации. В конце концов рост-ингибирующие сигнальные пути могут побуждать клетки к апоптозу. Ряд генов-супрессоров, принимающих участие в дифференцировке клеток, заставляют клетки поступать в постмитотический дифференцирующийся пул клеток, не имеющих репликативного потенциала.

Дифференцировка и анаплазия

Дифференцировка (созревание) опухолевых клеток определяется по степени морфологического и функционального сходства с их нормальными зрелыми тканевыми аналогами.

Доброкачественные опухоли отличаются достаточно высокой дифференцировкой клеток, но в них имеются нарушения в структуре и соотношении стромы и паренхимы. Злокачественные неоплазии отличаются широким диапазоном дифференцировки опухолевых клеток, включающим спектр от хорошо дифференцированных до полностью не дифференцированных неоплазм. Промежуточное место между крайними степенями дифференцировки клеток при злокачественных опухолях занимают так называемые *умеренно дифференцированные злокачественные опухоли*. Потеря дифференцировки, или анаплазия, является отличительным признаком злокачественности. В настоящее время полагают, что большинство карцином возникают не в результате де-дифференцировки зрелых нормальных клеток, а развиваются из не полностью дифференцированных клеток со свойствами, подобными стволовым клеткам, например из тканевых стволовых клеток.

Как можно полагать, чем выше уровень дифференцировки трансформированных клеток, тем ближе они по своим функциональным характеристикам к нормальным клеткам. Так, доброкачественные и высокодифференцированные карциномы эндокринных желез часто сохраняют способность к продукции гормонов, так же как исходная зрелая ткань. Повышение уровня гормонов в крови используется для диагностики таких опухолей. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак продуцирует цитокератин, а высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) содержит желчь.

Анаплазированные недифференцированные опухолевые клетки, независимо от их гистогенеза, теряют способность напоминать исходные зрелые ткани, в которых они возникли. В некоторых случаях в опухолях возникает новая функциональная активность. В ряде опухолей продуцируется

феталь-ные протеины, не синтезирующиеся соответствующими зрелыми клетками у взрослых. Карциномы неэндокринного происхождения могут секретировать различные гормоны. К примеру бронхогенная карцинома может продуцировать кортикотропин, паратиреоидоподобный гормон, инсулин, глюкагон, так же как и другие гормоны. Быстро растущие, менее дифференцированные и более анаплазированные опухоли обладают менее выраженной функциональной активностью. Клетки доброкачественных опухолей всегда являются зрелыми и напоминают соответствующие нормальные клетки; опухолевые клетки высокодифференцированных злокачественных опухолей более или менее сохраняют признаки дифференцировки, однако при этом также всегда имеются признаки нарушенной дифференцировки.

Атипизм

Термин «атипизм» происходит от греч. *atypicus* - отклонение от нормы. Помимо этого термина, используются также такие понятия, как *анаплазия* (возврат к эмбриональному этапу развития) и *катаплазия* (уподобление эмбриональной ткани). Последний термин более корректен, так как при опухолевом росте возврата к эмбриональной ткани не происходит, хотя многие свойства опухолевой ткани сближают ее с эмбриональной. В опухолях выделяют 4 вида атипизма: морфологический, биохимический, антигенный и функциональный.

Морфологический атипизм

Морфологический атипизм (атипизм структуры опухоли) выражается в том, что ткань опухоли не повторяет строение аналогичной зрелой ткани, и клетки опухоли могут быть не похожи на зрелые клетки того же происхождения. Морфологический атипизм представлен двумя вариантами: тканевым и клеточным.

- *Тканевый атипизм* выражается в изменении соотношения между паренхимой и стромой опухоли, изменением величины и формы тканевых структур с появлением уродливых тканевых образований различной величины.
- *Клеточный атипизм* заключается в увеличении количества фигур митозов и появлении полиморфизма клеток как по форме, так и по величине. Ядра опухолевых клеток характеризуются полиплоидией и выраженным темным окрашиванием (*гиперхромия*), они диспропорционально крупные относительно размеров опухолевых клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение увеличено в пользу ядра, они полиморфны, часто имеют изрезанные контуры, характерно появление крупных ядрышек. В опухолях обнаруживаются многоядерные клетки и фигуры патологических митозов. Кроме того, анаплазированные клетки обычно не способны поддерживать взаимную ориентацию в тканевых структурах, то есть теряют нормальную *полярность*. Комплексы опухолевых клеток растут дезорганизованно (рис. 7.6).

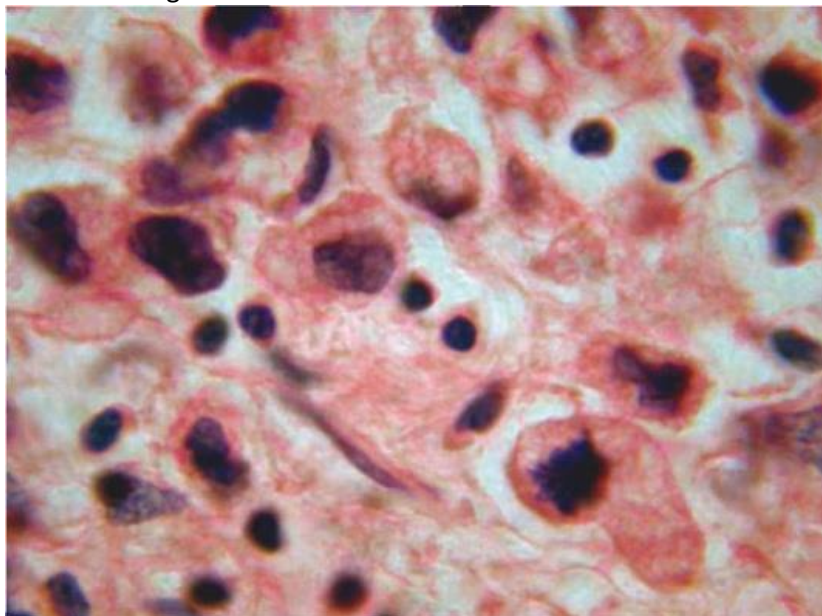


Рис. 7.6. Клеточный атипизм в злокачественной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином

Следует подчеркнуть, что клетки в основном злокачественных опухолей и их ядра отличаются значительным *полиморфизмом* - выраженной вариабельностью по размерам и форме и представлены как крупными клетками, размеры которых превышают в несколько раз размеры соседних клеток, так и мелкими примитивными клетками.

Доброкачественным опухолям свойственен только тканевый атипизм, поскольку они построены из зрелых, дифференцированных клеточных элементов, митозы в зрелых опухолях встречаются крайне редко. Злокачественным опухолям присущи оба типа морфологического атипизма. Имеется определенная положительная корреляция между степенью их выраженности и злокачественностью опухоли.

Структурные изменения затрагивают все компоненты опухолевой клетки. Клеточный атипизм хорошо виден при электронной микроскопии, которая выявляет **ультраструктурный атипизм** опухолевых клеток, особенно злокачественных.

Ядра, как правило, резко увеличены, их контуры изрезаны, структура изменена и имеет неупорядоченно расположенный хроматин с конденсацией его в виде глыбок под кариолеммой. При этом увеличивается относительное содержание гетерохроматина, содержащего неактивную ДНК, по сравнению с эухроматином, построенным из активно транскрибируемой ДНК.

Уменьшение содержания транскрибируемой ДНК, а следовательно, и активно работающих генов в опухолевой клетке отражает тот факт, что в функциональном отношении опухолевая клетка примитивна. Увеличение размеров ядра происходит за счет нарушения процессов эндоредупликации ДНК, полиплоидии, эндомитозов, увеличения хромосом. В ядрах могут обнаруживаться разнообразные включения: вирусные частицы, внутриядерные тельца, тубулярные структуры, пузырьки, выросты, карманы ядерной мембраны.

Происходят также *изменения ядрышек* - увеличение их размеров и количества, появление персистирующих ядрышек, не исчезающих во время митозов, увеличение размеров ядрышкового организатора, в котором сконцентрирована ядрышковая ДНК, кодирующая рибосомальную ДНК. В ядерной мембране опухолевых клеток мало ядерных пор, что затрудняет транспортные связи между ядром и цитоплазмой.

Митозы. В малодифференцированных и недифференцированных злокачественных опухолях в отличие от хорошо дифференцированных неоплазм имеется большое количество митозов, что связано с высокой пролиферативной активностью клеток паренхимы недифференцированных опухолей. Следует заметить, что присутствие митозов не всегда соответствует наличию злокачественной опухоли или даже вообще опухолевой ткани. Многие нормальные ткани организма обладают высокими темпами обновления, например, костномозговая ткань, в которой обнаруживаются множественные фигуры митоза, а также неопухолевые патологические процессы, сопровождающиеся пролиферацией клеток, включающих гиперпластические реакции и продуктивное воспаление. Большее значение для подтверждения злокачественного характера опухоли имеет обнаружение атипичных уродливых митотических фигур, характеризующихся иногда триполярным, четырехполярным или мультиполярным митотическим веретеном.

Поверхность опухолевых клеток отличается увеличенной складчатостью, появлением микровыростов, пузырьков, а в ряде опухолей и микроворсинок различной конфигурации и плотности. Полагают, что в области микроворсинок обычно концентрируются рецепторы, способные воспринимать канцерогенные агенты.

ЭПР в опухолевых клетках может быть развит в разной степени. *Митохондрии.* Усиление анаэробного гликолиза сопровождается уменьшенным количеством митохондрий, а также появлением гигантских митохондрий с нарушенной ориентацией крист. В то же время имеется небольшое количество опухолей с высоким содержанием митохондрий в цитоплазме (он-коцитомы, зернистоклеточный почечно-клеточный рак).

Особенности цитоскелета опухолевой клетки обусловлены неупорядоченностью расположения его компонентов. Микротрубочки образуют перину-клеарную сеть, а микрофиламенты в виде пучков обычно локализуются под цитолеммой. Перестройки цитоскелета нарушают взаимодействие молекул адгезии (например, интегринов и кадгеринов) и разных компонентов межклеточного матрикса, что отражается на изменениях в межклеточных взаимодействиях и обеспечивает процессы инвазивного роста и метастазирования.

Другие изменения. Другими проявлениями анаплазии является образование опухолевых гигантских клеток, содержащих одно или множество гиперхромных ядер. Эти гигантские клетки не следует путать с клетками воспалительного ответа, такими как гигантские клетки Пирогова-Лангханса и гигантские клетки инородных тел, имеющих макрофагальное (моноцитарное) происхождение. Следует также отметить, что растущая опухоль требует достаточного кровоснабжения, тогда как строма ее может быть скудной, поэтому во многих анапластических опухолях возникают центрально расположенные крупные очаги ишемического некроза.

Биохимический атипизм

Биохимический атипизм проявляется в метаболических изменениях опухолевой ткани. Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на обеспечение ее роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, который возникает при быстром росте неоплазмы. В опухолевых клетках регистрируется усиленный синтез онкобелков, факторов роста и их рецепторов, синтез эмбриональных белков и рецепторов к ним, превращение опухолевых клеток в факультативные анаэробы, снижение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и гистонов. Биохимический атипизм может быть изучен с помощью морфологических методов - гисто- и иммуногистохимических, поэтому его еще называют *гистохимическим атипизмом*.

Антигенный атипизм

Антигенный атипизм опухоли связан с появлением в ней особых антигенов. Наличие опухолеспецифических антигенов доказано как экспериментально, так и клинически. Экспериментально показана возможность отторжения опухолевого трансплантата организмом животных-реципиентов инбредных линий мышей, что исключает возможность отторжения за счет конфликта с антигенами гистосовместимости. Другим доказательством является обнаружение среди клеток воспалительного инфильтрата в опухолях цитотоксических ТЛ, которые способны взаимодействовать с клеткой-мишенью только при наличии комплементарности по системе HLA. Аналогичные Т-клеточные инфильтраты были обнаружены в меланоме. В опухолях человека опухолеспецифические антигены обнаружены лишь в единичных неоплазиях - меланоме, нейробластоме, лимфоме Беркитта, остеогенной саркоме, раке толстой кишки, лейкозах. Идентификация этих антигенов иммунологическими и иммуногистохимическими методами широко используется в диагностике данных опухолей.

Таким образом, антигенный атипизм опухолей проявляется в появлении опухолеспецифических, онкофетальных антигенов, а также в утрате некоторыми опухолями антигенов гистосовместимости, тканеспецифических антигенов, что приводит к развитию антигенонегативных опухолей и формированию к ним толерантности.

Функциональный атипизм

Функциональный атипизм характеризуется утратой опухолевыми клетками специализированных функций, присущих аналогичным зрелым клеткам и/или появлением новой функции, не свойственной клеткам данного типа. Например, клетки низкодифференцированного скirrрозного рака желудка прекращают продуцировать секрет и начинают усиленно синтезировать коллаген стромы опухоли.

Прогрессия и морфогенез опухоли

Согласно теории прогрессии опухолей, постоянно происходит стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением ею ряда качественно разных стадий. При этом злокачественность опухоли всегда имеет материальную основу в виде активного синтеза определенных онкопротеинов, факторов роста, их рецепторов, что накладывает отпечаток на проявления морфологического атипизма опухоли и используется в прогнозировании жизни онкологических больных.

Морфогенез опухолей

Разбирая морфогенез опухолей, необходимо остановиться на 4 вопросах.

- Из каких клеток возникает опухоль - прогенеторных и стволовых? Возникает ли опухоль без каких-либо предшествующих изменений, сразу, с места в карьер, *de novo* или же стадийно?
- В случае стадийного развития опухоли какова сущность этих стадий, в том числе и процесса метастазирования?
- Развивается ли неоплазма из одной трансформированной клетки (тогда все опухолевые клетки относятся к одному клону) или же опухолевому росту предшествует трансформация многих клеток?
- Каково взаимодействие опухоли и организма-опухоленосителя?

Теории опухолевой трансформации и раковых стволовых клеток

Стволовые раковые клетки. Современная наука считает, что наиболее вероятно опухоли развиваются из тканевых стволовых и, возможно, прогенетор-ных клеток. Клинически обнаруживаемая опухоль уже содержит гетерогенную популяцию клеток, которые возникли в результате клонального роста единственной клетки. Было выдвинуто предположение, что такой клон содержит стволовые раковые клетки, которые по аналогии со стволовыми клетками ткани обладают способностью стать источником развития опухоли и поддерживать ее рост. Стволовые клетки рака, иногда называемые *инициирующими клетками*, были идентифицированы в раке молочной железы, мультиформ-ной глиобластоме (опухоль головного мозга) и при острой миелоидной лейкемии. Стволовые раковые клетки составляют менее 2% клеток в карциномах молочной железы и от 0,1% до 1,0% клеток при острой миелоидной лейкемии. Перечисленные результаты имеют важное значение для лечения рака. Методы лечения, которые смогут эффективно убивать потомство стволовых раковых клеток, будут способствовать потере клеток, обеспечивающих рецидив опухоли. Существуют ли стволовые клетки рака во всех опухолях, пока не совсем ясно.

На вопрос о том, происходит ли злокачественная трансформация клеток *de novo* или стадийно, отвечают две теории - скачкообразной и стадийной трансформации. В соответствии с теорией *скачкообразной трансформации* опухоль может развиваться без предшествующих изменений тканей, о чем свидетельствуют данные экспериментального вирусного канцерогенеза, а также разнообразные клинические наблюдения. Теоретически возможность скачкообразного развития опухоли подтверждается существованием одноступенчатой модели вирусного канцерогенеза. В подавляющем же большинстве экспериментальных моделей опухолей речь идет о многоступенчатом развитии опухолей.

Теорию *стадийной трансформации* при опухолевом росте разработал отечественный ученый онколог-экспериментатор Л.М. Шабад, который одним из первых указал на решающее значение мутаций соматических клеток в происхождении злокачественных опухолей. В 1960-х гг., изучая экспериментальный канцерогенез в различных органах, он предложил выделять 4 стадии в морфогенезе злокачественных опухолей, причем 3 из них относятся к пред-опухолевым процессам:

- очаговая гиперплазия;
- диффузная гиперплазия;
- доброкачественная опухоль;
- злокачественная опухоль.

В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза злокачественных опухолей, среди них выделяют:

- стадию предопухоли - гиперплазии клеток и предопухолевой дисплазии;
- стадию неинвазивной опухоли (рак *in situ*);
- стадию инвазивного роста опухоли;
- стадию метастазирования.

Предопухолевая дисплазия

Развитию большинства злокачественных опухолей предшествуют пред-опухолевые процессы, к которым относят диспластические изменения, характеризующиеся развитием патологических

процессов как в паренхиматозных, так и в стромальных элементах. Основными морфологическими критериями дисплазии считают появление признаков клеточного атипизма в паренхиме органа при сохранной общей структуре ткани. В строме же очагов дисплазии регистрируют изменения состава межклеточного матрикса, появление клеточного инфильтрата, фибробластическую реакцию и др. При дисплазии эпителия обнаруживаются полиморфные эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и фигуры митозов не только в базальных отделах, утолщается базальная мембрана, накапливаются определенные типы коллагенов и появляются лим-фоидные инфильтраты. Наличие опухолевых клеток при сохранной базальной мембране в очагах дисплазии эпителия послужило основанием для введения термина «интраэпителиальная неоплазия». Выделяют 3 степени интраэпителиальной неоплазии в зависимости от выраженности признаков клеточной атипии и количества митозов. При предлейкозе происходит увеличение относительного содержания бластных клеток до 9%. Помимо стереотипных проявлений дисплазии как предопухолевого процесса в разных органах и тканях имеются и специфические черты.

В большинстве органов опухолевая дисплазия развивается при наличии пролиферации клеточных элементов на фоне предшествующей гиперплазии в связи с хроническим воспалением и дисрегенерацией. Однако в ряде случаев опухолевая дисплазия сочетается с атрофией ткани, как это бывает при атрофическом гастрите с перестройкой эпителия желез, а также при ЦП. Сочетание опухолевой дисплазии и атрофии не случайно, так как и тот, и другой процессы имеют общие генетические механизмы, в которых участвует ряд клеточных онкогенов, ген-супрессор *p53* и др. В одних ситуациях активация этих генов приводит к апоптозу и атрофии без дисплазии или в сочетании с ней, в других - к пролиферации также без дисплазии или в сочетании с ней.

На стадии опухолевой дисплазии отмечены перестройки в работе онко-протеинов, факторов роста, интегринов и других молекул адгезии методами как иммуногистохимии, так и молекулярной биологии. Причем генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними методами диагностики предопухолевых изменений (рис. 7.7). Вопрос о взаимоотношении доброкачественных и злокачественных опухолей решается неоднозначно. Бесспорно, существуют доброкачественные опухоли, которые могут трансформироваться в злокачественные. Примером могут служить аденоматозные полипы, аденомы и папилломы, в которых развиваются фокусы малигнизации и рак. Но есть и доброкачественные опухоли, практически никогда не трансформирующиеся в злокачественные аналоги.

Инвазия

Стадия неинвазивной опухоли (интраэпителиальной неоплазии). Прогрессирование дисплазии связывают с дополнительными воздействиями, ведущими к последующим генетическим перестройкам и злокачественной трансформации. В результате возникает малигнизированная клетка, которая некоторое время пролиферирует, формируя узел (клон) из себе подобных клеток, питаясь за счет диффузии веществ из тканевой жидкости прилежащих нормальных тканей и не прорастая в них. На этой стадии опухолевый узел еще не имеет своих сосудов, причина чего неизвестна. Высказывается предположение, что это связано с малой массой опухоли, поэтому недостаточна продукция факторов, стимулирующих ангиогенез и стромообразование в опухоли. Однако более вероятна другая точка зрения - об отсутствии в неинвазивной опухоли определенных генных перестроек, которые необходимы для инвазивного роста. При эпителиальных злокачественных новообразованиях стадия роста опухоли самой в себе, без разрушения базальной мембраны и без образования стромы и сосудов представляет

интраэпителиальную неоплазию и рак на месте (карцинома *in situ*) и выделяется в самостоятельную морфогенетическую стадию. Длительность течения *неинвазивной* стадии может достигать 10 лет и более.

Стадия инвазивной опухоли характеризуется началом инфильтрирующего роста. В опухоли появляется развитая сосудистая сеть, выраженная в различной степени строма, границы с прилежащей неопухоловой тканью отсутствуют за счет прорастания в нее опухолевых клеток. Инвазия опухоли протекает в 3 фазы и обеспечивается определенными генетическими перестройками.

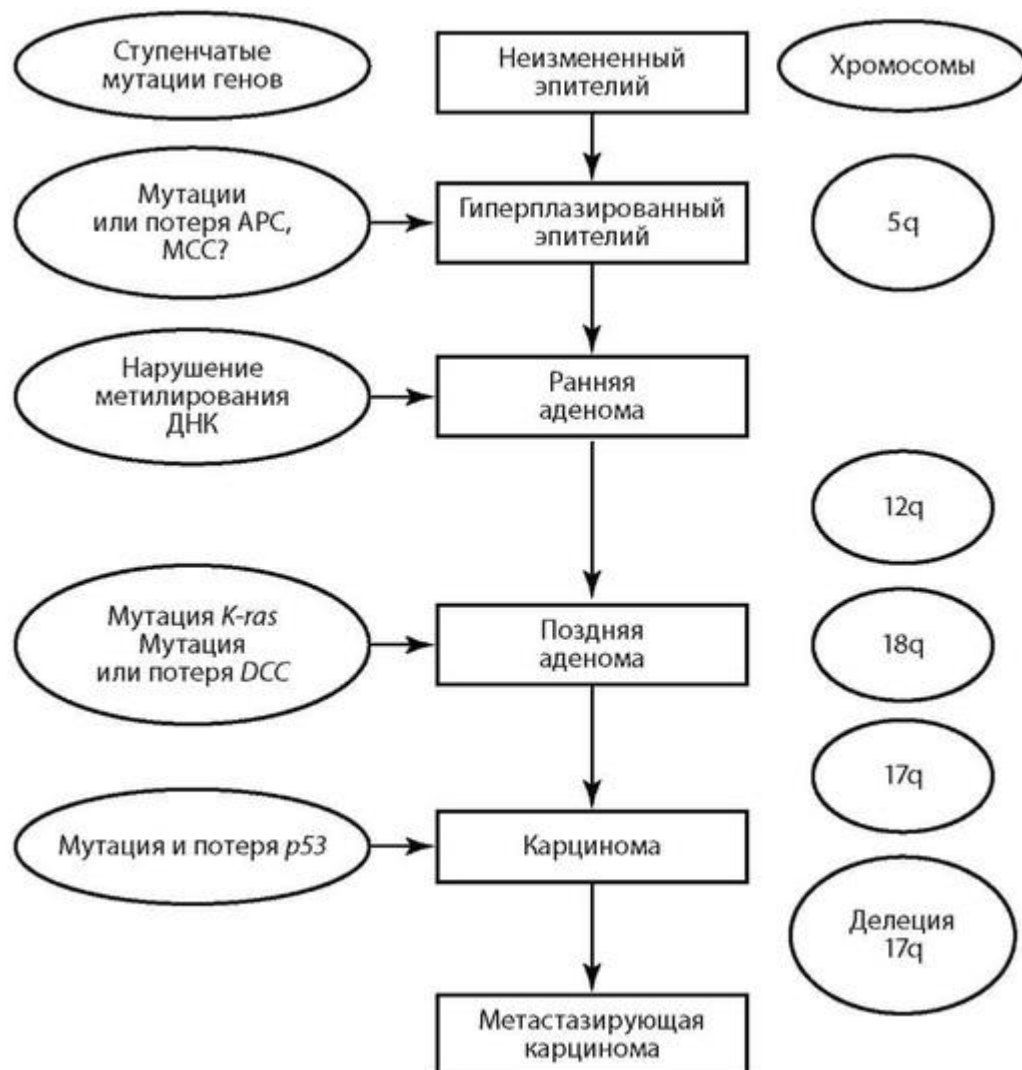


Рис. 7.7. Генетические перестройки при предраке толстой кишки

- *Первая фаза* инвазии опухоли характеризуется развитием эпителиально-мезенхимальной трансформации раковой клетки с ослаблением связей между клетками, на что указывает уменьшение количества межклеточных контактов, снижение концентрации некоторых молекул адгезии из семейства CD44 и др. И наоборот, усиление экспрессии других, обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с межклеточным матриксом. Усиливается экспрессия интегринов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам межклеточного матрикса, - ламинину, фибронектину, коллагенам.
- *Во второй фазе* опухолевая клетка секретирует протеолитические ферменты и их активаторы, которые обеспечивают деградацию межклеточного матрикса, освобождая тем самым ей путь для инвазии.

- *Третья фаза* инвазии характеризуется накоплением продуктов деградации фибронектина и ламинина, которые являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток, которые мигрируют в зону деградации.

Метастазирование

Метастазирование - распространение опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы и ткани. Метастазирование - заключительная стадия морфогенеза опухоли, сопровождающаяся определенными гено- и фено-типическими перестройками опухолевой ткани. Его связывают с накоплением дополнительных генетических и эпигенетических изменений в опухолевых клетках, предположительно именно в опухолевых стволовых клетках, приводящих к приобретению ими мезенхимального фенотипа, что в случае эпителиальных опухолей называется «эпителиально-мезенхимальной трансформацией». Процесс метастазирования связан с распространением клеток опухоли по лимфатическим, кровеносным сосудам, перинеурально или имплантационно, что определяет виды метастазирования. Следует отметить, что в некоторых случаях может происходить *ретроградное* лимфогенное метастазирование, когда опухолевые клетки распространяются против тока лимфы.

Процесс метастазирования объясняет теория *метастатического каскада*, в соответствии с которой опухолевая клетка претерпевает цепь (каскад) перестроек, обеспечивающих распространение в отдаленные органы. В процессе метастазирования опухолевая клетка должна обладать определенными качествами, позволяющими ей проникать в прилежащие ткани и просветы сосудов (мелких вен и лимфатических сосудов), отделяться от опухолевого пласта в ток крови (лимфы) в виде отдельных клеток или небольших групп клеток, сохранять жизнеспособность после контакта в токе крови (лимфы) со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты; мигрировать в вены (лимфатические сосуды) и прикрепляться к их эндотелию в определенных органах, осуществлять инвазию микрососудов и расти на новом месте в новом окружении.

Метастатический каскад условно может быть разделен на 4 этапа:

- формирование метастатического опухолевого субклона;
- инвазия в просвет сосуда;
- циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке);
- оседание на новом месте с формированием вторичной опухоли.

Процесс метастазирования начинается с появления метастатического субклона опухолевых клеток с измененной плазмолеммой, подобной мезенхимальным клеткам (феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации), в результате чего происходит потеря межклеточных контактов и появляется способность к передвижению. Затем опухолевые клетки мигрируют через межклеточный матрикс, прикрепляясь при помощи интегринов к ламинину, фибронектину, коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда, осуществляют ее протеолиз за счет выделения коллагеназ, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмина и др. Это позволяет опухолевым клеткам инвазировать базальную мембрану сосуда, прикрепляться к его эндотелию, а затем, изменяя свои адгезивные свойства (супрессия адгезивных молекул), отделяться как от опухолевого пласта, так и от эндотелия сосуда. На следующем этапе формируются опухолевые эмболы, которые могут состоять только из опухолевых клеток (или же в сочетании с тромбоцитами и лимфоцитами). Фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от элиминации клетками иммунной системы

и действия неспецифических факторов защиты. На заключительном этапе происходят взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием венул за счет хоуминга рецепторов и молекул CD44, прикрепление и протеолиз базальной мембраны, инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли.

Сосудистая диссеминация и хоуминг клеток опухоли. Во время циркуляции в кровотоке опухолевые клетки уязвимы, поскольку могут быть разрушены с помощью разнообразных механизмов, включающих механическое разрушение, апоптоз вследствие потери адгезии с другими клетками (что называется *anoikis*), а также факторами врожденного и адаптивного иммунитета. В кровотоке некоторые клетки опухоли формируют эмболы, соединяясь и адгезируя циркулирующие лейкоциты и, особенно, тромбоциты. Агрегированные таким образом клетки опухоли получают некоторую защиту от противоопухолевых эффекторных клеток хозяина. Опухолевые клетки могут присоединять и активировать факторы свертывания крови, что приводит к образованию тромбоемболов. Задержка и экстравазация опухолевых эмболов в отдаленных органах происходит за счет адгезии к эндотелию с последующим выходом через базальную мембрану. Большинство клеток опухоли, однако, циркулирует поодиночке. Экстравазация свободных клеток опухоли или клеток из опухолевого эмбола включает адгезию к эндотелию сосуда, сопровождаемому выходом через базальную мембрану в паренхиму органа, используя те же механизмы, что и для инвазии. В этот процесс вовлечены адгезивные молекулы (интегрины, рецепторы ламинина) и протеолитические ферменты, что было описано ранее. Особого внимания заслуживают CD44 адгезивные молекулы, экспрессируемые Т-лимфоцитами для их миграции в определенные зоны лимфоидной ткани. Такая миграция сопровождается связыванием CD44 с гиалуронатом на высоком эндотелии венул, усиленная экспрессия CD44 может способствовать метастазированию опухолевых клеток. В новом месте опухолевые клетки должны пролиферировать, создать для себя кровоснабжение и устоять против антибластомной защиты хозяина.

Местоположение, где опухолевые клетки покинут капилляры и сформируют вторичные узлы, отчасти зависит от локализации первичного узла, так как большинство метастазов возникает при встрече циркулирующих опухолевых клеток с первым капиллярным барьером. Однако многие наблюдения заставляют предположить, что механизм естественного дренажа не всегда может объяснить распределение метастазов. Например, рак предстательной железы часто дает метастазы в кости, рак легкого - в надпочечники и головной мозг, а нейробластома - в печень и кости. Такой органный тропизм может быть связан со следующими факторами.

- Поскольку первым этапом экстравазации является адгезия к эндотелию, опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы адгезии, лиганды которых экспрессируются преимущественно эндотелием целевых органов. Действительно, установлено, что эндотелий сосудов разных органов экспрессирует отличающиеся между собой лиганды для молекул адгезии.
- Хемокины выполняют важнейшую функцию в определении органа-мишени для метастазирования. Например, клетки рака молочной железы человека экспрессируют высокие уровни хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7. Лиганды для этих рецепторов (т.е. хемокины CXCL12 и CCL21) содержатся в больших количествах только в тех органах, куда метастазирует рак молочной железы. Блокирование взаимодействия между CXCR4 и его рецепторов ограничивает метастазирование в лимфатические узлы и легкие. Некоторые органы-мишени могут высвобождать хемоаттрактанты, тем самым привлекая опухолевые клетки. В качестве таких факторов выступают IGF I и II. Печень и легкие - органы, продуцирующие IGF I и II и являющиеся излюбленным местом метастазирования многих злокачественных опухолей. Некоторые ткани представляют собой неподходящую среду - непригодную почву (теория метастазирования

опухолей «почвы и семени» Юинга) - для роста метастазов. Например, хотя скелетные мышцы хорошо васкуляризованы, в них редко развиваются метастазы опухолей. То же относится к тканям сердца и селезенки.

Несмотря на изобретательность опухолевых клеток при их отделении от первичной опухоли, они оказываются малоприспособленными для колонизации отдаленных органов. Миллионы опухолевых клеток ежедневно покидают первичный узел опухоли даже при его малых размерах. Такие клетки выявляются в кровотоке и в виде небольших островков в костном мозге даже у тех пациентов, которые не имеют в дальнейшем макроскопически видимых метастазов. Длительное состояние покоя метастатических клеток, то есть длительное существование микрометастазов без их прогресса, описано при ме-ланоме, раке молочной и предстательной железы. В литературе описываются латентные, или дремлющие, метастазы. Несмотря на то что молекулярные механизмы процесса колонизации еще исследуются, вполне очевиден факт взаимодействия опухолевых клеток и предсуществующих стромальных клеток в местах формирования метастазов: опухолевые клетки продуцируют цито-кины, факторы роста и компоненты ЭЦМ, воздействующие на стромальные клетки, а те, в свою очередь, создают нишу для их обитания. Например, метастазы рака молочной железы индуцируют остеолиз вследствие активации остеокластов в местах метастазирования. Клетки молочной железы секрети-руют арат-гормон-подобный протеин (PTHrP), стимулирующий остеобласты синтезировать лиганд RANK. RANK-лиганд активирует остеокласты, деградирующие матрикс кости и вызывающие высвобождение факторов, замурованных в нем, таких как IGF и ТФР-β. Более глубокое понимание молекулярных основ метастазирования расширяет наши возможности создания таргетных методов лечения.

Молекулярные механизмы метастазирования. Предложено несколько альтернативных теорий, объясняющих возникновение метастатического фенотипа. В соответствии с *теорией клональной эволюции* происходит накопление мутаций в генетически нестабильных опухолевых клетках, опухоль становится гетерогенной, при этом только небольшая субпопуляция клеток опухоли имеет все мутации, необходимые для метастазирования. Следовательно, возникновение метастатического субклона является результатом клональной эволюции, в результате чего только отдельные клетки приобретают генетические перестройки, позволяющие преодолеть все этапы метастатического каскада. Клональная эволюция в сочетании с клональной селекцией приводят к появлению метастатического субклона клеток. Однако эта гипотеза вызывает ряд обоснованных возражений.

Согласно *альтернативной гипотезе*, выдвигается предположение, что метастазирование является результатом генетических нарушений, возникающих во многих, возможно в большинстве, клеток первичной опухоли и, вполне вероятно, на ранних стадиях развития. При этом генетические нарушения подготавливают большинство опухолевых клеток к метастазированию, т.е. они несут на себе метастатическую метку. Такая метка может включать не только свойства раковых клеток, но и характеристики микроокружения, такие как строение стромы, наличие инфильтрата из иммунных клеток, ангиогенез. Метастазирование является сложным процессом, зависящим не только от свойств самих опухолевых клеток, но и от механизмов антибластомной резистентности, которая включает множество факторов как со стороны самой опухолевой клетки, ее стромы, так и в виде десмопла-стической и воспалительной местных реакций, а также иммунной защиты. На этом основана *третья гипотеза*, в соответствии с которой в развитии метастазов имеет значение предсуществующая популяционная генетическая вариабельность, обуславливающая и вариабельность в экспрессии генов. В экспериментах на мышах показано, что рак у мышей, индуцированный одними и теми же онкогенными мутациями, имеет разный уровень мета-стазирования у мышей разных линий (т.е. линий, имеющих

генетические различия). Каждый сильный онкоген может оказаться под значительным влиянием предсуществующей генетики индивидуума. *Четвертая гипотеза* вытекает из представлений о стволовой раковой клетке, согласно которой опухоль развивается из единичных стволовых клеток, а метастазирование является результатом распространения самой раковой стволовой клетки. Метастазирование – сложное явление, механизм которого включает много стадий и вовлекает множество сигнальных путей, описанных выше. Считается поэтому, что при метастазировании такие гены, которые функционируют как онкогены метастазирования или метастатические гены-супрессоры, редки. Гены-супрессоры метастазирования определяются как гены, при потере которых стимулируется развитие метастазов в отсутствие изменений в первичной опухоли. Соответственно и онкогены метастазирования определяются как гены, стимулирующие развитие метастазов в отсутствие изменений в первичной опухоли. Среди кандидатов на роль метастатического онкогена – SNAIL и TWIST, кодирующие факторы транскрипции, первичная функция которых должна стимулировать процесс, названный эпителиаль-но-мезенхимальным переходом (ЭМП). Он обнаруживается главным образом в раке молочной железы; остается установить, является ли это общим явлением.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Гистогенез и цитогенез опухолей. Термин «гистогенез опухолей» означает их тканевое происхождение, что не совсем точно, так как сейчас нередко можно определять не только тканевое, но и клеточное происхождение неоплазмы, т.е. ее *цитогенез*. Особенно хорошо изучен цитогенез опухолей кроветворной и лимфоидной ткани – гемобластозов. В основу теории цитогенеза гемобла-стозов положено учение о стволовых и полустволовых клетках-предшественниках конкретных линий дифференцировок. Многие вопросы происхождения солидных опухолей пока остаются спорными, поскольку имеется мало данных о клетках-предшественниках многих тканей. Предлагаются гипотетические схемы цитогенеза рака легкого, желудка и др. В теории гисто- и цитогенеза опухолей следует выделить несколько основных аспектов.

- Трансформации может подвергаться только пролиферирующая соматическая клетка, т.е. полиили унипотентная клетка-предшественница.
- Опухолевая клетка способна повторять в извращенной форме признаки дифференцировки (т.е. фенотип), заложенные в клетке-предшественнице, из которой она возникла.
- В опухолевых клетках извращение дифференцировки связано с наличием блока дифференцировки. При наличии такого блока на уровне унипо-тентных клеток опухолевые клетки обладают минимальной фенотипиче-ской гетерогенностью. При наличии блока дифференцировки на уровне полипотентных клеток в неоплазме выражена фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток и появляются клетки-химеры с множественной дифференцировкой.
- Дифференцировка опухолевых клеток зависит как от уровня малигни-зации клетки-предшественницы, так и от уровня блока дифференци-ровки. Доброкачественные опухоли развиваются при трансформации унипотентных клеток с низким блоком дифференцировки, поэтому они построены из зрелых клеточных элементов. Злокачественные опухоли характеризуются меньшим уровнем дифференцировки их клеток по сравнению с доброкачественными, что связывается с их развитием из полипотентных клеток и наличием высокого блока дифференцировки. Чем выше уровень малигнизации и уровень блока дифференцировки, тем менее дифференцированная злокачественная опухоль возникает.

Строма опухоли

Опухоли построены из паренхимы и стромы. Паренхима опухоли - собственно опухолевые клетки, образовавшиеся в результате злокачественной трансформации исходной клетки и ее клональной пролиферации. Второй важный структурный компонент опухоли - ее строма. Строма в опухоли, как и строма в нормальной ткани, в основном выполняет трофическую, модулирующую и опорную функции. Стромальные элементы опухоли представлены клетками и межклеточным матриксом соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями.

Межклеточный матрикс складывается из двух структурных компонентов: базальных мембран и собственно соединительнотканного матрикса. В состав базальных мембран входят коллагены типов IV, VI и VII, гликопротеины (ла-минин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Собственно соединительнотканый матрикс содержит коллагены типов I и III, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны.

В зависимости от развитости стромы различают опухоли органоидные и гистиоидные. В *органоидных опухолях* имеются паренхима и развитая строма. Примером органоидных опухолей могут служить различные опухоли из эпителия. При этом степень развитости стромы может также варьировать от узких редких фиброзных прослоек и сосудов капиллярного типа в медуллярном раке до мощных полей фиброзной ткани, в которой эпителиальные опухолевые цепочки едва различимы (в фиброзном раке или скирре). В *гистиоидных опухолях* доминирует паренхима, строма практически отсутствует, так как она представлена лишь тонкостенными капиллярами, необходимыми для питания. По гистиоидному типу построены опухоли из собственной соединительной ткани и некоторые другие неоплазмы.

Роль стромы для опухоли не ограничивается только трофическими и опорными функциями. Строма оказывает модифицирующее влияние на поведение опухолевых клеток, т.е. влияет на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, возможности инвазивного роста и метастазирования. Модифицирующее воздействие стромы на опухоль осуществляется благодаря наличию на клеточных мембранах опухолевых клеток интегринов, принимающих участие в передаче сигналов на элементы цитоскелета и, далее, в ядро опухолевой клетки. Интегрины обеспечивают межклеточные взаимодействия между опухолевыми клетками, а также с клетками и межклеточным матриксом стро-мы и в конечном итоге определяют способность опухоли к инвазивному росту и метастазированию.

Происхождение стромы опухоли. В настоящее время получены убедительные экспериментальные данные о возникновении клеточных элементов стромы опухолей из предсуществующих нормальных соединительнотканых предшественников окружающей опухоль тканей. Было показано, что клетки злокачественных опухолей продуцируют некий фактор, стимулирующий пролиферацию элементов сосудистой стенки и рост сосудов. Это вещество белковой природы позднее было названо *фактором Фолькмана*. Этот фактор представляет собой группу факторов роста фибробластов. Фолькман первым убедительно показал, что стромообразование в опухоли является результатом сложных взаимодействий между опухолевой клеткой и клетками соединительной ткани.

Важную роль в стромообразовании в неоплазме выполняют соединительнотканые клетки как местного (гистиогенного), так и гематогенного происхождения. Они продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимального происхождения (факторы роста фи-бробластов, тромбоцитарный фактор роста- α , ФНО- α , фибронектин, инсу-линоподобные факторы роста - соматомедины и др.), некоторые онкобелки (*c-sis*, *c-myc*) одновременно экспрессируют рецепторы, связывающие факторы роста,

и онкобелки, что позволяет стимулировать их пролиферацию как по ау-токринному, так и по паракринному пути. Кроме того, сами клетки стромы способны выделять разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации межклеточного матрикса. Опухолевые клетки активно участвуют в образовании стромы. Трансформированные клетки сами способны приобретать мезенхимальную дифференцировку по механизмам эпителиально-мезенхимальной трансформации, а также стимулировать пролиферацию предсуществующих нормальных соединительнотканых клеток по паракринному регуляторному механизму, продуцируют факторы роста и онкопротеины. Кроме того, они способны стимулировать синтез и секрецию соединительноткаными клетками компонентов межклеточного матрикса. Вместе с тем сами опухолевые клетки способны секретировать определенные компоненты межклеточного матрикса, имеющие характерный состав в некоторых опухолях, что можно использовать при их дифференциальной диагностике. Наконец опухолевые клетки продуцируют ферменты (коллагеназы и др.), их ингибиторы и активаторы, способствующие или, напротив, препятствующие инфильтрирующему и инвазивному росту злокачественных опухолей. Динамическое равновесие между коллагеназами, их активаторами и ингибиторами обеспечивает стабильное состояние опухоли и препятствует прорастанию в прилежащие ткани. В момент роста опухолевые клетки активно синтезируют коллагеназы, эластазы и их ингибиторы.

Злокачественные опухоли часто формируют строму, в которой доминирует тип коллагена стромы соответствующего органа в эмбриональном развитии. Например, в строме рака легкого преобладающим типом коллагена является коллаген типа III, характерный для эмбрионального легкого. Разные опухоли могут отличаться по составу коллагенов стромы. В карциномах, как правило, доминируют коллагены типа III (рак легкого), IV (почечно-клеточный рак и нефробластомы). В саркомах - интерстициальные коллагены, но в хондро-саркоме - коллаген II, в синовиальной саркоме - достаточно много коллагена IV. Эти различия в композиции стромы особенно важно учитывать при дифференциальной диагностике сарком.

Таким образом, образование стромы в опухоли является сложным многостадийным процессом, основными ступенями которого можно считать:

- секрецию опухолевыми клетками митогенных цитокинов - различных факторов роста и онкопротеинов, стимулирующих пролиферацию соединительнотканых клеток, прежде всего эндотелия, фибробластов, мио-фибробластов и гладкомышечных клеток (ГМК);
- синтез опухолевыми клетками некоторых компонентов межклеточного матрикса - коллагенов, ламинина, фибронектина и др.;
- пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц соединительнотканного происхождения, секрецию ими компонентов межклеточного матрикса и формирование тонкостенных сосудов капиллярного типа, что в совокупности и является стромой опухоли;
- миграцию в строму опухоли клеток гематогенного происхождения - моноцитов, плазмочитов, лимфоидных элементов, тучных клеток и др.
- эпителиально-мезенхимальную трансформацию опухолевых клеток.

Ангиогенез в опухоли

Рост опухолей зависит от степени развитости в них сосудистой сети. Ангио-генез в новообразованиях обеспечивает группа ангиогенных факторов роста, которая включает факторы роста фибробластов, ангиогенин, ангиопоэтины и ряд других факторов роста. Наряду с этими факторами для ангиогенеза большое значение имеет состав межклеточного матрикса стромы с

содержанием в нем компонентов базальных мембран - ламинина, фибронектина и коллагена IV типа. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенетической стимуляции и измененного межклеточного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов, преимущественно капиллярного типа, эндотелий в которых может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать.

Характер роста

А.И. Струков и В.В. Серов (1995) определяли опухоли как «патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением (ростом) клеток. Автономный, или бесконтрольный, рост - первое основное свойство опухоли». Опухолевый рост обладает рядом признаков, характеризующихся отношением к окружающим тканям. Он может быть:

- *экспансивным* - когда опухоль растет сама в себе, оттесняя прилежащие сохраненные ткани и формируя соединительнотканную капсулу;
- *инфильтрирующим* или *инвазивным* - с прорастанием прилежащих тканей. В полых органах в зависимости от отношения опухоли к их просвету также

выделяют 2 типа роста:

- *экзофитный* - при росте опухоли в просвет полого органа;
- *эндофитный* - при росте опухоли в стенку органа.

В зависимости от количества узлов первичной опухоли неоплазмы их рост может быть:

- *уницентрическим* - когда опухоль растет из одного места в виде одного узла;
- *мультицентрическим* - т.е. с возникновением опухоли одновременно в нескольких участках ткани.

Важнейшим вопросом онкогенеза является вопрос о том, развивается опухоль из одной клетки или из нескольких. Большинство опухолей имеет моноклоновое происхождение, но существует небольшое количество опухолей, формирующихся из нескольких клеток. Моноклоновое происхождение сопровождается ростом опухоли на начальной стадии развития в виде одного узла, т.е. имеет место *уницентрический* характер роста. Однако моноклоновость уже развившейся опухоли может быть результатом не моноклонового ее происхождения, а возникать в итоге селекции наиболее злокачественного клона опухолевых клеток и вытеснения им менее злокачественных клонов.

Поликлоновое происхождение опухолей встречается значительно реже и характерно для опухолей с *мультицентрическим* характером роста, который можно наблюдать, например, при полипозе толстой кишки, мультицентрическом раке молочной железы и печени и др. Однако при близком расположении и слиянии нескольких очагов роста мультицентрический рост может приводить и к формированию единого узла опухоли, что впервые сформулировал Уиллис в своей *теории опухолевого поля*. Согласно этой теории, возможно образование одновременно нескольких очагов пролиферации клеток с их последующей трансформацией. По мере роста опухолевые очаги сливаются. При этом опухолевые клетки принадлежат к разным клонам. Теория Уиллиса объясняет развитие рецидивов на месте удаленной опухоли.

В ходе прогрессии опухоли может происходить ее клональная эволюция, т.е. могут появляться новые клоны опухолевых клеток, возникающие в результате вторичных мутаций, что приводит к поликлоновости опухоли и доминированию наиболее агрессивных клонов, как итог клональной селекции. Доброкачественные опухоли характеризуются доминированием опухолевых клеток

одного клона на протяжении всего существования, в то время как в злокачественных опухолях постоянно прогрессирует поликлоновость, особенно в низ-кодифференцированных вариантах. Теория клональной эволюции помогает понять причины прогрессии и метастазирования злокачественной опухоли.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Взаимодействие опухоли и организма-опухоленосителя складывается из действия опухоли на организм и защиты организма от опухоли. Действие опухоли на организм хозяина проявляется в локальном и общем воздействиях. Локальное воздействие включает нарушения метаболизма, сдавливание прилежащих тканей, их разрушение растущей опухолью, прорастание стенок сосудов, что может приводить к местному венозному застою. Некроз и изъязвление опухоли нередко сопровождаются кровотечением, присоединением вторичных инфекций.

Общее воздействие опухоли на организм хозяина может приводить к развитию различных видов анемии, раковой интоксикации, раковой кахексии и паранеопластических синдромов.

Кахексия. Раковая кахексия характеризуется истощением больного с развитием бурой атрофии миокарда, печени и скелетной мускулатуры. Возникновение раковой кахексии связано с увеличением уровня белкового обмена в ткани опухоли, которая становится ловушкой всех питательных веществ и обрекает организм на голодание. В последние годы развитие раковой кахексии связывают также с усиленной продукцией ФНО- α макрофагами и другими клетками в организме-опухоленосителе. ФНО- α называется кахектином, и его патогенетическая роль в возникновении кахексии доказана пока только в экспериментах на животных.

Паранеопластические синдромы - синдромы, связанные с наличием опухоли в организме. Патогенез их различен, но всегда ключевое событие обусловлено воздействием неоплазмы. При гормонально-активных опухолях могут возникнуть различные эндокринопатии (например, болезнь и синдром Ицен-ко-Кушинга при аденомах передней доли гипофиза или нейроэндокринных опухолях легких, гиперкальциемия и остеопороз при аденомах паращитовидных желез и раке легкого). Опухоль, особенно на стадии метастазирования, воздействует на свертывающую и противосвертывающую системы крови, сама продуцирует факторы, усиливающие коагуляцию крови, и способствует развитию различных видов тромбопатий (мигрирующие тромбозы, небаактериальный тромбоз эндокардит) и афибриногенемии. При опухолевом росте описан широкий спектр иммунопатологических процессов с иммуно-комплексными, антительными и цитотоксическими механизмами развития, приводящими к возникновению у онкологических больных невропатий, мио-патий и дерматопатий.

Противоопухолевый иммунитет. Механизмы противоопухолевой защиты организма складываются из защитных реакций с участием процессов репарации мутированного участка ДНК, сбалансированной работы генов-супрессоров и клеточных онкогенов, а также из факторов неспецифической и специфической, иммунной и неиммунной защиты. В защите от опухоли имеют значение реакции клеточного и гуморального иммунитета. Основными клетками, участвующими в противоопухолевой иммунной защите, являются специфические цТЛ, способные распознавать мембраносвязанные опухолевые антигены, а также антигены, относящиеся к классу МНС I; NK-клетки, вызывающие деструкцию опухолевых клеток без предварительной сенсibilизации. Лизис осуществляется за счет непосредственного связывания с опухолевыми клетками или же через Fc-фрагменты противоопухолевых антител. Макрофаги осуществляют как неспецифическое повреждение опухолевых клеток через выделение ФНО- α и других факторов, так и специфическое иммунное повреждение путем присоединения к Fc-

фрагментам противоопухолевых антител и через активацию Т-лимфоцитов, выделяющих γ -ИФ и другие цитокины.

Антительный механизм противоопухолевого иммунитета может осуществляться связыванием противоопухолевыми антителами комплемента с формированием литического комплекса, который взаимодействует с опухолевой клеткой, присоединением к опухолевой клетке через Fc-фрагмент противоопухолевых антител, NK-клеток и макрофагов.

Следует заметить, что факт неэффективности иммунных реакций в защите от опухоли, вероятно, можно объяснить развитием иммуносупрессии у онкологических больных, наличием феномена антигенного ускользания опухоли в связи с антигенной лабильностью, антигенным упрощением ее клеток, а также усилением роста опухоли под влиянием противоопухолевых антител.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

В основу современных классификаций опухолей положены их клинические, молекулярно-генетические и морфологические проявления, причем последние являются в настоящее время основными и учитываются в клинике при диагностике, выборе терапии и прогнозировании жизни больных.

TNM (*tumour, lymph nodules, organ metastases*) классификация. Среди клинических критериев выбраны те, которые характеризуют стадию процесса и распространенность метастазов в организме. Используется система TNM (*tumour, lymph nodules, organ metastases*), которая учитывает размеры опухоли (T), наличие метастазов в регионарных и отдаленных лимфатических узлах (N), а также в других органах (M). При этом степень выраженности каждого показателя колеблется от 1 до 3, что для опухолей определенных локализаций определяется по-разному. Среди карцином, диаметр которых не превышает 1 см или же они не прорастают собственную пластинку слизистой оболочки, отдельно рассматривают микрокарциному (например, рак щитовидной железы, молочной железы и др.) и «маленький рак» (например, рак желудка).

Выделяют *оккультные опухоли*, т.е. опухоли, которые не проявлялись и не были диагностированы при клиническом обследовании больных.

Морфологические критерии классификации опухолей можно разделить на макроскопические и микроскопические. *Микроскопические критерии* классификации опухолей включают:

- степень зрелости опухолевых клеток;
- гисто (цитогенез) - тканевое, клеточное происхождение опухоли;
- органоспецифичность;
- уровень дифференцировки - как правило, только для злокачественных опухолей.

По степени зрелости различают:

- доброкачественные опухоли;
- пограничные опухоли;
- злокачественные опухоли.

Если опухоли возникают в определенных органах, они называются *органо-специфическими*. Обычно речь идет о неоплазиях эндокринных органов, а также о раке печени (печеночно-клеточная карцинома), почек (почечно-клеточная

карцинома). Опухоли, развивающиеся из тканей и клеток, распространенных в разных органах, называются *органонеспецифическими*. Например, опухоли из покровного эпителия обнаруживаются в коже, слизистых оболочках, в костях.

По гисто- и цитогенезу опухоли классифицируются в зависимости от того вида ткани или клетки, из которой опухоль развилась и сохранила в той или иной степени признаки гистогенетической дифференцировки, например, опухоли из эпителия, меланинообразующей, нейроэктодермальной и менин-гососудистой, кроветворной и лимфоидной ткани и множество других. Часто гисто- и цитогенез опухоли может быть определен без дополнительных методов исследования, только на основе изучения препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. В то же время в низкодифференцированных и недифференцированных опухолях их гистогенетическая принадлежность определяется только при использовании специальных методов - иммуногистохимических, ПЦР, анализа генома клеток, электронной микроскопии. Уровень дифференцировки злокачественных опухолей определяется по степени выраженности маркеров гистогенетической дифференцировки, сохранности признаков функциональной активности и выраженности клеточного атипизма опухолевых клеток. В соответствии с этим выделяют высоко-, умеренно- и низкодифференцированные карциномы и саркомы.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ

Онкомаркеры белковой природы могут быть определены в тканях и клетках иммуногистохимическими методами, в связи с чем именуются иммуногисто-химическими маркерами опухолей. В практической патологической анатомии они широко используются в диагностике опухолей, особенно в случаях низко- и недифференцированных их вариантов. Однако следует помнить, что иммуногистохимический подход, так же как и молекулярно-биологический и генетический, в диагностике опухолей следует использовать в комплексе, так как по мере прогрессии злокачественной неоплазии могут происходить метаплазия и трансдифференцировка опухолевых клеток. В связи с этим морфологическая верификация опухолей является основной, а дополнительные методы - вспомогательными, уточняющими.

В качестве примера можно назвать групповые иммуногистохимические маркеры карцином, такие как промежуточные филаменты - *цитокератины*. В то же время имеются и органоспецифические маркеры отдельных карцином. Так, например, некоторые типы рака щитовидной железы экспрессируют ти-реоглобулин, рака яичников - СА19-9, кишечника - раковоэмбриональный антиген, предстательной железы - рацемазу и тирозин. Нейроэндокринные опухоли, так же как и карциномы, содержат цитокератины, но специфическими маркерами этих опухолей считаются хромогранины, нейрон-специфическая энолаза, синаптофизин, Дуг-7 (CD57). В настоящее время имеются иммуногистохимические маркеры к большинству опухолей, формирующих так называемый профайлинг и сигнатуру данного типа опухоли.

ОПУХОЛИ ИЗ ЭПИТЕЛИЯ

Классификация опухолей из эпителия базируется на основе общепринятых критериев, в соответствии с которыми выделяют:

- *доброкачественные* опухоли из эпителия (эпителиомы);
- *злокачественные* (рак, карцинома). По гистогенезу:
- *из покровного эпителия* (плоского и переходного - папилломы и плоскоклеточный и переходноклеточный рак);

- из железистого эпителия (аденомы, аденоматозные полипы и аденокарциномы);
- по уровню дифференцировки аденокарцином выделяют 3 уровня их дифференцировки.

Доброкачественные опухоли из покровного эпителия называются *папилломами*, из железистого эпителия - *аденомами*. Аденомы на слизистых оболочках могут обладать эндофитным ростом и называются *плоскими аденомами*, напротив, при экзофитном росте формируют полипы, именуемые *аденоматозными полипами*.

Злокачественные опухоли из покровного эпителия носят название *плоскоклеточный и переходноклеточный рак*, из железистого - *аденокарцинома*.

В соответствии с органоспецифичностью опухоли из эпителия могут быть как органоспецифичными, так и органонеспецифичными.

Папилломы развиваются на коже, слизистых оболочках мочевого пузыря, пищевода, влагалища, реже в бронхиальном дереве, в связи с чем они относятся к органонеспецифичным опухолям. Папиллома имеет сосочковую поверхность и напоминает цветную капусту. При эндофитном росте может выявляться только при микроскопическом исследовании и называется *инвертированной папилломой*.

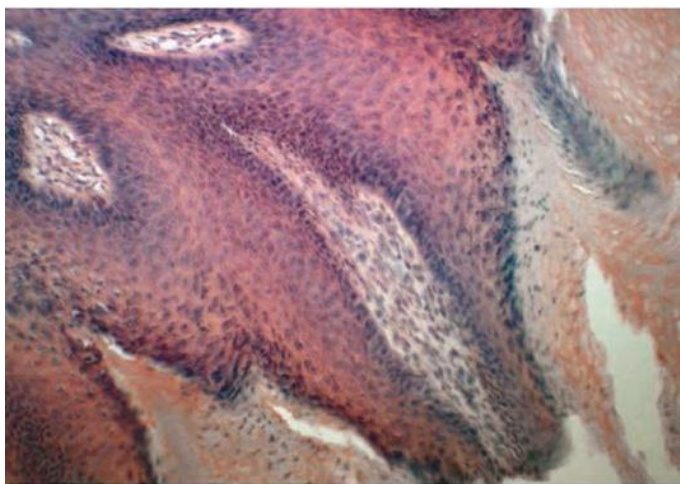


Рис. 7.8. Папиллома кожи. Окраска гематоксилином и эозином

Для папилломы характерны сосочковые разрастания покровного эпителия, имеющие фиброваскулярный стержень (рис. 7.8). При этом отмечается сохранение всех основных свойств плоского эпителия - базальной мембраны, полярности, стратификации и комплексности. В папилломах обнаруживаются признаки тканевого атипизма в виде увеличения количества слоев эпителия в плоском эпителии, разрастающемся в виде сосочков. В папилломах из плоского эпителия нередко имеется выраженное ороговение, поэтому их именуют также *кератомами*. Обсуждается вирусная природа папиллом. Малигнизмируются папилломы крайне редко. Однако есть локализации опухоли, которые считают опасными в плане развития рака. Это папилломы гортани, мочевого пузыря и кожи.

Аденомы - доброкачественные новообразования из железистого эпителия. Они развиваются в органах, паренхима которых представлена целиком эпителием (печень, почки, эндокринные органы), а также в трубчатых и полых органах, слизистая оболочка которых содержит железы. Среди аденом встречаются как органоспецифические, так и органонеспецифические опухоли. Макроскопически опухоль имеет вид пальцевидного выроста или полипа при экзофитном росте. При эндофитном росте она может выявляться только при микроскопическом исследовании и

Источник KingMed.info

называется *плоской аденомой*. В зависимости от структур, которые образует железистый эпителий, выделяют следующие гистологические типы аденом:

- тубулярные (трубчатые структуры);
- трабекулярные (балочные структуры);
- альвеолярные;
- папиллярные (сосочковые);
- цистаденомы (кистозные).

Фиброаденома - аденома с развитой стромой (рис. 7.9). Она встречается в молочной железе, яичниках и др.

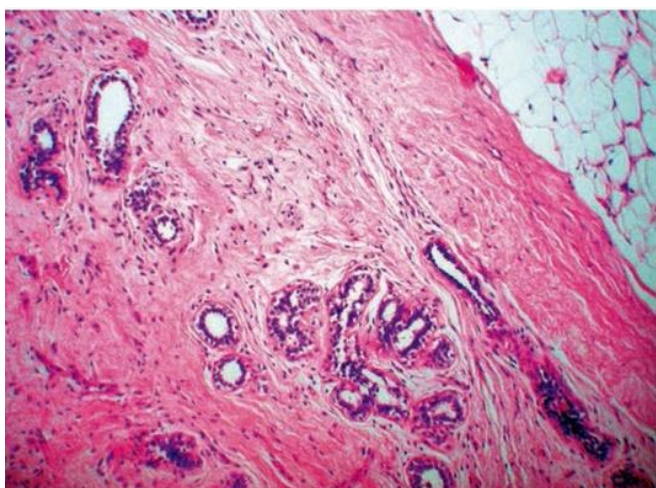


Рис. 7.9. Фиброаденома молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином

В отличие от папиллом в аденомах нередко можно обнаружить диспластические изменения и даже рак *in situ*, они чаще подвергаются малигнизации с развитием аденокарцином.

Плоскоклеточный рак развивается в тех же органах и тканях, что и папилломы из клеток-предшественниц плоского эпителия, а также в очагах метаплазии. Наиболее часто плоскоклеточный рак возникает в коже, легких, гортани, пищеводе, шейке матки и влагалище, мочевом пузыре. Выделяют:

- рак на месте;
- инвазивный плоскоклеточный рак.

Инвазивный плоскоклеточный рак классифицируется по уровням дифференцировки. Для высокодифференцированного плоскоклеточного рака характерно наличие экстрацеллюлярного ороговения с формированием раковых жемчужин, стратификации, комплексности, наличия межклеточных мостиков (рис. 7.10), для умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака - внутриклеточного ороговения, стратификации, нарушения комплексности, наличия межклеточных мостиков; для низкодифференцированного плоскоклеточного рака - только стратификации, нарушения комплексности, наличия межклеточных мостиков. Метастазирует плоскоклеточный рак преимущественно лимфогенным путем, поэтому первые метастазы рака обнаруживают в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях развиваются гематогенные метастазы.

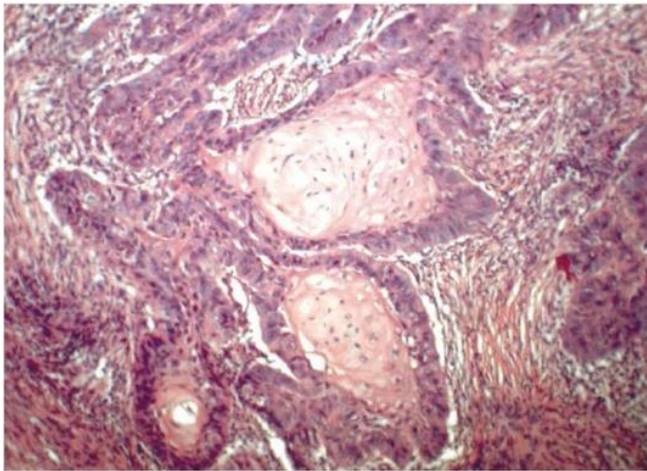


Рис. 7.10. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак легкого с образованием «раковых жемчужин». Окраска гематоксилином и эозином

Аденокарцинома - злокачественная органонеспецифическая опухоль из железистого эпителия. Встречается в желудке, кишечнике, молочной железе, легких, матке и в других органах, где есть железистый эпителий или

возможна железистая метаплазия эпителия (например, в пищеводе). По гистологическому строению выделяют следующие гистологические типы аде-нокарцином:

- тубулярные (трубчатые структуры, рис. 7.11);
- трабекулярные (балочные структуры);
- альвеолярные;
- папиллярные (сосочковые);
- цистаденомы (кистозные).

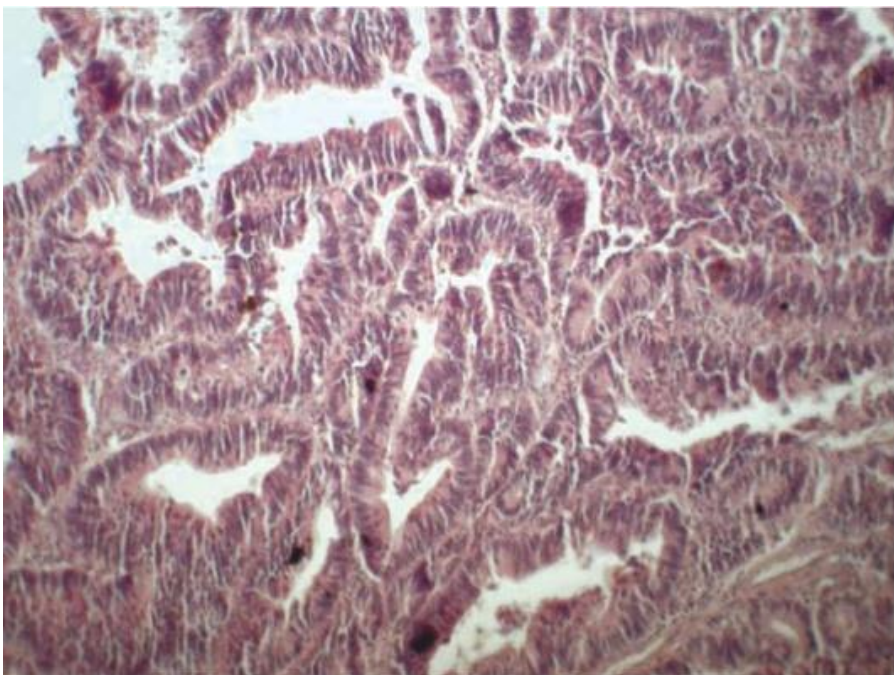


Рис. 7.11. Высокодифференцированная тубулярная эндометриоидная аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином

По уровню дифференцировки аденокарциномы могут быть высоко-, умеренно- и низкодифференцированными опухолями. Кроме того, выделяют специальные варианты аденокарцином в зависимости от их клеточного происхождения (с учетом цитогенеза), например, эндометриоидный рак яичника, В-клеточный рак щитовидной железы и др. Встречаются аденокарциномы, в которых клетки содержат много слизи, но при этом не формируют железистых структур. Этот вариант называется *перстневидноклеточным раком*. В зависимости от характера роста, который определяется соотношением паренхимы и стромы в опухоли, среди аденокарцином выделяют опухоли со слабо развитой стромой:

- медуллярный рак;
- солидный рак (солидный характер роста).

Опухоли с развитой стромой - *скиррозный рак* (скиррозный характер роста).

Метастазирует аденокарцинома прежде всего лимфогенным путем, поэтому первые метастазы рака обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях развиваются гематогенные метастазы.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Нейроэндокринные опухоли развиваются из клеток-предшественниц апу-доцитов, расположенных практически во всех органах и имеющих общее происхождение с эпителиальными клетками данного органа. В норме апудоциты осуществляют местную нейроэндокринную регуляцию органов и, условно, объединены в диффузную APUD-систему. Клетки этой системы продуцируют множество биогенных аминов и полипептидных гормонов (серотонин, кальцитонин, АКТГ и др.).

Опухоли из нейроэндокринных клеток называются *апудомами*. Они могут быть доброкачественными - *карциноидами*, а также злокачественными - *атипичный карциноид*, высокодифференцированный и низкодифференцированные *нейроэндокринные карциномы*. Часто их название связано с гормоном, который продуцируют, например, гастринома, инсулома и тому подобное. Чаще всего карциноиды развиваются в червеобразном отростке, желудке и легком.

Наследственные опухолевые синдромы. Достижения молекулярной генетики последних лет позволили выделить группу наследственных синдромов, при которых с различной частотой развиваются опухоли в эндокринных органах. В классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включены такие синдромы, как множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2-го типа (2, 2А, 2Б); МЭН 1-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром гиперпаратиреозидизма, сочетающегося с опухолями челюстей и ряд других синдромов.

Особенности этих синдромов можно продемонстрировать на примере *МЭН 2-го типа* - наследственном синдроме с аутосомно-доминантным типом наследования мутации *RET* (Rearranged during Transfection) протоонкогена в герминативной клетке. Характеризуется развитием опухолей щитовидной железы (медуллярного рака), надпочечников (феохромоцитомы) и/или первичного гиперпаратиреозидизма (поражение паращитовидных желез), в связи с чем именуется также *множественным эндокринным аденоматозом*. Может сочетаться с болезнью Гиршпрунга и амилоидозом кожи. Частота синдрома может предположительно составлять 1,25-7,5/10 000 000. Установлено, что среди медуллярного рака щитовидной железы наследственные формы составляют 25%. Диагностика МЭН 2-го типа базируется на сочетании характерных клинических проявлений и мутаций гена *RET*.

МЯГКОТКАННЫЕ ОПУХОЛИ

Опухоли мягких тканей встречаются относительно часто. По данным статистических исследований, заболеваемость доброкачественными мягкотканн-ми опухолями составляет 300 млн пациентов в год, а злокачественными - около 30 млн. Не отмечается никаких особенностей в частоте и географическом распределении злокачественных мягкотканых опухолей, на долю которых приходится примерно 1% всех злокачественных опухолей человека.

Гистологическая классификация опухолей мягких тканей объединяет более 50 вариантов опухолей и базируется на общепринятых критериях, в соответствии с которыми выделяют:

- доброкачественные опухоли из производных мезенхимы, название которых формируется из корня от названия ткани и суффикса «-ома» (фиброма, липома и др.);
- злокачественные опухоли - саркомы.

По гистогенезу (в зависимости от ткани-источника) и цитогенезу (в зависимости от клетки-источника) различают опухоли:

- из жировой ткани (адипозита) - липома и липосаркома;
- из фиброзной ткани (фибробласта и миофибробласта) - фиброма и фи-бросаркома (рис. 7.12, 7.13);
- из фиброгистиоцитарных элементов - гистиоцитома и плеоморфная саркома;
- из гладкомышечной ткани - лейомиома и лейомиосаркома;
- из перicyтов - перicyтомы;
- из скелетных мышц - рабдомиома и рабдомиосаркома;
- из сосудистой ткани - ангиома и ангиосаркома;
- из хрящевой и остеонидной ткани - мягкотканная хондрома и саркома;
- из примитивной мезенхимальной клетки - разнообразные мезенхимо-мы, миксомы;
- гамартомы и их злокачественные аналоги.

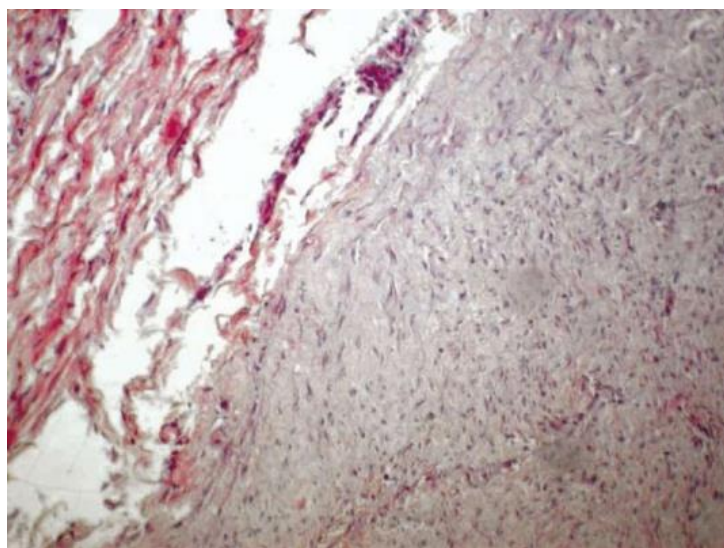


Рис. 7.12. Фиброма пищевода. Окраска гематоксилином и эозином

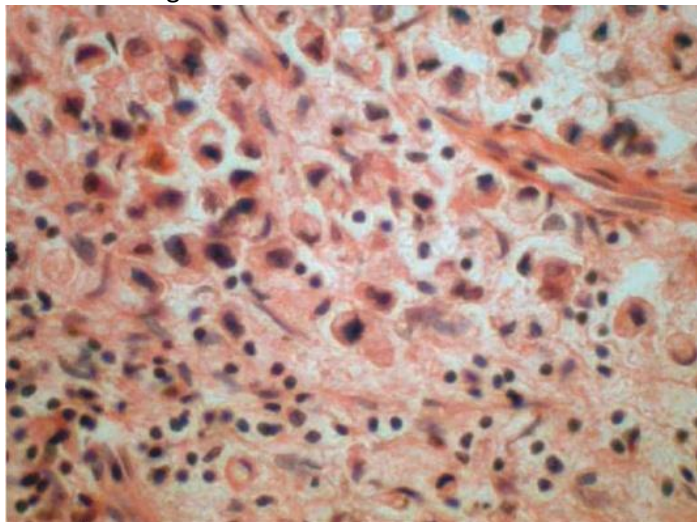


Рис. 7.13. Низкодифференцированная фибросаркома бедра. Окраска гематоксилином и эозином. Частота различных вариантов мягкотканых опухолей не одинакова: около $\frac{1}{3}$ их составляют липомы, 10% - сосудистые опухоли. Свойства мягкотканых опухолей индивидуальны и зависят не только от гистогенеза, но и от органной локализации, возраста и пола больного. Например, липомы чаще развиваются у взрослых, обычно безболезненны и крайне редко локализуются в кистях рук и нижних конечностях. Напротив, множественные ангиолипомы характерны для мужчин молодого возраста, болезненны при пальпации. Большая часть сосудистых опухолей развивается у детей и взрослых до 20-летнего возраста, а ангиолейомиомы - в основном у женщин среднего возраста на нижних конечностях.

Этиология большинства мягкотканых опухолей не установлена, хотя имеются указания на связи некоторых из них с воздействием химических канцерогенов (саркомы после воздействия диоксидов, входящих в состав гер-бецидов, пластмасс), радиации (пострадиационные злокачественные гисти-оцитомы и остеосаркомы), онкогенных вирусов (герпеса, Эпштейна-Барр). Описаны варианты опухолей мягких тканей с наследственной предрасположенностью и опухоли, встречающиеся среди членов одной семьи: липомы, ангиолипомы, саркомы у больных синдромом Ли-Фраумени (мутации гена-супрессора *TP53*) и у больных наследственной ретинобластомой (мутации гена-супрессора *Rb*).

Патогенез сарком до конца не определен. Вероятно, большинство сарком развивается *de novo*. Однако имеются убедительные экспериментальные данные и описания клинических наблюдений, подтверждающих существование предсаркомы с постепенным накоплением генетических альтераций. Описаны случаи развития сарком в рубцах, в частности в местах перелома костей, и вблизи костных имплантатов.

Имеются попытки прогнозирования злокачественного потенциала сарком. С этой целью разработаны специальные системы, морфометрические оценки таких параметров опухолей, как количество митотических фигур на единицу площади, площадь некроза, уровень дифференцировки (зрелости) опухолевой ткани. Существует также TNM-система определения стадии заболевания (I-IV стадия), по которой оцениваются размеры опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы.

Группа опухолей из жировой ткани включает как доброкачественные опухоли (липома, липоматоз, липобластома, липобластоматоз, ангиолипома, миолипома, хондроидная липома, веретенноклеточная липома/плеоморф-ная липома, гибернома), так и злокачественные неоплазии (хорошо дифференцированная саркома, дедифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома, плеоморфная липосаркома, липосаркома смешанного типа). В данной

группе опухолей нередко обнаруживаются хромосомные aberrации, амплификация участка гена, транслокации.

Липома является органонеспецифической опухолью и может локализоваться в поверхностных (на глубине менее 5 см) и глубоких (более 5 см) слоях подкожной жировой клетчатки, в синовиальной оболочке суставов, интрамурально. Макроскопически обычно имеет вид инкапсулированного образования желтого цвета, дольчатого вида. Может обладать сосочковой поверхностью при локализации в суставах. При микроскопическом исследовании липома построена из адипозитов, формирующих дольчатые структуры, разделенные фиброзно-сосудистыми септами. Изредка обнаруживаются участки костной ткани (остеолипома), хрящевой (хондролипома), фиброзной (фибролипома), очаги миксоматоза (миксолипома).

Липосаркома также является органонеспецифической опухолью, на ее долю приходится 50-55% всех липосарком. Локализуется чаще в глубоко расположенной жировой ткани (забрюшинной, паратестикулярной, средостения). Обычно имеет вид инкапсулированного образования, иногда с мультицентрическим ростом, дольчатого вида, бело-желтого цвета. При микроскопическом исследовании высокодифференцированной липосаркомы можно выделить 4 подтипа: липомоподобный, склерозирующий, воспалительный и веретенчатый. В недифференцированной липосаркоме обнаруживается смесь атипичных адипозитов с саркоматозными элементами иного строения. Прогноз зависит от локализации, гистологического варианта и локализации опухоли. Наихудшим прогнозом обладают ретроперитонеальные липосаркомы недифференцированного типа. Метастазирование происходит гематогенным путем во внутренние органы. Иммуногистохимическое типирование опухолевых клеток производится с помощью антител к S-100 протеину.

Опухоли **из фиброзной ткани** (фибробластов и миофибробластов) - большая группа опухолей, построенных из клеток с признаками фибробластической и миофибробластической дифференцировки. В эту группу входят

опухолеподобные процессы и доброкачественные опухоли (нодулярный фасциит, пролиферативный фасциит и пролиферативный миозит, ишемический фасциит, эластофиброма, фиброзная гамартома детей и др.), а также различные саркомы (низкодифференцированная миофибробластическая саркома, миксоматозно-воспалительная фибробластическая саркома и др.). В них обнаруживаются хромосомные aberrации, транслокации, моносомия и трисомия, мутации гена-супрессора APC.

Лейомиома - наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль. Она может возникать в матке, мочевом пузыре, ЖКТ. Полагают, что лейомиома развивается из перитов сосудистой стенки вне зависимости от органной локализации. Лейомиомы матки имеют развитую строму, поэтому правильнее их называть лейомиофибромами. **Саркомы** отличаются выраженными признаками злокачественности: быстрым инфильтрирующим ростом, ранними гематогенными метастазами и нередко выраженными вторичными изменениями в виде некроза ткани опухоли, ее ослизнения, кровоизлияний, кальцификации.

В ЖКТ, прежде всего в желудке и кишечнике, встречается особая разновидность мезенхимальных опухолей с неизвестным прогнозом - **стромальные опухоли**, клетки которых экспрессируют маркеры различных производных мезенхимы (гладкомышечных, шванновских клеток). Диагноз ставят на основе выявления экспрессии клетками CD117 (*c-kit*) маркера, выявляемого иммуногистохимически.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Опухоли центральной нервной системы - группа доброкачественных и злокачественных новообразований головного и спинного мозга. Клинические проявления опухолей головного мозга всегда крайне тяжелы и обусловлены следующими факторами.

- Сдавление головного мозга. Клиническая картина в таком случае будет определяться расположением опухоли и может включать чувствительные и двигательные нарушения (паралич, выпадение тех или иных видов чувствительности) или, если опухоль раздражает различные участки головного мозга, - аномальные ощущения и эпилептические припадки.
- Вращение опухоли в мозговую ткань. Инвазивные опухоли, прорастающие нервную ткань, разрушают или стимулируют нервные клетки, вызывая симптомы, аналогичные признакам сдавления головного мозга.
- Развитие инфарктов и кровоизлияний. Врастая в сосуды головного мозга или пережимая их, опухоль вызывает ишемический некроз нервной ткани. Распадающиеся опухоли склонны к кровоизлияниям.
- Возникновение отека головного мозга - обычный ответ на любой патологический процесс внутри черепа.
- Препятствие оттоку спинномозговой жидкости, в результате чего развивается окклюзионная (закрытая) гидроцефалия.
- Изменения свойств спинномозговой жидкости. Обычно возрастает давление спинномозговой жидкости и повышается содержание в ней белка. Иногда, особенно при лимфоме или медуллобластоме головного мозга, в спинномозговой жидкости появляются опухолевые клетки.

При образовании опухолей головного мозга часто развивается внутричерепная гипертензия. Ее причинами являются:

- увеличение внутричерепного содержимого за счет растущей опухоли;
- отек мозга;
- блокада ликвороносных путей с развитием гидроцефалии.

Опасность доброкачественных опухолей головного мозга и мозговых оболочек обусловлена их нахождением в замкнутой полости черепа, где они могут сдавливать жизненно важные центры ствола головного мозга. Поэтому и доброкачественные, и злокачественные опухоли головного мозга клинически являются злокачественными.

На долю опухолей центральной нервной системы приходится 2% всех смертей от злокачественных новообразований у взрослых и 20% - у детей. У детей опухоли головного мозга занимают 2-е по частоте место среди всех новообразований.

Опухоли головного мозга, как правило, не удается связать с известными факторами риска. Отдельные опухоли входят в состав ряда наследственных синдромов.

- Нейрофиброматоз типа II - шванномы преддверно-улиткового нерва.
- Нейрофиброматоз типа I - менингиомы.
- Синдром фон Гиппеля-Линдау - гемангиобластома мозжечка.
- Синдром Ли-Фромени - полиморфная глиобластома.

- Туберозный склероз - субэпендимальная гигантоклеточная астроцито-ма.

Среди опухолей центральной нервной системы различают три топографические группы:

- супратенториальные опухоли - располагаются выше намета мозжечка и преобладают у взрослых;
- субтенториальные опухоли - находятся под наметом мозжечка (в мозжечке и стволе мозга) и преобладают у детей;
- опухоли спинного мозга.

В основу классификации опухолей положен гистогенетический принцип. Определенному клеточному элементу соответствует определенный тип опухоли. Согласно классификации ВОЗ (1979), все опухоли разделены на 12 групп.

1. Нейроэпителиальные опухоли.
2. Опухоли, исходящие из оболочек нервов.
3. Опухоли мозговых оболочек и родственных тканей.
4. Первичные злокачественные лимфомы.
5. Опухоли кровеносных сосудов.
6. Герминативно-клеточные опухоли.
7. Другие дизонтогенетические опухоли и опухолеподобные процессы.
8. Сосудистые пороки развития.
9. Опухоли передней доли гипофиза.
10. Вторичные опухоли, прорастающие из прилежащих тканей.
11. Метастатические опухоли.
12. Неклассифицируемые опухоли.

Самые частые опухоли головного мозга - нейроэпителиальные (глиомы), на долю которых приходится примерно 50% случаев, опухоли оболочек (мелангиомы) - 20%, а также метастатические опухоли - 15% случаев.

Основные гистологические типы опухолей центральной нервной системы определяются их гистогенезом. Клеточный состав этой ткани разнообразен и состоит из нейронов, расположенных в основном в коре, базальных ядрах головного мозга, передних рогах спинного мозга и не способных к регенерации, а также из различных вспомогательных глиальных клеток с разнообразными функциями. Органы центральной нервной системы также богаты кровеносными сосудами: артериями, капиллярами, венами и венозными синусами. Кровеносные сосуды головного мозга отделены от собственно нервных клеток гематоэнцефалическим барьером, обеспечивающим изоляцию центральной нервной системы и поддержание уникальности ее внутренней среды. Головной и спинной мозг лишен лимфообращения. Центральная нервная система иммунологически изолирована от остального организма.

Исходя из гистогенетического принципа, первичные опухоли головного мозга разделяют на следующие группы.

КЛЕТКА	ОПУХОЛЬ
Астроцит	Астроцитомы (в том числе полиморфная глиобластома)
Олигодендроглиоцит	Олигодендроглиома
Эпендимоцит	Эпендимома
Клетка сосудистого сплетения желудочков	Хориоидная папиллома
Клетка-предшественница нейронов	Медуллобластома
Арахноидэндотелиальная клетка	Менингиома
Эндотелиальная клетка	Гемангиобластома
Лимфоидная клетка	Лимфома
Шванновская клетка	Шваннома
Зародышевые клетки	Краниофарингиома
	Герминогенная опухоль

Доброкачественные опухоли центральной нервной системы и мозговых оболочек не метастазируют, а злокачественные опухоли, такие как полиморфная глиобластома, медуллобластома, могут метастазировать, как правило, в пределах центральной нервной системы. Полиморфная глиобластома - самая частая опухоль головного мозга у взрослых (40% случаев), а у детей до 10 лет преобладает медуллобластома (25% случаев).

В группу нейроэпителиальных опухолей включено 6 типов опухолей, основными из которых являются астроцитарные опухоли, олигодендроглиальные, опухоли из эпендимы и нейронов.

В основу классификации астроцитарных опухолей положена степень их дифференцировки (зрелости) и некоторые клинко-морфологические особенности. Выделяют астроцитомы четырех степеней злокачественности - от I (высокодифференцированные опухоли, обладающие наилучшим прогнозом) до IV степени (низкодифференцированные опухоли). Астроцитомы IV степени злокачественности также известны как полиморфная глиобластома. В последних рекомендациях ВОЗ предложено различать дополнительные подтипы опухоли, в частности собственно астроцитому, анапластическую астроцитому, полиморфную глиобластому, пилоцитарную астроцитому, полиморфную ксантоастроцитому и некоторые другие. Астроцитомы диффузно прорастают ткань головного мозга, чем отличаются от ограниченных глиальных опухолей (пилоцитарной астроцитомы и полиморфной ксантоастроцитомы). На астроцитому приходится 10-15% всех глиальных опухолей. Опухоль наиболее часто возникает в молодом возрасте (пиковая заболеваемость приходится на 35 лет). Астроцитомы состоят из высококодифференцированных опухолевых астроцитов, прорастающих прилежащую нервную ткань. Астроцитомы склонны к трансформации в более агрессивные опухоли - анапластическую астроцитому или полиморфную глиобластому. С помощью современных методов хирургии и химиотерапии удалось довести среднюю продолжительность жизни с момента диагностики до 6-8 лет.

Полиморфная глиобластома - это самая частая глиальная опухоль (60% всех глиом), на которую приходится 15% всех опухолей головного мозга и мозговых оболочек.

Заболеваемость достигает максимума в возрасте 45-60 лет, но опухоль также встречается у детей, подростков, молодых людей и стариков. Полиморфная глиобластома может возникать из здоровой ткани головного мозга (первичная полиморфная глиобластома) или из астроцитомы (вторичная полиморфная глиобластома) и бывает множественной. Полиморфная глиобластома способна к местно-деструктивному росту и может распространяться из одного полушария в другое (в таких случаях при компьютерной томографии и на вскрытии видны двусторонние опухолевые очаги, связанные друг с другом в виде крыльев бабочки). При внешнем осмотре и

микроскопическом исследовании виден выраженный полиморфизм. На разрезе заметны многочисленные участки некроза, кровоизлияний и кисты. Морфологический диагноз ставят скорее на основании большого клеточного разнообразия, чем по наличию особого типа анаплазии: отмечаются анаплазия, клеточный полиморфизм, некрозы, многочисленные фигуры митоза и пролиферирующие сосуды. Прогноз крайне неблагоприятен: средняя продолжительность жизни с момента диагностики составляет 1 год, и только 1% больных проживает более 3 лет.

Пилоцитарная астроцитома - медленно растущая опухоль детского и подросткового возраста. У детей до 10 лет на нее приходится 75% всех опухолей головного мозга и мозговых оболочек. Опухоль обычно располагается в мозжечке. На вскрытии она четко отграничена от окружающей нервной ткани и содержит кисты. Опухоль состоит из вытянутых астроцитов, в которых часто видны длинные резко эозинофильные образования, известные как волокна

Розенталя. Операция позволяет добиться полного излечения, однако опухоли, расположенные в гипоталамусе, недоступны хирургу и оканчиваются смертью.

Олигодендроглиома - редкая опухоль головного мозга, возникающая во взрослом возрасте (30-60 лет). Опухоль обычно зарождается в больших полушариях, отграничена от окружающих тканей и часто пропитана солями кальция. Олигодендроглиома состоит из однородных, медленно делящихся олигодендроглиоцитов, иногда с примесью астроцитов. После оперативного лечения олигодендроглиома склонна рецидивировать. Средняя продолжительность жизни после операции - 3-5 лет; пятилетняя выживаемость - 75%, десятилетняя выживаемость - 50%.

Эпендимома - редкая опухоль, возникающая в любом возрасте, но с несколько более высокой частотой у детей (в возрасте до 3 лет она составляет 30% всех внутричерепных опухолей).

Опухоль растет из эпендимальных клеток, выстилающих желудочки головного мозга и центральный канал спинного мозга. Эпендимома - самая частая глиальная опухоль спинного мозга (60% случаев), где она может расти из конского хвоста. В головном мозге 60% опухолей растут из IV желудочка. Морфологически опухоль состоит из эпендимальных клеток, которые выстраиваются вокруг сосудов, формируя так называемые ложные розетки, или объединяются в отдельные трубчатые структуры, а в конском хвосте они образуют сосочки, лежащие на миксоидном фоне. Прогноз зависит от расположения опухоли, степени ее дифференцировки и возраста больного (у детей прогноз хуже, чем у взрослых).

Медуллобластома - злокачественная опухоль, берущая свое начало из примитивных нейроэктодермальных клеток. Медуллобластома - опухоль детского возраста (заболеваемость достигает пика в 7-летнем возрасте, и более половины всех случаев приходится на людей младше 20 лет). Каждый четвертый случай опухоли головного мозга у детей до 10 лет представлен медулло-бластомой. Эта опухоль бывает и у взрослых (20-30 лет), но почти никогда не появляется после 40 лет. У детей страдает червь мозжечка, а у взрослых могут вовлекаться полушария мозжечка. По ликвороносным путям опухоль метастазирует в спинной мозг. Под микроскопом медуллобластома выглядит как опухоль из пластов тесно прилегающих друг к другу мелких синих клеток, среди которых видны многочисленные митотические фигуры и очаги некроза. С введением новых методов химиотерапии прогноз улучшился, и теперь пятилетняя выживаемость составляет 50-70%, хотя для детей младше 3 лет прогноз хуже.

Самая частая опухоль оболочек головного мозга - менингиома. Это доброкачественная опухоль мягких мозговых оболочек, возникающая из арахноид-дэндотелиальных клеток. Менингиома составляет 20% всех внутричерепных опухолей. Заболеваемость достигает пика в период от 50

до 70 лет, но опухоль может возникать в любом возрасте, чаще у женщин. Опухоль прирастает к твердой мозговой оболочке, часто в парасагиттальной области, вдоль серпа большого мозга. Она хорошо отграничена от окружающих тканей и сдавливает головной мозг снаружи. Опухоль прорастает в кости свода черепа, в которой происходит реактивное отложение новой костной ткани (несмотря на инвазивный рост, менингиома не считается злокачественной опухолью). Она состоит из опухолевых арахноидэндотелиальных клеток, закрученных в завитки (микроконцентрические структуры), чей центр часто обызвествляется (псаммомные тельца). Прогноз в целом благоприятный, но зависит от степени злокачественности опухоли: при I степени злокачественности (93% случаев) прогноз отличный, хотя в 10% случаев после операции возможны рецидивы; при II степени злокачественности, или атипичной менингиоме (5% случаев), частота рецидивов достигает 30%, а при III степени злокачественности, или злокачественной менингиоме (2% случаев), опухоль прорастает в мозг и может быть смертельной.

Опухоли, исходящие из нервных оболочек, представлены шванномами и нейрофибромами. Эти опухоли зарождаются в периферических нервах и внутри черепа растут почти исключительно из VIII пары черепных нервов (преддверно-улиткового нерва). Шваннома преддверно-улиткового нерва - доброкачественная опухоль мосто-мозжечкового угла, характерная для нейрофиброматоза типа II. Нейрофиброма - самый частый гистологический тип интрадуральных экстрамедуллярных опухолей корешков спинного мозга.

Гемангиобластома мозжечка - доброкачественная опухоль из эндотелиальных клеток, организованных в капилляры, окруженные ожиревшими макрофагами. В сочетании с гемангиомой сетчатки она входит в состав синдрома фон Гиппеля-Линдау.

Краниофарингиома - доброкачественная опухоль, происходящая из сохранных зачатков аденогипофиза, некогда формировавших карман Ратке. Типичное расположение краниофарингиомы - над турецким седлом, где она сдавливает и может разрушать гипоталамус и ножку гипофиза, приводя к такому частому осложнению, как пангипопитуитаризм.

ОПУХОЛИ МЕЛАНИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ТКАНИ

Меланоциты берут свое начало из нервного гребня. Опухоли меланин-продуцирующей ткани относятся к наиболее часто встречающимся новообразованиям человека. Они подразделяются на доброкачественные (**невусы**) и злокачественные (**злокачественные меланомы**). Существуют разные точки зрения о взаимоотношениях между невусами и злокачественными меланомами. Наиболее распространенная - их прямая взаимосвязь, что допускает развитие злокачественной меланомы из невусов. Другая точка зрения заключается в том, что невус и злокачественная меланома - два разных пути опухолевой трансформации меланоцита.

Доброкачественные пигментные образования кожи распространены очень широко и включают:

- *веснушки* - пигментные пятна, возникающие из-за ускоренной выработки меланина меланоцитами в ответ на солнечный свет, однако количество меланоцитов в веснушках не увеличено;
- *лентиго* (простое лентиго) - пигментное пятно, содержащее повышенное количество меланоцитов и гиперпигментированные кератиноциты, сближенные за счет удлинения межсосочковых отростков; в отличие от веснушек лентиго не темнеет после солнечного облучения;

- *старческое лентиго* («печеночные пятна») - пигментные пятна на лице и тыльной поверхности кистей у пожилых. Гистологически старческое лентиго не отличимо от простого лентиго;

- *невоклеточный невус* (родимые пятна) - врожденная или приобретенная гамартома, состоящая из невусных клеток (видоизмененных мелано-цитов); врожденные невусы встречаются у 1% новорожденных, а приобретенные невусы появляются обычно во время полового созревания и к старости пропадают. Они характеризуются наличием очагового скопления меланоцитов в дерме и/или эпидермисе, в связи с чем *меланоци-тарный невус* классифицируется на:

- переходный (в зоне эпидермально-дермального перехода);
- комбинированный (в эпидермисе и отдельные гнезда в дерме);
- дермальный (в дерме).

Встречается особый вариант невуса - **голубой невус**. Это пигментное образование кожи, состоящее из ярко пигментированных отростчатых меланоци-тов, лежащих глубоко в сетчатом слое дермы. Длинноволновая часть видимого спектра света проникает в глубокие слои дермы, где поглощается пигментом. Коротковолновая часть спектра света отражается, поэтому невус имеет не черную, а характерную голубовато-серую окраску. За единичными исключениями, голубой невус всегда протекает доброкачественно.

Меланоцитарная дисплазия может быть обнаружена в меланоцитарных невусах, она наиболее характерна для особого типа меланоцитарного невуса,

называемого **диспластичным** или **атипичным невусом**. Возможна его наследственная предрасположенность - атипичные невусы входят в состав таких редких наследственных заболеваний, как семейный синдром атипичных неву-сов и меланомы, характеризующийся множественными атипичными невуса-ми и высоким риском развития меланомы.

Морфологически меланоцитарная дисплазия характеризуется формированием гнезд меланоцитарных клеток с признаками клеточного атипизма, индуцирующих выраженную десмопла-стическую реакцию в виде ламиллярной фиброплазии, имеющей вид широких соединительнотканых пучков вокруг меланоцитарных комплексов. Нередко в участках меланоцитарной дисплазии появляются лимфоцитарные инфильтраты.

Примерно $\frac{1}{3}$ злокачественных меланом развивается из диспластиче-ских невусов. В 40% случаев меланомы возникает из меланоцитов нормальной кожи.

Злокачественные меланомы, как правило, развиваются на открытых, подвергающихся воздействию солнечного света участках кожи. Наиболее подвержены развитию злокачественных меланом люди с белой кожей и рыжим цветом волос. Чернокожее население менее подвержено развитию меланоци-тарных опухолей. Опухоль чаще возникает в коже, реже - в конъюнктиве и сосудистой оболочке глаза, эпизодически - во внутренних органах (вероятно, из эктопических меланоцитов).

Злокачественная меланомы составляет 2% от всех злокачественных новообразований человека и служит причиной 1% всех смертей от онкологических заболеваний. В США ежегодно диагностируют около 25 000 новых случаев ме-ланомы и регистрируют около 6000 смертей от меланомы. Следует отметить, что заболеваемость меланомой стремительно нарастает. По подсчетам специалистов, каждый сотый человек, родившийся в 2000-м году, на протяжении своей жизни заболеет меланомой. Меланому наиболее часто диагностируют в возрасте 40-60 лет, причем пиковая заболеваемость приходится на 50-летних. Однако меланомой болеют и молодые, и сейчас это самая частая злокачественная опухоль женщин в возрасте 25-29 лет.

Преинвазивная опухоль, меланома *in situ*, может распространяться горизонтально (радиально) по эпидермису или вертикально, врастая вглубь дермы. *Радиальный* тип роста характерен для поверхностно распространяющейся меланомы и лентиго-меланомы, тогда как *вертикальный* тип роста свойственен узловой меланоме. Без лечения радиально растущая опухоль со временем переходит к вертикальному росту.

Различают 4 клинико-морфологических типа меланомы в зависимости от характера роста и глубины инвазии опухоли.

- *Лентиго-меланома* - опухоль в виде большого плоского пятна на участках кожи, подвергающихся солнечному УФ-облучению. Опухоль поражает преимущественно пожилых - ее пиковая заболеваемость приходится на 70-летний возраст. Лентиго-меланома имеет 2 фазы роста:
 - радиальную, характеризующуюся скоплением эпителиоидных меланоцитов, расположенных в виде гнезд в пласте эпителия, а также в виде небольших комплексов в сосочках дермы;
 - вертикальную, при которой происходит прорастание опухоли в дерму, часто по ходу нервов.
- *Поверхностно распространяющаяся меланома* характеризуется радиарным, горизонтальным ростом в пределах эпидермиса. Макроскопическими признаками данной опухоли являются ее неправильная форма, диаметр более 6 мм, сочетание по-разному окрашенных участков.
- *Нодулярная (узловая) меланома* встречается редко и составляет около 10% меланом. Не имеет радиарной фазы роста. Растет вертикально. Морфологически состоит из одного или нескольких узлов, инвазирующих дерму.
- *Акральная лентигинозная меланома* - наиболее частая опухоль чернокожих больных. Располагается на кистях рук и подошвах ног. Имеет радиарную и вертикальную фазы роста.

Наиболее распространена поверхностно распространяющаяся меланома - в США на нее приходится 75% всех случаев меланомы. Следом идут узловая меланома (15% случаев), лентиго-меланома (5% случаев) и акральная лентигинозная меланома (2-3% случаев).

Прогноз злокачественной меланомы. Глубина врастания меланомы во многом определяет ее прогноз, поэтому было предложено несколько систем для

определения гистологической стадии (микростадии) опухоли. По предложению Кларка, различают 5 уровней инвазии:

- I уровень инвазии - все опухолевые клетки лежат в эпидермисе (мелано-ма *in situ*);
- II уровень инвазии - опухолевые клетки проникают в сосочковый слой дермы, но не заполняют его целиком;
- III уровень инвазии - опухолевые клетки заполняют сосочки дермы, но не спускаются ниже условной линии, проведенной по нижней границе межсосочковых отростков;
- IV уровень инвазии - опухолевые клетки проникают в сетчатый слой дермы;
- V уровень инвазии - опухолевые клетки проникают в подкожную жировую клетчатку.

На I уровне инвазии 5-летняя выживаемость составляет 100%, на II - 90%, на III - 70%, на IV - 40% и на V уровне - 25%.

Бреслоу выдвинул сходную классификационную систему, которая основана на измерении толщины опухоли, а потому лучше воспроизводима. Он предложил различать опухоли толщиной

Источник KingMed.info

до 0,76; 0,76-1,5; 1,5-4 и более 4 мм. 5-летняя выживаемость при опухоли толщиной менее 0,76 мм близка к 100%, при опухоли толщиной 0,76-1,5 составляет 90-95%, при опухоли толщиной 1,5-4 - 60-75% и, наконец, при опухоли толще 4 мм - менее 50%. Определение клинической стадии меланомы основано на системе TNM, где 5-летняя выживаемость на I стадии - 95%, на II - 80%, на III - 50% и на IV стадии - 20%.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию «опухоль».
2. Перечислите заболевания, которые повышают риск развития злокачественных новообразований.
3. Назовите виды опухолевого роста и их особенности.
4. Назовите виды атипизма опухолей.
5. Что такое канцерогены?
6. Назовите важнейшие канцерогены, попадающие в организм человека из окружающей среды, и злокачественные опухоли, которые они вызывают.
7. Назовите теории опухолевого роста.
8. Дайте характеристику тканевому атипизму.
9. Каковы принципы клинической классификации опухолей?
10. В чем разница между карциномой и саркомой?
11. Перечислите основные гистологические (гистогенетические) группы опухолей человека.
12. Назовите морфологические особенности клеточного атипизма.
13. Назовите важнейшие различия между доброкачественными и злокачественными опухолями.
14. Назовите пути метастазирования злокачественных опухолей.
15. Расскажите о молекулярных основах опухолевого роста.
16. Назовите методы диагностики опухолей.
17. Назовите наиболее частые злокачественные опухоли у мужчин и у женщин.
18. Что такое органотипические и неорганотипические опухоли?
19. Назовите доброкачественные и злокачественные опухоли из эпителия.
20. Назовите доброкачественные и злокачественные мягкотканые опухоли.
21. Назовите опухоли из меланинообразующей ткани.

Список литературы

Дамианов И. Секреты патологии/Пер. с англ. под ред. Е.А. Коган. - М.: МИА, 2006. - 812 с.

Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 2005. - Т. 1. - Гл. 7. - С. 141-200.

Патология. Руководство/М.А. Пальцев, В.С. Пауков, Э.Г. Улумбеков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. - 960 с.

Источник KingMed.info

Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster Y.C. Robbins Basic Pathology, 8th edition. -

Philadelphia, London, Saunders, 2013. - 1369 p. Rubin's Pathology: clinicopathologic foundation of medicine, 4th edition/E. Rubin, F. Gorstein, R. Rubin, R. Swarting, D. Strayer. - Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005. - 1587 p.

The Molecular Basis of Cancer/Ed. John Mendelsohn, Peter M. Howley, Mark A. Israel, Lance A. Liotta, 2nd edition. - Philadelphia-London-New York-St. Louis-Sydney- Toronto: W. B. Saunders Company, 2001. - 691 p.

Глава 8. ВВЕДЕНИЕ В НОЗОЛОГИЮ

Нозология - учение о болезнях (от греч. *nosos* - болезнь и *logos* - учение), позволяющее решать основную задачу частной патологической анатомии и клинической медицины: познание структурно-функциональных взаимосвязей при патологии, биологические и медицинские основы болезней. Ее содержание составляют проблемы, без которых невозможны ни теория, ни практика медицины.

Нозологию составляют следующие учения и понятия:

- **этиология** - учение о причине возникновения болезней;
- **патогенез** - учение о механизмах и динамике развития болезней;
- **морфогенез** - морфологические изменения, возникающие при развитии болезней;
- **клинико-морфологические проявления** болезней, включая их осложнения и исходы;
- **учение о номенклатуре и классификации** болезней;
- **теория диагноза**, т. е. идентификация болезней;
- **патоморфоз** - учение об изменчивости болезней под влиянием различных факторов;
- **врачебные ошибки и ятрогении** - болезни или патологические процессы, вызванные действиями медицинского персонала.

Начало нозологии положил Д. Морганьи. В 1761 г. он написал 6-томный труд «О местонахождении и причинах болезней, открываемых посредством рассечения», создав первую научную классификацию и номенклатуру болезней. В настоящее время в соответствии с нозологией выделяют **нозологические единицы**. Это конкретные болезни с определенной этиологией и патогенезом, типичной клинической картиной, состоящей из сочетания характерных симптомов и синдромов.

- **Симптом** - признак болезни или патологического состояния.
- **Синдром** - совокупность симптомов, характерных для определенного заболевания и связанных единым патогенезом.
- **Болезнь** - сложное понятие, не имеющее исчерпывающей формулировки, однако все определения подчеркивают, что болезнь - это жизнь. Вместе с тем в понимании болезни есть положения абсолютного характера.
 - Понятие болезни обязательно подразумевает нарушение взаимодействия организма с внешней средой и изменение гомеостаза.
 - Болезнь, как и здоровье, - одна из форм жизни.
 - Болезнь - общее страдание организма.
 - Для возникновения болезни необходимо определенное сочетание факторов внешней и внутренней среды.
 - В возникновении и течении болезни важнейшая роль принадлежит компенсаторным и приспособительным реакциям организма. Они могут быть достаточными для излечения или недостаточными, но их участие в развитии болезни обязательно.

- Любая болезнь вызывает морфологические изменения в органах и тканях, что объясняется единством структуры и функции.

Этиология

Этиология (от греч. *aitia* - причина, *logos* - учение) - учение о причинах и условиях возникновения болезней. Вопрос о том, почему возникают болезни, волнует человечество на протяжении всей истории, причем не только врачей. Проблема причинно-следственных отношений всегда занимала философов различных направлений. Философский аспект проблемы очень важен и для медицины, поскольку от понимания причинно-следственных связей зависит подход к лечению пациента. Большинство учений об этиологии потеряли в настоящее время свое значение, однако два из них - каузализм (от лат. *causalis* - причинный) и кондиционализм (от лат. *condicio* - условие) - до сих пор интересны.

• **Каузализм.** Каузалисты, в частности известный патолог и физиолог К. Бер-нар (XIX в.), считали, что каждая болезнь имеет причину, но проявляет себя только в определенных объективных условиях. С 70-х годов XIX в. происходило бурное развитие учения о микроорганизмах, связанного прежде всего с именем Л. Пастера. Это привело к представлению о том, что любая болезнь имеет лишь одну причину - бактерию, а условия развития болезни вторичны. Так возникла разновидность каузализма - *монокау-зализм*. Однако вскоре стало ясно, что наличия микроорганизма недостаточно для возникновения болезни (бациллоносительство, дремлющая инфекция и т.п.), что при равных условиях два человека по-разному реагируют на один и тот же микроорганизм. Началось изучение реактивности организма и ее влияния на возникновение болезни. При разработке учения о реактивности появилось представление об аллергии. Каузализм как учение о причинах болезней стал терять своих сторонников.

• **Кондиционализм**, возникший на этом фоне, полностью отрицает причины болезней и признает лишь условия их возникновения, причем только субъективные, исключая, например, социально-экономические условия. Родоначальник кондиционализма немецкий философ М. Ферворн (XIX-XX вв.) считал, что понятие причинности необходимо исключить из научного мышления и вместо него ввести абстрактные представления, как в математике. При этом возникновение болезни связано с различными условиями. Ферворн писал, что врач должен знать 3 вещи: условия здоровья, чтобы их поддерживать, условия развития болезней, чтобы их предотвращать и условия выздоровления, чтобы их использовать. Отрицая такое понимание причинно-следственных связей в развитии болезней, современная медицина, тем не менее, нередко стоит на позициях кондиционализма, особенно когда причина заболевания неизвестна, но известны условия его развития. Современный же взгляд на проблемы медицины заключается в понимании того, что болезнь возникает тогда, когда под влиянием причины в конкретных условиях нарушается гомеостаз, т. е. равновесие организма с внешней средой, другими словами, когда приспособляемость организма к изменению факторов внешней среды становится недостаточной. Внешняя среда - это социальные, географические, биологические, физические и другие окружающие факторы. Внутренняя среда - условия, возникшие в самом организме под влиянием наследственных, конституциональных и других особенностей. Внешняя и внутренняя среда составляет условия жизни.

Таким образом, с современных позиций понятие этиологии трактуется более широко - как учение о сложных процессах взаимодействия организма человека с причиной болезни и о комплексе дополнительных условий, необходимых для реализации этого взаимодействия. Отсюда и основное положение современной медицины: без причины не может быть болезни, и причина определяет ее специфику, т.е. качественные особенности конкретного заболевания.

Этиология отвечает на вопрос о причине возникновения того или иного заболевания.

Причинами многих болезней могут быть как воздействия со стороны окружающей среды, так и нарушения, возникающие в самом организме, например, генетические дефекты или врожденные пороки органов. Чаще причины болезней - факторы внешней среды, зависящие от множества условий. Этиология многих болезней, например, большинства инфекционных, эндокринных заболеваний или травм, известна. Однако ряд заболеваний имеет до сих пор неустановленную этиологию (например, психические болезни, злокачественные опухоли, атеросклероз, сепсис, саркоидоз и др.). Не зная до конца причин болезни, можно ее успешно лечить, воздействуя на механизмы развития. Так, хорошо известны клинические признаки, течение, осложнения и исходы аппендицита, ежегодно в мире удаляют сотни тысяч червеобразных отростков, однако этиология аппендицита так и не установлена. Причины заболеваний действуют на человека в конкретных условиях внутренней и внешней среды, в зависимости от этих условий у одних людей заболевание возникает, а у других нет. Знание причин возникновения болезни существенно облегчает постановку диагноза и позволяет проводить этиологическое лечение, т.е. направленное на ликвидацию этих причин.

Патогенез

Патогенез (от греч. *pathos* - страдание, болезнь, *genesis* - развитие, происхождение) - учение об общих закономерностях, механизмах развития, течения и исходах болезней или патологических процессов. Проблемы этиологии и патогенеза тесно связаны. Патогенез определяет прежде всего факторы внутренней среды организма, т.е. физиологические реакции, на основе которых развиваются патологические процессы. Патогенетические факторы относительно постоянны, как и все наследственно закрепленные физиологические механизмы. Это создает постоянство реакций организма иногда на совершенно различные воздействия. Например, на возникновение рака могут влиять разнообразные химические и физические канцерогены, но механизм развития рака одинаков. Это говорит о множестве этиологических причин и едином патогенетическом механизме. Вместе с тем один и тот же канцероген у одного человека способствует развитию рака, а у другого нет. Следовательно, этиологическое значение факторов внешней среды зависит от патогенетических механизмов, что подчеркивает решающую роль именно внутренних факторов.

С патогенезом неразрывно связан **морфогенез** (от греч. *morphe* - форма и *genesis* - развитие) - совокупность механизмов возникновения морфологических изменений в развитии болезни или патологического процесса. Любая болезнь вызывает изменения структуры органов и тканей, что нарушает функции поврежденных органов и систем и проявляется определенными клиническими симптомами и синдромами. Патогенез и морфогенез составляют неразрывное диалектическое единство, развиваясь параллельно: чем глубже и тяжелее морфологические изменения органов и тканей, тем тяжелее течение болезни, и наоборот. Выздоровление подразумевает не только уничтожение патогенного этиологического фактора, но и ликвидацию с помощью репарации морфологических повреждений и механизмов развития болезни.

Патогенез имеет две составляющих: собственно *генез* (происхождение, возникновение патологического процесса) и *патокинез* (динамика, стадийность его развития). Если невозможно предотвратить возникновение болезни, можно повлиять на ее динамику на той или иной стадии течения процесса. Для практической медицины важны оба эти понятия, хотя их часто объединяют термином «патогенетическая терапия». Вмешательство в патогенез заболевания возможно при знании конкретных механизмов его развития. Это тем более важно, что к врачу нередко приходит уже больной человек, так как ранние симптомы болезни иногда длительное

время неуловимы субъективно и объективно. Так, к врачу обычно обращаются пациенты с опухолью желудка, начавшей проявлять себя после достижения определенных размеров. При этом никто, в том числе и пациент, не знает, когда возникла опухоль. В этом случае лечение должно быть патогенетическим, т.е. направленным на вмешательство в патогенез болезни. Важная особенность патогенеза - его *гомеостатическая направленность*. Биологическая целесообразность всех патогенетических реакций заключается в том, чтобы с помощью набора физиологических и патологических механизмов ликвидировать причину болезни и вернуть физиологические параметры, составляющие гомеостаз, т.е. вернуть состояние здоровья. Поскольку количество общепатологических реакций ограничено и они стереотипны, патогенетические механизмы, основанные на них, тоже стереотипны. Они имеют относительно однотипное развитие и морфологические проявления, например воспаление, инфекция, опухоль. Патогенетические механизмы типичны, даже если этиология заболевания неизвестна. Это позволяет прогнозировать течение болезни и успешно воздействовать на ее патогенез. Например, до конца неизвестна этиология сахарного диабета, но хорошо изучены механизмы, морфология и динамика метаболических нарушений при этом заболевании, что позволяет успешно проводить патогенетическое лечение. Следовательно, лечение болезней может быть не только этиологическим, но и патогенетическим, при условии знания и понимания их патогенеза.

Стереотипный ответ организма на различные воздействия нередко приводит к появлению одинаковых патогенетических признаков, характеризующих разные болезни. Например, артериальная гипертензия может быть проявлением гипертонической болезни как самостоятельной нозологической единицы, но может быть и симптомом заболевания почек, атеросклероза, опухоли надпочечников (феохромоцитомы). Нередко врачу неизвестны не только причина, но и патогенез болезни, имеются только отдельные синдромы или симптомы. Например, кома может быть этапом развития сахарного диабета, малярии, уремии при почечной недостаточности и др. В таком случае лечение направлено на ликвидацию не причины болезни, а угрожающего жизни синдрома. Такое синдромологическое лечение - также патогенетическое, хотя оно направлено лишь на звено патогенеза болезни. Однако оно может спасти жизнь человека без знания этиологии заболевания, а иногда и самого заболевания. Таким образом, в патогенезе основную роль играют факторы внутренней среды организма. Они обуславливают стереотипность и гомеостатическую направленность патогенетических факторов, диалектически связанных с причиной заболевания.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Важнейшие части нозологии - *медицинская номенклатура* (перечень согласованных названий болезней и причин смерти) и *медицинская классификация* (группировка нозологических единиц и причин смерти для достижения определенных целей). И классификацию, и номенклатуру постоянно дополняют и модернизируют по мере изменений знаний о болезнях, входящих в номенклатуру, или при появлении новых болезней. Модернизацию номенклатуры осуществляет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), получающая сведения о болезнях и причинах смерти из всех стран - членов ООН. Комитет экспертов ВОЗ анализирует эту информацию и составляет Международную классификацию болезней (МКБ) - систему рубрик, отражающих заболеваемость и причины смерти населения. Периодически комитет экспертов ВОЗ проводит ассамблеи и учитывает все изменения в понимании этиологии и патогенеза болезней за 8-10 лет, пересматривая существующие классификацию и номенклатуру болезней, и составляет новые, с учетом новых знаний и представлений. Составление новой номенклатуры и классификации болезней называют *пересмотром*. В настоящее время весь мир использует МКБ 10-го пересмотра (1993). После составления этого документа его переводят на языки стран, входящих в

ООН, и вводят в качестве обязательного руководства к действию для всех медицинских учреждений и медицинских работников каждой страны. Медицинские диагнозы должны соответствовать МКБ, даже если название болезни или ее формы не соответствуют национальным представлениям. Унификация необходима для того, чтобы всемирное здравоохранение могло иметь четкое представление о медицинской ситуации в мире и при необходимости оказывать специальную или гуманитарную помощь странам, разрабатывать и осуществлять профилактические мероприятия регионального или континентального масштаба, готовить квалифицированные медицинские кадры для разных стран. Международная классификация и номенклатура болезней отражают уровень медицинских знаний общества и определяют направления исследований многих болезней. МКБ-10 состоит из трех томов.

- Том 1 - специальный перечень для статистической разработки.
- Том 2 - сборник инструкций по пользованию МКБ-10.
- Том 3 - алфавитный указатель болезней и травм по их характеру, включающий следующие разделы:
 - указатель болезней, синдромов, патологических состояний и травм, послуживших причиной обращения за медицинской помощью;
 - указатель внешних причин травм, описание обстоятельств события (пожар, взрыв, падение и т.п.);
 - перечень лекарственных и биологических средств, химических веществ, вызвавших отравление или другие неблагоприятные реакции.

В алфавитном указателе приводятся основные термины или ключевые слова, обозначающие название болезни, травмы, синдрома, ятрогенной патологии, подлежащие специальному унифицированному кодированию. Для этого существуют буквенно-цифровые кодовые номера, содержащие 25 букв латинского алфавита, и четырехзначные коды, где последнюю цифру ставят после точки. Каждой букве соответствуют до 100 трехзначных цифр. Различные медицинские ассоциации создали дополнительные Международные классификации по отдельным медицинским дисциплинам (онкологии, дерматологии, стоматологии, психиатрии и др.), включенным в МКБ. Как дополнительные классификации их кодируют дополнительными цифрами (пятыми и шестыми).

МКБ-10 содержит более 30 тыс. болезней, разделенных на 21 класс заболеваний и проблем, связанных со здоровьем. Внутри классов заболевания объединены в семейства по родственным признакам. Главный принцип - классификация по нозологическому признаку, т.е. с учетом этиологии, патогенеза и исходов болезней. Так, класс I - «Инфекционные и паразитарные болезни», полностью отвечающий этому принципу, соответствует коду A00- B99. В определенной степени этому принципу соответствует и класс II - «Новообразования» (код C00-D48). В этом классе не всегда известны точные причины болезни, но известно много этиологических факторов, патогенез опухолей и их исходы. Нозологический принцип сохранен при рубрификации семейств болезней по анатомическому признаку, например, класс III - «Болезни крови и кроветворных органов» (код D50-D89). Нозологический принцип также сохранен при классификации болезней по органно-групповому признаку (например, класс X - «Болезни органов дыхания», код J00-J99, класс XI - «Болезни органов пищеварения», код K00-K93, класс XIV - «Болезни мочеполовой системы», код N00-N99 и т.д.). Возможна рубрификация по синдромам, когда неизвестны этиология и патогенез (класс XVIII - «Симптомы, признаки и отклонения от

нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях», код R00-R99, класс XXI - «Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращение в учреждения здравоохранения», код Z00-Z99 и т.д.). Особенностью кодирования является также учет срока заболевания (острое, хроническое). Таким образом, МКБ включает большое количество болезней, синдромов, симптомов, неясных патологических состояний, травм и создает стройную иерархическую систему приоритетов болезней при написании диагнозов, основанную на единых для всего мирового сообщества принципах. МКБ помогает оценивать состояние заболеваемости и смертности в мире, определять тенденции к изменению состояния здоровья населения тех или иных регионов. Это позволяет проводить соответствующие профилактические мероприятия.

ДИАГНОЗ

Диагноз (от греч. *diagnosis* - распознавание) - медицинское заключение о состоянии здоровья обследуемого, об имеющемся заболевании (травме) или о причине смерти, выраженное в терминах, предусмотренных принятыми классификациями и номенклатурой болезней. Диагноз может быть предварительным или окончательным, гистологическим или анатомическим, ретроспективным или судебно-медицинским и др. В клинической медицине существуют диагноз клинический и патологоанатомический. Установление диагноза, т.е. распознавание болезни - одна из основных задач врача. В зависимости от *клинического диагноза* назначают лечение; оно может быть адекватным и эффективным, только если диагноз поставлен правильно. Но оно может быть неэффективным и даже вызвать фатальные последствия для больного, если поставлен ошибочный диагноз. Формулирование диагноза позволяет проследить мышление врача при распознавании и лечении болезни, найти диагностическую ошибку и попытаться понять ее причину. Хороший врач - прежде всего хороший диагност.

Не меньшее значение имеет *патологоанатомический диагноз*. Его формулирует патологоанатом после вскрытия трупа умершего пациента на основании обнаруженных морфологических изменений и данных истории болезни. Сравнивая клинический и патологоанатомический диагнозы, патологоанатом устанавливает их совпадение или расхождение, это отражает уровень диагностической и лечебной работы медицинского учреждения и его отдельных врачей. Обнаруженные ошибки в диагностике и лечении обсуждают на *клинико-анатомических конференциях* больницы. На основании патологоанатомического диагноза определяют причину смерти больного, что позволяет медицинской статистике изучать вопросы смертности населения и ее причины. А это, в свою очередь, способствует проведению государственных мероприятий, направленных на совершенствование здравоохранения страны и разработку мер социальной защиты населения.

Для того чтобы сравнивать клинический и патологоанатомический диагнозы, они должны быть составлены по одинаковым принципам. Единообразия в характере и структуре диагноза требует и МКБ, так как диагноз - базовый документ для всей последующей медицинской документации. Основопологающим принципом составления диагноза является наличие в нем трех главных рубрик: основного заболевания, осложнения основного заболевания, сопутствующего заболевания.

Основное заболевание обычно представляет собой нозологическую единицу. В клиническом диагнозе основное заболевание (травма) - это состояние, потребовавшее госпитализации, лечения или обследования пациента во время обращения за медицинской помощью. В патологоанатомическом диагнозе основное заболевание - это заболевание, которое само по себе или посредством своих осложнений ставшее причиной смерти больного. По основному заболеванию кодируют причину смерти в системе МКБ.

Осложнение - патологические процессы и состояния, патогенетически связанные с основным заболеванием, но формирующие качественно отличные от него изменения и клинические синдромы, утяжеляющие течение и исход основного заболевания. В данном определении ключевое понятие - «патогенетически связанное», эту связь не всегда легко уловить, а без нее заболевание не может быть осложнением. Реанимационные осложнения должны быть самостоятельной строкой в диагнозе. Они описывают изменения, возникшие в связи с реанимационными мероприятиями, а не основным заболеванием, и поэтому не связаны с ним патогенетически.

Сопутствующие заболевания - это все обнаруживаемые при жизни (или на секции) болезни, как и их последствия, которые не оказывали существенного влияния на течение основного заболевания или его осложнения. В эту рубрику записывают такие заболевания, как камни желчного пузыря, старческую эмфизему легких, хронический бронхит, тучность и т.п.

Принципы формулировки диагноза иллюстрируют следующие примеры.

Например, у пациента И., 80 лет, развилась крупозная пневмония, вызвавшая его смерть.

В патологоанатомическом диагнозе «основным заболеванием» является крупозная пневмония, так как она вызвала смерть больного. В рубрике «сопутствующие заболевания» необходимо указать диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, атеросклероз сосудов сердца, жировую дистрофию миокарда, старческую эмфизему легких, диффузный пневмосклероз. Таким образом, понятие «крупозная пневмония» получило более глубокое содержание при описании сопутствующих заболеваний. Такой диагноз позволяет понять причину смерти данного больного.

Если у того же пациента, страдающего крупозной пневмонией, в области фибринозного воспаления развился абсцесс, то это значительно ухудшит состояние больного и может вызвать его смерть. В этом случае в диагнозе после «основного заболевания» - левосторонней нижнедолевой крупозной пневмонии должна быть рубрика «осложнения», в которой будет указан абсцесс левого легкого. Сопутствующие заболевания те же. Абсцесс легкого патогенетически связан с основным заболеванием, это его осложнение.

Далеко не всегда возможно всю патологию, обнаруженную на вскрытии, описать как одно основное заболевание. Часто присутствуют несколько болезней, рассматриваемых как основное заболевание. Для описания в диагнозе такой ситуации существует рубрика **«Комбинированное основное заболевание»**, позволяющая назвать основными несколько болезней, приведших к смерти больного. По отношению между собой эти заболевания определяют как конкурирующие или сочетанные.

Конкурирующие заболевания - два или больше заболеваний, каждое из которых само или посредством своих осложнений могло привести больного к смерти. Это положение можно пояснить с помощью нередко возникающей ситуации.

Пожилой больной госпитализирован по поводу рака желудка IV стадии с множественными метастазами и распадом опухоли. Не вызывает сомнений, что больной умирает, и помощь ему уже оказать нельзя. Опухоль вызывает перестройку многих процессов в организме, в том числе повышение свертываемости крови. Вместе с тем у больного выражен атеросклероз коронарных артерий, на этом фоне развиваются тромбоз нисходящей ветви левой коронарной артерии, обширный инфаркт миокарда левого желудочка, острая сердечная недостаточность. Через 12 ч после инфаркта больной умер. Что же считать основным заболеванием, вызвавшим смерть больного? Он умер от рака, но все-таки жил и, может быть, прожил бы еще несколько дней.

Больной, конечно, мог умереть и от инфаркта миокарда, но далеко не всегда инфаркт миокарда приводит к смерти. Таким образом, каждая из двух болезней могла сыграть роковую роль. Возникает конкуренция двух смертельных болезней. В этом случае основное заболевание - комбинированное и состоит из двух конкурирующих заболеваний. Диагноз надо написать следующим образом.

- «Основное комбинированное заболевание»: рак антрального отдела желудка с распадом опухоли и множественными метастазами в перига-стральные лимфатические узлы, печень, большой сальник, тела V и VII грудных позвонков. Раковая кахексия.
- «Конкурирующее заболевание»: инфаркт переднебоковой стенки левого желудочка, атерокальциноз и тромбоз нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Затем следует описать осложнения и сопутствующие заболевания.

Нередко у пациента одновременно развивается несколько тяжелых конкурирующих заболеваний.

Сочетанные заболевания - болезни с разными этиологией и патогенезом, причем каждая из них в отдельности не является причиной смерти, но, совпадая по времени развития и взаимно отягощая друг друга, они приводят к смерти больного.

Пример сочетанных заболеваний - ситуация, когда пожилая женщина упала и сломала шейку бедра. По этому поводу в больнице ей был произведен

остеосинтез. После этого 3 нед больная лежала в палате в положении на спине. Развилась двусторонняя очагово-сливная нижнедолевая пневмония, и пациентка умерла. Однако между переломом шейки бедра и пневмонией нет патогенетической связи, так как пневмонии могло не быть, или она не привела бы к смерти, если бы пациентке проводили дыхательную гимнастику, массаж, соответствующую лекарственную терапию и т.п. Поэтому застойную пневмонию нельзя считать осложнением перелома шейки бедра. Сам перелом шейки бедра вряд ли мог быть причиной смерти. Однако оба заболевания возникли в одно и то же время, и организм одновременно реагировал на травму и пневмонию. При этом пневмония не может быть основным заболеванием, основное заболевание - перелом шейки бедра. Пневмония не может быть и конкурирующим заболеванием, так как перелом шейки бедра едва ли мог вызвать смерть. Для таких ситуаций существует понятие «сочетанного основного заболевания». Диагноз надо писать следующим образом.

- «Основное комбинированное заболевание»: перелом шейки левого бедра, операция остеосинтеза.
- «Сочетанное заболевание»: двусторонняя нижнедолевая очагово-сливная пневмония.
- «Осложнения», например, нагноение послеоперационной раны в области левого тазобедренного сустава или астматический синдром у больной, страдавшей двусторонней пневмонией.
- «Сопутствующие заболевания», например, хроническая ИБС: атеросклероз сосудов сердца, крупноочаговый кардиосклероз, диффузный пнев-москлероз с развитием синильной эмфиземы легких, камни желчного пузыря и др.

Фоновое заболевание - болезнь, сыгравшая существенную роль в возникновении и неблагоприятном течении основного заболевания, способствовавшая развитию смертельных осложнений. Она может быть включена в рубрику «основное заболевание».

Введение понятия «фоновое заболевание» имеет свою историю. До середины прошлого века инфаркт миокарда как осложнение атеросклероза или гипертонической болезни не фиксировался в статистических данных ВОЗ, которая учитывает лишь основное заболевание. Между тем инфаркт миокарда стал основной причиной смерти в мире. Для разработки мер по его профилактике и лечения необходима была статистика заболеваемости и смертности именно от инфаркта миокарда. Поэтому в 1965 г. Ассамблея ВОЗ приняла специальное постановление: в целях разработки мер профилактики острой ишемической болезни сердца (ИБС) считать инфаркт миокарда основным заболеванием и начинать с него написание диагноза. Однако, понимая, что инфаркт миокарда патогенетически является осложнением атеросклероза и гипертонической болезни, одновременно ввели понятие фонового заболевания и в качестве таковых стали рассматривать атеросклероз и гипертоническую болезнь. Этот принцип написания диагноза постепенно стали использовать при написании диагноза цереброваскулярных нарушений, так как они также являются осложнением атеросклероза или гипертонической болезни и связаны со стенозированием артерий головного мозга атеросклеротическими бляшками. В настоящее время нередко фоновыми считают любые болезни, предшествующие развитию основного заболевания иотягощающие его течение.

Полипатии - группа основных заболеваний, состоящая из этиологически и патогенетически связанных болезней (семейство болезней) или случайного сочетания заболеваний (ассоциация болезней). Полипатии могут состоять из двух или нескольких конкурирующих, сочетанных и фоновых заболеваний. В таких случаях за основное заболевание принимают непосредственную причину смерти.

Таким образом, в клиническом и патологоанатомическом диагнозе рубрика «основное заболевание» может состоять из одной нозологической формы, комбинации конкурирующих или сочетанных заболеваний, комбинации основного и фонового заболеваний. Кроме того, эквивалентом основного заболевания, согласно МКБ, могут быть осложнения лечения или ошибки при врачебных манипуляциях (ятрогении).

Причина смерти. Завершает патологоанатомический диагноз «Заключение о причине смерти». Она может быть первоначальной и непосредственной.

- Первоначальная причина смерти - болезнь или травма, вызвавшая последовательный ряд болезненных процессов, приведших к смерти. В диагнозе в качестве первоначальной причины смерти выступает основное заболевание, стоящее на первом месте.
- Непосредственная причина смерти возникает в результате осложнения основного заболевания.

Исход болезни может быть благоприятным (выздоровление) и неблагоприятным (смерть). Благоприятный исход может быть полным и неполным.

- Полный благоприятный исход - полное выздоровление, репарация поврежденных тканей, восстановление гомеостаза, возможность возвращения к обычной жизни и работе.
- Неполный благоприятный исход - возникновение в органах необратимых изменений, инвалидизация, развитие в организме компенсаторных и приспособительных процессов.

Например, по поводу кавернозного туберкулеза верхушки правого легкого больному произведена лобэктомия. Произошло излечение от кавернозного туберкулеза, т.е. исход болезни, в целом, благоприятный. Однако в средней доле правого легкого возник грубый послеоперационный рубец, в средней и нижней долях - компенсаторная эмфизема, а на месте бывшей верхней доли произошло разрастание соединительной ткани. Это привело к

деформации грудной клетки, искривлению позвоночника и смещению сердца. Такие изменения, несомненно, влияют на трудовой прогноз и образ жизни пациента.

Расхождение диагнозов

Патологоанатомический диагноз обязательно сравнивают с клиническим. Результаты вскрытия и диагноз анализируют обычно вместе с лечащим врачом. Это необходимо для окончательного выяснения этиологии, патогенеза и морфогенеза болезни у данного пациента и правильности его лечения. Сравнение диагнозов - важный показатель качества работы лечебного учреждения. Большое количество совпадений клинического и патологоанатомического диагнозов говорит о хорошей работе больницы, высоком профессионализме сотрудников. Однако всегда существует тот или иной процент расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов.

Диагностику может затруднять тяжелое состояние больного или неадекватная оценка им своих ощущений. Возможны ошибки в лабораторных исследованиях, неправильная трактовка рентгенологических данных, недостаточный опыт врача и т.п. Расхождение клинических и патологоанатомических диагнозов в работе больницы неизбежно, речь идет о количестве таких расхождений.

Причины расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов могут быть объективными и субъективными.

- Объективные причины диагностических ошибок: краткость пребывания пациента в стационаре, его тяжелое, в том числе бессознательное, состояние, что не позволяет выполнить необходимые исследования, трудность диагностики, например, редкого заболевания.
- Субъективные причины: недостаточное обследование пациента при наличии возможностей, неправильная трактовка данных лабораторных и рентгенологических исследований из-за недостаточных профессиональных знаний, ошибочное заключение консультанта, неправильное построение клинического диагноза.

Последствия диагностической ошибки и ответственность за это врача могут быть разными. В зависимости от характера, причин и последствий ошибок расхождения диагнозов делят на 3 категории. Дополнительно учитывают расхождение по основному заболеванию, осложнению основного заболевания, локализации патологического процесса. При расхождении клинического и патологоанатомического диагнозов необходимо указать причину расхождения.

- I категория - расхождение диагнозов по объективным причинам: краткость пребывания пациента в стационаре (не более 3-х суток), его тяжелое состояние.
- II категория - расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов по объективным или субъективным причинам при условии, что диагностическая ошибка не привела к фатальному для больного исходу.

Например, в клинике у больного был диагностирован рак головки поджелудочной железы, а на секции обнаружен рак большого дуоденального соска. Имеет место расхождение диагнозов по локализации патологического процесса. Причина расхождения диагнозов объективна, так как симптомы при обеих локализациях опухоли в терминальной стадии болезни идентичны, состояние больного было тяжелым, а диагностическая ошибка не повлияла на исход болезни. Возможна другая ситуация. В отделение поступила больная 82 лет с диагнозом «подозрение на рак желудка». Она пролежала в отделении 60 дней в состоянии средней тяжести и умерла. Клинический диагноз - «рак тела желудка, метастазы в печень». На секции обнаружен небольшой рак фундального отдела желудка, без метастазов и, кроме того, обширный инфаркт

миокарда левого желудочка, как минимум 3-дневной давности. Следовательно, имеют место конкурирующие заболевания - рак желудка и острый инфаркт миокарда. Нераспознавание одного из конкурирующих заболеваний является расхождением диагнозов, так как каждое заболевание могло стать причиной смерти. Анализ истории болезни показал, что обходы лечащего врача и заведующего отделением носили формальный характер, никто не заметил, что у больной возникли симптомы инфаркта миокарда, поэтому не были проведены необходимые исследования, что и привело к диагностической ошибке. Это II категория расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов по конкурирующему заболеванию, но причина расхождения диагнозов субъективна - недостаточное обследование больной, хотя для этого были все условия. Ошибка является следствием халатного исполнения своих обязанностей врачами отделения.

- III категория расхождения диагнозов характеризуется тем, что диагностическая ошибка привела к неправильной врачебной тактике, имевшей фатальные последствия для больного. Эта категория расхождения диагнозов часто граничит с врачебным преступлением. Например, в отделении лечится пациент с диагнозом «интерстициальная пневмония», но симптоматика заболевания не совсем типична, проводимое лечение неэффективно. Консультант-фтизиатр заподозрил туберкулез легких и назначил ряд диагностических исследований. Однако лечащий врач выполнил только одну рекомендацию: направил мокроту на анализ, получил отрицательный результат и больше мокроту не исследовал. Остальные рекомендации врач не выполнил, но продолжал проводить неэффективное лечение. Через 3 недели после консультации фтизиатра больной умер. В клиническом диагнозе основным заболеванием была названа интерстициальная пневмония нижней и средней долей правого легкого. На секции обнаружена туберкулезная казеозная пневмония правого легкого, ставшая причиной выраженной интоксикации и смерти больного. В данном случае неправильная диагностика, причем без объективных причин, привела к неправильному, неэффективному лечению и смерти больного. При выполнении рекомендаций консультанта-фтизиатра диагноз можно было поставить правильно, перевести больного во фтизиатрическую клинику, где было бы проведено специальное лечение. Таким образом, неправильная клиническая диагностика привела к неправильному лечению и фатальному исходу заболевания. Причина диагностической ошибки носит субъективный характер, она стала возможна в результате недостаточного обследования больного и невыполнения рекомендаций консультанта.

Диагностические ошибки требуют всестороннего анализа, чтобы больше их не повторять. Для такого анализа в каждой больнице регулярно проводятся **кли-нико-анатомические конференции** под председательством главного врача и заведующего патологоанатомическим отделением. В конференциях участвуют все врачи больницы. Обсуждают случаи расхождения клинического и патолого-анатомического диагнозов, докладывают лечащие врачи и патологоанатомы. Кроме того, назначают оппонента - одного из наиболее опытных врачей больницы, не имевшего отношения к разбираемому случаю. Общая дискуссия помогает раскрыть причины диагностической ошибки, в необходимых случаях администрация больницы принимает соответствующие меры. Кроме диагностических и лечебных ошибок, на клинко-анатомических конференциях обсуждают редкие наблюдения, тем более если их правильно диагностировали. Клинко-анатомические конференции - необходимая профессиональная школа для всех врачей больницы.

ЯТРОГЕНИИ

Ятрогении - заболевания или осложнения заболеваний, связанные с действиями медицинского персонала. В диагнозе их вносят в рубрику «основное заболевание». Ятрогении (от греч. *iatros* -

врач и *genes* - возникающий, повреждаемый) - любые неблагоприятные последствия профилактических, диагностических, лечебных вмешательств или процедур, приведших к нарушениям функций организма, инвалидизации или смерти больного. Ятрогении, связанные с действиями врачей, могут быть отнесены к врачебным ошибкам или врачебным проступкам или преступлениям.

- **Врачебная ошибка** - добросовестное заблуждение врача при исполнении им своих профессиональных обязанностей, она не может быть предусмотрена и предотвращена этим врачом. Врачебная ошибка не связана с небрежным отношением врача к своим обязанностям, невежеством или злоумышленным действием. Врачебная ошибка в большинстве случаев - следствие недостаточного профессионального опыта, отсутствия необходимых лабораторных или инструментальных возможностей для правильной диагностики и лечения.

- **Врачебный проступок** возникает в том случае, когда, имея все возможности предусмотреть и предотвратить последствия заболевания или травмы и оказать помощь пациенту, врач из-за пренебрежения своими профессиональными обязанностями или из корыстных побуждений проводит лечение, приведшее к тяжелому, иногда фатальному исходу заболевания. Факт врачебного преступления или проступка может быть установлен только судом.

ПАТОМОРФОЗ

Патоморфоз (от греч. *pathos* - болезнь и *morphosis* - формирование) - стойкое изменение клинических и морфологических проявлений болезни под влиянием факторов окружающей среды. Знание и понимание патоморфоза важно, так как изменение картины болезни ведет к изменению ее диагностики, лечения и профилактики. Это требует разработки новых диагностических методов и лекарственных препаратов, в свою очередь, влияющих на возбудителей болезни. Результатом может быть изменение эпидемиологии заболевания и, следовательно, изменение эпидемиологических и профилактических мероприятий, проводимых в масштабе всей системы здравоохранения.

Патоморфоз может быть истинным и ложным.

- **Истинный патоморфоз** делят на общий (естественный), определяющий изменение общей панорамы болезней, и частный, отражающий изменения конкретной болезни.

- *Общий патоморфоз* связан с эволюцией внешнего мира, в том числе с изменениями возбудителей болезней, их взаимодействия с человеком и животными, появлением новых возбудителей, новых факторов, влияющих на человека (радиация, накопление в атмосфере различных химических веществ и т.п.). Это изменяет общую панораму болезней. Так, в XIX в. для эпидемиологической картины в мире были характерны бактериальные инфекции, в XX в. - сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, XXI в. становится веком вирусных инфекций. Однако естественный общий патоморфоз происходит в течение веков и поэтому мало заметен.

- *Частный патоморфоз* может быть естественным (спонтанным) и индуцированным (терапевтическим).

♦ Спонтанный частный патоморфоз - следствие изменения внешних причин развития болезни, не всегда известных. Например, неизвестно, когда и почему возникает холера, почему азиатская холера, сотни лет опустошавшая земной шар, сменилась на холеру, вызванную вибрионом Эль-Тор, протекающую менее катастрофически. Частный спонтанный патоморфоз может быть следствием изменения конституции человека, т. е. внутренних причин болезни. Он отражает те же закономерности, что и общий патоморфоз, но относительно конкретной болезни.

• **Индукцированный (терапевтический) патоморфоз** имеет в повседневной жизни гораздо большее значение. Это искусственно вызванное изменение конкретной болезни с помощью различных мероприятий или определенной лекарственной терапии. Так, многолетняя противотуберкулезная вакцинация детей сразу после рождения привела к смещению заболеваемости туберкулезом с возраста 4-5 лет к возрасту 13-14 лет, т.е. к периоду, когда почти закончено формирование иммунной системы, и туберкулез потерял свое фатальное значение. Кроме того, исчезли острейший туберкулезный сепсис и туберкулезный менингит. Широкий арсенал специфических лекарств резко снизил смертность от острых форм болезни, заметно возросла продолжительность жизни больных, но стали преобладать хронические формы туберкулеза. Удалось снизить количество массивных легочных кровотечений, но чаще возникают цир-ротические формы туберкулеза с развитием легочно-сердечной недостаточности и амилоидоза. Под влиянием профилактических мероприятий произошло изменение эпидемиологии и симптоматики многих детских инфекций и т.п. Таким образом, искусственный патоморфоз - отражение успехов профилактической и клинической медицины. Однако опыт нашей страны, перенесшей упадок социально-экономического уровня жизни населения, развал фармацевтической промышленности, резкое снижение возможностей здравоохранения, в том числе санитарно-эпидемиологической службы, прекращение профилактических прививок детей и другие трудности показал, если постоянно не поддерживать индукцированный патоморфоз, он исчезает. Например, разрушение противотуберкулезной службы страны привело к возврату туберкулеза к его эпидемиологии и клинике, характерным для начала XX в., в результате чего он приблизился к показателям, указывающим на эпидемию этого заболевания. Восстановление здравоохранения позволяет вновь контролировать проблему туберкулеза. • **Ложный патоморфоз** - кажущееся изменение болезни. Например, среди заболеваний детей раннего возраста известны краснуха и врожденная глухота. Однако по мере углубления знаний об инфекции стало ясно, что глухота - не самостоятельная болезнь, а осложнение краснухи, перенесенной плодом во внутриутробном периоде. При ранней диагностике и лечении краснухи пропала врожденная глухота. Исчезновение врожденной глухоты как самостоятельного заболевания - ложный патоморфоз. Таким образом, основные положения нозологии позволяют понять закономерности развития болезней, что является залогом их успешной диагностики и лечения. Нозология заставляет использовать международные правила, необходимые для взаимодействия международного медицинского сообщества.

Контрольные вопросы

1. Что такое нозология, какие учения входят в это понятие?
2. Основные положения понятия «болезнь».
3. Что такое этиология? В чем разница между каузализмом и кондиционализмом? Каков современный взгляд на причины и условия возникновения болезни?
4. Что такое патогенез и что такое морфогенез? Какая между ними связь?
5. Что такое номенклатура и классификация болезней? Каковы принципы построения МКБ-10?
6. Что такое диагноз и каковы его основные рубрики?
7. Что такое патоморфоз, его виды?
8. Что такое врачебная ошибка и что такое ятрогения?

Список литературы

Источник KingMed.info

Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций: Методические рекомендации. - М.: 4 Мпресс, 2012. - 77 с.

Система добровольной сертификации процессов выполнения патоморфологических (патологоанатомических) исследований патологоанатомических услуг в здравоохранении: Сб. нормативно-методических документов. Вып. 1/ Под ред. Р. У. Хабриева и М.А. Пальцева. - М.: Медицина для всех, 2007. - 480 с.

Черняев А.Л., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Принципы построения патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания и его кодирование по МКБ-10: Методические рекомендации. - М.: 4 Мпресс, 2013. - 53 с.

Глава 9. БОЛЕЗНИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ

Гематологические заболевания могут быть первичными, то есть вызванными болезнью собственно кроветворных органов, или вторичными, отражающими поражение каких-либо других систем. Морфологическое исследование клеток крови (цитологическое, гистологическое, гистохимическое, иммуно-гистохимическое и т.п.) проводят либо в мазке, либо в пунктате костного мозга или лимфатического узла. Изучают аспирационные биоптаты и трепанобиоптаты (трепанобиопсия - прокол кости с помощью специальной иглы, обычно в области гребня подвздошной кости).

Кроветворение (син. гемопоэз) - процесс, заключающийся в серии клеточных дифференцировок, в результате которых образуются зрелые клетки крови.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

Согласно современной теории кроветворения, различают 6 классов кроветворных клеток. Нормальное кроветворение - *поликлональное*, т.е. осуществляется одновременно многими клеточными клонами. Современная теория кроветворения основана на унитарной теории гистолога А.А. Максимова (1874-1928), согласно которой все гемопоэтические клетки имеют костномозговое происхождение, т.е. клетки крови происходят из единой родоначальной клетки - *полипотентной (плюрипотентной) стволовой кроветворной клетки*. При делении стволовая клетка образует две клетки, причем одна из них сохраняет свойства стволовой, а другая обладает способностью к дифференцировке во все без исключения клетки крови, и дает начало двум коммитированным клеткам - родоначальницам миелоидного и лимфоидного ростков. Дифференцированными клетками миелоидного роста являются эритроциты, моноциты, гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), мегакариоциты (при их фрагментации образуются безъядерные элементы - тромбоциты). Производные лимфоидного роста - Т-лимфоциты, В-лимфоциты (конечный продукт их развития - плазматические клетки) и естественные (натуральные) киллеры (NK). Степень дифференцировки может быть установлена на основе экспрессии ряда дифференцировочных антигенов (кластеров дифференцировки - CD) на цитолемме. В настоящее время можно определять около 200 CD. Дифференцировка клеток управляется программами, закодированными в ДНК, которые приводят в действие сигналы, идущие к ядрам клеток от рецепторов плазмолеммы. Регуляция пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников осуществляется цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, фактор стволовых клеток), эритропоэтином и другими гуморальными факторами. Гены, кодирующие большинство гуморальных факторов, по сути играющих роль факторов роста, находятся в длинном плече хромосомы 5, которая чаще всего подвергается абберрации при болезнях крови.

У взрослого человека гемопоэз осуществляется в красном костном мозге проксимальных отделов длинных трубчатых костей, тел позвонков, ребер, грудины, костей таза и черепа. Биопсию костного мозга делают в любом из указанных мест, кроме костей черепа.

Жировой костный мозг способен возвращаться к состоянию кроветворного органа в тех случаях, когда организм нуждается в увеличенном количестве форменных элементов крови или при опухолевой пролиферации клеток крови. Если регенераторные возможности костного мозга исчерпаны, развивается **экстрamedулярный (внекостномозговой) гемопоэз** сначала в печени, затем селезенке и лимфатических узлах.

Клеточная продукция нормального кроветворения составляет более 300 млн клеток в минуту. Каждый день происходит потеря 1×10^{11} клеток крови. Объем циркулирующей крови у взрослого

человека достигает 5 л. При центрифугировании столбика венозной крови 45% ее массы представлены клетками, общее количество которых отражает **гематокрит**, т.е. отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы. Оставшиеся 55% массы крови составляет ее плазма. Повышение гематокрита происходит либо при увеличении общей массы эритроцитов, например при эритроцитозе, либо вследствие снижения объема плазмы крови. Снижение гематокрита - это следствие уменьшения эритроцитарной массы крови (при анемии) или возрастания объема плазмы. Концентрация эритроцитов и содержание белков в плазме определяют вязкость крови.

Полицитемия (греч. *poly* много + гистологическое *cytus* клетка + *haima* кровь; синоним: истинная полицитемия, эритремия, болезнь Вакеза) возникает при одновременном изменении количества нескольких типов клеток. Это заболевание - вариант миелопролиферативных заболеваний (см. ниже).

Панцитопения (*pancytopenia*; пан- + гист. *cytus* клетка + греч. *penia* бедность, недостаток; син. пангемоцитопения) - низкое содержание всех форменных элементов крови, ведущий лабораторный признак апластической анемии, один из ранних признаков развивающегося острого лейкоза; причинами пан-цитопении могут быть токсические вещества и аутоиммунные процессы.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ. ИЗМЕНЕННЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ

Дифференцировка и созревание клеток эритропоэза происходят в костном мозге. **Эритрон** - система, объединяющая самые ранние предшественники эритроидного ряда, морфологически идентифицируемые пролиферирующие и непролиферирующие ядродержащие клетки, ретикулоциты и эритроциты. Родоначальными клетками красного роста являются коммитированные предшественники эритропоэза, которые образуются из стволовой полипотентной клетки, претерпевая 5-10 делений. Дифференцировка и созревание эритроидных клеток опосредуются эритропоэтином, связывание которого с соответствующим рецептором предотвращает апоптоз клеток.

Синтез гемоглобина начинается со стадии проэритробласта. По мере созревания размер клетки уменьшается, на стадии ретикулоцита ядро не определяется. Некоторые клетки на стадии базофильного эритробласта (10%) достигают критической массы гемоглобина и погибают, это называется **неэффективным эритропоэзом**. Снижение митотической активности приводит к увеличению размеров эритроцитов (**макроцитозу**), что встречается при **мегалобластной (макроцитарной) анемии**. Повышение митотической активности сопровождается уменьшением размеров эритроцитов (**микроцитозом**), что наблюдается, например, при железодефицитной анемии.

Продолжительность жизни эритроцитов в норме 120 дней, ежедневно заменяется $\frac{1}{120}$ часть общего их количества. Разрушение старых эритроцитов осуществляется путем фагоцитоза макрофагами, преимущественно в селезенке. Вновь поступающие в кровяной ток клетки называются ретикулоцитами, их количество в периферической крови взрослого человека колеблется в пределах 0,5-2% от общего количества эритроцитов. Абсолютное содержание ретикулоцитов в норме у взрослых $25-75 \times 10^9/\text{л}$. Содержание ретикулоцитов в крови отражает эритропоэтическую активность костного мозга, оно возрастает при кровопотерях, гемолизе, в ответ на гемотерапию, и уменьшается при гипо- и апластической анемиях, обострении B_{12} -фолиеводефицитной анемии, метастазах рака в костный мозг и др.

Некоторые нормальные характеристики эритроцитов, гематокрита и уровня гемоглобина представлены в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Нормальные показатели для эритроцитов (в средних величинах \pm стандартные отклонения)

Пол	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гематокрит, %	Гемоглобин, г/л	Гемоглобин, г%
Мужчины	$5,5 \pm 1,0$	$47,0 \pm 7,0$	$155,0 \pm 25,0$	$16 \pm 2,0$
Женщины	$4,8 \pm 1,0$	$42,0 \pm 5,0$	$140 \pm 25,0$	$14 \pm 2,0$

Снижение количества эритроцитов часто встречается в клинической практике и является одним из характерных признаков анемий и острой кровопотери.

Эритроцитоз

Эритроцитозы - увеличение содержания гемоглобина и количества эритроцитов, не обусловленное заболеваниями системы крови. Эритроцитозы могут быть:

- **абсолютными**, вызванными реактивным усилением нормального эритро-поэза, при которых масса циркулирующих эритроцитов увеличена;
- **относительными** - гемоконцентрационными, характеризующимися уменьшением объема циркулирующей плазмы и относительным преобладанием клеточных элементов крови, при этом масса циркулирующих эритроцитов не изменена.

По **патогенезу** среди абсолютных выделяют эритроцитозы, обусловленные генерализованной тканевой гипоксией (артериальной гипоксемией и изолированной тканевой гипоксией с нормальным насыщением артериальной крови кислородом), эритроцитозы, вызванные локальной ишемией почек (почечные эритроцитозы), и паранеопластические. При гипоксических и почечных эри-троцитозах источником повышенного образования эритропоэтинов являются почки, при паранеопластических - опухоли. Гипоксические эритроцитозы являются компенсаторными, почечные и паранеопластические - дисрегуляторными, не выполняющими полезных функций.

Первичные эритроцитозы - группа различных наследственных заболеваний, характеризующихся повышенной продукцией эритропоэтина или понижением чувствительности к кислороду кислородных рецепторов почек.

У здоровых людей при микроскопии с помощью иммерсионной системы окрашенных препаратов эритроциты имеют округлую форму, розовую окраску с небольшим просветлением в центре (**нормохромия**) и по размеру примерно одинаковы. По величине эритроцитов у здорового человека **нормоциты** (эритроциты диаметром 7,5 мкм) составляют 68%, **микроциты** (диаметр < 7,0 мкм) - 15% и **макроциты** (диаметр > 7,9 мкм) - 17%. Различают также **мегалоциты** (клетки диаметром > 11 мкм).

Патологические изменения в морфологии эритроцитов заключаются в появлении клеток различной формы (**пойкилоцитоз**), размера (**анизоцитоз**; показатель степени анизоцитоза RDW (*red cel l distribution width*) в норме 11,5-14,5%), окраски (**анизохромия**) и с различными внутриклеточными включениями. Микроцитоз развивается при нарушении синтеза гемоглобина и сопровождается уменьшением концентрации гемоглобина в эритроцитах. Макроцитоз возникает в результате нарушения синтеза ДНК. Мегалоцитоз характеризуется значительным увеличением размеров эритроцитов и повышенной концентрацией гемоглобина.

Циркулирующие эритроциты имеют ряд дополнительных характеристик. Средний объем эритроцита (MCV - *Mean Corpuscular Volume*), который выражается в **фемтолитрах**, в норме равен 80-100 фл. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH - *Mean Corpuscular Hemoglobin*) - в норме 27-32 пиктограмм - пг. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC - *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) - в норме 300-360 г/л. Повышение последнего показателя больше 37% в клинике практически не встречается, так как это значение является верхним пределом растворимости гемоглобина в воде.

Изменение количества гемоглобина в эритроцитах сопровождается изменением их окраски, что определяется по **цветовому показателю**, т.е. цветовой показатель характеризует среднее содержание гемоглобина в одном эритроците. У здоровых людей цветовой показатель находится в пределах 0,86-1,05, его используют для деления анемий на гипохромные (меньше нормы), нормохромные и гиперхромные (больше нормы). **Полихроматофилы** - эритроциты с недостаточным накоплением гемоглобина и остатками базофильной субстанции, их увеличение является показателем регенераторной активности костного мозга.

В эритроцитах могут встречаться внутриклеточные включения, которые, как правило, представляют собой остатки внутриклеточных органелл, в основном ядра (тельца Жолли, кольца Кебота), или гранулы пигмента (тельца Паппенгейма). Тельца Гейнца-Эрлиха свидетельствуют о деструкции, денатурации гемоглобина. При инфекциях, гемолитических анемиях, хронических отравлениях свинцом и миелодиспластических состояниях в эритроцитах можно видеть множество мелких синих гранул (групп РНК) - это пятнистая базофилия эритроцитов, так называемая токсическая зернистость.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - позволяет оценить свойство эритроцитов оседаться на дно сосуда или капилляра, расположенного вертикально. К факторам, увеличивающим СОЭ, относятся повышение уровня фибриногена, диспротеинемия, парапротеинемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня С-реактивного белка, алкалоз, анемия. Повышение СОЭ отмечается при заболеваниях инфекционно-воспалительного характера, патологии почек, печени, ревматических заболеваниях, сахарном диабете, тиреотоксикозе, анемиях, лимфогранулематозе, миеломной болезни, неходжкинских лимфомах с парапротеинемией и ряде других онкологических заболеваний. Замедляют СОЭ гипербилирубинемия, повышение уровня желчных кислот, ацидоз, уровень гема-токрита более 50%. Снижение СОЭ наблюдают при эритроцитозе, сгущении крови.

Анемия

Анемия (малокровие) - состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина в единице объема крови ниже нормы; часто, но не всегда, одновременно уменьшается общая масса эритроцитов в единице объема крови. Анемия развивается, если при разрушении или потере эритроцитов одновременно снижается темп их воспроизводства в костном мозге.

Диагностические критерии анемии у мужчин: число Эр <4,0% млн/мкл, гемоглобин <13 г/%, ГК <39%; у женщин - соответственно <3,8 млн/мкл, <12 г%, <36%. Для определения анемии также исследуют абсорбцию $^{59}\text{Fe}^{3+}$ в кишечнике, концентрацию сывороточного железа, трансферрина и растворимых рецепторов для трансферрина, общую железосвязывающую способность. Функции переносчика кислорода из легких в ткани, а также углекислоты от тканей к легким выполняет гемоглобин. Гемоглобин состоит из не содержащего железо гема и глобина. Нарушения обмена железа или недостаточность ферментов вызывают изменения гема и гемоглобина. 4 молекулы гема обернуты полипептидными цепями, которые все вместе представляют собой белковую часть молекулы - глобин. Глобин состоит из двух цепей типа- α и

двух цепей другого типа (β , γ , δ). К нормальным типам гемоглобина относятся HbA (α -2, β -2 - основной гемоглобин взрослого человека, 97%), HbA₂ (α -2, δ -2 - минорный гемоглобин взрослого человека, 2-3%), HbF (α -2, γ -2 - фетальный гемоглобин). Смена гемоглобина F на гемоглобин A происходит во время рождения ребенка. К 4-6-му месяцу жизни уровень фетального гемоглобина в крови составляет менее 1%. При патологии за счет замены аминокислот строение молекул гемоглобина может изменяться. Известно множество типов *аномального гемоглобина* (HbH, HbI, HbS и др.).

Существуют 2 большие классификационные группы анемий, каждая из которых включает 2 подгруппы:

- *анемии после кровопотери или разрушения эритроцитов* (постгеморрагические и гемолитические анемии);
- *анемии при недостаточном воспроизводстве эритроцитов* (дисэритропоэ-тические и гипопластические), а также апластические анемии.

Главные клинические проявления анемии связаны со снижением способности крови к переносу кислорода, что приводит к гипоксии тканей. Больные становятся бледными, жалуются на утомляемость, головокружения, *парестезии* (спонтанно возникающие чувства онемения, покалывания в конечностях), одышку при физическом напряжении. Возникают изменения ногтей (*койло-нихия* - ложкообразные ногти, признак дефицита железа), жировая дистрофия и липофусциноз печени, миокарда. Жировая дистрофия миокарда может привести к сердечной недостаточности и отяготить течение ИБС у пациентов с атеросклерозом (анемия усиливает гипоксию миокарда, вызванную стенозом коронарной артерии). Повышение сосудистой проницаемости, обусловленное гипоксией, приводит к отеку, склерозу стромы, диапедезным кровоизлияниям и местному гемосидерозу. Одновременно развиваются компенсаторные процессы: повышается минутный объем сердца (МОС), уменьшается время циркуляции и, соответственно, возрастает уровень перфузии тканей. Если болезнь прогрессирует, сердечная недостаточность с высоким МОС становится угрозой для жизни.

Анемии при кровопотерях и разрушении эритроцитов

Постгеморрагическая анемия может быть острой и хронической. Кровопо-терю считают смертельной при утрате 40-50% общего объема крови (в среднем 2-3 л). Потерю крови более 20-25% считают угрожающей жизни. При *острой кровопотере* причинами смерти становятся острая гипоксия головного мозга и постгеморрагический шок. В первые часы после кровотечения такая анемия является *нормохромной нормоцитарной*, восстановление объема плазмы после острой кровопотери вызывает временное разжижение крови и снижение гематокрита. Первым признаком регенерации красных кровяных телец является ретикулоцитоз. В течение нескольких часов после кровопотери мобилизация гранулоцитов и тромбоцитов из депо приводит к умеренной нейтрофилии и тромбоцитозу.

Хроническая постгеморрагическая анемия возникает при хронической кро-вопотере, может быть симптомом гинекологических, онкологических заболеваний, болезней ЖКТ. Характерные признаки анемии: гипохромия, микроцитоз, фокусы регенерации в костном мозге трубчатых костей (красный костный мозг трубчатых костей), наличие очагов внекостномозгового кроветворения, а также изменения, обусловленные хронической гипоксией.

Гемолитические анемии - многочисленная группа анемий, основными диагностическими признаками которых являются повышенная деструкция и укорочение жизни эритроцитов. Классификация гемолитических анемий основана на 3 показателях:

- *причине гемолиза* (эндоэритроцитарные, т.е. связанные с аномалиями самого эритроцита, или экзоэритроцитарные);
- *внеили внутрисосудистой локализации гемолиза;*
- *врожденном или приобретенном характере* заболевания.

У большинства людей с гемолитическими заболеваниями патологически измененные эритроциты разрушаются с помощью макрофагов в селезенке, печени и костном мозге путем внесосудистого гемолиза. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается выделением гемоглобина в кровь и встречается при тяжелом повреждении плазмолеммы нормальных эритроцитов под действием внешних причин, например антител, комплемента, токсичных химикатов или механических факторов.

Вслед за фагоцитозом эритроцитов молекула гемоглобина распадается на гем и глобин. Если конверсия гемоглобина в билирубин превышает способность печени конъюгировать билирубин и выделять его с желчью, развивается желтуха. Неконъюгированный билирубин не может проходить через гломерулярную мембрану, этот билирубин не появляется в моче (*ахолурическая желтуха*). Конъюгированный билирубин секретируется в желчные каналцы. Увеличение концентрации билирубина в желчи предрасполагает к формированию пигментных желчных камней. Чаще это происходит при врожденных гемолитических анемиях. Высокий уровень билирубина плазмы при гемолитической болезни новорожденных может обусловить токсическое повреждение головного мозга и билирубиновую энцефалопатию (токсическое повреждение желчными пигментами и кислотами клеток базальных ядер головного мозга).

При гемолитических состояниях в костном мозге может значительно, до 6 раз, увеличиться воспроизводство эритроцитов (компенсаторный эри-тропоэз). Количество ретикулоцитов всегда повышено. Анемия, как правило, нормоцитарная, может быть небольшой макроцитоз. В костном мозге развивается эритробластическая гиперплазия, иногда с явлениями эритрофагоцитоза (фагоцитоз макрофагами поврежденных эритроцитов - внутриклеточный гемолиз). Костномозговая ткань распространяется по каналам длинных трубчатых костей, постепенно каналы и полости (в губчатых костях) расширяются, костные трабекулы атрофируются и исчезают, а кортикальная кость истончается, кость может деформироваться. Из-за присоединяющейся недостаточности фолиевой кислоты возможны мегалобластические (макроцитарные) изменения эритроцитов. При тяжелом и хроническом вариантах анемии наблюдаются экстрамедуллярный гемопоэз и общий гемосидероз с накоплением гемосидерина в звездчатых эндотелиоцитах (клетках Купфера) печени и макрофагах селезенки, а также спленомегалия. Измененные эритроциты теряют пластичность - физиологическую способность к деформации, что может быть причиной тромбозов и, следовательно, инфарктов.

Наследственные анемии, обусловленные эндоэритроцитарными факторами, для которых характерен внесосудистый гемолиз (патологический внутриклеточный гемолиз), в зависимости от характера изменений эритроцитов подразделяют на:

- гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры плазмо-леммы эритроцитов (эритроцитопатии, мембранопатии - стоматоцитоз, микросфероцитоз, овалоцитоз; анемии, обусловленные нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов и т.д.);
- гемолитические анемии, обусловленные дефицитом ферментов эритроцитов (ферментопатии - недостаточная активность ферментов гликолиза, пентозофосфатного шунта, глутатионовой системы);
- гемолитические анемии, связанные с нарушенным синтезом глобина (гемоглобинопатии).

Причинами гемоглобинопатий могут быть носительство аномальных ге-моглобинов (HbS, HbC, HbD и др.); носительство аномальных нестабильных гемоглобинов (неустойчивость глобина к воздействию окислителей или нагреванию в результате замен аминокислот); талассемии (дисбаланс и снижение синтеза полипептидных цепей). Примерами приобретенных анемий с внесосу-дистым внутриклеточным гемолизом являются анемия при конфликте по групповой и Rh (резус)-принадлежности крови матери и плода, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, обусловленная соматической мутацией клеток-предшественников миелопоэза. Патологический внутриклеточный гемолиз возникает и при избыточном количестве эритроцитов (физиологическая желтуха, эритробластоз новорожденного, эритремия) - более $6-7 \times 10^{12}/л$.

Наследственные мембранные дефекты эритроцитов проявляются в двух основных формах: сфероцитозе и овалоцитозе (эллиптоцитозе). Наследственный сфероцитоз - хроническое гемолитическое заболевание с аутосомно-до-минантным типом наследования, может возникать вследствие спонтанной мутации. Дефект в молекуле спектрина - одного из белков плазмолеммы эритроцитов - приводит к неустойчивости плазмолеммы, эритроциты вследствие этого приобретают сферическую форму и теряют пластичность.

Для наследственного овалоцитоза характерно появление в периферической крови эллипсоидных или вытянутых эритроцитов, по-видимому, также вследствие повреждения спектрина.

Различают 2 важнейшие формы наследственных ферментных повреждений эритроцитов: недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и недостаточность пируваткиназы. Жизнь нормальных эритроцитов зависит от главного источника энергии - глюкозы. После проникновения в клетку она превращается в лактат либо путем анаэробного гликолиза (90%), либо через гексозомо-нофосфатный шунт (10%).

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - одно из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний, эта аномалия, сцепленная с X-хромосомой, проявляется у мужчин и у гомозиготных женщин. У пациентов гемоглобин свободно окисляется до метгемоглобина, который затем формирует преципитаты в виде телец Гейнца. Самое частое клиническое проявление - острый гемолитический приступ в ответ на оксидантный стресс, например, на острую инфекцию или лекарственную терапию. Ятрогенными факторами, действующими в качестве оксидантов, могут быть противомаларийные препараты, сульфаниламиды, фурадонин, аспирин и витамин К.

Анемия, обусловленная недостаточностью пируваткиназы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, гемолиз наблюдается лишь у гомозигот.

Гемоглобинопатии развиваются в результате нарушения синтеза глобиновых цепей, группы гема остаются нормальными. Встречаются 2 основных варианта гемоглобинопатий. Первый - гемоглобиновые варианты или гемоглобинопатии, при которых мутации генов приводят к продукции аномальных глобиновых цепей. Группа включает носительство аномальных гемоглобинов (HbS, HbC, HbD и др.) и носительство аномальных нестабильных гемоглобинов. Второй - синдромы талассемии, когда сложные генетические дефекты приводят к нарушению количественного соотношения между глобиновыми цепями, структура цепей гемоглобина не изменена. Гемоглобинопатии сопровождаются снижением эритропоэза и продолжительности жизни эритроцитов. Таким образом, анемия имеет частично дисэритропоэтическую и частично гемолитическую природу.

Гемоглобиновые варианты у 90% больных являются следствием замены одного аминокислотного остатка в молекуле гемоглобина. Самым частым и важным вариантом таких гемоглобинопатий является серповидноклеточная анемия.

При **серповидноклеточной анемии** образуется HbS, который отличается от HbA заменой остатка валина на остаток глутаминовой кислоты в 6-й позиции аминокислотной последовательности β -цепи. Гомозиготы (HbSS), у которых весь гемоглобин представляет собой HbS, всегда имеют признаки заболевания. Гетерозиготы (HbAS) имеют примерно 40-50% HbS, и, как правило, заболевание протекает бессимптомно до наступления тяжелого аноксического (гипоксического) состояния. Такая разновидность болезни получила название серповидноклеточной аномалии эритроцитов. Для нее характерно географическое распределение, которое связано с распространением малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum*. Носители гена серповидноклеточной аномалии от малярии защищены.

Серповидная форма эритроцитов - результат полимеризации деоксигенированных молекул HbS, которые в таком состоянии складываются особым линейным способом. Симптоматика появляется у гомозигот уже в 6-месячном возрасте. Развиваются хроническая гемолитическая анемия и рецидивирующие болезненные кризы, связанные с окклюзией мелких сосудов серповидными эритроцитами, ишемией тканей и инфарктами. Чаще других бывают поражены печень, селезенка, кости, легкие, головной мозг и сетчатка глаз. Наступление кризов может быть спровоцировано инфекциями, простудой, физической нагрузкой, обезвоживанием и беременностью. Несмотря на развитие спленомегалии в раннем детском возрасте, позднее повторяющиеся кризы с инфарктами селезенки приводят к атрофии этого органа и аутоспленэктомии, т.е. выключению функции селезенки. Такие люди подвержены тяжелым бактериальным инфекциям, особенно респираторным, у них могут развиваться септицемия, менингит и остеомиелит. Тяжелая инфекция способна приводить и к гипоплазии костного мозга (*апластический криз*).

Варианты с заменой внутренних аминокислот представлены тремя группами заболеваний. Самую большую группу составляют анемии с нестабильным гемоглобином. При замене аминокислотных остатков повреждается место прикрепления гема. Нестабильный гемоглобин легко денатурируется, в эритроцитах появляются тельца Гейнца. Вторая группа, HbM-варианты, представлена врожденной метгемоглобинемией. Она характеризуется цианозом тканей вследствие неспособности метгемоглобина связываться с кислородом. Третья группа - гемоглобины с измененными свойствами. В большинстве случаев эти гемоглобины слишком прочно связывают кислород, что приводит к последующей гипоксии тканей и эритроцитозу.

Талассемии - гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний, в основе которых лежит нарушение синтеза одной из полипептидных цепей глобина, что приводит к увеличению синтеза других цепей и развитию дисбаланса между ними. Цепи, синтезируемые в избыточном количестве, накапливаются и откладываются в эритрокариоцитах костного мозга и эритроцитах периферической крови, вызывая повреждение клеточной мембраны и ускоренную гибель клеток. Дисбаланс синтеза глобиновых цепей вызывает развитие неэффективного эритропоэза, гемолиз эритроцитов и развитие гипохромной анемии различной степени тяжести. В типичном варианте это анемии нормохромные, гиперрегенераторные или регенераторные.

Талассемии относят к количественным гемоглобинопатиям, так как структура цепей гемоглобина не изменена. Различают α -талассемию и β -талассемию. Подтверждают диагноз результаты измерения соотношения α - и β -цепей (в норме оно равно 1:1). *Гомозиготная β -*

талассемия (большая талассемия) - очень тяжелое заболевание. *Гетерозиготная β -талассемия* (малая талассемия) имеет меньшее клиническое значение.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия характеризуется появлением соматической мутации плюрипотентной стволовой клетки. У потомков аномальной стволовой клетки (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) определяется дефицит одного из семейств протеинов, связанных с клеточной мембраной. Небольшое снижение pH плазмы во время ночного сна сопровождается активацией гемолиза и вызывает ночную гемоглобинурию. В почках накапливаются гранулы гемосидерина, которые можно обнаружить в моче. Поскольку с мочой выводится много железа, у таких больных часто отмечается недостаточность железа. Диагностика основана на повышенной чувствительности эритроцитов к лизису, опосредованному комплементом.

Анемии, обусловленные экзоэритроцитарными факторами (характерен внутрисосудистый гемолиз) являются приобретенными, процесс эритропоеза не нарушается. Гемолиз эритроцитов может иметь аутоили аутоиммунную природу, его вызывают механическое повреждение эритроцитов, лекарства, инфекционные агенты и иммунные реакции при инфекционных заболеваниях, гемолитические токсины, повышенная активность селезенки.

Иммунная гемолитическая анемия аутоиммунного или аутоиммунного генеза проявляются некомпенсированным гемолизом, который развивается вследствие иммунных реакций, направленных против измененных или неизмененных антигенов эритроцитов.

Аутоиммунные гемолитические анемии встречаются преимущественно после 40 лет и у детей до 10 лет, при этом клетки иммунной системы синтезируют антитела к собственным неизмененным антигенам эритроцитов. Наиболее распространенной формой является аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная неполными тепловыми агглютинидами. Заболевание может быть как идиопатическим, так и симптоматическим. Также встречаются анемия, ассоциированная с холодным агглютинином, и анемия, ассоциированная с холодным гемолизом (пароксизмальная холодная гемоглобинурия). Симптоматические, или вторичные, аутоиммунные гемолитические анемии развиваются на фоне лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных опухолей, болезней соединительной ткани, инфекций, аутоиммунных заболеваний.

Изоиммунные гемолитические анемии наиболее часто представлены гемолитической болезнью новорожденных (фетальный эритробластоз) и трансфузионной гемолитической реакцией.

Механическое повреждение эритроцитов с развитием анемии характерно для маршевой гемоглобинурии - острого пароксизмального заболевания, развивающегося после долгих пеших переходов или продолжительного бега по твердой поверхности. Травматическая фрагментация эритроцитов может возникнуть при прохождении через искусственные сердечные клапаны или поврежденные сосуды. Фрагментацией эритроцитов и тромбоцитопенией характеризуется также микроангиопатическая гемолитическая анемия, которая наблюдается при тяжелом токсикозе у беременных, злокачественной гипертензии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и т.д.

Лекарственный иммунный гемолиз реализуется через продукцию антител к лекарствам или эритроцитам, его вызывают различные препараты (пенициллин, хинидин, фенацетин, дигоксин, метилдофа, сульфаниламиды и т.д.).

Гемолитические нарушения при инвазии паразитов в эритроциты встречаются при малярии и бартонеллезе (лихорадке Ороя, перуанской бородавке, т.е. болезни, вызываемой *Bartonella*

bacilliformis, эндемичной для Перу и других стран Южной Америки). У больных малярией гемолиз может быть внутри- и внесо-судистым.

Анемии, вызванные гемолитическими токсинами и веществами, могут развиваться при инфицировании некоторыми патогенными бактериями (*Clostridium welchii* и *Streptococcus pyogenes*), выделяющими токсины, например фосфоли-пазы, которые вызывают тяжелый внутрисосудистый гемолиз. Из гемолитических химикатов следует назвать фенилгидразин, соединения свинца, мышьяка и меди, сапонины (природные пенообразующие гликозиды) и хлорат калия. При хронической свинцовой интоксикации отмечают микроцитоз, пятнистую базофилию и гипохромию.

Анемия при *гиперспленическом синдроме* связана с повышенным разрушением эритроцитов, депонирующихся в селезенке.

Дисэритропоэтические анемии

Количество клеток в костном мозге при дисэритропоэтических анемиях нормальное или повышенное, но продукция эритроцитов снижена, что вызвано нарушенным или недостаточным эритропоэзом; чаще это приобретенные

анемии. Типичные примеры анемий этой группы - **мегалобластные анемии**, обусловленные дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, который может быть вызван недостаточностью веществ в пище, нарушением всасывания, транспорта, абсорбции, повышением потребности.

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота действуют как коферменты, они необходимы для нормального функционирования и деления клеток. Снижение синтеза ДНК приводит к мегалобластному гемопоэзу, атрофии активно регенерирующей в нормальных условиях слизистой оболочки ЖКТ (атрофический глоссит, изъязвления слизистой оболочки полости рта, хронический атрофический гастрит, атрофия ворсин тонкой кишки) (рис. 9.1). Нарушение созревания зародышевых клеток у пациентов обоих полов, приводит к бесплодию. Наблюдается неврологическая симптоматика, поскольку этот витамин необходим также для образования миелиновой оболочки нервов. Наиболее характерно подострое комбинированное поражение в виде перемежающейся демиелинизации длинных пирамидных путей и задних рогов среднегрудного отдела спинного мозга. Очаговая демиелинизация встречается и в крупных периферических нервах, и в полушариях головного мозга.

Рис. 9.1. Мегалобластная В₁₂-дефицитная анемия. Хронический атрофический гастрит. Окраска гематоксилином и эозином

Картина крови при недостаточности и витамина В₁₂, и фолиевой кислоты характеризуется панцитопенией. У эритроцитов повышается средний объем клетки, наблюдаются анизоцитоз, макроцитоз, пойкилоцитоз. В наиболее развитых стадиях в эритроцитах появляются ядра и тельца Хауэлла-Джоули. Количество ретикулоцитов уменьшается. Отмечаются нейтропения и появление крупных нейтрофилов (макрополицитов) с гиперсегментированными ядрами, содержащими по 6 долей и более. Тромбоцитов тоже становится меньше, причем в ряде случаев тяжелая тромбоцитопения завершается пурпурой (геморрагическим синдромом). Костный мозг трубчатых костей становится красным, приобретает вид малинового желе. Все элементы гемопоэза в какой-то степени повреждены, наблюдаются эритроидная гиперплазия, мегалобластные изменения, сохранение ядер в дифференцирующихся клетках, полиплоидия и фрагментация ядер. Синтез гемоглобина в развивающихся эритроблестах нарушается меньше. Появляются гигантские метамиелоциты, эритрофагия (фагоцитоз и разрушение аномальных эритробластов макрофагами) и гемосидероз. Часто отмечается небольшое увеличение

селезенки, связанное с интенсивным разрушением эритроцитов или экстрамедуллярным мегалобластным гемопоэзом.

Один из вариантов мегалобластных анемий - **пернициозная анемия** (*pernicious* - характеризующаяся тяжелым злокачественным течением), которая развивается при хроническом атрофическом аутоиммунном гастрите (гастрите типа А), а также после гастрэктомии. Решающую роль в развитии болезни играет недостаточность внутреннего фактора (гастромукопротеи-на), вырабатываемого наряду с хлористоводородной (соляной) кислотой париетальными клетками в фундальном отделе желудка. К снижению синтеза внутреннего фактора приводит аутоиммунная реакция против него или париетальных клеток, сопровождающаяся атрофией слизистой оболочки желудка. Наличие аутоиммунного процесса доказывает ряд фактов. Во-первых, в сыворотке крови и в желудочном соке больных обнаружены 3 типа антител. У 90% больных - париетальные каналикулярные антитела, реагирующие с микроворсинками каналикулярной системы париетальных клеток. У 60% пациентов - блокирующие антитела (блокируют образование комплекса B_{12} и внутреннего фактора, вследствие чего витамин разлагается в желудке). У 50% больных - связывающие антитела, реагирующие с комплексом B_{12} -внутренний фактор и препятствующие его присоединению к эпителию подвздошной кишки. Во-вторых, лица, страдающие пернициозной анемией, а также их родственники часто заболевают аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Аддисона и сахарным диабетом 1-го типа. В-третьих, частота определения в сыворотке антител к внутреннему фактору у пациентов возрастает при наличии других аутоиммунных заболеваний.

Неадекватное поступление фолиевой кислоты с пищей встречается при хроническом алкоголизме, у пожилых лиц и недоношенных младенцев. Нарушением всасывания фолиевой кислоты сопровождаются глютенная энтеропатия, гастрэктомия, тяжелая форма болезни Крона, диффузная лимфома тонкой кишки и некоторые виды лекарственной терапии. Дефицит может вызвать наследственное нарушение транспорта фолата в слизистой оболочке кишки. Повышенная потребность в фолиевой кислоте развивается при беременности, болезнях с повышенной гемопоэтической активностью (например, хронических гемолитических состояниях) и запущенных злокачественных опухолях, когда для интенсивного синтеза ДНК требуются дополнительные количества фолиевой кислоты. Многочисленные лекарственные средства (метотрексат, триметоприм, триамтерен, сульфасалазин) действуют как антагонисты фолиевой кислоты.

Железодефицитная анемия - один из наиболее часто встречающихся вариантов анемий. Около 70% из тех 3-4 г железа, которые имеются в организме, содержится в геме гемоглобина; 5% железа - в миоглобине. Небольшое его количество включено в клеточные цитохромы, каталазу, пероксидазу, ксанти-ноксидазу и рибонуклеотидредуктазу. Остальное железо (0,3-1,4 г) сохраняется в макрофагах селезенки, костного мозга и печени, а также в клетках разных органов, в частности в гепатоцитах. Уровень железа в плазме крови в норме колеблется от 13 до 32 мкмоль/л; 95% этого количества находится в форме транс-феррина. Уровень плазменного железа оценивают на основании содержания ферритина в сыворотке крови. Отрицательный баланс железа появляется в результате избыточной потери и (или) недостаточного уровня поступления или усвоения.

Основная причина железодефицитной анемии - хроническая кровопотеря. Если больной ежедневно лишается 10-15 мл крови, содержащих 5-7 мг железа, это эквивалентно максимальному суточному количеству железа, абсорбируемого при нормальном питании. Тяжелые менструальные кровотечения, скрытые кровоизлияния (особенно из пептических язв или изъязвленных опухолей), геморрой, глистная инвазия часто сопровождаются

железодефицитной анемией. Дефицит железа также может быть обусловлен недостаточным его поступлением с пищей и мальабсорбцией (нарушением всасывания в тонкой кишке) при глютенной энтеропатии, ахлоргидрии, а также после гастрэктомии.

В пунктате костного мозга определяется отрицательная реакция на берлинскую лазурь.

Выявляется эритроидная гиперплазия, эритроциты становятся гипохромными и микроцитарными. Появляются гипохромия, микроцитоз, пойкилоцитоз, и при тяжелом дефиците встречаются кольцевидно окрашенные эритроциты, овалоциты и палочковидные красные кровяные тельца. Вне-костномозговое кроветворение нехарактерно (из-за дефицита железа).

При латентной железодефицитной анемии картина крови может быть нормальной, но сывороточный уровень железа оказывается ниже нормы. Изменения в других органах и тканях обусловлены истощением железосодержащих ферментов и хронической гипоксией; нарушается регенерация. Ногти становятся бороздчатыми, полосатыми и ломкими, приобретая со временем ложкообразную (вогнутую) форму - койлонихия. Могут возникать атрофический гастрит, атрофический глоссит, трещины в углах рта (ангулярный стоматит) и дисфагия (нарушение глотания) из-за складчатой деформации слизистой оболочки в шейных отделах пищевода. Ахлоргидрия при гастрите усиливает дефицит железа.

Анемии вследствие нарушения метаболизма железа проявляются патологией его реутилизации или утилизации. Тяжелые хронические инфекции, ревматоидный артрит, СКВ, диссеминированные злокачественные опухоли и прочие заболевания сопровождаются нарушением реутилизации железа и микро-цитарной анемией. Причина анемии - блокада освобождения железа из макрофагов, в результате чего железо не может быть утилизировано в костном мозге, созревание эритробластов задерживается. Количество сывороточного ферритина в норме или повышено. В костном мозге отмечаются уменьшение эритропоэтической активности и небольшое укорочение продолжительности жизни эритроцитов. При хроническом воспалении подавление эритропоэза и нарушение депонирования и перемещения железа из мест хранения могут быть связаны с действием медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1, ФНО и т. д.

Атрансферринемия - очень редкая анемия, связанная с нарушением транспорта железа; возникает при дефектах переноса железа из-за отсутствия транс-феррина или его конформационных изменений.

Сидеробластные анемии развиваются при нарушенной утилизации железа. Анемии этой группы характеризуются дефектами синтеза порфирина, которые приводят к недостаточной утилизации железа для синтеза гема, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание железа в митохондриях эритробластов. Сидеробластные анемии относятся к группе микроцитарных гипохромных. Важный признак дефектного синтеза гема - присутствие в периферической крови полихроматофильных зернистых мишеневидных эритроцитов. Реакция на берлинскую лазурь выявляет наличие гранул железа, расположенных в митохондриях вокруг ядер эритробластов в виде колец (кольцевидные сидеробласты). Характерны высокое содержание железа и фер-ритина в сыворотке крови, повышенное насыщение трансферрина железом. К сидеробластным относятся и рефрактерные анемии - проявление миелодиспластического синдрома.

Апластическая анемия - заболевание, характеризующееся резким угнетением костномозгового кроветворения, торможением процессов пролиферации и дифференцировки клеточных элементов с развитием глубокой панцитопенией в периферической крови.

Врожденные варианты - апластическая анемия Фанкони (часто сочетается с костными пороками или врожденными пороками сердца), семейная гипо-пластическая анемия Эстрена-Дамешека и врожденная парциальная гипо-пластическая анемия Джозефса-Даймонда-Блекфена.

Приобретенная апластическая анемия может быть обусловлена либо первичным дефектом стволовой клетки, либо иммунными механизмами. Примерно 50% вторичных апластических анемий являются идиопатическими (причина неизвестна). Аплазия костного мозга нередко является следствием облучения (например, при ядерных катастрофах), лечения злокачественных опухолей массивными дозами цитотоксических миелотоксических препаратов, использованием ряда лекарств (левомицетина или хлорамфеникола, сульфонамидов и т.д.). Другие вероятные причины - идиосинкразия (повышенная чувствительность) к лекарственным препаратам, вирусные инфекции.

В *патогенезе* аплазии костного мозга определенную роль могут играть ау-тореактивные Т-лимфоциты, в некоторых случаях анемия поддавалась терапии, направленной на подавление Т-клеток. Возможно, вирусные инфекции, цитотоксические препараты или генетические нарушения приводят к появлению в стволовых клетках новых антигенов, против которых направлены Т-лимфоциты.

Основное проявление апластической анемии - недостаточность пролиферации и дифференцировки стволовых клеток гемопоэза. У больных развивается

тяжелый гипоскемический комплекс симптомов, вторичный иммунодефицит с развитием инфекционных осложнений, а также склонность к кровотечениям. Костный мозг при трепанобиопсии представлен жировой тканью с островками миелоидной (гемопоэтической) ткани. Эритроциты нормоцитарные, макроцитарные, нормохромные, ретикулоциты отсутствуют. Спленомегалия не характерна. При дифференциальной диагностике следует исключать предлейкозные состояния и миелодиспластический синдром.

Парциальная эритроцитарная аплазия возникает, как правило, у взрослых, часто в связи с доброкачественной тимомой.

По клинической картине апластическую анемию может напоминать мие-лофтизная анемия, которая возникает при замещении нормальных элементов костного мозга метастазами опухолей, миелофиброзе, гранулематозных заболеваниях.

ГРАНУЛОЦИТЫ, МОНОЦИТЫ, ЛИМФОЦИТЫ - ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА И СТРОЕНИЯ

Лейкоциты¹ - клетки крови, связанные с защитными функциями. По морфологическим признакам (вид ядра, наличие и характер цитоплазматических включений) выделяют 5 основных видов лейкоцитов - нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы. Кроме того, лейкоциты различаются по степени зрелости. Большая часть клеток-предшественников зрелых форм лейкоцитов (юные, миелоциты, промиелоциты, бластные формы клеток), а также плазматические клетки, молодые ядерные клетки эритроидного ряда в периферической крови появляются только в случае патологии.

Лейкоцитарная формула (табл. 9.2) - это процентное соотношение различных видов лейкоцитов (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, базофилы).

Таблица 9.2. Лейкоцитарная формула здорового взрослого человека (предельные колебания, %)

Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты
		миело-циты	юные	палочко-ядерные	сегмен-тоядер-ные		
0,5-1	2-4	-	0-1	3-5	51-67	21-35	4-8

Лейкоцитарная формула может изменяться. Сдвиг влево - присутствие в крови увеличенного количества палочкоядерных нейтрофилов, возможно появление метамиелоцитов (юных) и миелоцитов; встречается при острых инфекционных заболеваниях; физическом перенапряжении; ацидозе и коматозных состояниях. Сдвиг вправо - появление в крови гиперсегментированных гранулоцитов - может указывать на мегалобластную анемию; болезни почек и печени; состояния после переливания крови. Значительное омоложение клеток (присутствие в крови метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов, бластных клеток) характеризует миелопролиферативные заболевания, метастазы злокачественных новообразований, острые лейкозы. Следует иметь в виду, что лейкоцитарная формула отражает относительное (процентное) содержание лейкоцитов различных видов, а увеличение или снижение процентного содержания лимфоцитов может не отражать истинный (абсолютный) лимфоцитоз или лимфопению, а быть следствием снижения или повышения абсолютного количества лейкоцитов других видов (обычно нейтрофилов). Общее абсолютное количество лейкоцитов в норме - $4-8,8 \times 10^9/\text{л}$.

¹ Лейкоциты (от др.-греч. λευκός - белый и κύτος - вместилище, тело) - белые кровяные клетки; неоднородная группа различных по внешнему виду, гистогенезу и функциям клеток крови, выделенная по признакам наличия ядра и отсутствия самостоятельной окраски.

Нейтрофилы - наиболее многочисленная разновидность белых кровяных телец, они составляют 50-75% всех лейкоцитов. В периферической крови в норме определяются палочкоядерные (молодые) и сегментоядерные (зрелые) нейтрофилы. Более молодые клетки нейтрофильного ряда - юные (ме-тамиелоциты), миелоциты, промиелоциты - свидетельствуют о стимуляции образования клеток этого вида и появляются в периферической крови в случае патологии. Для дополнительной, углубленной оценки сдвига в лейкоцитарной формуле (влево, вправо) нередко прибегают к расчету индекса сдвига (ИС) в содержании нейтрофилов, различающихся структурой ядра. Под *индексом сдвига* принято понимать соотношение показателей: миелоциты + метамиело-циты + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы. В норме ИС составляет 0,06.

Повышение уровня нейтрофилов (нейтрофилез, нейтрофилия) указывает на наличие инфекционного заболевания, воспалительного процесса, онкологического заболевания; встречается после оперативного вмешательства; в случае ишемического некроза тканей (инфаркты внутренних органов - миокарда, почек и т.д.); эндогенной интоксикации (уремия); при приеме некоторых лекарственных препаратов (кортикостероидов, препаратов наперстянки, гепарина, ацетилхолина), отравлении, а также при физическом напряжении и эмоциональной нагрузке.

Нейтропении (гранулоцитопении) - уменьшение количества нейтрофилов. Изолированная нейтропения, обусловленная дефицитом гранулоцитарных предшественников в костном мозге, может быть приобретенной или врожденной. Синдром Швахмана-Даймонда-Оски - нейтропения, сочетающаяся с недостаточностью функции поджелудочной железы. Аутосомно-рецессивное заболевание. Характерны повторные инфекции со стеатореей в первые годы жизни.

Абсолютная гранулоцитопения (менее $1,8 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается при таких болезнях и состояниях, как коклюш, инфекционный мононуклеоз, брюшной тиф, панмиелопатия, острый лейкоз, тяжелые инфекционно-токсические процессы (сепсис, дифтерия), иммуногранулоцитопения, возникающая под влиянием антилейкоцитарных антител (ауто- и изоантитела), после лучевой или цитостатической терапии, при лечении препаратами,

токсически действующими на гранулоцитопоез, гранулоцитопения, вызванная бензолом, анилином, нитрофенолом.

Лимфоциты - это популяция лейкоцитов, обеспечивающая иммунный надзор, относятся к агранулоцитам (не содержат гранул в цитоплазме). Лимфоциты составляют 20-40% от всего числа лейкоцитов. Лимфоцитоз - увеличение числа лимфоцитов в крови более $3,5-10 \times 10^9/\text{л}$ (абсолютный лимфоцитоз) либо больше 40% (относительный лимфоцитоз). Относительный лимфоцитоз может свидетельствовать о наличии инфекционного заболевания, чаще вирусного (ОРВИ, токсоплазмоз, герпес, краснуха, ВИЧ-инфекция), заболевании крови (острый и хронический лимфолейкоз); встречается при отравлениях свинцом, мышьяком или при приеме некоторых лекарств (наркотические анальгетики).

Лимфопения (острая или хроническая) - снижение числа лимфоцитов в крови - обычно возникает вследствие нарушений развития лимфоидной системы, торможения лимфоцитопоеза, ускоренной гибели лимфоцитов. Лимфопения появляется при острых инфекционных заболеваниях, сопровождающихся значительным усилением гранулоцитопоеза (при этом почти всегда бывает относительная лимфопения), и при хронических инфекциях.

Абсолютная лимфопения характерна для иммунодефицитных состояний (врожденных и приобретенных) - агаммаглобулинемии швейцарского типа, ретикулярной дисгенезии, иммунодефицита с тимомой, синдрома Ди Джорджи, СПИДа. Лимфопения возникает при лимфогранулематозе (на фоне лейкоцитоза, нейтрофилеза), лейкозе, множественной миеломе, воздействии ионизирующей радиации, проведении кортикостероидной терапии, хронических заболеваниях печени, состояниях, сопровождающихся тяжелыми отеками или потерей лимфоцитов через кишечник. Лимфопению вызывают прием L-аспарагиназы, лития, глюкокортикоидов, никотиновой кислоты, введение антилимфоцитарной сыворотки, облучение рентгеновскими лучами.

Эозинофилы (цитоплазматические гранулы окрашиваются кислыми красителями) - это лейкоциты, участвующие в реакции организма на паразитарные, аллергические, аутоиммунные, инфекционные и онкологические заболевания. Эозинофильные сдвиги в лейкоцитарной формуле встречаются при включении аллергического компонента в патогенез заболевания, который сопровождается гиперпродукцией IgE. Эозинофилия - это содержание эозинофилов более $0,6 \times 10^9/\text{л}$, или более 5-6% от числа лейкоцитов. Уровень эозинофилов более 15-20% называется гиперэозинофилией, или «большой» эозинофилией крови.

Эозинофилия имеет диагностическое значение при инфекциях (скарлатине), паразитарных инвазиях, болезнях крови (хронический миелолейкоз, эозинофильный лейкоз, истинная полицитемия), аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, крапивница), злокачественных опухолях (острый лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, рак почки). Оценка динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса имеет прогностическое значение - рост числа эозинофилов $>5\%$ соответствует началу выздоровления. Эозинофилия в сочетании с базофилией может быть проявлением миелопролиферативных заболеваний. Эозинопения (снижение количества эозинофилов в крови менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$) часто наблюдается в начале воспаления.

Моноциты - самые крупные клетки среди лейкоцитов, не содержат гранул. Обладают способностью к локальной дифференцировке - являются предшественниками макрофагов, в которые превращаются после выхода из кровяного русла. Моноциты составляют 2-10% всех лейкоцитов, способны к амёбовидному движению, проявляют выраженную фагоцитарную и бактерицидную активность. Моноцитоз - увеличение уровня моноцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$.

Характерен для инфекционного мононуклеоза, гистиоцитоза, мие-лодиспластического синдрома, моноцитарного лейкоза, миелолейкоза, лимфогранулематоза. Незначительный моноцитоз появляется при инфекционных заболеваниях, приеме гризеофульвина, галоперидола, отравлении фосфором и тетрахлорэтаном. Моноцитопения имеет диагностическое значение при апластической анемии, СКВ, В₁₂- или фолиеводефицитной анемии, встречается при пиогенных инфекциях, шоке, после родов и оперативных вмешательств, при приеме глюкокортикоидов.

Базофилы - наиболее малочисленная популяция лейкоцитов (0-1%). Гранулы окрашиваются основными красителями, содержат такие биологически активные вещества, как гепарин и гистамин (аналогичны тучным клеткам соединительной ткани). Базофильные лейкоциты при дегрануляции инициируют развитие анафилактической реакции ГНТ. Увеличение количества базофилов в крови наблюдается при аллергических состояниях. Выявление базофилии больше $0,1 \times 10^9/\text{л}$ в последовательных анализах крови требует консультации гематолога и может быть признаком миелопролиферативного заболевания крови. Базопения имеет диагностическое значение при гипертиреозе, овуляции, стрессе, острых инфекциях, синдроме Кушинга, ее вызывают кортикостероиды, облучение рентгеновскими лучами, химиотерапия, тиопентал-натрий.

Большое диагностическое значение имеет выявление в периферической крови при некоторых патологических состояниях так называемых дегенеративных форм лейкоцитов. Наиболее часто встречаются следующие их формы: нейтрофилы с токсогенной зернистостью, гиперсегментированные нейтрофилы, лимфоциты с пикнотичным или двудольчатым ядром, Боткина-Гумпрехта, атипичные мононуклеары (лимфоциты, характерны для мононуклеоза).

Лейкемоидные реакции (лейкемия + *eides* - подобный) - изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, но всегда имеющие реактивный характер и не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи. Могут быть вызваны различными инфекциями, интоксикациями, опухолями, метастазами опухолей в костный мозг. О лейкемоидных реакциях говорят, когда лейкоцитоз крови превышает $40-50 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением лейкоза).

Механизмы развития - усиленный выход в кровь незрелых клеточных элементов, повышенная продукция клеток крови, ограничение выхода клеток в ткани. Лейкемоидные реакции могут касаться изменений в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке; особую группу реакций составляют изменения белковых фракций крови.

Для лейкемоидных реакций в отличие от гемобластозов характерны: наличие основного заболевания, которое может вызывать изменения в крови; соответствие общего состояния больных основному заболеванию; нормальное количество базофилов; часто нормальное количество тромбоцитов; нормальная или пониженная активность щелочной фосфатазы в гранулоцитах; отсутствие филадельфийской хромосомы в клетках костного мозга и других хромосомных аномалий; исчезновение изменений крови после излечения основного заболевания.

ОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНЕЙ

В структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей (*гемобластозы*) составляют 7-9%. Острые лимфобластные лейкозы регистрируются в 80% случаев у детей и только в 20% у взрослых. На долю острых миелоидных лейкозов приходится от 15 до 20% всех острых лейкозов у детей в возрасте до 15 лет и свыше 80% у взрослых.

Этиология

Этиология новообразований кроветворной и лимфоидной тканей точно не известна. Предрасположенность к гемобластозам повышают инфекции (*H. pylori*, вирусы *HTLV-1*, Эпштейна-Барр, *HHV-8*), ионизирующая радиация, бензол и алкилирующие средства (хлорамбуцил, мельфалан), используемые для лечения новообразований и неопухолевых процессов, генетические дефекты и семейные заболевания.

Какова бы ни была этиология лейкоза или лимфомы, злокачественная трансформация происходит сначала в одной клетке, а затем начинаются пролиферация клона и его экспансия. Для новообразований кроветворной и лимфоидной тканей характерна, по крайней мере в начале заболевания, моноклоновая пролиферация в отличие от нормального кроветворения, являющегося поликлоновым.

Суть злокачественной трансформации - генетическая мутация клеток кроветворной или лимфоидной ткани. Различные типы хромосомных aberrаций встречаются при всех формах гемобластозов, часть из них имеет диагностическое и прогностическое значение. Как правило, при малигнизации клеток костного мозга блокируется их способность к апоптозу и дифференцировке. Наличие филадельфийской хромосомы (Ph) приводит к синтезу химерного протеина, который *in vitro* изменяет активность тирозинкиназы, усиливает пролиферацию, но тормозит дифференцировку.

Обычно трансформация происходит на уровне плюрипотентной стволовой клетки, но иногда и в коммитированной клетке с более ограниченной способностью к дифференцировке. Клон имеет тенденцию к генетической нестабильности, возникновению гетерогенности и фенотипической эволюции, в его клетках нарушены процессы дифференцировки и созревания. При прогрессировании заболевания могут появиться признаки поликлоновой пролиферации, как это бывает в стадию бластного криза хронического миелолейкоза, обусловленную появлением добавочной хромосомной аномалии в стволовых клетках клона.

Классификация

Классификация опухолей из кроветворной и лимфоидной тканей постоянно совершенствуется в соответствии с разработкой новых критериев и новыми техническими возможностями. В зависимости от источника (костный мозг или лимфоидные органы лимфоретикулярной системы) все опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей делят на 2 большие группы:

- **лейкозы** (лейкемия или лейкоцитоз) - первичные опухолевые поражения костного мозга, т.е. заболевания, при которых злокачественной трансформации подвергаются стволовые или плюрипотентные клетки непосредственно в костном мозге;
- **лимфомы** - моноклональные опухолевые заболевания, возникающие из малигнизированной лимфатической клетки разного уровня дифференцировки, созревания, доили после контакта с центральными органами лимфопоэза: тимусом, лимфатическими узлами, селезенкой.

Цитогенез

По цитогенезу лейкозы могут быть **миелоидными** и **лимфоидными**. Учитывая степень дифференцировки клеток, лейкозы делят на острые и хронические. **Острые лейкозы** - быстро прогрессирующие формы с замещением нормального костного мозга бластными клетками из клона, который возникает в результате злокачественной трансформации стволовой кроветворной клетки, происходит размножение незрелых (низкодифференцированных,

бластных) клеток. **Хронические лейкозы** развиваются из коммитированных клеток-предшественников, происходит размножение созревающих (дифференцирующихся, цитарных) элементов.

При лейкозах опухолевые клетки (лейкозные клетки) гематогенно выселяются (метастазируют) и разрастаются сначала в органах, связанных с кроветворением (селезенка, печень, лимфатические узлы), затем и в других органах и тканях. По ходу интерстиция вокруг сосудов и в их стенках образуются лей-козные инфильтраты, паренхима органов погибает. Другими словами, для лейкозов характерны:

- первичное поражение костного мозга;
- наличие опухолевых клеток в крови;
- раннее и распространенное метастазирование.

Инфильтрация опухолевыми клетками может быть диффузной (например, лейкозная инфильтрация селезенки, печени, почек, брыжейки), что ведет

к резкому увеличению органов и тканей, или очаговой - при образовании опухолевых узлов, прорастающих капсулу органа и окружающие ткани. Обычно опухолевые узлы появляются на фоне диффузной лейкозной инфильтрации. Учитывая количество в крови неопластических клеток, различают лейкозы:

- *лейкемические* (десятки и сотни тысяч клеток в 1 мкл крови);
- *сублейкемические* (не более 15 000-25 000 в 1 мкл крови);
- *лейкопенические* (число лейкоцитов уменьшено, лейкозные клетки обнаруживаются);
- *алейкемические* (лейкозные клетки в крови отсутствуют).

Клиническая картина

Клинические проявления лейкозов достаточно характерны. Клон опухолевых клеток вытесняет и подавляет другие клеточные клоны костного мозга, что сопровождается появлением типичной для всех лейкозов триады, включающей анемию, вторичный иммунодефицит и, соответственно, склонность к инфекционным осложнениям, а также геморрагический синдром в связи с поражением печени, тромбоцитопенией, анемией и повреждением лейкоз-ными клетками сосудистых стенок (рис. 9.2). Также возникают тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов и язвенно-некротические осложнения (некроз и изъязвление опухолевой ткани - вторичные изменения, характерные для злокачественных новообразований). Последние возникают в лимфоидной ткани (миндалины, лимфоидных фолликулах кишечника) при инфильтрации ее лейкозными клетками.

Лимфома

Лимфомы - это злокачественные опухоли. Принципиальное отличие от лейкозов состоит в том, что злокачественная трансформация лимфоцита происходит не в костном мозге, а в лимфатических узлах, лимфоидной ткани органов или просто в разных органах (например, при плазмцитоме опухолевые клетки находятся в костях). Опухолевые клетки в крови не циркулируют. Разрастаясь, опухоль сдавливает окружающие ткани и часто клинически проявляется синдромами сдавления (например, нижней или верхней полой вены). Поскольку лимфоидная ткань - компонент иммунной системы, как правило, нарушается иммунитет - возникает либо иммунодефицит, либо аутоиммунизация. В свою очередь у больных с

врожденными или приобретенными иммунодефицитами возрастает риск развития лимфом, особенно ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. Лимфомы делят на болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Практически все лимфомы способны к лейкемизации, трансформация лейкоза в лимфому невозможна. Подробнее особенности лимфоидных лейкозов и лимфом будут рассмотрены ниже.

В настоящее время главным в классификации ВОЗ является гистогенетический принцип. На основании комбинации цитоморфологических, иммунофенотипических, генетических и клинических признаков выделяют следующие виды опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (гемобластозов): миелоидные, лимфоидные, гистиоцитарные и возникающие из тучных клеток.

Миелоидные новообразования

Миелоидные новообразования возникают при злокачественной трансформации стволовой гемопоэтической клетки в костном мозге, характеризуются проявлением моноклональных пролифератов, вытесняющих и замещающих нормальные костномозговые клетки. В группу миелоидных новообразований входят следующие процессы.

Острые миелоидные лейкозы. Это опухоли, возникающие при блокировке созревания миелоидных клеток на ранних стадиях. Незрелые миелоидные клетки (*миелобласты*) накапливаются в костном мозге, вытесняют нормальные клетки и, как правило, проникают в кровоток.

Хронические миелопролиферативные заболевания, при которых злокачественный клон сохраняет способность к терминальной дифференцировке, но характеризуется усиленным нерегулируемым ростом. При таких заболеваниях количество форменных элементов (эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов) в периферической крови увеличено.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания.

Миелодиспластические синдромы, которые характеризуются цитологическими отклонениями и дефектами созревания (дифференцировки) элементов костного мозга, хотя некоторая способность клеток опухоли к созреванию сохраняется. В результате в периферической крови отмечаются цитопения (отличие от миелопролиферативных заболеваний) и наличие неполноценных костномозговых клеток-предшественников.

Острые миелоидные лейкозы

Острые миелоидные лейкозы встречаются во всех возрастных группах, но в основном у взрослых - средний возраст больных 50 лет. Клинические признаки и проявления общие для любого острого лейкоза. В костном мозге преобладают опухолевые миелобласты, они попадают в кровь, инфильтрируют селезенку, печень, почки, слизистые оболочки, реже лимфатические узлы и кожу. При окраске по Романовскому-Гимзе для них характерны нежный ядерный хроматин, 3-5 ядрышек, мелкие азурофильные гранулы в цитоплазме, наличие палочек Ауэра (J. Auer) в цитоплазме (особенно характерно для промиелоцитов). Клетки, имеющие миелоидную дифференцировку, дают положительную реакцию на миелопероксидазу, а имеющие моноцитарную дифференцировку - на неспецифические лизосомальные эстеразы. Костный мозг становится красным или сероватым, иногда он приобретает зеленоватый (гноевидный) оттенок (миелоидный костный мозг). Селезенка, печень и лимфатические узлы в результате лейкозной инфильтрации увеличиваются, но больших размеров не достигают. Характерна инфильтрация бластными клетками слизистой оболочки ЖКТ, в связи с чем

возникают некрозы и изъязвления в полости рта, миндалинах, зеве, желудке. В почках встречаются как диффузные, так и очаговые опухолевые инфильтраты. В 1/3 случаев развивается лейкозная инфильтрация легких (лейкозный пневмо-нит), в 1/4 случаев - лейкозная инфильтрация оболочек мозга (нейролей-коз). Резко выражены явления геморрагического синдрома. Кровоизлияния наблюдаются в слизистых и серозных оболочках, в паренхиме внутренних органов, нередко в головном мозге. Умирают больные от кровотечений, например, от кровоизлияния в головной мозг, присоединившейся инфекции, сепсиса.

Миелопролиферативные заболевания

Миелопролиферативные заболевания возникают в результате злокачественной трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки костного мозга и последующей клональной пролиферации клеток одной или нескольких линий миелопоэза, сохраняющих способность к дифференцировке. Для заболеваний, объединенных в эту группу, характерны как различия, так и общие признаки: гепатоспленомегалия (в связи с опухолевым экстрамедуллярным гемопоэзом), лейкоцитоз, тромбоцитемия, увеличение количества мегакариоцитов и развитие фиброза в костном мозге, увеличение количества одного или нескольких видов форменных элементов в периферической крови.

К миелопролиферативным заболеваниям отнесены хронический миелоидный лейкоз Ph⁺ (т.е. хромосома положительный) [t (9;22) (q34; q11), bcr/abl], хронический нейтрофильный лейкоз; хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром; хронический идиопатический миело-фиброз; истинная полицитемия [эритремия, красная истинная полицитемия, болезнь Вакеза или Вакеза-Ослера (L.H. Vaquez, W. Osier)]; эссенциальная тромбоцитемия; неклассифицируемое миелопролиферативное заболевание. Хронический миелоидный лейкоз отличается от других заболеваний тем, что для него характерна вполне определенная цитогенетическая аномалия - филадельфийская хромосома.

Хронический миелоидный лейкоз

Хронический миелоидный лейкоз наблюдается в основном в возрасте 25-60 лет, но может быть обнаружен практически в любом возрасте, даже у детей, и составляет 15-20% всех лейкозов. Пик заболеваемости приходится на 30-40 лет. Считается общепринятым, что хронический миелоидный лейкоз возникает в результате мутации или серии мутаций в единой плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетке. Подтверждение моноклонального происхождения хронического миелоидного лейкоза из плюрипотентной стволовой клетки получено после изучения кариотипов: филадельфийская хромосома обнаружена в клетках-предшественниках гранулоцитов, эритроцитов и мега-кариоцитов, а также в предшественниках В- и Т-лимфоцитов.

У 95% больных хроническим миелолейкозом обнаружена Ph-хромосома. Она образуется вследствие реципрокной транслокации материала длинных плечей хромосом 9 и 22-t (9;22) (q34; q11). Наличие Ph-хромосомы приводит к появлению химерного гена BCR-ABL, играющего важнейшую роль в злокачественной трансформации. Само по себе наличие Ph-хромосомы диагностического значения не имеет, так как ее можно определить в 30% наблюдений острого лимфобластного лейкоза взрослых и в единичных случаях острого миелолейкоза. Химерный ген BCR-ABL кодирует выработку протеина, вызывающего усиление активности и нарушение регуляции работы фермента ти-розинкиназы, что играет ключевую роль в злокачественной трансформации, усиливая пролиферацию и замедляя терминальную дифференцировку.

Хотя хронический миелолейкоз - следствие трансформации плюрипо-тентной стволовой клетки, как правило, доминирует линия предшественницы гранулоцитов. В отличие от острого лейкоза, клетки, по крайней мере отчасти, сохраняют способность к дифференцировке, но нарушается их реакция на физиологические стимулы и сигналы, регулирующие пролиферацию. В костном мозге и периферической крови можно обнаружить достаточное количество морфологически зрелых гранулоцитов.

Выделяют 3 стадии заболевания: хроническую (бласты составляют 1-3%), фазу акселерации и бластный криз. В периферической крови циркулируют большие количества белых кровяных телец, их число достигает и даже превышает $300 \times 10^9/\text{л}$. Прогноз при хроническом миелоидном лейкозе неблагоприятный из-за наличия фазы бласттрансформации, характеризующейся снижением созревания (дифференцировки) клеток и большей устойчивостью к лечению.

Большинство случаев диагностируют в хронической стадии. Очень редко заболевание начинается с бластного криза. Пролиферация опухолевых кле-

ток чаще ограничивается гемопоэтическими органами (костный мозг, селезенка, печень, кровь), в стадию бластного криза изменения напоминают острый лейкоз.

В хроническую стадию хронического миелолейкоза в периферической крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. Бласты составляют не более 10%. Частым симптомом является увеличение базофилов и/или эозинофилов. Количество тромбоцитов в крови нормальное или повышенное (может быть и более $1000 \times 10^9/\text{л}$). У большинства больных незначительная анемия. Костный мозг гиперклеточный за счет повышенного содержания клеток гранулоцитарного ростка (моноклоновая стадия), повторяет картину периферической крови. Количество бластных клеток не превышает 5%, мегакариоцитов - нормальное, у 40-50% больных - повышенное. Процент эритроидных клеток варьирует, но чаще снижен. Длительность хронической стадии заболевания варьирует от 3 до 5 лет.

Фаза акселерации характеризуется прогрессированием заболевания. В крови увеличивается количество лейкоцитов, незрелых гранулоцитов и бластов. Миелобласты составляют 10-19% в крови и/или костном мозге от числа всех ядерных клеток; базофилия в крови $>20\%$. Отмечаются персистирующая тром-боцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитоз ($>1000 \times 10^9/\text{л}$), не поддающийся лечению. Костный мозг гиперклеточный, имеются выраженные морфологические признаки дисгранулоцитопоза, дисмегакарицитопоза. Нарастают гепато- и спленомегалия, астенический синдром, анемия, появляется лихорадка, может наблюдаться лимфаденопатия. Длительность фазы акселерации в среднем составляет несколько месяцев.

Властный криз характеризуется нарастанием количества бластных клеток в костном мозге и крови (более 20%). В 70% случаев хронического миелолей-коза бластный криз развивается по миелоидному и в 20-30% по лимфобласт-ному типу (подобные изменения называют также поликлоновой стадией).

Главные признаки, подтверждающие диагноз: наличие филадельфийской хромосомы, большое количество миелоцитов, увеличение абсолютного количества пролиферирующих элементов костного мозга, низкая концентрация щелочной фосфатазы в нейтрофилах (высокая при реактивном лейкоцитозе), увеличение количества эозинофилов и базофилов в периферической крови (базофильно-эозинофильная ассоциация).

При вскрытии умерших от хронического миелоидного лейкоза особенно выраженные изменения находят в крови, костном мозге. Очаги экстрамедуллярного опухолевого кроветворения с пролиферацией бластных клеток обнаруживают также в селезенке, печени,

лимфатических узлах, коже, ЦНС и других тканях. Кровь серо-красная, органы малокровны. Костный мозг плоских костей, эпифизов и диафизов трубчатых костей замещается сочной серо-розовой или зеленоватой тканью, вырастающей в костномозговые каналы длинных трубчатых костей (пиоидный костный мозг). Под микроскопом видны многочисленные клетки-предшественницы гранулоцитов, главным образом промиелоциты, миелоциты и мегакариоциты. Встречаются клетки с дистрофическими изменениями ядер и цитоплазмы, клетки с уродливыми ядрами, явлениями пикноза или кариолиса. В костной ткани признаки реактивного остеосклероза.

Масса селезенки может превышать 3 кг, иногда происходят спонтанные разрывы селезенки, сопровождающиеся кровотечением. Селезенка плотная, поверхность разреза крапчатая, встречаются зоны инфаркта из-за обтурации сосудов скоплениями опухолевых клеток (лейкемические тромбы). Красная пульпа переполнена лейкозными клетками, но в увеличении органа большую роль играют также множественные очаги экстрамедуллярного опухолевого гемопоэза. Лимфатические фолликулы замещены массивным разрастанием лейкозных клеток.

Печень значительно увеличена (масса достигает 5-6 кг), поверхность ее гладкая, ткань на разрезе серо-коричневая или серо-желтая. При микроскопическом исследовании отмечается выраженная инфильтрация лейкозными клетками по ходу синусоидов, значительно реже она видна в портальных трактах и капсуле. Гепатоциты в состоянии жировой дистрофии, иногда отмечается гемосидероз или липофусциноз печени (рис. 9.3).

Рис. 9.3. Печень при миелолейкозе. Выраженная инфильтрация лейкозными клетками по ходу синусоидов, жировая дистрофия части гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином

Лимфатические узлы увеличены незначительно, мягкие, серо-красного цвета. Они, как правило, не поражаются до наступления поздних стадий заболевания.

В той или иной степени выраженная лейкозная инфильтрация наблюдается также в миндалинах, лимфатических фолликулах кишечника, почках, коже, иногда в головном мозге и его оболочках (*нейролейкемия*). Большое число лейкозных клеток появляется в просвете сосудов, они образуют лейкозные тромбы. Опухолевые миелоциты инфильтрируют сосудистые стенки и проникают (метастазируют) в органы, формируя инфильтраты из лейкозных клеток. В связи с этими изменениями сосудов нередки как инфаркты, так и геморрагии. Иногда развиваются обширные кровоизлияния, особенно в головной мозг, что может быть причиной смерти. Иммунодефицит приводит к инфекционным осложнениям.

Истинная полицитемия (эритремия) встречается в соотношении 1:100 000, причем чаще у мужчин старше 40 лет. Эритремия - клональная опухоль миелоидной ткани, характеризующаяся повышенной продукцией клеток эритроидного ряда в сочетании с избыточной пролиферацией клеток грануло- и мегакариоцитопоэза. Наиболее характерны выраженное увеличение общей массы эритроцитов (эритроцитной массы), превышающее 7×10^{12} /л, высокая концентрация гемоглобина (более 180 г/л) и увеличение гематокрита. Смерть возникает от осложнений, связанных с гипертензией или тромбозом.

Хронический идиопатический миелофиброз

Хронический идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз, алейкемический миелоз, миелофиброз, идиопатический миелофиброз, остео-миелосклероз и т.д.) характеризуется опухолевой пролиферацией в костном мозге преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов. В ответ на высвобождение факторов роста из пролиферирующих аномальных

мегакариоцитов и тромбоцитов возрастает активность фибробластов, что приводит к появлению огромной массы ретикулиновых и коллагеновых волокон. Количество всех форменных элементов крови снижается. Примерно в 10% случаев возникает острый лейкоз.

Эссенциальная тромбоцитемия. При этом очень редком заболевании преобладают мегакариоцитарная гиперплазия и избыточная продукция тромбоцитов, их количество в периферической крови часто превышает $1000 \times 10^9/\text{л}$. Функциональные дефекты тромбоцитов способствуют кровоизлияниям. Встречается нейтрофильный лейкоцитоз. Иногда заболевание трансформируется в миелофиброз, реже прогрессирует в острый миело-бластный лейкоз.

Хронический нейтрофильный лейкоз и хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром - относительно редкие заболевания.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания - групповое понятие. К этой группе отнесены хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичский хронический миелолейкоз и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (синонимы: ювенильный хронический миелолейкоз, ювенильный хронический миеломоноцитарный лейкоз). Заболевания характеризуются совокупностью миелодиспластических и миелопролиферативных признаков, общим для них является наличие аномалий клеток гранулоцитарного и моно-цитарного ряда и умеренно-агрессивное течение.

Миелодиспластические синдромы

Миелодиспластические синдромы - группа заболеваний, в основе которых лежит повреждение полипотентной стволовой кроветворной клетки. Миело-диспластические синдромы могут быть первичными или вторичными, связанными с влиянием лекарственных препаратов, ионизирующей радиации или действием ряда токсических факторов. Возникающие клональные нарушения сопровождаются неэффективным гемопоэзом, развитием анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении (цитопенией в периферической крови) и диспластическими изменениями клеток основных ростков гемопоэза при нормокле-точности или гиперклеточности костного мозга. Дисэритропоэз проявляется в костном мозге многоядерностью эритробластов, кариорексисом, асинхро-низмом созревания ядра и цитоплазмы, вакуолизацией цитоплазмы, кольцевидными сидеробластами. В периферической крови наблюдаются анизоцитоз, пойкилоцитоз. О дисгранулоцитопозе свидетельствуют изменения ядер ней-трофилов (гиперсегментация, кольцевидные ядра), отсутствие или снижение числа гранул в цитоплазме. Дисмегакариоцитопоз характеризуется микроме-гакариоцитами, появлением клеток одноклеточных и с множеством мелких ядер.

Классификация миелодиспластических синдромов (ВОЗ, 2000 г.).

- Рефрактерная анемия:
 - с кольцевидными сидеробластами;
 - без кольцевидных сидеробластов.
- Рефрактерная цитопения (миелодиспластический синдром) с мультили-нейной дисплазией.
- Рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром) с избытком бла-стов.
- 5q-синдром.
- Неклассифицируемый миелодиспластический синдром.

Опухоли лимфоидной ткани - лимфопролиферативные заболевания

Лимфоидные клетки - гетерогенная популяция, отличающаяся по иммунофенотипическим и функциональным характеристикам. Основу гистогенетической классификации составляет определение набора поверхностных антигенов - кластеров дифференцировки (CD). Особенностью лимфопоэза является способность клеток к опухолевой трансформации практически на всем пути клеточной дифференцировки. Это определяет многообразие лимфопролиферативных заболеваний. В большинстве случаев опухолевые лимфоидные клетки имеют нормальные клеточные аналоги, т.е. соотносятся с определенным этапом дифференцировки лимфоцитов. Лимфоидные новообразования моноклональные. В процессе дифференцировки Т и В-лимфоцитов происходит реорганизация их генов, кодирующих рецепторы к антигенам, в результате каждый лимфоцит приобретает уникальный рецептор к антигену. При опухолевой прогрессии этот рецептор воспроизводится у дочерних клеток. Это явление помогает отличать моноклональную опухолевую прогрессию от реактивных состояний (лейкемоидных реакций), которые являются поликлоновыми.

По месту первичного возникновения опухолевые заболевания лимфоидной ткани могут быть разделены на 2 большие группы: лимфоидные лейкозы и лимфомы (лимфосаркомы). При лейкозах опухолевая трансформация лимфоидной клетки происходит в костном мозге. Лимфомы первоначально имеют преимущественно внекостномозговую локализацию (лимфатические узлы, селезенка, кожа, лимфоидная ткань слизистой желудка и др.), что отличает их от лейкозов. Рост опухоли может сопровождаться инфильтрацией костного мозга и лейкемизацией.

В настоящее время признано биологическое единство лейкозов и лимфом одной линейной принадлежности (например, острый лимфобластный лейкоз и лимфобластная лимфома, хронический В-клеточный лимфолейкоз и В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов) независимо от того, поражается первоначально костный мозг или опухоль имеет нодальную или экстрано-дальную локализацию с последующим вовлечением в процесс костного мозга. Тем не менее гистогенетическое сходство не делает эти заболевания полностью идентичными.

Все лимфомы расценивают как злокачественные опухоли. Это моноклональные заболевания, возникающие из малигнизированной лимфатической клетки разного уровня дифференцировки, созревания, до или после контакта с центральными органами лимфопоэза: тимусом, лимфатическими узлами, селезенкой. Первичная органная локализация злокачественных лимфом чрезвычайно широка. Любой орган, в котором имеется хоть немного лимфоидной ткани, может поражаться такой опухолью. Лимфомы делят на болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Большинство лимфом берет начало в первичных или вторичных органах лимфоретикулярной системы, особенно в лимфатических узлах. Со временем в опухолевый процесс могут вовлекаться новые группы лимфатических узлов, а также селезенка, печень, костный мозг. Выраженная лимфаденопатия и спленомегалия становятся типичными признаками такого процесса. Практически все лимфомы способны диссеминировать или метастазировать и в отсутствие лечения заметно укорачивают жизнь больных. В некоторых случаях при прогрессировании лимфом опухолевые клетки могут попадать в кровь (лейкозная или лейкемическая фаза) и инфильтрировать разные органы, тогда грань между лимфомой и лейкозом стирается.

В соответствии с критериями, предложенными Всемирной организацией здравоохранения, при верификации диагноза обязательным является установление линейной принадлежности опухолевых лимфоидных клеток и степени их дифференцировки, установление степени

распространенности опухоли (стадии заболевания), выявление молекулярно-генетических изменений.

По **цитогенезу** различают В-клеточные опухоли; новообразования, возникающие из Т- и НК-клеток, и лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина).

Т- и В-клеточные опухоли подразделяют на развивающиеся из клеток-предшественников, или лимфобластные (острые лимфобластные лейкозы и лим-фобластные лимфомы), и из зрелых (периферических) В- и Т-клеток. Новообразования из зрелых В- и Т-клеток с учетом основных клинических проявлений могут быть разделены на диссеминированные/лейкемические (аналоги хронических лимфоидных лейкозов), с преимущественным поражением лимфатических узлов и первично экстранодальные.

Международная классификация новообразований лимфоидной ткани

- В-клеточные опухоли.

- Из предшественников В-клеток.

- ◊ В-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников.

- В-клеточные опухоли из зрелых (периферических) клеток.

- ◊ В-клеточный хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.

- ◊ В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

- ◊ Лимфоплазмочитарная лимфома.

- ◊ Лимфома маргинальной зоны селезенки.

- ◊ Волосатоклеточный лейкоз.

- ◊ Плазмочелочная миелома/плазмочелочтома.

- ◊ Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцит-тоидные В-клетки).

- ◊ Экстранодальная мукозоассоциированная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома).

- ◊ Фолликулярная лимфома.

- ◊ Лимфома из клеток мантийной зоны.

- ◊ Диффузная крупноклеточная лимфома.

- ◊ Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома.

- ◊ Лимфома с первичным поражением серозных оболочек.

- ◊ Лимфома/лейкоз Беркитта. •Т- и НК-клеточные опухоли.

- Из предшественников Т-клеток.

- ◊ Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников.

- Т-клеточные лимфомы из зрелых (периферических) клеток.

- ◊ Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

- ♦ Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов. ♦ Агрессивный NK-клеточный лейкоз.
- ♦ Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1+).
- ♦ Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип.
- ♦ Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией. ♦ Гепатолиенальная γ - δ -Т-клеточная лимфома.
- ♦ Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки.
- ♦ Грибовидный микоз/синдром Сезари.
- ♦ Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная с первичным поражением кожи. ♦ Периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная.
- ♦ Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. ♦ Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная с первичным системным поражением. • Болезнь Ходжкина.
- Нодулярный вариант болезни Ходжкина с лимфоидным преобладанием.
- Классические варианты болезни Ходжкина.
- ♦ Лимфоидное преобладание (преобладание лимфоидной ткани).
- ♦ Нодулярный склероз.
- ♦ Смешанно-клеточный вариант.
- ♦ Лимфоидное истощение (истощение лимфоидной ткани).

Острые лимфобластные лейкозы/лимфома из клеток-предшественников

Острые лимфобластные лейкозы/лимфома из клеток-предшественников - быстро прогрессирующие опухоли из незрелых лимфоцитов (лимфобластов), встречаются чаще у детей и лиц молодого возраста. Различные опухоли из лимфобластов имеют сходные морфологические и клинические признаки. Пре-В-лимфобластные опухоли чаще протекают как лейкозы с массивным поражением костного мозга и наличием бластных клеток в периферической крови. Пре-Т-лимфобластные опухоли могут иметь первичную локализацию в тимусе, где в норме происходит дифференцировка Т-лимфоцитов, и выявляться как массивный инфильтрат в средостении, с последующей быстрой трансформацией в лейкоз.

Клинические проявления острого лейкоза практически не зависят от его цитогенеза и обусловлены недостаточностью гемопоэза, что приводит к анемии, рецидивирующим инфекциям и кровотечениям, а также лейкозной инфильтрации внутренних органов. Характерно острое начало. В связи с инфильтрацией клетками опухоли костного мозга могут быть боли в костях. Для всех лейкозов, но в большей степени для лимфобластного, характерно поражение ЦНС, связанное с инфильтрацией клетками опухоли мягкой мозговой оболочки (нейролейкоз). Клетки при остром лимфобластном лейкозе накапливаются в субарахноидальном пространстве, где они избегают разрушающего действия терапевтических средств (кроме больших доз метотрексата). В ликворе эффективные концентрации цитотоксических препаратов не достигаются, поэтому клетки, там находящиеся, представляют потенциальный центр, из которого развивается рецидив опухоли.

Диагностика острых лейкозов основывается на клинической симптоматике, картинах крови и пунктата костного мозга.

В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из мелких лимфоцитов

В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из мелких лимфоцитов - сходные новообразования, различающиеся тем, что при хроническом лимфолейкозе опухолевые клетки обнаруживаются в периферической

крови, а при лимфоме - не обнаруживаются. Лимфоцитарный хронический лейкоз чаще встречается в возрастном интервале между 50 и 60 годами и редко возникает у лиц моложе 40 лет. Около 50% всех лейкозов, развивающихся у человека после 60 лет, относится именно к этому варианту. В картине крови огромное количество белых кровяных телец - до $100 \times 10^9/\text{л}$ и более, абсолютный лимфоцитоз (более 5000 в 1 мкл), лимфоцитоз в костном мозге более 30%. Почти все элементы белой крови представлены зрелыми практически моно-морфными малыми лимфоцитами с темными округлыми ядрами, небольшой цитоплазмой. Так как опухолевые лимфоциты при механическом воздействии легко разрушаются, можно видеть характерные пятна с неровным контуром на месте разрушенных клеток (тени Боткина-Клейна-Гумпрехта). В лимфатических узлах фокусы из митотически активных более крупных пролимфо-цитов - пролиферативные центры, практически всегда вовлекаются печень и селезенка. Несмотря на то что болезнь начинается в костном мозге, панцитопения развивается поздно, однако у 10% больных в качестве ранних осложнений возникают аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Нередко отмечаются снижение уровня сывороточных Ig и парапротеинемия (наличие в крови Ig, продуцируемых патологически измененными клоном иммунокомпетентных клеток).

Костный мозг плоских и трубчатых костей красного цвета, но в отличие от миелоидного лейкоза в диафизах трубчатых костей среди красного костного мозга встречаются участки желтого цвета. В тяжелых случаях вся миелоидная ткань костного мозга диффузно вытесняется лейкозным лимфоцитарным инфильтратом, и сохранными остаются лишь небольшие островки миелоидного кроветворения.

Отмечается генерализованное увеличение лимфатических узлов, которые сливаются в огромные мягкие или плотноватые пакеты. На разрезе они сочные, бело-розовые, однородные. Под микроскопом определяется утрата их архитектоники, вместо которой видны сплошные массы лимфоцитов. Граница между лимфатическими узлами, как правило, сохранена, но нередко опухолевые лимфоциты инфильтрируют капсулу лимфатических узлов и окружающие их ткани. В связи с лейкозной инфильтрацией увеличиваются размеры миндалин, лимфатических фолликулов кишечника, которые также представляют сочную бело-розовую ткань.

Селезенка достигает значительных размеров, масса ее увеличивается, она мясистой консистенции, красного цвета на разрезе. Лейкозный лимфоцитарный инфильтрат поражает прежде всего фолликулы, которые становятся крупными и сливаются. Затем лимфоциты разрастаются в красной пульпе, стенках сосудов, трабекулах и капсуле селезенки.

Печень увеличена, плотновата, на разрезе светло-коричневая. Нередко с поверхности и на разрезе видны мелкие серо-белые узелки. Лимфоцитарная инфильтрация происходит главным образом по ходу волокнистой капсулы и портальных трактов. Гепатоциты находятся в состоянии белковой или жировой дистрофии (рис. 9.4).

Рис. 9.4. Печень при лимфолейкозе. Лимфоцитарная инфильтрация по ходу портальных трактов, белковая и жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином

Почки увеличены, плотноваты, серо-коричневого цвета. Лейкозная инфильтрация их бывает столь резко выражена, что структура почек на разрезе не выявляется. Лейкозная лимфоцитарная

инфильтрация отмечается во многих органах и тканях (средостение, брыжейка, миокард, серозные и слизистые оболочки), она бывает диффузной и очаговой. Развиваются инфекционные осложнения (например, пневмонии) и гемолитические состояния (развитие гемолитической желтухи, общего гемосидероза), синдром сдавливания (например, сдавливание сердца, пищевода, трахеи при поражении лимфатических узлов средостения; сдавливание воротной вены и ее разветвлений с развитием портальной гипертензии и асцита при поражении лимфатических узлов брыжейки и ворот печени).

По иммунофенотипу этот вид лейкоза - новообразование из относительно зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих общие для В-клеток маркеры: CD19, CD20, CD23, SigIgM, IgD, а также легкие цепи Ig. В 50% случаев обнаруживаются хромосомные aberrации, из них трисомия 12 - самая частая.

Опухоли из плазматических клеток

Опухоли из плазматических клеток - множественная миелома и плазмо-клеточные дискразии - составляют особую группу. Это опухоли, при которых происходит моноклональная пролиферация малигнизированных плазматических клеток. Могут появляться множественные очаги опухолевого роста в костном мозге (множественная миелома), одиночный и, часто, экстрамедуллярный опухолевый узел (плазмоцитомы) или диффузная инфильтрация костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени и т.д. Малигнизированные плаз-

матические клетки продуцируют Ig или компоненты их молекул парапротеины (парапротеины - так как вырабатываются атипичными клетками), и некоторые клинико-патологические признаки той или иной формы плазмочитарных новообразований обусловлены избыточной продукцией этих белков.

Парапротеины определяют с помощью электрофореза крови на целлюлоз-но-ацетатных лентах или в агарозном геле. Они проявляются в виде плотных отдельных полос в глобулиновой зоне. Более точно эти белки могут быть охарактеризованы при иммуноэлектрофорезе или изоэлектрической фокусировке. Парапротеин (Ig) в крови называется М-компонент. Хотя М-компонент может указывать на наличие новообразования из В-клеток, его находят и у клинически здоровых людей, такое состояние называется моноклональной гаммапатией неясной природы.

К плазмочлеточным дискразиям отнесены множественная миелома, солитарная миелома (плазмоцитомы), лимфоплазмочитарная лимфома, болезни тяжелых цепей, первичный иммуноцит-ассоциированный амилоидоз, моно-клональная гаммапатия неясной природы.

Множественная миелома

Множественная миелома (устаревшее название - миеломная болезнь) - самое частое заболевание из группы плазмочлеточных дискразий. Миелома характеризуется клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге, что приводит к появлению в костях скелета множественных очагов лизиса, именно поражение костного мозга дало название болезни. При этом заболевании происходит пролиферация одного клеточного клона, вырабатывающего моноклональный Ig с одной тяжелой цепью, одним типом легкой цепи и идентичными последовательностями аминокислотных остатков в переменных районах каждой цепи. Эти моноклональные белки определяются в крови и являются парапротеинами, или миеломными белками. Монокло-нальные Ig могут иметь любой изотип, хотя самым частым (у 50% больных) является IgG, затем следуют IgA (у 25% больных) и IgM, а IgD и IgE встречаются редко. У некоторых больных (у 20%) синтезируются только легкие цепи - к или λ. Благодаря

низкой молекулярной массе (25 кДа) легкие цепи в качестве мономеров или димеров выделяются с мочой и выпадают в осадок при охлаждении. Они известны под названием белка (криоглобулина) Бенс-Джонса (H. Bence-Jones). У таких больных в моче имеется белок Бенс-Джонса, но в плазме нет М-компонента (болезнь легких цепей). У 80% пациентов малигнизированные плазматические клетки синтезируют как полный Ig, так и избыток легких цепей, у них можно выявить как белок Бенс-Джонса, так и М-компонент.

При множественной миеломе пролиферация опухолевых плазматических клеток, как правило, ограничена пределами костного мозга, но может распространяться и на другие ткани. Болезнь встречается у пожилых лиц - средний возраст 60 лет. Ежегодная заболеваемость колеблется в пределах 2-3 случаев на 100 000 человек. Диагностика основывается на выявлении остеолитических поражений при рентгеноскопии скелета, моноклонального белка в сыворотке крови или моче, а также типичных клеточных изменений в костном мозге.

Этиология и патогенез неизвестны. Пролиферация миеломных клеток поддерживается цитокином ИЛ-6, который вырабатывают фибробласты и макрофаги стромы костного мозга. Во многих случаях при миеломе выявлена хромосомная транслокация в области локуса IgG на хромосоме 14. Хромосомные aberrации в 4-й хромосоме могут приводить к изменениям гена, кодирующего рецептор к фактору роста фибробластов 3, в результате мутации рецептор сохраняет постоянную активность.

Главными **патоморфологическими признаками** являются деструктивные изменения в скелете. На рентгенограммах и макроскопических препаратах они напоминают выбитые отверстия (или пробоины). В процесс может быть вовлечена любая кость, но чаще поражаются позвоночник, ребра, кости черепа, реже - кости таза, бедренная кость, ключица и (или) лопатка. Часто отмечаются вертебральный коллапс (острая деформация позвоночника) и патологические переломы костей. Опухолевая ткань растет из полостей костного мозга по направлению к корковой зоне кости. Резорбция костного вещества обусловлена секрецией факторов, активирующих остеокласты. Иногда выраженное распространение опухолевой ткани внутри костей приводит к диффузному остеопорозу. Экстрamedулярные опухолевые пролифераты наблюдаются в селезенке, печени и лимфатических узлах. На поздних стадиях болезни поражаются и другие органы, очень редко развивается **плазмоцитарный лейкоз**.

В цитологических мазках многие клетки выглядят как нормальные зрелые плазмциты, но часто преобладают более примитивные элементы - плазмобласты и клетки, имеющие промежуточное строение между лимфоцитом и плазматической клеткой. Нередко определяются 2- и 3-ядерные клетки, а также оксифильные внутриклеточные белковые агрегаты, известные под названием **телец Русселя** (или Рассела). Надо отметить, что плазматические клетки имеются и в нормальном костном мозге, их количество может возрастать при хронических воспалительных заболеваниях, но оно редко превышает 10% всех клеток костного мозга.

Замещение костного мозга опухолевой тканью приводит к нормохромной нормоцитарной анемии, нейтропении и тромбоцитопении, что повышает чувствительность к инфекциям, которые чаще всего становятся причиной смерти. Развивается синдром повышенной вязкости крови, сходный с таковым при макроглобулинемии Вальденстрема (см. ниже). В этом случае определяется IgA, который подвергается полимеризации. Парапротейн вызывает формирование «монетных столбиков», т.е. неустойчивых агрегатов эритроцитов, сладж эритроцитов (более устойчивая их агрегация), а также обуславливает высокую СОЭ. При миеломе легких цепей СОЭ не повышается. У 30% больных встречается гиперкальциемия, вызванная интенсивной резорбцией костного вещества. Она вызывает метастатическое обызвествление, запоры, боли в

животе и спутанность сознания. Затем развиваются полиурия и гиперкальциурия, а вслед за ними - нефрокальциноз и почечная недостаточность. Уремия является частым осложнением обусловленных синтезом парапротеина миеломной нефропатии и амилоидоза (вторичный AL-амилоидоз), приводящим к смерти. С применением химиотерапии и других лечебных подходов все больше больных проходят рубеж 5-летней выживаемости.

От 3 до 5% моноклональных гаммапатий составляют *солитарные* (одиночные) **плазмоцитарные опухоли**. Они могут возникнуть в тех же отделах скелета, что и очаги множественной миеломы, но чаще появляются в виде экстрамедуллярных поражений (особенно в легких и верхних дыхательных путях). Морфологически они сходны с опухолями при множественной миеломе. Примерно у 25% больных в сыворотке крови обнаруживаются парапротеины. При локализации в костях болезнь прогрессирует во множественную миело-му у 60% пациентов, а при экстрамедуллярной локализации это наблюдается крайне редко. В последнем случае болезнь излечима с помощью резекции опухоли или комбинированного лечения (хирургического удаления, а также химио- и радиотерапии).

Лимфоплазмоцитарная лимфома

Лимфоплазмоцитарная лимфома [*макроглобулинемия Вальденстрема* (J. Waldenstrom)] развивается преимущественно у мужчин старше 50 лет, составляет около 5% всех плазмоцитарных заболеваний, построена из В-клеток разного вида - от мелких округлых лимфоцитов до плазматических клеток. Определяется М-компонент, в основном связанный с моноклональной продукцией IgM, в меньшей степени - с IgA и IgG.

Клинически опухоль напоминает другие лимфомы, опухолевые В-лимфоциты инфильтрируют лимфатические узлы, костный мозг и селезенку. Резорбция костей не наблюдается. Характерный признак болезни - продукция больших количеств IgM, его содержание в сыворотке крови составляет 25-80 г/л. Клиническая картина обусловлена повышенной вязкостью крови, появляется неврологическая симптоматика с головокружениями, парезами и ухудшением зрения. Встречаются небольшие кровоизлияния в слизистые оболочки вследствие либо нарушения кровотока, либо снижения функции тромбоцитов. Выживаемость больных не превышает в среднем 5 лет.

Болезни тяжелых цепей представляют В-клеточные опухоли с гетерогенной клинической и морфологической картиной и секрецией тяжелых цепей (Н-цепи) различных классов Ig. Лимфоидная пролиферация в тканях сопровождается ведущим признаком - наличием в крови или моче специфических тяжелых цепей Ig. В соответствии с классом тяжелых цепей (γ , μ , δ , α) выделяют несколько вариантов заболевания. Болезни тяжелых цепей характеризуются плохим прогнозом.

Первичный, или иммуноцит-ассоциированный, амилоидоз обусловлен выработкой опухолевыми В-клетками легких цепей, депозиты амилоида (AL-амилоида) построены из частично разрушенных легких цепей. Подробнее вопрос рассмотрен в главе, посвященной иммунопатологическим процессам.

Моноклональная гаммапатия неясной природы (доброкачественная моно-клональная гаммапатия) обнаруживается и у явно здоровых лиц. Частота возрастает по мере старения человека: 1,5% протеинпозитивных лиц старше 50 лет и 3% - старше 70. У 75% людей, у которых продуцируются парапротеины, развивается системная злокачественная опухоль - миелома или другая опухоль лимфоретикулярной системы. Оставшиеся 25% лиц, у которых пара-протеины синтезируются в так называемой доброкачественной форме, либо не имеют серьезных

заболеваний (60%), либо с течением времени заболевают болезнями соединительной ткани или какими-либо другими хроническими заболеваниями.

Болезнь Ходжкина

Болезнь Ходжкина (Th. Hodgkin, устаревшее название - лимфогранулематоз) - первый тип лимфомы, изученный клинически более 150 лет назад. В настоящее время болезнь Ходжкина - одна из наиболее частых форм злокачественных лимфом. Заболевание по частоте обнаружения имеет 2 возрастных пика - в возрасте около 30 лет и у лиц пожилого возраста. В диагностике этой болезни решающая роль принадлежит морфологическому исследованию. Более 100 лет назад К. Штернберг (K. Sternberg), делая первые и весьма детальные гистологические описания поражений при лимфогранулематозе, охарактеризовал маркерные диагностические элементы - специфические клетки. Их называют клетками Штернберга, а в последние годы чаще клетками Рида-Штернберга (D.M. Reed). В России используют также названия «клетки Березовского-Штернберга» или «клетки Рида-Березовского-Штернберга».

Этиология, патогенез, иммунофенотип

Причина болезни Ходжкина и происхождение клеток Рида-Штернберга до конца не ясны. Было обнаружено, что варианты клеток Рида-Штернберга, найденные при типе заболевания с преобладанием лимфоидных клеток, экспрессируют В-клеточные маркеры. В других вариантах эти клетки не экспрессируют специфические маркеры. Сложными исследованиями ДНК опухолевых клеток было показано, что все клетки одного пациента (при смешанно-клеточном варианте и нодулярном склерозе) имеют сходную мутацию и соответствуют В-клеткам герминативных центров лимфатических фолликулов. По-видимому, клетки лимфомы Ходжкина - трансформированные В-клетки герминативного центра, хотя происхождение из Т-клеток пока полностью отвергнуть нельзя.

В течение многих лет причиной опухолевой трансформации считали вирус Эпштейна-Барр. Геном вируса в 70% случаев может быть обнаружен в клетках Рида-Штернберга, он сохраняется при клонировании клеток, что означает, что инфицирование предшествовало опухоли. Остается неясным, каков патогенез вирус-отрицательных форм. Обнаружено, что в вирус-негативных лимфомах Ходжкина имеется высокий уровень активированного NF-κB, фактора

транскрипции, который в норме стимулирует В-клеточную пролиферацию и защищает В-клетки от сигналов к апоптозу. Это может быть одним из нормальных путей лимфогенеза. Некоторые протеины вируса Эпштейна-Барр активируют NF-κB в инфицированных клетках, но к этому могут приводить и соматические мутации в неинфицированных клетках.

Клинико-морфологическая характеристика

Ведущим признаком заболевания является увеличение лимфатических узлов, для постановки диагноза необходимо гистологическое подтверждение. Чаще поражаются шейные, медиастинальные или забрюшинные лимфатические узлы, реже - подмышечные, паховые. Лимфатические узлы, как правило, спаиваются между собой, не очень четко очерчены и могут содержать желтоватые зоны некроза, в дальнейшем узлы становятся плотными, суховатыми, с участками фиброза на месте некрозов. При прогрессировании в процесс вовлекается селезенка, она увеличивается, уплотняется, на разрезе красная с бело-желтыми очагами и разводами (*порфирировая селезенка*). В редких случаях болезнь начинается вне лимфатических узлов, возможна первичная локализация опухоли в селезенке, печени, легких, желудке, коже или костном мозге.

Встречается анемия, как правило, вторичная, которая может сопровождаться нейтрофилией и эозинофилией в периферической крови. У некоторых больных отмечаются перемежающаяся гипертермия (**пирексия**) низкой степени, потоотделение, зуд и снижение массы тела. Недостаточность кле-точно-опосредованного иммунитета (особенно на ранних стадиях болезни) приводит к развитию оппортунистических инфекций: герпеса, туберкулеза, грибковых заболеваний.

Классификация

В **клинико-морфологической классификации** учитывают количество вовлеченных групп лимфатических узлов, экстранодальную локализацию, поражение селезенки. Болезнь Ходжкина протекает в несколько стадий, причем каждая из них подразделяется на 2 варианта в соответствии с тем, имеется системная симптоматика (А) или нет (В). Выделяют 4 клинические стадии болезни Ходжкина.

- *I стадия.* Болезнь ограничена одной группой лимфатических узлов (I) или в процесс вовлечена какая-либо одна внеузловая (органный или тканевый) зона (IE).
- *II стадия.* Болезнь ограничена несколькими группами лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы (только выше или только ниже) (II) или же протекает с минимальным вовлечением в процесс внеузловой зоны (ткани или органа), при этом селезенка приравнивается к лимфатическому узлу (IIE).
- *III стадия.* Поражены группы лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы (III), с возможным вовлечением селезенки (IIIS). Ограни-
ченное вовлечение в процесс внеузловой зоны (ткани или органа) (IIIE) или вовлечение и селезенки и внеузловой ткани или органа (IIIES).
- *IV стадия.* Диффузное или многоузловое вовлечение в процесс одного или более внеузловых органов (например, костного мозга или печени) с поражением или без поражения лимфатических узлов.

В **классификации** ВОЗ 2000 г. выделяют 5 патогистологических типов болезни Ходжкина (см. табл. 9.1).

- *Нодулярный вариант* болезни Ходжкина с лимфоидным преобладанием.
- *Классические варианты* болезни Ходжкина:
 - лимфоидное (лимфоцитарное) преобладание (преобладание лимфо-идной ткани);
 - нодулярный склероз;
 - смешанно-клеточный вариант;
 - лимфоидное истощение (истощение лимфоидной ткани)

Патологическая анатомия

Болезнь имеет 2 ведущих патогистологических признака. *Первый* - клетки Рида-Штернберга представляют важнейший компонент опухолевого инфильтрата. Распознавание этого признака имеет диагностическое значение. Клетки Рида-Штернберга крупные, обладают двумя ядрами, иногда зеркально похожими (классический тип), либо двулопастным ядром с вырезкой в ядерной мембране или раздвоением и наложением одной части ядра на другую. Возле ядерной мембраны конденсирован гетерохроматин. При каждом из этих вариантов в центре ядра или его

обеих лопастей есть крупное, иногда эозинофильное ядрышко, окруженное светлой зоной. Клетку с симметричными ядрами с хорошо выраженными ядрышками сравнивают с глазами совы. Цитоплазма клетки Рида-Штернберга хорошо развита и отличается амфотрофностью (окрашивается и основными, и кислыми красителями), а также пиронинофилией (воспринимает пирониновые красители вследствие высокого содержания РНК).

Наряду с классическими типами клетки Рида-Штернберга определяются и другие варианты этих клеток. Один из характерных типов - одноядерная клетка Ходжкина, часто помогает при идентификации метастатических поражений печени и костного мозга, при которых классические формы клетки Рида-Штернберга редки. Другие варианты клеток Рида-Штернберга - лакунарные клетки, имеющие по периферии цитоплазмы вакуоли (при малом увеличении создается впечатление ядра, взвешенного в оптически пустом пространстве); лимфогистиоцитарные клетки L- и H-типа (клетками типа кукурузных зерен) с многолопастными или спирально свернутыми ядрами с относительно небольшими ядрышками, часто можно видеть полиморфные многоядерные клетки.

Вторым важным патогистологическим признаком болезни Ходжкина является то, что клетки Рида-Штернберга вызывают выраженный клеточный ответ, который прогрессивно размывает архитектуру пораженных лимфатических узлов (рис. 9.5). Такой ответ включает не только лимфоцитарную, плазмочитарную, гистиоцитарную, нейтрофильную и эозинофильную реакцию, выраженную в различных пропорциях, но и фиброз.

Рис. 9.5. Лимфатический узел при болезни Ходжкина. Архитектура лимфатического узла нарушена, фолликулы отсутствуют, количество лимфоцитов снижено, видны клетки Рида-Штернберга. Окраска гематоксилином и эозином

Выживаемость пациентов зависит не столько от стадии болезни и гистологического варианта, сколько от адекватной терапии. 5-летняя выживаемость пациентов I и II стадий приближается к 100%, при IV стадии - достигает 50%. В смерти могут приводить также осложнения химио- и радиотерапии.

Т-клеточные лимфомы

Среди Т-клеточных лимфом особую группу занимают лимфомы кожи. Первичными лимфомами кожи называют те лимфоидные опухоли, которые возникают в коже, и на момент постановки диагноза обследование пациента не обнаруживает внекожные очаги роста опухоли. В отличие от опухолей лимфатических узлов первичные лимфомы кожи в 60-65% случаев имеют Т-клеточное происхождение, из них грибовидный микоз встречается наиболее часто (половина всех первичных лимфом кожи).

Грибовидный микоз

Грибовидный микоз - первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Бляшечная стадия характеризуется плотным полосовидным инфильтратом в верхней части дермы, содержащим высокий процент церебриформных лимфоцитов, и более выраженным дерэпимотро-пизмом. Внутриэпидермальные скопления атипичных лимфоцитов (так называемые микроабсцессы Потрие) являются характерной чертой этой стадии,

но встречаются лишь в 10% случаев. С прогрессированием инфильтрат, состоящий из церебриформных лимфоцитов малых, средних и крупных размеров, бластных клеток и

переходных форм в разных пропорциях, становится диффузным и может проникать в подкожную жировую клетчатку.

В поздних стадиях может произойти трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому, крупноклеточная трансформация ухудшает прогноз.

Синдром Сезари

Синдром Сезари является лейкемической формой Т-клеточной лимфомы кожи и характеризуется эритродермией, лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-лимфоцитов (клеток Сезари) в коже и периферической крови.

В-клеточные лимфомы

В-клеточные лимфомы кожи представляют отдельные клинические и гистологические подтипы экстранодальных лимфом, составляющие около 20- 25% всех лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Опухоли из гистиоцитов, дендритических и тучных клеток

Термин «гистиоцитоз» объединяет состояния, характеризующиеся нарушением пролиферации гистиоцитов (тканевых макрофагов). Реактивный гистиоцитоз синусов лимфатических узлов - состояние абсолютно доброкачественное. Злокачественной опухолью из гистиоцитов/макрофагов является гистиоцитарная саркома. В группу опухолей из дендритических клеток входят гистиоцитоз из клеток Лангерганса, саркома из клеток Лангерганса, опухоли (саркомы) из интердигитирующих и фолликулярных дендритических клеток. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (устар. - гистиоцитоз Х) характеризуется клональной пролиферацией особого типа гистиоцитов - дендритических антиген-представляющих клеток Лангерганса, в норме встречающихся в разных органах, прежде всего в коже.

Пролиферирующие клетки Лангерганса HLA-DR-позитивны и экспрессируют антиген CD1. Их особенность - наличие в цитоплазме НХ-телец (гранулы Бирбека), при электронно-микроскопическом исследовании они напоминают теннисную ракетку. При обычном микроскопическом исследовании атипичные клетки имеют выраженную, часто вакуолизированную цитоплазму и пузырьковидное ядро. Гистиоцитоз нередко развивается в детском возрасте, инфильтрат из опухолевых клеток поражает кожу, легкие, печень, селезенку (характерна гепатоспленомегалия), лимфатические узлы, а также вызывает деструктивные остеолитические изменения костей. Инфильтрация костного мозга сопровождается анемией, тромбоцитопенией и вторичным иммунодефицитом со склонностью к реци-дивирующим инфекциям. У взрослых пациентов может поражаться шишковидная железа. В редких случаях возможна спонтанная регрессия, но часто болезнь протекает по типу острого лейкоза. 5-летняя выживаемость характерна для 50% пациентов.

Мастоцитоз

Мастоцитоз - редкое гетерогенное состояние, характеризующееся значительным увеличением количества тучных клеток в коже и в некоторых случаях в костном мозге, печени, селезенке, ЖКТ и других органах. Цитогенетические маркеры - точечная мутация в 816 кодоне C-Kit гена (CD 117-Kit или C-Kit - рецептор к фактору роста), коэкспрессия CD2 и/или CD25. Также важно увеличение тотальной триптазы в сыворотке крови. В группу опухолевых заболеваний, возникающих из тучных клеток, ВОЗ включает кожный мастоцитоз, системный (степень инфильтрации костного мозга <30%) индо-лентный мастоцитоз (\pm поражение кожи); системный мастоцитоз, сочетающийся с гематологическими нарушениями (\pm поражение кожи), агрессивный системный мастоцитоз с полиорганной инфильтрацией (в костном мозге <20% незрелых тучных клеток,

клональная пролиферация атипичных тучных клеток); тучноклеточный лейкоз/саркому (в костном мозге >20% незрелых тучных клеток).

СЕЛЕЗЕНКА. СПЛЕНОМЕГАЛИЯ. ГИПЕРСПЛЕНИЗМ. ГИПОСПЛЕНИЗМ

Селезенка - лимфоретикулярный орган, являющийся одним из основных органов иммунной системы, участвующих в создании клеточных и гуморальных реакций на антигены и способствующих в значительной степени элиминации из крови микроорганизмов и определенных антигенов. Селезенка участвует в распознавании и удалении стареющих и патологически измененных клеток крови, регуляции портального кровотока, экстрамедуллярном гемопоэзе.

Спленомегалия - увеличение селезенки - может быть вызвана большим количеством причин. К ним относятся инфекционные заболевания, вызванные вирусами, бактериями, простейшими; заболевания и состояния, связанные с иммунопатологическими процессами, включая амилоидоз; нарушения кровотока в селезенке (венозный застой); гематологические заболевания; лизосомные болезни накопления; злокачественные опухоли. В увеличенной селезенке могут выявляться очаговые изменения, характерные для сепсиса, туберкулеза, сифилиса, кистозных изменений, инфаркта, гематомы, метастазов опухолей.

Гиперспленизм - синдром, для которого характерны спленомегалия и повышение функции селезенки. Разрушение или скопление форменных элементов крови в селезенке и торможение костно-мозгового кроветворения обуславливают анемию, лейкопению, тромбоцитопению и кровоточивость. Выделяют первичный гиперспленизм, связанный со спленомегалией, вызванной длительной рабочей гипертрофией селезенки, и вторичный, возникающий при некоторых воспалительных, паразитарных, аутоиммунных и других заболеваниях. Первичный гиперспленизм может быть врожденным (врожденная гемолитическая анемия, талассемия, гемоглобинопатии и др.)

и приобретенным (тромбоцитопеническая пурпура, первичная нейтропения и панцитопения). Вторичный гиперспленизм может быть обусловлен тифом, туберкулезом, саркоидозом Бека, малярией, ЦП, тромбозом воротной или селезеночной вены, болезнью Гоше, амилоидозом, лимфогранулематозом и многими другими болезнями. Гиперспленизм, являясь выражением нарушения кроворазрушающей функции селезенки, приводит к существенному утяжелению состояния больных, что у большинства из них требует удаления селезенки.

Гипоспленизм - это пониженная функция селезенки (при агенезии, удалении в ходе хирургической операции, окклюзии микроциркуляторного русла), что проявляется эритроцитозом, часто с лейкоцитозом и тромбоцитозом, снижением неспецифической резистентности организма и нарушением иммунного статуса.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Лимфатические узлы представляют периферические лимфоидные органы, состоящие из клеток различных типов, соединенные с системой кровообращения афферентными и эфферентными лимфатическими сосудами и посткапиллярными венами.

Увеличение лимфатического узла (**лимфоаденопатия**) может быть обусловлено реактивными состояниями:

- увеличением количества доброкачественных лимфоцитов (гиперплазия фолликулов, паракортикальная гиперплазия) и макрофагов (гистиоцитоз синусов) в ходе иммунного ответа на антиген;

- инфильтрацией воспалительными клетками при инфекциях, затрагивающих лимфатический узел (лимфаденит);
- инфильтрацией макрофагами, нагруженными продуктами метаболизма, при различных болезнях накопления, или опухолями;
- пролиферацией *in situ* злокачественных лимфоцитов и макрофагов при лейкозах, болезни Ходжкина, неходжкинских лимфомах;
- метастазами в лимфатические узлы злокачественных опухолей разного гистогенеза.

Ангиофолликулярная гиперплазия (болезнь Кастлемана, гигантская гиперплазия лимфатического узла, псевдоопухоль Кастлемана, лимфогамар-трома) - редкое незлокачественное лимфопролиферативное заболевание. Характеризуется значительным и неравномерным увеличением лимфатических узлов внутри легких, в области шеи, над ключицами, в брыжейке тонкой кишки. Редко встречается увеличение лимфоузлов во всех частях человеческого тела. Очень редко в области подмышек, таза, поджелудочной железы. Выделяют 3 типа течения болезни Кастлемана: гиалино-васкулярный, плазм-моноклеточный и многоочаговый. Причиной заболевания некоторые исследователи считают вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), который вызывает медленные инфекции. При цитогенетическом исследовании молекулярные аномалии, индуцирующие злокачественный рост, выявляются очень редко,

что позволяет считать, что патогенез болезни Кастлемана - лимфопролиферация, вызываемая ИЛ-6, которую индуцирует ретровирусная инфекция или другие антигенные стимулы. Трансформации в лимфомы или плазмцитомы очень редки.

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. КОАГУЛОПАТИИ

Тромбоциты (от тромб и греч. *kytos* -местилище, здесь - клетка) - один из видов форменных элементов крови. У млекопитающих и человека тромбоциты называют также кровяными пластинками, это безъядерные тельца диаметром 2-5 мкм. В 1 мм³ крови в норме их содержится 180-350 тыс. ($180-320 \times 10^9$ /л). В кровяных пластинках выявляются специфические гранулы, содержащие серотонин и вещества, участвующие в свертывании крови, а также митохондрии, микротрубочки, гранулы гликогена, иногда рибосомы. У млекопитающих тромбоциты образуются в кроветворных органах из мега-кариоцитов путем отделения участков их цитоплазмы. Изменения тромбоцитов - количественные или морфологические - свидетельствуют о наличии какого-либо заболевания.

Нарушения системы гемостаза, сопровождающиеся расстройствами коагуляции, называется **коагулопатиями**. В основе коагулопатий могут лежать факторы сосудистые (нарушение проницаемости сосудистой стенки при **ва-зопатиях** или **ангиопатиях**), плазменные и тромбоцитарные. Коагулопатии, сопровождающиеся кровоточивостью, объединяют в группу геморрагических заболеваний. Коагулопатии с повышенной склонностью организма к тромбогенезу (тромбозу) обозначают общим термином «тромбофилии» либо «тром-ботическая болезнь».

В группу **ангиопатий** включены, например, геморрагический васкулит, геморрагические метропатии (дизовариальная пурпура), геморрагический ангиоматоз (телеангиоэктазии, болезнь Рандю-Ослера и др.), С-авитаминоз и др.

В дифференциальной диагностике ангиопатий могут быть использованы показатели времени кровотечения, капилляроскопия, проба жгута, щипка и другие методы, определяющие состояние сосудов капиллярного и прекапиллярного типа.

Коагулопатии, сопровождающиеся кровоточивостью

Выделяют наследственные (врожденные) и приобретенные формы коагулопатий, сопровождающихся кровоточивостью (геморрагическим синдромом). В основе приобретенных форм лежат поражение паренхимы печени, антикоагулянтная терапия, К-авитаминоз, высокая активность ингибиторов ферментного каскада либо гиперфибринолиз. Среди приобретенных геморрагических синдромов особое место занимает ятрогенный, вследствие применения прямых и непрямых антикоагулянтов, дезагрегантов, фибринолитиков и других препаратов.

Коагулопатии, обусловленные гиперфибринолизом

Коагулопатии, обусловленные гиперфибринолизом, могут быть наследственными и приобретенными. Наследственный гиперфибринолиз с геморрагическим синдромом встречается редко и характеризуется либо дефицитом ингибитора (α_2 -антиплазмина), либо повышением активатора плазминогена тканевого типа. Более часто гиперфибринолиз наблюдается как ответ на гиперкоагуляцию. Активация фибринолитической активности крови происходит одновременно с активацией факторов свертывающей системы через фактор XII, который определяет взаимодействие зависимых от него систем. Хронический гиперфибринолиз может сопутствовать лейкозам.

Местный гиперфибринолиз выявляется при геморрагическом васкулите, аденоидах. Иногда при операциях на предстательной железе и мочевых путях, злокачественных опухолях и тяжелых поражениях печени гиперфибринолиз может быть причиной геморрагического синдрома. Активный фибринолиз нередко сочетается с ДВС-синдромом.

Наследственные коагулопатии, сопровождающиеся кровоточивостью

В эту группу объединены заболевания с нарушением свертывающей и/или тромбоцитарной систем, сосудистой стенки и сочетанные (плазменные, тромбоцитарные и сосудистые), для которых общим признаком является кровоточивость. Наследственные геморрагические заболевания характеризуются генетически обусловленным дефицитом плазменных факторов свертывания, снижением их синтеза или дефектом структуры молекулы.

Гемофилия

Гемофилия - наиболее частая патология, при которой наблюдается дефицит факторов VIII и IX свертывания, характеризуется нарушением образования протромбиназы. Болеют мужчины, переносчиками патологической X-хромосомы являются женщины. Клинически заболевание характеризуется кровоточивостью, которая развивается с определенной периодичностью, зависит от концентрации факторов VIII и IX, реже других факторов. Для гемофилии А (дефицит фактора VIII) и В (болезнь Кристмаса, врожденная недостаточность фактора IX) свойственны кровотечения из кровеносных сосудов при порезе, травме, операционном вмешательстве, экстракции зуба. Наиболее характерными признаками гемофилии А и В считаются кровоизлияния в суставы с последующим образованием гемартрозов и деформацией скелета, атрофия мышечного аппарата. Менее кровоточат раны с разможженными краями, так как в подобных ситуациях активация свертывания происходит по внешнему пути, поскольку недостатка в тканевом тромбопластине у гемофиликов нет. При гемофилии противопоказаны

буживание и катетеризация, взятие крови из вены толстой иглой, выворачивание век с диагностической целью и т.п.

Коагулограмма при гемофилии характеризуется снижением концентрации факторов VIII или IX, реже факторов X, XI, нарушением образования про-тромбиназы, удлинением времени свертывания. Иногда заболевание сопровождается высокой активностью фибринолиза.

Болезнь Виллебранда

Заболевание наследуется по доминантному типу. Болеют чаще женщины (60-70%). Патология характеризуется полиморфизмом клиники, что обусловлено неоднородностью структуры фактора VIII (антигемофильный глобулин - белковый комплекс, состоящий из нескольких субъединиц) и синтезом составных частей белкового комплекса разными видами клеток (гепатоцитами - фактора VIII:C, эндотелием и мегакариоцитами - фактора VIII:W). Гетерогенность болезни (выделяют IV типа) определяется ее патогенезом: возможно снижение синтеза разных субъединиц фактора VIII, прокоагулянтной части фактора VIII, нарушение качества белка и т.д.

Приобретенный *синдром Виллебранда* встречается при лимфопролиферативной патологии, СКВ, ревматических заболеваниях, ДВС, амилоидозе, он может быть следствием острых отравлений пестицидами. Являясь белком острой фазы, фактора VIII:W может увеличиваться в острой или хронической стадиях различных заболеваний, при стрессе, беременности; эстрогенной терапии, приеме оральных контрацептивов и физических упражнениях. Повышенное содержание фактора VIII:W обнаруживается при геморрагическом васкулите и служит доказательством повреждения эндотелия сосудов.

Коагулопатии вследствие нарушения фибриногенеза

Коагулопатии вследствие нарушения фибриногенеза (дисфибриногенемии) - генетически обусловленные молекулярные аномалии фибриногена (фактор I), встречаются редко. Приобретенные развиваются в результате патологии структуры фибриногена или его превращения в фибрин при участии фибриназы (фактор XIIIa).

Коагулопатии, обусловленные нарушением тромбоцитопоза

Тромбоцитопении представляют заболевания и синдромы, при которых количество тромбоцитов снижено (менее $150 \times 10^9/\text{л}$). Различают наследственные и приобретенные тромбоцитопении. Патогенез наследственных тромбоцитопений изучен недостаточно. Укорочение жизни тромбоцитов объясняют дефектом структуры их мембраны или энергетики клетки, вызванной дефицитом ферментов. Заболевания сопровождаются нарушением микроциркуляторного гемостаза и петехиально-пятнистым типом кровоточивости.

Приобретенные тромбоцитопении возникают в результате недостаточной продукции тромбоцитов костным мозгом, повышенного разрушения или потребления их в сосудистом русле в органах макрофагальной системы, при внутрисосудистом тромбообразовании. Приобретенные тромбоцитопении развиваются при инфекционных заболеваниях, хронической экзогенной или эндогенной интоксикации любого генеза (химические вещества, лекарственные препараты, алкоголь, уремия, тяжелые заболевания печени), гипер- и метастатических поражениях костного мозга, лучевой и цитостатической терапии и могут сопровождаться геморрагическим синдромом. Механические повреждения тромбоцитов обнаруживаются при экстракорпоральном кровообращении, протезировании клапанов сердца. Повышенная секвестрация в селезенке при спленомегалии является следствием ЦП, портальной гипертензии, туберкулеза селезенки, при миелопролиферативных заболеваниях и болезнях накопления. Гипо-

и апластические состояния кроветворения, при которых имеет место геморрагический синдром, характеризуются, как правило, необратимыми изменениями тромбоцитопоеза - низким количеством мегакариоцитов костного мозга и разного уровня тромбоцитопении.

Тромбоцитопении разведения наблюдаются при больших потерях крови в результате гемодилузии; тромбоцитопении распределения обусловлены повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке при спленомегалии. Тромбоцитопении могут иметь иммунный характер, агглютинация и последующее разрушение тромбоцитов происходят вследствие выработки аутоили аллоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Лабораторная диагностика тромбоцитопении основывается на определении количества тромбоцитов, их морфологии и функций, количества и морфологии мегакариоцитов костного мозга.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии представляют группу заболеваний (наследственная патология) и приобретенных синдромов, которые характеризуются нарушениями структуры мембраны клетки, обмена аденил-нуклеотидов, серотонина, кальция, дефицитом белка, чувствительного к тромбину или фактору Вилле-бранда и др. Тромбоциты при этих заболеваниях отличаются функциональной неполноценностью. Возможны морфологические аномалии - анизоцитоз, так называемые серые пластинки и др. Тромбоцитопатии не всегда сопровождаются тромбоцитопенией, могут протекать при нормальном количестве тромбоцитов.

Наиболее изученные формы наследственных тромбоцитопатий - синдром Чедиака-Хигаси [дисфункция тромбоцитов обусловлена нарушением (дефектом) их структуры]; болезнь Виллебранда (дефицит фактора VIII:W в сочетании с дефектом плазменного гемостаза и фактора 3 пластинок); тромбодистрофия Бернара-Сулье (характерны первичная аномалия мегакариоцитов и тромбоцитов, дефицит гликопротеина и некоторые другие дефекты ультраструктуры тромбоцитов). Также выделяют синдром Вискотта-Олдрича (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, наличие большого числа микроформ меньше 1,5 мкм и др.), синдром Фанкони (дефект стволовой кроветворной клетки); тромбастения Гланцмана (отсутствие на плазматической мембране тромбоцитов комплекса гликопротеинов IIa/IIIb с Мм 135 000).

Приобретенные тромбоцитопатии могут возникать при опухолях кроветворной ткани, дефиците витамина В₁₂, уремии, ЦП, опухолях и паразитарных заболеваниях печени, ДВС-синдроме, блокаде тромбоцитов макро- и пара-

протеинами, при авитаминозе С, гормональных нарушениях. Тромбоцитопатии могут быть следствием лекарственных, токсических, лучевых факторов, а также массивных геотрансфузий.

Тромбоцитозы

Тромбоцитозы - увеличение количества тромбоцитов. Различают реактивные и опухолевые тромбоцитозы. Реактивные носят временный характер, могут наблюдаться после спленэктомии, острой кровопотере и острого гемолиза, после операций, при злокачественных новообразованиях, ревматоидном артрите, туберкулезе, язвенном колите, остеомиелите и др.

Опухолевой генез тромбоцитозы имеют при миелоидных лейкозах и миело-пролиферативных заболеваниях. Большая масса тромбоцитов вызывает патологию микроциркуляции в виде свертывания крови с последующим развитием геморрагического синдрома. Гипертромбоцитоз (более миллиона тромбоцитов), который сопровождается геморрагическим синдромом, носит название геморрагическая тромбоцитемия.

Тромбофилия

Тромбофилия, или тромботическая болезнь - состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к свертыванию крови внутри сосудов, тромбообразованию. На этом фоне различные факторы внешней и внутренней среды организма могут индуцировать тромбогенез и вызывать в определенных условиях тромбоз. По происхождению тромботическая болезнь может быть наследственной и приобретенной.

Наследственные формы тромботической болезни являются фактором риска мигрирующего венозного и артериального тромбоза у людей в молодом возрасте. Эта патология наиболее часто связана с дефицитом антикоагулянтов (антитело-III, протеина C, протеина S), либо со структурными и функциональными изменениями прокоагулянтов (дисфибриногемия, диспроконверти-немия), либо с недостаточностью фибринолиза.

Приобретенные формы тромботической болезни возникают при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями одновременно в различных звеньях системы гемостаза. Тромбозу могут способствовать, например, увеличение концентрации факторов I, VII, VIII, XIII или повышение функциональной активности тромбоцитов, снижение антикоагулянтной или фибринолитической активности, а также антитромбогенной активности стенки сосудов. Подобные изменения могут иметь место при беременности, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, ожирении, терапии гепарином, ДВС-синдроме, злокачественных новообразованиях, приеме некоторых лекарств, заболеваниях сосудов, иммунопатологических процессах и т.д.

Контрольные вопросы

1. Анемии - определение, принципы классификации.
2. Виды дизэритропоэтических анемий.
3. Классификация гемолитических анемий.
4. Клинико-морфологическая характеристика железодефицитной анемии.
5. Клинико-морфологическая характеристика мегалобластных анемий.
6. Принципы классификации опухолевых заболеваний крови.
7. Клинико-морфологическая характеристика острых лейкозов.
8. Классификация и клинико-морфологическая характеристика миелопро-лиферативных заболеваний.
9. Морфологические особенности и стадии течения хронического миело-идного лейкоза.
10. Классификация лимфопролиферативных заболеваний.
11. Клинико-морфологическая характеристика опухолей из плазматических клеток.
12. Классификация и морфологические особенности лимфогранулематоза.
13. Классификация и морфологические особенности коагулопатий.

Список литературы

Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий. 2-е издание. - Тверь: Изд-во «Триада», 2009. - 148 с. *Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И.* Практическая и лабораторная гематология. - М.:

Источник KingMed.info

ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 720 с. Патологическая анатомия: Национальное руководство/Гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1264 с. Рукавицын О.А., Скворцов С.В., Зенина М.Н. Гематология: Атлас-справочник. - Спб.:

Изд-во Детство-Пресс, 2009. - 256 с. *Hoffbrand A.V., Catovsky D. Tuddenham E.G.D., Green A.R.* Postgradual Haemathology. -

Wiley-Blackwell, 2010. - 1048 p. *His E.D.* Hematopathology. - Elsevier Science, 2012. - 760 p. *Pui C.H.* Childhood Leukemias. - Cambridge Academ, 2012. - 700 p.

Глава 10. ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

К заболеваниям сердечно-сосудистой системы относят атеросклероз, гипертоническую болезнь, ИБС, ревматические болезни, воспалительные заболевания сердца и его пороки, а также врожденные и приобретенные заболевания сосудов. Заболеваемость и смертность населения во всем мире от этих болезней наиболее велика. Атеросклероз, гипертоническую болезнь и ИБС считают основными заболеваниями XX в., которые сохраняют свое значение и в XXI в.

Их значение стало понятным лишь в начале XX столетия. Так, термин «атеросклероз» был предложен Маршаном в 1904 г., а как самостоятельное заболевание атеросклероз был выделен Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым в 1913 г. Инфаркт миокарда впервые был подробно описан В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско в 1909 г. Гипертоническая болезнь как нозологическая форма описана в 1922 г. Г.Ф. Лангом. И.В. Давыдовский называл эти заболевания «болезнями цивилизации», считая их выражением неспособности человека адаптироваться к быстро прогрессирующей урбанизации, цивилизации, связанными с ними изменению образа жизни, постоянными стрессами, нарушению экологических условий и другими особенностями так называемого цивилизованного общества.

В этиологии, патогенезе и морфогенезе атеросклероза и гипертонической болезни много общего. ИБС по существу - кардиальная форма атеросклероза и гипертонической болезни. Однако, несмотря на то что это разные болезни, для них характерно атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий. Атеросклероз сосудов развивается и при ряде других заболеваний, особенно эндокринных и вирусных. Это не только самостоятельная нозологическая форма, но и ответ организма на изменения различных видов обмена веществ в сочетании с повреждением внутренней оболочки артерий. Причины этих нарушений различны, вероятно, поэтому так трудно определить этиологию атеросклероза.

Атеросклероз - лишь разновидность **артериосклероза**, т.е. склерозирования стенок артерий в результате различных причин, развивающегося с помощью разнообразных механизмов.

Выделяют несколько видов артериосклероза:

- метаболический артериосклероз, или атеросклероз;
- артериолосклероз, или гиалиноз (при гипертонической болезни);
- воспалительный артериосклероз (при сифилисе, туберкулезе и др.);
- аллергический артериосклероз (узелковый полиартериит);
- токсический артериосклероз (например, адреналовый);
- первичный кальциноз средней оболочки артерий (медиакальциноз Мен-кеберга);
- возрастной (старческий) артериосклероз.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз (от греч. *atheros* - кашица и *sclerosis* - уплотнение) - хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, вызванное нарушениями жирового и белкового обмена. Характерны очаговые отложения во внутренней оболочке сосудов белков и липидов с последующим разрастанием вокруг них соединительной ткани.

Атеросклерозом болеет большинство населения мира, однако особенно широко заболевание распространено в странах Европы и Северной Америки. Оно поражает людей начиная с 25-30 лет, в этой возрастной группе мужчины болеют в 5 раз чаще женщин, хотя после 45-50 лет эти

различия менее яркие, а после 70 лет атеросклероз выражен одинаково у мужчин и женщин. Осложнения атеросклероза, вне зависимости от пола - основная причина смертности населения мира.

Этиология

Этиология атеросклероза окончательно не установлена, хотя признано, что это полиэтиологическое заболевание обусловлено сочетанием изменений жирового и белкового обмена с повреждениями эндотелия артерий. Причины обменных нарушений, как и повреждающие эндотелий факторы, могут быть различными, но широкие эпидемиологические исследования атеросклероза позволили выделить наиболее значимые влияния, которые получили название факторов риска.

Факторы риска

- **Возраст.** Несомненное увеличение частоты и выраженности атеросклероза с возрастом позволяет ряду авторов рассматривать атеросклероз не как заболевание, а как закономерную проблему возраста.
- **Пол.** Мужчины начинают болеть атеросклерозом раньше женщин, заболевание у них протекает тяжелее. Поэтому осложнения атеросклероза у мужчин более часты.
- **Наследственность** играет важную роль в развитии атеросклероза, так как доказано существование генетических форм заболевания, связанных с мутациями или дефектами определенных генов. Часто, но не всегда сопутствуют другие генетически обусловленные факторы риска - сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.
- **Гиперлипидемия (гиперхолестеринемия)** - основной фактор риска, вызванный нарушением соотношения в крови ЛП низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) с липопротеинами высокой (ЛПВП) и очень высокой плотности (ЛПОВП). Это соотношение при атеросклерозе составляет 5:1 и более (в норме - 4:1). Установлено, что 65% случаев атеросклероза связано с ростом содержания в крови ЛПНП и ЛПОНП и около 35% - со снижением уровня ЛПВП. Этот фактор риска включает и триглицеридемию. Гиперлипидемия нередко связана с наследственными факторами и особенностями питания, поэтому в определенной степени она объясняет географические и этнические различия в частоте возникновения атеросклероза.
- **Гипертензия.** Повышение АД любого генеза приводит к увеличению нагрузки на эндотелий, усилению проницаемости сосудистых стенок, в том числе и для липопротеинных комплексов, что способствует повреждению эндотелия. С гипертензией связывают появление атеросклеротических бляшек в нетипичных для атеросклероза сосудах - в легочной артерии при гипертензии малого круга кровообращения, в воротной вене при портальной гипертензии.
- **Курение.** Атеросклероз коронарных артерий и аорты выражен у курильщиков в 2 раза сильнее, его диагностируют в 2 раза чаще, чем у некурящих. Поэтому инфаркт миокарда, так же как и другие осложнения атеросклероза у курильщиков, бывает значительно чаще, чем у некурящих.
- **Гормональные факторы.** Большинство гормонов в той или иной степени влияет на нарушения жирового и белкового обмена. Особенно важны сахарный диабет и гипотиреоз. Атеросклероз (*макроангиопатия*) при этих заболеваниях связан с выраженной гиперлипидемией и значительным увеличением в крови ЛПНП (см. гл. 19). Этот фактор риска способствует развитию атеросклеротической окклюзии сосудов.

- **Прием пероральных контрацептивов** более 5 лет близок к гормональным факторам риска, он увеличивает вероятность и интенсивность раннего развития атеросклероза у женщин.
- **Стрессовые ситуации** - яркий фактор риска. Они приводят к психоэмоциональному перенапряжению, вызывая нарушения нейроэндокринной регуляции жиробелкового обмена, выбросу в кровь катехоламинов и вазомоторным расстройствам.
- **Ожирение и гиподинамия** способствуют нарушению жирового и белкового обмена, накоплению в крови ЛПНП и ЛПОНП.
- **Вирусы**, вероятно, также могут быть фактором риска, особенно *Herpes simplex*. Вирусы, инфицирующие эндотелиоциты, могут усиливать их про-коагулянтную активность, деструкцию эндотелия и адгезию тромбоцитов.

Следует подчеркнуть, что все факторы риска нарушают жировой и белковый обмен, вызывая гиперлипидемию, поэтому целесообразно подробнее разобрать этот фактор риска атеросклероза.

Гиперлипидемии

Гиперлипидемия всегда сочетается с гиперхолестеринемией, при этом происходит значительное прогрессирующее повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП, появляются модифицированные апо-β-ЛП. Механизмы этих нарушений обмена различны, но они могут дополнять друг друга в патогенезе атеросклероза.

Нарушения жирового и белкового обмена, очевидно, начинаются с изменения обмена холестерина. Нарушение баланса холестерина возможно за счет

избыточного поступления холестерина с пищей, избыточного синтеза или нарушения его выведения из организма. В любом случае возникает дислипидемия, т.е. нарушение содержания ЛП в плазме крови и изменение соотношения их фракций. В зависимости от причины выделяют гиперлипидемии генетические (первичные), вторичные и алиментарные, связанные с особенностями питания.

• **Генетические гиперлипидемии и гиперхолестеринемии** обусловлены наследственными нарушениями липидного обмена. В популяции они встречаются с частотой от 1 до 2000 на 1 млн, что связано с мутациями определенных генов, кодирующих синтез и функцию ЛПНП-рецепторов клеточных мембран (теория атеросклероза Гольдштейна-Брауна), а также другие реакции в процессе обмена ЛП. Генетические гиперлипидемии проявляются выраженным ранним атеросклерозом, в первую очередь коронарных артерий. Известны следующие виды генетических гиперлипидемий.

♦ *Семейная гиперхолестеринемия*, когда возникают генетические изменения, приводящие к дефициту клеточных рецепторов ЛПНП. ♦ *Семейная гипо-α-липопротеинемия* обусловлена генетическим дефектом аполипопротеинов A-I и A-II, что приводит к снижению уровня ЛПВП, блокаде обратного транспорта холестерина и в результате - дислипидемии и гиперхолестеринемии. ♦ *Болезнь накопления эфиров холестерина* у молодых людей связана с генетическим дефектом лизосомальной липазы и, соответственно, нарушением катаболизма холестерина. ♦ *Семейная комбинированная гиперлипидемия*. ♦ *Семейная триглицеридемия*. Генетический дефект, вызывающий 2 последних заболевания, неизвестен, но для того и другого характерны наследственная гиперлипидемия и дислипидемия.

• **Вторичные гиперлипидемии** (при сахарном диабете, гипотиреозе, нефротическом синдроме и других заболеваниях) описаны в главе 19.

- **Алиментарные гиперлипидемии** связаны с особенностями питания.

Патогенез

Роль ЛПНП-рецепторов клеточных мембран в развитии атеросклероза, по-видимому, универсальна, но при наследственных нарушениях липидного обмена дефицит ЛПНП-рецепторов цитомембран первичен, а при вторичных или алиментарных гиперлипидемиях и гиперхолестеринемиях он вторичен и служит важнейшим звеном патогенеза атеросклероза. Так, гиперлипидемия может быть связана с инфильтрацией внутренней оболочки артерий экзогенным или эндогенным холестерином. Механизм инфильтрации - блокада ЛПНП-рецепторов мембран клеток печени, надпочечников, фибробластов, лимфоцитов, эндотелиоцитов избыточным количеством ЛПНП, ЛПОНП, модифицированными апо-β-ЛП, угнетением регулируемого обмена ЛП. В этих условиях клетки макрофагальной системы - моноциты, макрофаги, эндотелиоциты и другие, обладающие рецепторами к ЛПНП и модифицированным ЛП (скевенджер-рецепторы от англ. *scavenger* - мусорщик), а также рецепторами к Fc-фрагментам иммунных комплексов, осуществляют нерегулируемый (ненасыщаемый) обмен ЛП. Холестерин различных типов ЛП поступает в лизосомы макрофагов, а его излишки должны быть удалены с помощью ЛПВП. При гиперлипидемии система выведения холестерина недостаточна, происходит его скопление в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудистых стенок, в результате возникают *пенистые*, или *ксантомные*, клетки. Таким образом, при атеросклерозе нерегулируемый обмен ЛП преобладает над регулируемым обменом ЛПНП и ЛПОНП.

В патогенезе атеросклероза гиперлипидемия и дислипидемия сочетаются с повреждением эндотелия, что ведет к началу образования атеросклеротической бляшки. Возможные повреждающие факторы:

- гиперлипидемия;
- гиперкатехоламинемия;
- иммунные комплексы и другие компоненты иммунной системы;
- токсины, вирусы;
- гемодинамические воздействия (гипертензия, спазмы и парезы сосудов, реологические нарушения и др.).

Обычно влияние нескольких повреждающих факторов.

Сочетания изменений различных параметров крови с повреждением внутренней оболочки артерий лежат в основе большинства теорий атеросклероза, подтвержденных клинически.

- *Инфильтрационная теория* атеросклероза Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова подчеркивает значение экзогенной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии как причин развития этого заболевания.
- *Нервно-метаболическая теория* А.Л. Мясникова основную роль в развитии заболевания отводит повторным стрессовым ситуациям, вызывающим психоэмоциональное перенапряжение. Это приводит к расстройству нейроэндокринной регуляции жирового и белкового обмена и вазомоторным нарушениям. Возникающая гиперлипидемия в сочетании с гиперкатехоламинемией и вазомоторными реакциями обуславливают повреждение эндотелия сосудов.

- *Иммунологическая теория* А.Н. Климова и В.А. Нагорнева рассматривает атеросклероз как иммунное воспаление. Доказательством этого служат характерные изменения иммунной системы, наличие в сосудистой стенке аутоиммунных комплексов, иммунокомпетентных клеток, прогресси-рование заболевания при использовании иммунодепрессантов в случае трансплантации органов и др.
- *Рецепторная теория* Гольдштейна-Брауна хорошо объясняет причины развития наследственно обусловленных форм атеросклероза и, вероятно, особенности вторичных и алиментарных гиперлипидемий.
- *Моноклональная (неопластическая)* теория основана на предположении о том, что в основе атерогенеза лежит мутация одного или нескольких генов, регулирующих клеточный цикл, что приводит к пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Эти измененные клетки запускают атеросклеротический процесс.
- *Тромбогенная теория* Дюгеда как основу атеросклероза рассматривает образование плоских пристеночных тромбов с последующей их организацией в аорте и других артериях.
- *Вирусная теория* заболевания подтверждена главным образом экспериментально.

Очевидно, все эти механизмы, приводящие к повреждениям эндотелия, его суживанию, повышению проницаемости внутренней оболочки артерий, нарушениям жирового и белкового обмена в том или ином сочетании участвуют в многофакторном патогенезе атеросклероза.

Основные этапы пато- и морфогенеза атеросклероза

До появления морфологических изменений во внутренней оболочке артерий возникают атерогенная дислипидемия, гиперхолестеринемия с уровнем холестерина свыше 250-300 мг%. Появляются модифицированные ЛП, происходит их интенсивный захват ЛПОНП-рецепторами и сквенджер-рецепторами эндотелиоцитов.

Началом образования атеросклеротической бляшки и атеросклероза как болезни являются повреждение эндотелия и повышение его проницаемости. В результате во внутреннюю оболочку артерий проникает большое количество ЛП и других компонентов плазмы крови. Развивается субэндоте-лиальный мукоидный отек. После суживания части поврежденных эндоте-лиоцитов возможен контакт тромбоцитов с базальной мембраной внутренней оболочки, часть эндотелиальных клеток теряет антикоагулянтные свойства.

Поврежденные эндотелиоциты выделяют адгезивные молекулы (*ICAM-1, VCAM-1, LFA-1*), что приводит к прилипанию к эндотелию тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов. Тромбоциты выделяют ТФР. Моноциты проникают в суб-эндотелиальное пространство и превращаются в макрофаги, синтезирующие цитокины (ИЛ-1, ФНО, ТФР, фактор роста фибробластов и др.). Последние вызывают хемотаксис и клеточную пролиферацию. Цитокины лимфоцитов также обеспечивают хемотаксис клеток, участвующих в иммунном воспалении. Макрофаги, тромбоциты, поврежденный эндотелий выделяют ТФР, стимулирующий гладкомышечные клетки стенки артерий. Гладкомышечные клетки мигрируют во внутреннюю оболочку, где начинают синтезировать протеогли-каны, коллаген, эластин, необходимые для построения коллагеновых и эластических волокон. При этом синтезируемые типы коллагена обеспечивают сродство ЛП к скоплениям гладкомышечных клеток, что также способствует накоплению липидов.

Во внутренней оболочке артерий происходит пероксидация ЛП под влиянием макрофагальных цитокинов, возникают комплексы ЛП с протеогли-канами, происходит захват последних

макрофагами и гладкомышечными клетками. При этом в миоцитах возможно нерегулируемое поглощение модифицированных ЛПОНП. В макрофагах и гладкомышечных клетках истощается система утилизации, прежде всего лизосом. Когда цитоплазма загружена липидами, возникают ксантомные клетки. В дальнейшем происходит разрушение макрофагов, гладкомышечных и ксантомных клеток, что способствует накоплению экстрацеллюлярных липидов.

По мере прогрессирования заболевания в атеросклеротической бляшке образуются сосуды, нарастают процессы склероза и гиалиноза, происходит некроз центра бляшки и ее обызвествление (рис. 10.1).

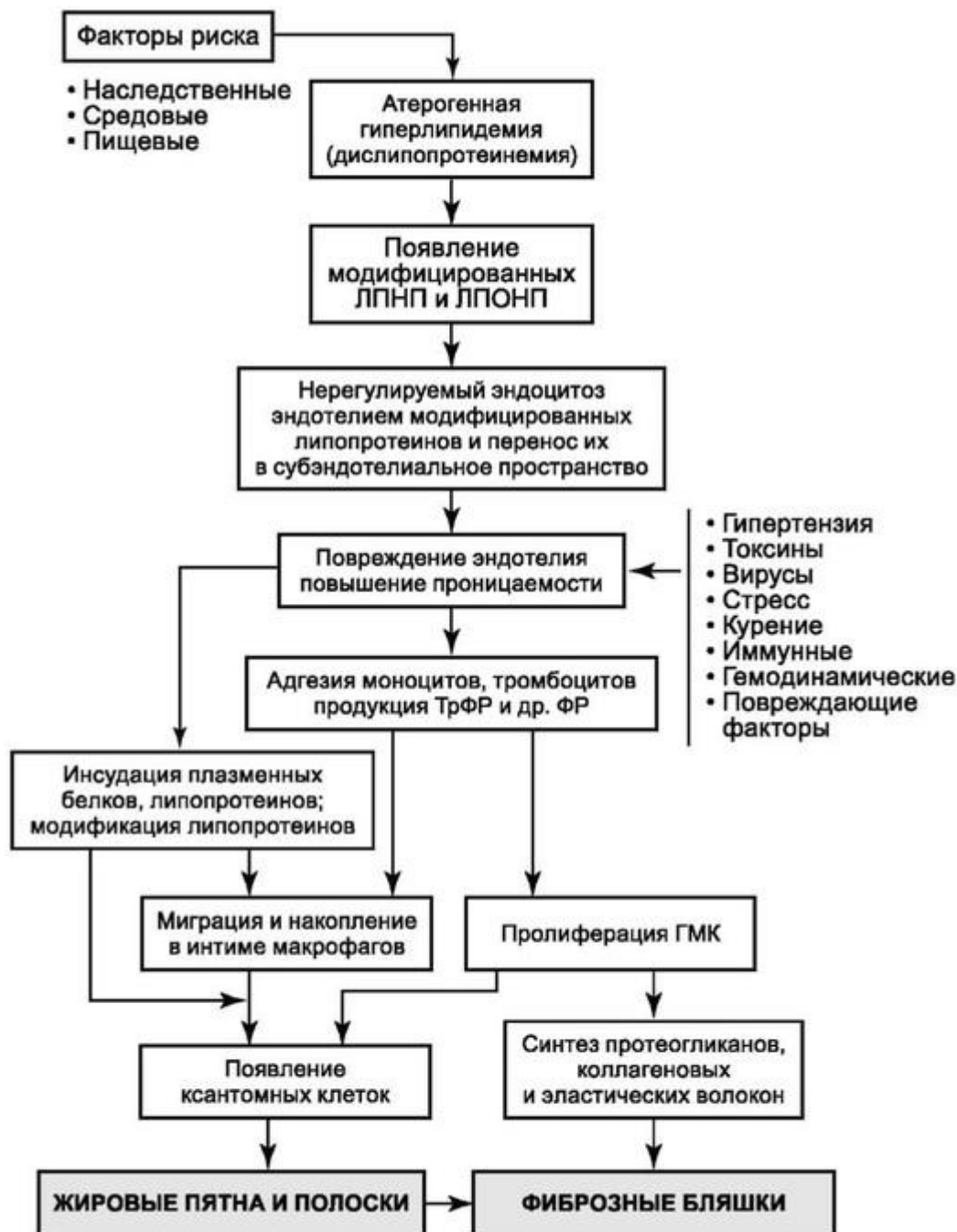


Рис. 10.1. Патогенез атеросклероза. ФР - фактор роста; ТрФР - фактор роста тромбоцитов; ГМК - гладкомышечная клетка; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

В пато- и морфогенезе атеросклероза выделяют несколько стадий: долипид-ную, стадии липоидоза, липосклероза и осложненных поражений. Названия отдельных стадий отражают динамику одних и те же процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке. Повреждения интимы сосудов в долипидную стадию обусловлены описанными выше изменениями состава крови, но видны лишь в электронный микроскоп.

Долипидная стадия

Долипидная стадия не имеет клинической симптоматики. Характерны прогрессирующая гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, дислипидотеи-немия, гипофосфатемия и другие изменения, отражающие нарушения метаболизма при атеросклерозе. Вследствие того, что внутренняя и часть средней оболочки крупных и средних артерий получают питание за счет диффузии из кровотока, все изменения в крови ведут к морфологическим изменениям внутренней оболочки. Вначале происходит повышение проницаемости эндотелия (выраженный пиноцитоз эндотелиоцитов, накопление в них липидных капель, исчезновение гликокаликса, раскрытие межэндотелиальных стыков). Пролиферация гладкомышечных клеток, синтезирующих протеогликаны, способствует подэндотелиальному мукоидному отеку внутренней оболочки, дистрофии и слущиванию эндотелиоцитов. Накопление во внутренней оболочке белков плазмы, гликозаминогликанов создает благоприятные условия для фиксации ЛПНП, ЛПОНП, холестерина, апо-β-ЛП, фибриногена и др.

Уже на этой стадии во внутренней оболочке происходит трансформация моноцитов в мононуклеарные фагоциты. Они захватывают ЛПНП, транспортируют их во внутреннюю оболочку, секретируют большое количество цито-кинов, в том числе ТФР, способствующий пролиферации гладкомышечных клеток. Макрофаги выделяют также коллагеназу, эластазу, расщепляющие коллагеновые и эластические волокна, липопротеинную липазу, обеспечивающую распад липопротеинов и их фагоцитоз. Кроме того, макрофаги выделяют свободнорадикальный кислород, участвующий в окислении липидов, активной утилизации ЛП, образовании иммунных комплексов. Цитокины моноцитов обеспечивают миграцию во внутреннюю оболочку артерий Т-и В-лимфоцитов, взаимодействующих с поверхностными антигенами макрофагов, гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов.

Таким образом, иммунные реакции предшествуют макроскопическим изменениям во внутренней оболочке. Очевидно, долипидная стадия продолжается до тех пор, пока функционируют системы, обеспечивающие выведение из оболочки артерий ЛП и других метаболитов. После истощения этих систем процесс переходит в следующую стадию, когда прогрессирующие морфологические изменения видны невооруженным глазом.

Стадия липоидоза, или жировых пятен и полосок

В эту стадию (рис. 10.2) происходит очаговая инфильтрация внутренней оболочки артерий холестерином, ЛП, белками плазмы, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными и ксантомными клетками. Выражены набухание и деструкция эластических мембран. Очаги атеросклероза имеют желтый или серо-желтый цвет, не возвышаются над поверхностью внутренней оболочки, но хорошо видны (рис. 10.3). Они получили название жировых пятен и полосок; возникают в первую очередь на задней стенке аорты, в местах отхождения ее ветвей, затем в крупных артериях.

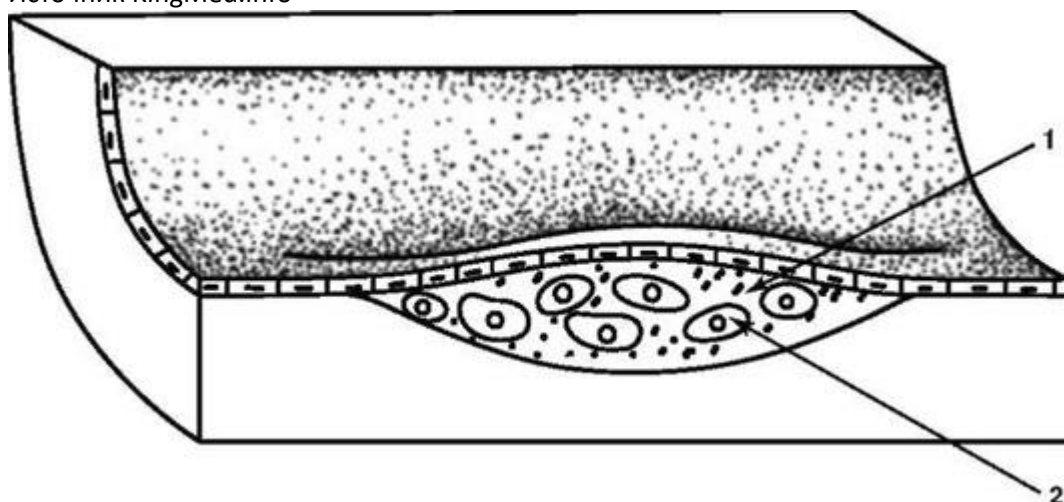


Рис. 10.2. Атеросклеротические изменения в артерии: 1 - межклеточные липиды; 2 - пенистые клетки. Схема

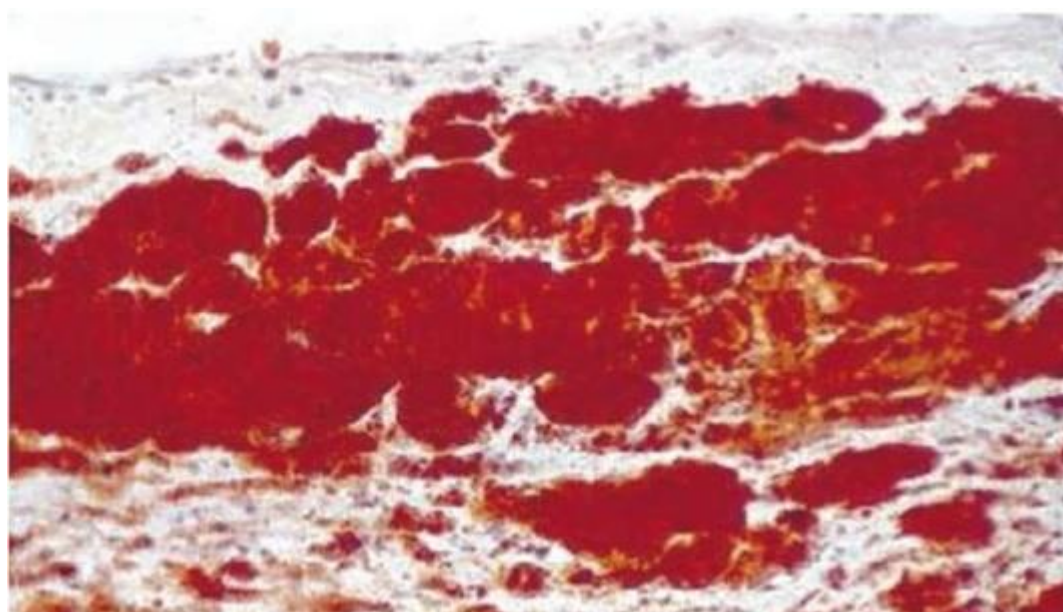


Рис. 10.3. Липоидоз интимы артерии. Окраска суданом III (лупа)

Образования, схожие с жировыми пятнами и полосками, но расположенные в поперечном направлении относительно продольной оси аорты и крупных артерий, получили название поперечных полосок. Они бывают у новорожденных, содержат скопления гладкомышечных клеток, соединительную ткань, но не содержат липиды. В детском и юношеском возрастах поперечные полоски исчезают, однако в последующем часто наблюдают образование атеросклеротических бляшек на месте поперечных полосок. Поэтому предполагают, что со временем возможна трансформация части поперечных полосок в атеросклеротические бляшки.

Стадия липосклероза, или фиброзных бляшек

Стадия липосклероза, или фиброзных бляшек начинается с разрастания во внутренней оболочке вокруг очага отложения липидов, липопротеидов, холестерина соединительной ткани. При этом происходит пролиферация гладкомышечных клеток и макрофагов, присутствуют Т- и В-лимфоциты, плазматические и ксантомные клетки. Бляшки становятся плотными, белого или бело-желтого цвета, овальной или округлой формы, выступают в просвет сосуда (рис. 10.4, 10.5). В аорте и крупных артериях бляшки часто сливаются, что придает внутренней поверхности сосудов бугристый вид. Верхний фиброзный слой бляшки, обращенный в просвет сосуда и

покрытый дистрофически измененным эндотелием, носит название покрывка бляшки. В краях бляшки происходит новообразование сосудов (*vasa plaquorum*), через них также поступают ЛП и плазменные белки, способствуя росту фиброзных бляшек. При увеличении в размерах они сужают просвет артерии.

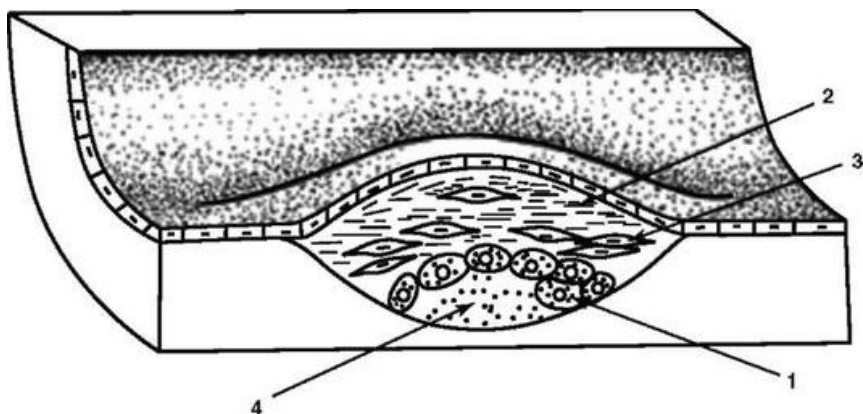


Рис. 10.4. Атеросклеротические изменения в артерии. Фиброзная бляшка: 1 - пенистые клетки; 2 - фиброзная капсула; 3 - гладкомышечные клетки; 4 - липидное ядро (схема)



Рис. 10.5. Фиброзная бляшка. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону

Фиброзные бляшки - основная форма атеросклеротического поражения сосудов. Их находят в участках артерий, испытывающих повышенное гемодинамическое воздействие (места ветвления и изгибов сосудов, сторона артерий, прилежащая к плотным образованиям, например, задняя стенка аорты, прилежащая к позвоночнику). Бляшки чаще расположены в области дуги и брюшном отделе аорты, артериях сердца, мозга, почек, нижних конечностей, сонных артериях и др.

Стадия осложненных поражений

Стадия осложненных поражений включает атероматоз, изъязвление и кальциноз фиброзной бляшки (рис. 10.6).

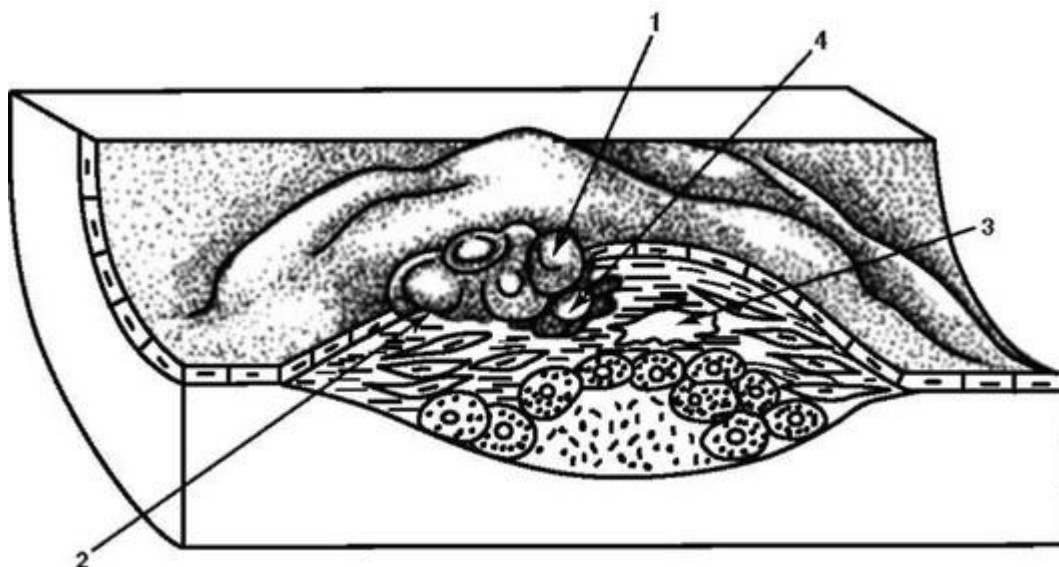


Рис. 10.6. Атеросклеротические изменения в артерии. Стадия осложненных поражений: 1 - тромб; 2 - изъязвление; 3 - кальцификация; 4 - кровоизлияние

Атероматоз. Характерны омыление и распад липидов с образованием кристаллов холестерина в центре бляшки, а также разрушение прилежащих коллагеновых и эластических волокон. Показано (В.С. Жданов), что атероматозу предшествует повышение активности матриксных металлопротеиназ, продуцируемых макрофагами и воспалительными клетками. Это приводит к липоидозу коллагеновых волокон бляшки и их распаду. В результате образуется атероматозный кашицеобразный некротический детрит. Вокруг него в бляшке расположены ксантомные клетки, активные Т-лимфоциты, фрагменты циркулирующих иммунных комплексов, плазматические клетки. Покрышка бляшки нередко гиалинизирована. Средняя оболочка артерий под бляшкой атрофична, что способствует образованию аневризм стенки артерий. В бляшке много *vasa plaquorum*.

Изъязвление возникает после кровоизлияния в атероматозные массы атеросклеротической бляшки с образованием интрамуральной гематомы. При этом происходит разрыв покрышки бляшки, тромботические и атероматозные массы выпадают в просвет сосуда и могут стать источником тромбоэмболии. Бляшка имеет вид атероматозной язвы с подрытыми, неровными краями и дном, образованным мышечной тканью или наружной оболочкой сосуда. Дефект внутренней оболочки в области атероматозной язвы часто прикрыт тромботическими массами.

Кальциноз завершает морфогенез атеросклеротической бляшки осаждением в некротических атероматозных массах солей кальция. Происходит обызвествление, или петрификация бляшки. Она приобретает каменистую плотность и состоит из плотных ломких пластинок.

Нередко сочетание в одном сосуде различных стадий атеросклероза, что указывает на волнообразное прогрессирующее течение заболевания. Все описанные изменения фиброзных бляшек приводят к стенозированию, тромбозу и окклюзии артерий. С этим связаны клинко-анатомические формы атеросклероза. Клинические проявления зависят от локализации и распространенности процесса. При этом медленное стенозирование сосуда атеросклеротической бляшкой вызывает нарастающую ишемию ткани, ее атрофию, склероз и хроническую сосудистую недостаточность. Развитие коллатерального кровообращения может привести к перераспределению крови в смежных сосудистых бассейнах и появлению «синдромов обкрадывания». При этом компенсация кровоснабжения тканей в районе стенозированной артерии происходит за счет ухудшения кровоснабжения близлежащих органов.

Быстрая окклюзия питающей артерии обычно связана с осложненным течением атеросклеротической бляшки и приводит к острой недостаточности кровоснабжения, развитию инфаркта или гангрены органа. Кроме того, образовавшаяся атеросклеротическая аневризма может вызвать расслаивание и разрыв стенки артерии с последующим массивным кровотечением.

В морфогенезе атеросклеротической бляшки важное значение, особенно для развития всех форм острой ИБС, имеет состояние нестабильности в связи с изменениями в ее структуре. Такие бляшки называют *нестабильными*, (*vulnerable plaques*). Условиями, способствующими разрыву нестабильной бляшки, являются нарушение прочности ее покрышки, крупные размеры липидного ядра и спазм венечной артерии. Нарушение прочности покрышки связано с развитием воспалительной реакции в ткани бляшки, проникновением в ее ткань клеток воспаления - лимфоцитов, макрофагов, трансформирующихся в пенистые клетки, активацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО, CD40L и др.), протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ, серинпротеиназы). Матриксные металлопротеиназы повреждают соединительнотканную покрышку бляшки за счет липоидоза, набухания и распада в ней коллагеновых волокон. В результате покрышка бляшки становится непрочной и при спазме коронарной артерии разрывается, что инициирует развитие острой ИБС. Полагают, что одной из причин активации воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная вирусами, хеликобактерной инфекцией, хламидиями, но попытки специфической антибиотикотерапии при острой ИБС с целью стабилизации атеросклеротических бляшек не увенчались успехом.

Морфологически нестабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется разрыхлением соединительной ткани покрышки в результате деструкции ее коллагенового каркаса и скопления пенистых клеток, что является причиной образования «муарового рисунка». Среди разрыхленной ткани диффузно распределены лимфоциты и макрофаги (рис. 10.7). При окраске суданом III в покрышке бляшки определяются значительные скопления нейтральных липидов и кристаллов холестерина (рис. 10.8). Такая бляшка готова к разрыву, толчком к нему служит спазм коронарной артерии. В результате разрыва нестабильной бляшки начинается процесс тромбообразования - агрегация тромбоцитов, поверхность которых покрывается нитями фибрина. Условием для преципитации фибрина является активация на поверхности тромбоцитов гликопротеиновых GP IIb/IIIa рецепторов, аффинных по отношению к фибриногену. Конформационные изменения GP IIb/IIIa рецепторов, переходящих из неактивного в активное состояние, приводят к тому, что они приобретают лигандсвязывающие свойства и соединяются с молекулами фибриногена, формирующими межклеточные мостики из нитей фибрина. В результате этих процессов в просвете коронарной артерии образуется обтурирующий, реже пристеночный, тромб.

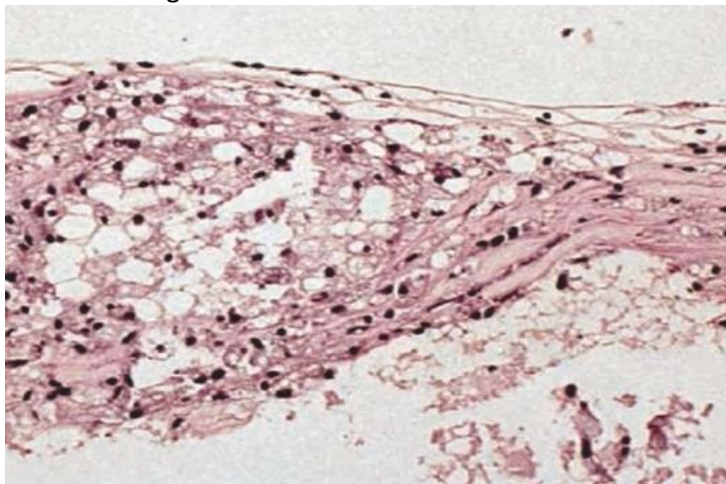


Рис. 10.7. Нестабильная атеросклеротическая бляшка: разрыхление соединительной ткани покрышки, скопление пенистых клеток, диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, атероматозные массы в крупном липидном ядре. Окраска гематоксилином и эозином

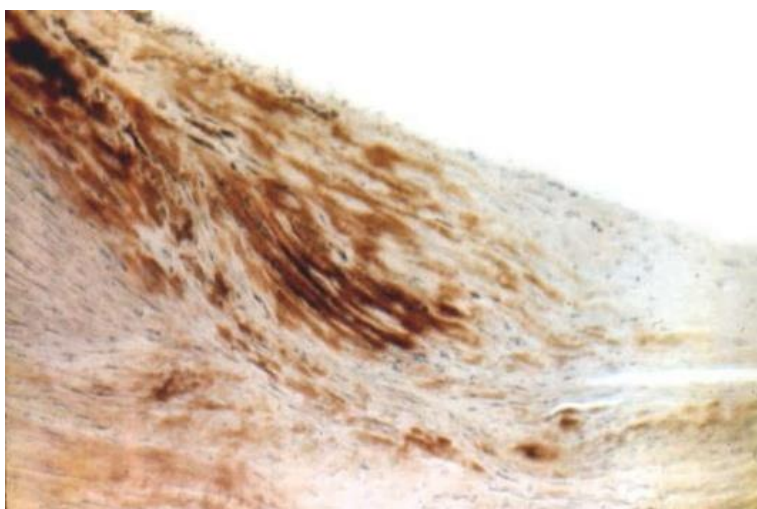


Рис. 10.8. Нестабильная атеросклеротическая бляшка: липидная инфильтрация покрышки бляшки. Окраска суданом III

Основные формы атеросклероза

• **Атеросклероз аорты** - наиболее частая форма заболевания. В зависимости от преимущественного поражения того или иного отдела аорты возможны синдром дуги аорты или синдром Лериша.

- *Синдром дуги аорты* возникает при ее выраженном атеросклеротическом поражении. Обычно обнаруживают сливающиеся атероматозные и петрифицированные бляшки, нередко организованные пристеночные тромбы. Из-за стенозирования устьев ветвей аорты у пациентов отсутствует пульс на лучевой артерии, выражены ишемия головного мозга с соответствующей симптоматикой, нарушение зрения вплоть до слепоты, затруднено глотание вследствие сдавления пищевода и охриплость голоса из-за сдавления возвратного нерва.

- *Синдром Лериша* бывает при тяжелом поражении брюшного отдела и бифуркации аорты, где обнаруживаются сливающиеся атеросклеротические бляшки, пристеночные организованные и свежие тромбы. Возникает значительное сужение просвета аорты, подвздошных и бедренных артерий. В результате прогрессирующей ишемии нижних конечностей больных беспокоят

перемежающаяся хромота, нарушения чувствительности и побледнение кожи ног, возможно развитие гангрены.

- **Атеросклероз коронарных артерий** - причина ИБС.

- **Атеросклероз артерий головного мозга** - причина цереброваскулярных заболеваний.

- **Атеросклероз почечных артерий** обычно наиболее резко выражен в одной почечной артерии, стенозированной более чем на 50-75%. Атеросклеротические бляшки, как правило, множественные, петрифицированные, нередко они изъязвлены, что способствует пристеночному тромбозу и тромбоэмболии. При нарастающей ишемии возникают клиновидные участки атрофии и склероза паренхимы почки, а при острой окклюзии ренальной артерии или тромбоэмболии - инфаркты почки с последующим образованием втянутых рубцов. В результате развивается крупнобугристая атеросклеротически сморщенная почка - *атеросклеротический нефросклероз*. Стенозирующий атеросклероз почечной артерии приводит к симптоматической ренальной гипертензии.

- **Атеросклероз артерий кишечника** бывает у людей пожилого и старческого возраста при атеросклеротическом поражении артерий брыжейки. На фоне выраженного стенозирования атеросклеротическими бляшками просвета сосуда часто образование обтурирующего тромба и гангрена кишки. Клинически наблюдают острую кишечную непроходимость. Быстро нарастающая интоксикация вызывает смерть, если своевременно не произведена резекция некротизированного участка кишки.

- **Атеросклероз артерий нижних конечностей** чаще поражает бедренные артерии, в них происходит сужение просвета, атрофия и склероз тканей ног. При этом коллатеральное кровообращение недостаточно, часто развивается синдром Лериша. Атеросклероз артерий, осложненный тромбозом, ведет к атеросклеротической гангрене ног.

Осложнения и исход атеросклероза

Осложнениями заболевания наиболее часто являются инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, гангрена кишечника или нижних конечностей, хроническая ИБС, а также разрыв аневризмы аорты с массивным кровотечением.

Исходом этих осложнений часто является смерть, но это зависит также от локализации поражения, калибра пораженной артерии и остроты процесса.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Гипертензия, или **гипертония** - симптом повышения АД при различных заболеваниях, исчезающий после их излечения (симптоматические, или вторичные артериальные гипертензии). Если причина гипертензии неизвестна и повышение АД первичное (идиопатическое), говорят об эссенциальной ги-пертензии. В России ее называют гипертонической болезнью. Нормальным АД, по рекомендации ВОЗ, принято считать АД не выше 140/90 мм рт.ст. АД выше этих цифр расценивают как гипертензию.

Гипертоническая болезнь

Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия, первичная артериальная гипертензия) - хроническое заболевание, сущностью которого является повышение АД. Длительный и постепенный рост давления крови в сосудах характерен для доброкачественной формы заболевания. Быстрый и высокий подъем АД называют гипертоническим кризом. Если гипертонические кризы повторяются часто, а диастолическое АД выше 120 мм рт.ст., больной

может погибнуть через 2-5 лет заболевания. Такую форму болезни называют злокачественной гипертензией.

Распространенность. Гипертонической болезнью страдают 20-30% взрослого населения мира. Мужчины болеют несколько чаще женщин, сельские жители страдают гипертонической болезнью в 4-5 раз реже жителей крупных городов. Представители негроидной расы заболевают в 2 раза чаще и имеют худший прогноз болезни. Заболевание обычно развивается после 35-45 лет, прогрессирует до возраста 55-58 лет, после чего часто бывает стабилизация на повышенных цифрах АД. Иногда стойкое и быстрое нарастание АД обнаруживают у молодых лиц.

Симптоматические гипертензии составляют 5-10% всех случаев повышения АД, остальные состояния с повышением АД относят к гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь наряду с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями - основная причина смерти населения развитых стран. В России смертность пациентов с гипертонической болезнью в возрасте 35-65 лет в 2 раза выше, чем в Западной Европе.

Факторы риска. Выделяют факторы риска, влияющие на сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление - основные факторы, определяющие уровень АД. Большинство из них совпадает с факторами риска развития атеросклероза.

- Генетические факторы (гипертоническая болезнь часто имеет семейный характер и полигенную форму наследования).
- Эмоциональные стрессы, особенно длительные нервно-психические расстройства.
- Избыточное потребление поваренной соли, обычно на фоне генетической предрасположенности к гипертонической болезни. Кроме того, повышенное содержание в пище натрия часто сопровождается недостатком калия, кальция и магния, что играет роль в патогенезе гипертонической болезни.
- Гормональные факторы - усиление прессорных влияний гипоталамо-гипофизарной системы, избыточное выделение катехоламинов, активация рениновой гипертензивной системы.
- Почечный фактор имеет большое значение. При высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы развивается вазокон-стрикторная гипертензия, при низкой активности - гиперволемическая гипертензия.
- Расовые факторы (чернокожие мужчины умирают от гипертонической болезни в 6 раз чаще, чем белые).
- Избыточная масса тела.
- Курение и злоупотребление алкоголем.
- Профессиональные факторы: чрезмерное длительное напряжение внимания, сдерживание отрицательных эмоций (например, учителями, преподавателями, врачами), вибрация, электромагнитное поле, постоянный шум и т.п.
- Малоподвижный образ жизни.

Этиология. Гипертоническая болезнь - многофакторное заболевание, вызванное сочетанием генетической предрасположенности и воздействия внешней среды. Основные причины гипертонической болезни:

- хроническое психоэмоциональное перенапряжение - повторные стрессы, конфликтные ситуации, длительное чрезмерное напряжение внимания (теория Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова);
- генетический дефект почечно-объемного механизма регуляции АД (теория А. Guyton);
- генетический дефект ионных насосов клеточных мембран, приводящий к нарушению обмена ионов кальция и натрия (теория Ю.В. Постнова и С.Н. Орлова).

Патогенез. Условно выделяют нейрогуморальные и гемодинамические механизмы, ведущие к повышению АД.

• **Нейрогуморальные механизмы** повышают тонус периферических артериол и запускают механизмы второй группы.

- Симпато-адреналовая система, регулирующая содержание и активность катехоламинов - адреналина, норадреналина, дофамина, эн-дорфинов и других опиатов.
- Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
- Гормоны (АКТГ, кортизол, соматотропный гормон, вазопрессин, половые гормоны и др.).
- Прессорно-депрессорные системы (простагландиновая и калликре-ин-кининовая).
- Система циклических нуклеотидов.
- Изменение транспорта ионов кальция, натрия, калия (наследственный дефект клеточных мембран).
- Допаминавая система почек.
- Серотониновый механизм.

• **Гемодинамические механизмы.** Повышение тонуса периферических артериол возникает под влиянием следующих факторов.

- Задержка воды и ионов натрия в стенке сосудов.
- Прямое вазоконстрикторное действие ангиотензина II, кортизола, простагландина $F_{2\alpha}$ циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ).
- Повышение уровня кальция в клетках, особенно в гладкомышечных клетках артериол.
- Снижение депрессорных влияний, в результате падает синтез проста-гландинов E, A, D, простациклина, брадикинина.

Все эти факторы (рис. 10.9) создают гемодинамическую основу гипертонической болезни - неадекватное повышение периферического сопротивле-

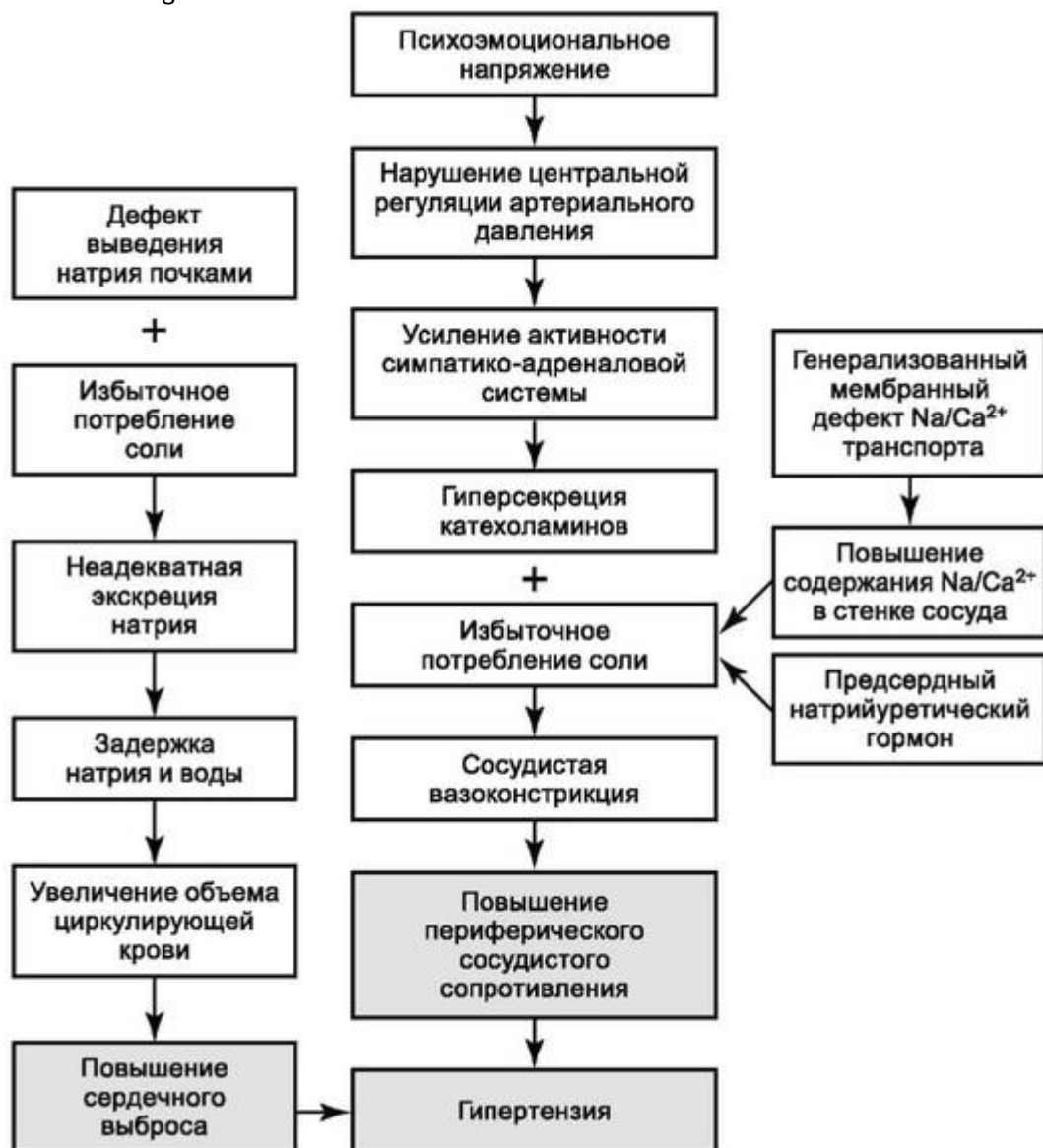


Рис. 10.9. Патогенез артериальной гипертензии (схема)

ния, обусловленное повышением сосудистого давления, увеличением объема циркулирующей крови и интерстициальной жидкости. У больных гипертонической болезнью повышение сосудистого тонуса всегда не соответствует изменению сердечного индекса.

Для возникновения артериальной гипертензии необходимы повышение сердечного выброса и увеличение общего периферического сопротивления или сочетание этих факторов.

Разнообразные механизмы регуляции АД участвуют в патогенезе артериальной гипертензии не одновременно. В начале болезни механизмы повышения АД нейтрализуются механизмами, нормализующими его. Взаимовлияние этих механизмов определяет развитие заболевания.

Начало гипертонической болезни дает длительное психоэмоциональное перенапряжение, приводящее к снижению тормозного влияния коры головного мозга на подкорковые центры и появлению застойного очага возбуждения в гипоталамо-гипофизарной системе (Н.Ф. Ланг, А.Л. Мясников, П.К. Анохин). Это нарушает регуляцию подкорковых вегетативных центров, жирового и белкового обмена. Возникает стойкое перевозбуждение прессорных центров и, как следствие, спазм артериол и повышение АД. Это стимулирует барорецепторы каротидного синуса и дуги аорты, что на начальных этапах заболевания нормализует АД за счет стимуляции вазомоторного центра продолговатого мозга. При сохранении психоэмоционального перенапряжения нарастает

нагрузка на барорецепторы синокаротидной зоны. К нарушению центральной регуляции вазомоторных влияний присоединяется активация симпато-адреналовой системы с увеличением в крови уровня катехоламинов, также способствующих подъему АД. Спазм артериол почек в сочетании с симпатическими влияниями включает почечный фактор (прежде всего почечно-объемный механизм регуляции АД, а через юктагломерулярный аппарат - включение ре-нин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиливающей спазм артериол). Участие в патогенезе болезни почечного фактора связано с избыточным потреблением соли. Длительному спазму артериол способствует генетический дефект клеточных мембран, в том числе мембран миоцитов, приводящий к накоплению в клетках ионов кальция и натрия. Это делает их особо чувствительными к прессорным влияниям нейромедиаторов и других гуморальных факторов.

Реакция почечно-объемного механизма на повышение АД - снижение экскреции ионов натрия, что ведет к задержке в организме воды и натрия, в том числе в гладкомышечных клетках стенок артериол, увеличению объема плазмы крови и межтканевой жидкости. Возникает и прогрессирует гиперволемия, возрастают венозный возврат и сердечный выброс. Задержка натрия и воды повышает тонус сосудов, их чувствительность к прессорным факторам, что также способствует повышению АД. Увеличение объема плазмы крови, в свою очередь, усиливает секрецию натрийуретического гормона, ингибирующего Na^+/K^+ -зависимую АТФазу не только в почках, но и во всем организме. Это увеличивает экскрецию натрия и воды почками, не снижая гиперволемию. Кроме того, натрийуретический гормон задерживает натрий и воду в эритроцитах и стенках артериол, что повышает сосудистое сопротивление.

Увеличение АД до определенного уровня устанавливает новое равновесие между поступающей и экскретируемой солью, прекращая задержку воды. Также происходит «перенастройка» (по П.К. Анохину) барорецепторов на новый, повышенный уровень АД. Возникает замкнутый круг, в результате АД возрастает в течение длительного времени.

Нарушение регуляции жирового и белкового обмена проявляется накоплением в крови ЛПНП и ЛПОНП, снижением содержания ЛПВП и ЛПОВП. Это влияет на механизмы регуляции АД, а постоянное повышенное АД усиливает прогрессирование атеросклеротического процесса. Изменение липидного состава плазмы крови может влиять на липопротеиновый комплекс мембран клеток. Доказана зависимость между артериальной гипертензией и патологией липидов клеточных мембран, что нарушает функцию катионных помп, транспорт ионов кальция, натрия и других катионов. В ответ на длительную нагрузку повышенным давлением в стенках аорты, крупных и средних артерий возникает сначала гиперэластоз, позже эластофиброз и повреждение эндотелия. Таким образом, развивается характерный для гипертонической болезни артериосклероз. Постоянное действие повреждающих факторов ведет к большей выраженности гипертонической макроангиопатии, чем при атеросклерозе. Атеросклероз артерий, вызывающий ригидность стенок артерий и атеросклеротическое разрушение барорецепторов, также участвует в патогенезе гипертонической болезни.

Очевидно, возникновение и патогенез гипертонической болезни зависят от сочетания основных факторов: хронического психоэмоционального перенапряжения, генетического дефекта клеточных мембран, ведущего к нарушению обмена ионов кальция и натрия, и генетических нарушений почечно-объемного механизма.

Существуют доброкачественная и злокачественная формы гипертонической болезни.

Доброкачественная гипертоническая болезнь

В начале заболевания возникают неспецифические симптомы - головная боль, усталость, головокружение и т.п. В пато- и морфогенезе гипертонической болезни выделяют транзиторную, сосудистую и органную стадии.

Транзиторная стадия (доклиническая, функциональная) протекает с эпизодическими повышениями АД. Характерны морфологические признаки спазма артериол, плазморрагия, связанная с гипоксией стенок сосудов, постепенное развитие гиперплазии гладкомышечных клеток, гипертрофия и гиперэластоз стенок артериол. Периодическое увеличение периферического сопротивления способствует развитию компенсаторной гипертрофии стенок левого желудочка сердца.

Изредка уже в эту стадию гипертонической болезни у пациентов возникают гипертонические кризы. В этом случае помимо выраженной плазморрагии в стенках артериол видны очаги фибриноидного некроза и диапедезные пери-вазкулярные кровоизлияния.

Сосудистая стадия. Характерно стойкое повышение АД и типичные изменения сосудов, прежде всего артериол, крупных и средних артерий, а также сердца. Постоянные спазмы и гипоксия стенок артериол сначала вызывают их плазматическое пропитывание и в итоге приводят к гиалинозу или артериолосклерозу (рис. 10.10). Это наиболее характерный признак гипертонической болезни. Артериолосклероз развивается во всех органах, однако наиболее выражен процесс в артериолах почек, сетчатки глаз, головного мозга, поджелудочной железы.

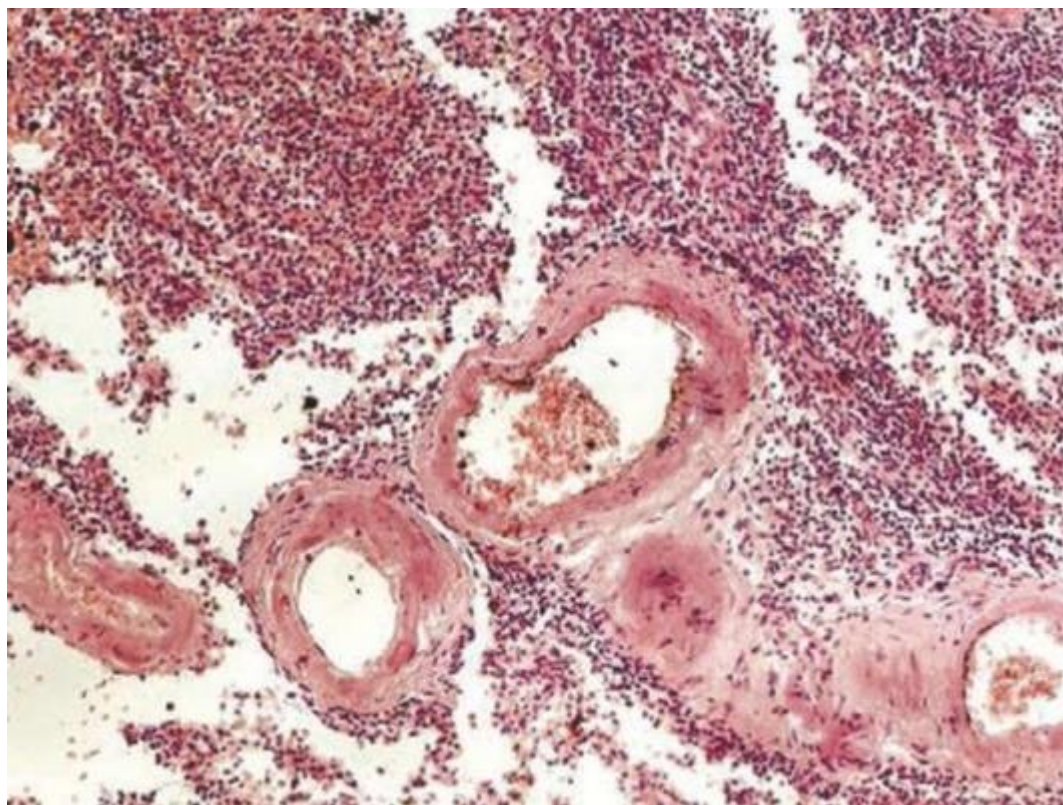


Рис. 10.10. Гипертоническая болезнь. Гиалиноз артериол. Окраска гематоксилином и эозином

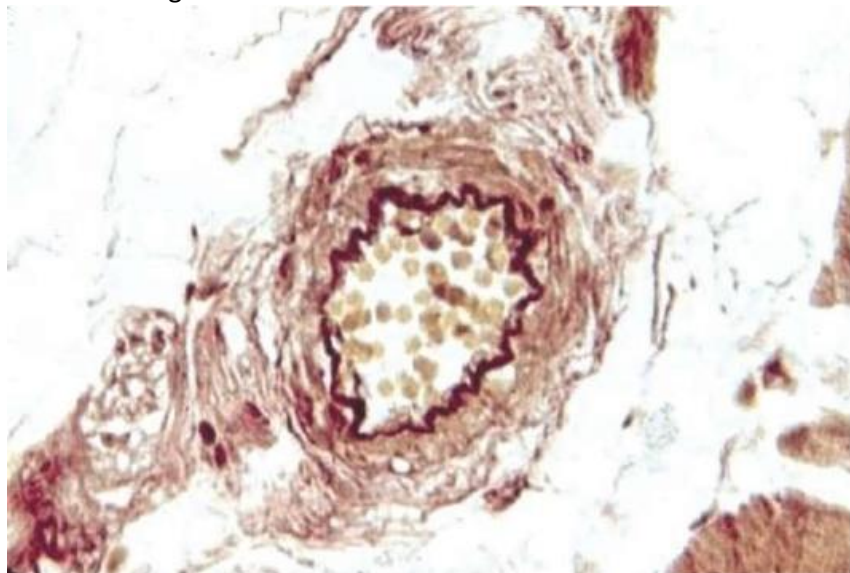


Рис. 10.11. Гиперэластоз в стенке артериолы при гипертонической болезни. Окраска фукселином

Изменения крупных и средних артерий (макроангиопатия) начинаются с развития в их стенках гиперэластоза (рис. 10.11), а затем эластофиброза с расщеплением эластических мембран, замещением эластина коллагеном и развитием артериосклероза. Во внутренней оболочке этих сосудов прогрессирует атеросклероз. Атеросклеротическое поражение распространяется на большинство сосудов эластического и мышечно-эластического типа. Фиброзные бляшки расположены циркулярно и резко сужают просвет сосудов. Эти изменения наиболее выражены в аорте, коронарных артериях, сосудах головного мозга, почек, поджелудочной железы, сонных и позвоночных артериях. Нарастает гипертрофия миокарда, масса сердца достигает 900-1000 г («бычье сердце»), толщина стенки левого желудочка - 2-3 см. Гипертрофия кардиомиоцитов в условиях прогрессирующей гипоксии, вызванной поражением сосудов миокарда, приводит к дистрофии и гибели мышечных клеток, изменениям интрамуральной нервной системы, развитию диффузного мелкоочагового кардиосклероза и миогенному расширению полостей сердца - эксцентрической гипертрофии миокарда.

Органная стадия (изменения органов на фоне изменений сосудов) - результат нарушения внутриорганного кровообращения в связи с гиалинозом и атеросклерозом сосудов. Вторичные изменения органов могут быстро возникнуть в результате острого спазма и/или тромбоза артерии, а также фибриноидного некроза ее стенки при гипертоническом кризе. В этих случаях возможны инфаркт или кровоизлияние. Изменения органов нарастают медленно по мере прогрессирования нарушений внутриорганного кровотока, тогда развиваются атрофические и склеротические процессы.

Клинико-морфологические формы гипертонической болезни

- **Мозговая форма.** Гиалиноз и очаговый фибриноидный некроз стенок артериол с развитием микроаневризм наиболее часто возникают в сосудах головного мозга и приводят к внутримозговому кровоизлиянию. Эта форма наряду с атеросклерозом составляет группу цереброваскулярных заболеваний.
- **Кардиальная форма.** Гипертоническая болезнь сердца подразумевает весь комплекс морфологических и функциональных изменений, возникающих в сердце при артериальной гипертензии. Выделяют 4 стадии гипертонической болезни сердца, однако лишь при III стадии выявляют компенсаторную гипертрофию левого желудочка. На этой стадии риск развития

инфаркта миокарда или инсульта в 4 раза, а риск смерти в 3 раза выше, чем при артериальной гипертензии без развития гипертрофии сердца. IV стадия имеет клинические признаки и морфологию ИБС с исходом в сердечную недостаточность. В американской кардиологии иногда выделяют правожелудочковую гипертензивную болезнь сердца, подразумевая легочное сердце, возникающее при гипертензии малого круга кровообращения различного генеза. Отечественные специалисты предпочитают не использовать этот термин.

• **Ренальная форма.** Характерен выраженный артериолосклероз приносящих сосудов клубочков почек, что вызывает склерозирование и гиалиноз части клубочков - гломерулосклероз. В результате часть нефронов

перестает функционировать, наступают атрофия и замещение нефронов соединительной тканью. В этих участках ткань почки западает, ее поверхность приобретает мелкозернистый вид, типичный для *артери-олосклеротического нефросклероза* (рис. 10.12). Постепенно потеря массы нефронов, замещение паренхимы и стромы почек соединительной тканью приводят к уменьшению и деформации почек (*артериолосклеротический нефроцирроз*, или *первично-сморщенная почка*). Эти процессы происходят одновременно в обеих почках, поэтому исход первично-сморщенной почки - хроническая почечная недостаточность и азотемическая уремия.

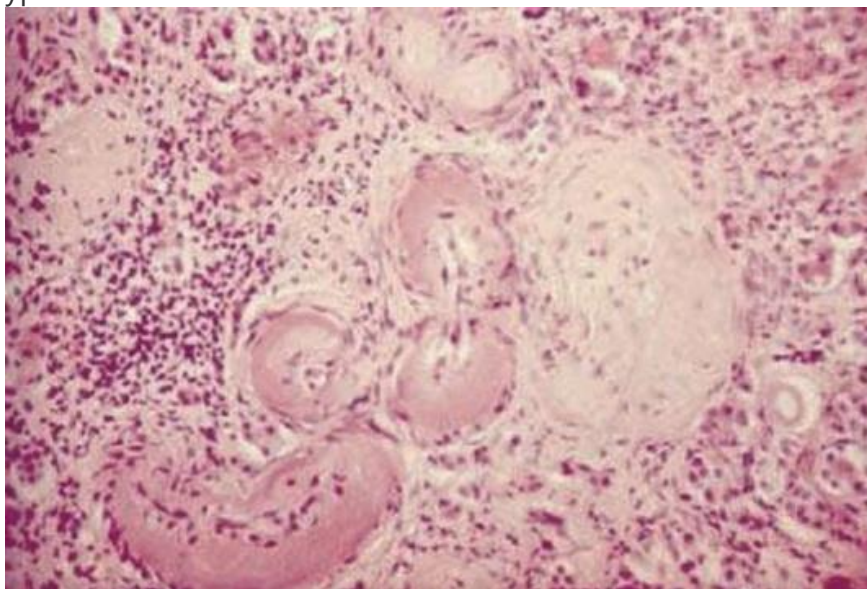


Рис. 10.12. Артериолосклеротический нефросклероз. Гиалиноз стенок приносящих артериол и клубочков, склероз и лимфоцитарная инфильтрация стромы, атрофия эпителия канальцев. Окраска гематоксилином и эозином

• **Гипертоническая ретинопатия.** Для гипертонической болезни характерен гиалиноз сосудов сетчатки глаз. Постоянный признак гипертонической ретинопатии - отек соска зрительного нерва («застойный сосок») и окружающих его отделов сетчатки, иногда очаговая отслойка и кровоизлияния в сетчатку глаза. **Осложнения.** Доброкачественная форма гипертонической болезни может протекать в течение десятков лет с исходом в хроническую сердечную или почечную недостаточность. Однако прогрессирование микро- и макроангиопатии в сочетании с повышенным АД вызывает основные осложнения гипертонической болезни: острый инфаркт миокарда, инсульт, острую почечную недостаточность, расслаивающую аневризму аорты и кровоизлияния в различные органы. Осложнения нередко возникают при гипертоническом кризе и бывают наиболее частой причиной смерти больных.

Исходы. Смертность мужчин старше 40 лет, страдающих гипертонической болезнью с цифрами АД 150/100 мм рт.ст., превышает уровень смертности в популяции на 125%, а женщин того же возраста - на 85%.

Злокачественная гипертоническая болезнь

Злокачественная гипертоническая болезнь - не самостоятельное заболевание, а вариант течения гипертонической болезни. От доброкачественной формы ее отличает более высокий уровень АД - например, 220/140 мм рт.ст., причем рост АД быстро прогрессирует. Характерны повторные гипертонические кризы, фибриноидный некроз артериол и образование аневризм их стенок.

Злокачественной формой гипертонической болезни чаще страдают мужчины в возрасте 30-50 лет, но иногда и лица моложе 30 лет. Эта форма заболевания может возникать изначально или в результате трансформации доброкачественной гипертонической болезни.

Клиническая картина: резкая головная боль, зрительные нарушения, кровоизлияния в сетчатку глаз, часто признаки сердечной и почечной недостаточности, гематурия как результат фибриноидного некроза приносящих артериол и петель клубочков почек. Изредка бывает гипертензивная энцефалопатия в виде отека мозга с потерей сознания.

Патологическая анатомия. Гиалиноз и сегментарный фибриноидный некроз возникают в артериолах всех органов, однако основной орган-мишень - почки. Патологию интерлобулярных почечных артерий при злокачественной гипертензии иногда называют пролиферативным эндартериитом. Однако в этом случае возникает не воспаление, а утолщение стенок артерий за счет пролиферации гладкомышечных клеток и склероза внутренней оболочки. При этом коллагеновые волокна расположены концентрически вокруг резко стенозированного просвета сосуда (*луковичный эндартериит*). Стойкая ишемия почечной ткани активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В кровь попадают высокие концентрации вазоконстрикторов, в том числе ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина, а также альдостерона, в связи с чем у больных возможны вторичный альдостеронизм и гипокалиемия.

Фибриноидный некроз стенок приносящих артериол и капиллярных петель клубочков вызывает мелкие кровоизлияния, клеточную реакцию и склероз клубочков и стромы. Возникает злокачественный нефросклероз Фара, он быстро прогрессирует с развитием почечной недостаточности. В настоящее время злокачественная гипертензия относительно редка.

Исходы. Примерно 5% больных страдают злокачественной формой гипертонической болезни и погибают от острой или хронической почечной недостаточности.

Симптоматические гипертензии

Симптоматические (вторичные) гипертензии диагностируют у 5-6% пациентов с различными заболеваниями. Выделяют несколько групп симптоматических гипертензий: ренальные, эндокринные, кардиоваскулярные, нейрогенные и др.

• **Ренальные гипертензии** составляют 12-15% всех гипертензий. Они связаны с заболеваниями паренхимы почек, их сосудов либо с аномалиями развития почек. Существуют следующие группы заболеваний:

- *ренопаренхиматозные заболевания:* хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз, поражение почек при амилоидозе, туберкулезе, ревматических болезнях, интерстициальном нефрите, нефропатии беременных, гипернефроидном раке, нефро-бластоме (опухоли Вильмса) и др.;

- *реноваскулярные заболевания* связаны с нарушением кровотока по почечным артериям: атеросклеротический стеноз почечных артерий, их фиброзно-мышечная дисплазия, тромбоз или эмболия магистральных сосудов почек, патологические процессы, сдавливающие почечные артерии извне и др.;

- *аномалии развития почек*: апластическая и гипопластическая почка, поликистоз и дистопия почек, гидронефроз, мегауретер и др.

• **Эндокринные гипертензии** составляют 2-3% причин артериальной гипертензии. Они бывают следующих видов:

- *надпочечниковые* - при аденоме коры надпочечников, первичном альдостеронизме, болезни и синдроме Иценко-Кушинга, феохромоцитоме, феохромобластоме и др.;

- *гипофизарные* - при акромегалии, АКТГ-зависимые;

- *тиреоидные и паратиреоидные* при гипертиреозе и гиперпаратиреозе;

- *климактерические*;

- *карциноидный синдром*.

• **Кардиоваскулярные (гемодинамические) гипертензии** диагностируют примерно в 2% случаев. Их причины:

- *патология аорты* (ее коарктация, атеросклероз, недостаточность клапанов аорты);

- *нарушения гемодинамики* (застойная недостаточность кровообращения, полная атриовентрикулярная блокада, эссенциальный гиперкинетический синдром, пороки сердца);

- *эритремия*;

- *нейрогенные гипертензии*, связанные с различными заболеваниями головного мозга, полиневритами;

- *медикаментозные гипертензии* (при приеме глюкокортикоидов, минералокортикоидов, контрацептивов и др.);

- *гестоз беременных*;

- *гипертензии органов* (легочная, портальная гипертензия и др.).

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Заболевания сердечно-сосудистой системы имеют морфофункциональные особенности. Необходимость постоянного поддержания системного кровотока не позволяет снижать нагрузку на сердце даже при его серьезных повреждениях, что способствует прогрессированию патологических изменений.

Для обеспечения насосной функции сердца массой около 300 г (менее 0,5% общей массы тела) необходимо 11% всех энергетических затрат организма. Столь интенсивный метаболизм делает сердце крайне чувствительным к недостатку кислорода (митохондрии занимают более 40% объема кардио-миоцитов), поэтому в норме для миокарда характерно состояние устойчивой артериальной гиперемии (кровоток в миокарде составляет 5% системного кровотока, что десятикратно превышает средние значения для организма на единицу массы ткани). Кроме того, внутримиекардиальный кровоток возможен преимущественно в диастолу, поскольку в период систолического сокращения происходит компрессия коронарных сосудов. Поэтому укорочение

диастолы при тахикардии, а также недостаточное диастолическое расслабление миофибрилл снижают коронарный кровоток.

Внутримиокардиальный кровоток бывает неизменным при АД от 70 до 150 мм рт.ст. благодаря способности коронарных сосудов изменять свой диаметр в 3-6 раз. Нарушение ауторегуляции коронарного кровотока бывает при психоэмоциональном перенапряжении, выраженном кардиосклерозе, гипоксемии, аутоиммунных поражениях, высокой вязкости крови. Наибольшее значение имеет атеросклероз коронарных артерий, не только сужающий их просвет, но и затрудняющий приспособительные изменения тонуса стенок. При этом недостаточная развитость сосудистых анастомозов, особенно в суб-эндокардиальных отделах, затрудняет компенсаторное перераспределение кровотока при ишемическом повреждении миокарда. Высокая чувствительность сердца к кислородному голоданию вызвана не только его энергоемкостью и непрерывной насосной функцией, но и особенностью метаболизма кардиомиоцитов. Известно, что в физиологических условиях лишь 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза. Этого количества АТФ не хватает для обеспечения работы ионных кальциевых, натриевых и калиевых каналов сарколеммы, и в частности кальциевого насоса саркоплазматического ретикулула. Восполнение остального количества энергии для функционирования кардиомиоцита происходит за счет окисления неэстерифицированных свободных жирных кислот (СЖК), распад которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает до 80% АТФ. Однако при этом расход кислорода на каждую молекулу синтезируемой АТФ повышается примерно на 10%. Даже в состоянии покоя миокард извлекает из протекающей крови около 70% кислорода, что превышает аналогичный показатель для головного мозга в 2 раза. В связи с этим резервные возможности кардиомиоцитов синтезировать АТФ весьма ограничены. Например, при острой ишемии миокарда внутрисердечных запасов гликогена хватает для анаэробного синтеза АТФ лишь на первые секунды.

Высокую деоксигенацию крови обеспечивает густая сеть капилляров: 2,5 тыс. капилляров на 1 мм³, что в 2-3 раза выше, чем в других органах (каждое миокардиальное волокно сопровождает капилляр). Стенки капилляров высокопроницаемы. Из капилляров кровь оттекает в крупные синусоиды, расположенные в субэндокардиальных слоях миокарда, что облегчает систолический сброс капиллярной крови. В дальнейшем основное количество венозной крови поступает в венозный синус, а оттуда в правое предсердие. Однако при существенном повышении давления в правом предсердии (при правожелудочковой недостаточности, стенозе трехстворчатого клапана, гиперволемии и т.п.) венозный отток и микроциркуляция резко затруднены. При дилатации камер сердца нарушен отток капиллярной крови в субэндокардиальные синусоиды.

К морфологическим особенностям коронарной системы относят сеть дополнительных сосудов, близких по строению к капиллярам. Это сосуды Тибе-зия, соединяющие венулы и вены с полостями сердца, и сосуды Вьессения, соединяющие артериолы с полостями сердца, что поддерживает кровоток при закупорке магистральных коронарных артерий. Наибольшее значение имеют сосуды Тибе-зия, по ним 20-50% объема деоксигенированной венозной крови поступает в полость правого желудочка и другие камеры сердца. Сосуды Тибе-зия предотвращают развитие венозного стаза даже при полном прекращении оттока крови через венозный синус (например, в случае увеличения давления в правом предсердии при стенозе трехстворчатого клапана). Врожденные и приобретенные нарушения кровотока по сосудам Тибе-зия и Вьессения снижают адаптивные возможности сердца.

Наибольшее значение в клинике имеют такие заболевания сердечно-сосудистой системы, как ИБС, эндокардиты и миокардиты различной этиологии, опухоли и пороки сердца, а также врожденные и приобретенные заболевания сосудов.

Ишемическая болезнь сердца

ИБС - группа заболеваний, вызванных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения, что проявляется несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Как синоним используют термин «*Коронарная болезнь сердца*». В 95% случаев ИБС обусловлена атеросклерозом коронарных артерий, по существу это кардиальная форма атеросклероза и гипертонической болезни. Именно ИБС - основная причина смертности населения мира. В связи с большой социальной значимостью, а также с целью разработки эпидемиологии ИБС, определения факторов риска ее развития и для сосредоточения усилий международной медицины на профилактике и лечении инфаркта миокарда и его осложнений, по решению ВОЗ в 1965 г. ИБС выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы и записывается в диагнозе как основное заболевание.

Нарушения кровоснабжения миокарда могут быть связаны не только с атеросклерозом, но и с другими процессами в коронарных артериях (их тромбоз или эмболия при эндокардитах, аритмиях, эритремии, врожденные аномалии коронарных артерий, их сифилитическое поражение, ревматические болезни, лучевая терапия и др.).

Распространенность

Скрытую (доклиническую) ИБС обнаруживают у 4-6% людей старше 35 лет. Каждый год в мире регистрируют более 5 млн людей, страдающих ИБС, более 500 тыс. из них умирают. Чаще болеют люди старше 40 лет, мужчины чаще, чем женщины. Мужчины и женщины старше 70 лет болеют ИБС одинаково часто.

ИБС обычно течет хронически, волнообразно - эпизоды острой коронарной недостаточности возникают на фоне хронической ишемии миокарда. Выделяют **острую ИБС**, включающую стенокардию, внезапную коронарную смерть, инфаркт миокарда и **хроническую ИБС** (кардиосклероз).

В 90-х годах прошлого века в связи с потребностями клинической практики из группы острых форм ИБС в качестве самостоятельной клинико-анатомической формы был выделен острый коронарный синдром.

Острый коронарный синдром

Необходимость выделения острого коронарного синдрома объясняется тем, что начальный этап развития инфаркта миокарда, который ограничивается примерно первыми сутками, является определяющим в судьбе больного, так как именно в этот период частота летальных исходов достигает 70-80%, и от тактики лечения зависит исход заболевания. В то же время патогенетические механизмы развития острой коронарной патологии в этом промежутке времени разные, они подразделяются на несколько этапов, которые требуют применения разных лечебных мероприятий.

Классификация острого коронарного синдрома основана на показателях электрокардиографии (ЭКГ). Согласно этим критериям, выделяют 2 основные формы острого коронарного синдрома - *без подъема сегмента S-T* и *с подъемом сегмента S-T*. Первая форма проявляется клинически нестабильной стенокардией, вторая - ранним инфарктом миокарда. Нестабильная стенокардия, в свою очередь, подразделяется на 2 стадии - с отрицательной реакцией на тропонины и с

положительной. *Тропонин* - это структурный сократительный белок тропомиозинового комплекса, имеющий уникальную аминокислотную последовательность, что делает его кардиоспецифичным маркером повреждения миокарда. При ишемическом повреждении миокарда тропонины (Т и I) поступают в кровоток, где уже через 4-5 ч от начала сердечного приступа определяется их повышенная концентрация ($>0,1$ нг/мл), которая достигает максимума через 12-24 ч. По динамике количественного содержания тропонина можно идентифицировать разные стадии ишемии миокарда, начиная от самых ранних, исчисляемых минутами, и вплоть до 5-7 суток.

Формы ишемической болезни сердца

- **Внезапная сердечная смерть** - смерть вследствие остановки сердца у человека, за 1 ч до этого имевшего удовлетворительное состояние и не предъявлявшего жалоб сердечно-сосудистого характера. Морфологическим субстратом внезапной коронарной смерти являются ишемические повреждения миокарда.
- **Стенокардия.** Характерны типичные болевые приступы, изменения на ЭКГ, нормальные лабораторные показатели. Морфологические изменения при стенокардии обусловлены ишемией миокарда, приводящей к диффузному мелкоочаговому кардиосклерозу.
- **Инфаркт миокарда** - острый очаговый ишемический некроз сердечной мышцы, возникший из-за абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока
- **Кардиосклероз** - исход стенокардии или инфаркта миокарда. На фоне кардиосклероза возможно формирование хронической аневризмы

сердца. Факторы риска

Факторы риска ИБС те же, что при атеросклерозе и гипертонической болезни. Однако при ИБС выделяют факторы риска I и II порядка. Вероятность развития инфаркта миокарда при сочетании факторов риска I порядка составляет 40-60%. При наличии факторов риска II порядка вероятность развития острой ИБС ниже.

- Факторы риска I порядка:
 - гиперлипидемия, в том числе экзогенная гиперхолестеринемия;
 - артериальная гипертензия;
 - курение (ИБС у курящих возникает в 2,2 раза чаще, чем у некурящих);
 - малоподвижный образ жизни;
 - мужской пол.
- Факторы риска II порядка:
 - средний и пожилой возраст;
 - тучность;
 - стресс;
 - нарушения обмена веществ (сахарный диабет, подагра и т.п.);
 - дефицит магния и селена;
 - гиперкальциемия;

- гиперфибриногенемия.

Этиология. ИБС совпадает с этиологией атеросклероза и гипертонической болезни. Более 90% больных ИБС страдают стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий со стенозом более 75% хотя бы одной из них. При этом адекватный кровоток невозможен даже при небольшой физической нагрузке. Нарушение снабжения миокарда кровью ведет к развитию стенокардии или внезапной коронарной смерти.

Причины стенокардии:

- спазм коронарных артерий с выраженными атеросклеротическими изменениями;
- стеноз устья аорты;
- недостаточность аортального клапана;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

Причины внезапной сердечной смерти:

- спазм стенозированной коронарной артерии, особенно правой, снабжающей кровью синусовый узел (внезапная коронарная смерть);
- острый инфаркт миокарда (7-27% случаев);
- хроническая ИБС (20-68% случаев);
- миокарды различной этиологии;
- кардиомиопатии (идиопатические и вторичные). Непосредственные причины острого инфаркта миокарда:
- тромбоз или длительный спазм склерозированной коронарной артерии;
- тромбоэмболия коронарной артерии (источником могут быть тромботические наложения на эндокарде или в полости аневризмы сердца);
- функциональное перенапряжение миокарда при стенозирующем коронаросклерозе и недостаточном коллатеральном кровообращении;
- васкулиты различной этиологии, поражающие артерии среднего калибра, в том числе коронарные;
- анемии;
- тяжелая гипоксия.

Патогенез ИБС. Развитие различных видов острой ИБС связано с внезапным нарушением коронарного кровообращения, приводящим к ишемии, т.е. к несоответствию доставки кислорода крови потребностям аэробного синтеза АТФ в митохондриях миокарда для обеспечения нормальной функции сердца. При этом возникают ишемические повреждения мышцы сердца, степень которых зависит от длительности ишемии и, в ряде случаев, от реперфузии миокарда после восстановления кровотока по стенозированным коронарным артериям.

При острой ишемии возникает резкий и выраженный дисбаланс в потребности кислорода между окислением глюкозы и СЖК с преобладанием последних. Это приводит к накоплению в митохондриях кардиомиоцитов большого количества недоокисленных активных форм жирных

кислот (ЖК), что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования. Недоокисленные активные формы ЖК, в частности ацилкарнитин, ацилКоА, блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту их потребления внутри клетки, а разрушение этими метаболитами мембран митохондрий еще больше усиливает дефицит энергии, необходимой для функции кардиомиоцитов. Одновременно в клетках на фоне анаэробного гликолиза происходит накопление лактата, снижается уровень pH, происходит «закис-ление» саркоплазмы и образовавшееся избыточное количество протонов (Na^+ , H^+) обменивается на другие катионы (в основном на Ca^{2++}). Происходит перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2++} , что при снижении функции кальциевого насоса из-за дефицита энергии приводит к развитию контрактуры миофибрилл и снижению сократительной способности миокарда. Наиболее короткий период ишемии претерпевает мышца сердца при стенокардии, ее приступ длится 3-15 мин, и лишь при ее особой форме - *стенокардии покоя* или *стенокардии Принцметала* - 15-30 мин. При внезапной коронарной смерти ишемия миокарда продолжается до 1 ч, при этом возникают выраженные ишемические повреждения миокарда, приводящие к его электрической нестабильности. Наконец, если длительность ишемии составляет 18-24 ч, она заканчивается некрозом мышечной ткани - острым инфарктом миокарда. Поэтому при каждом отдельном приступе стенокардии глубоких морфологических изменений миокарда нет. Если больной умирает во время приступа стенокардии или вскоре после него, речь идет о внезапной коронарной смерти. Если больной погиб через 8-12 ч после начала приступа ишемии, очевидно, можно говорить об остром инфаркте миокарда, проходящем через длительную стадию ишемии миокарда.

Исключительно важным моментом патогенеза острой ИБС является разрыв атеросклеротической бляшки венечной артерии в связи с изменениями в ее структуре. Такие бляшки называются *нестабильными* - *vulnerable plaques*. Условиями, способствующими разрыву нестабильной бляшки, являются нарушение прочности ее покрышки, крупные размеры липидного ядра и спазм венечной артерии. Нарушение прочности покрышки бляшки связано иммунным воспалением и изменениями в ее структуре. На возможную иммунную воспалительную реакцию указывает проникновение в ее ткань клеток воспаления - лимфоцитов, макрофагов, трансформирующихся в пенистые клетки, с активацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО, CD40L и др.), протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ, серинпротеиназы). Матриксные металло-протеиназы активируются за счет действия ЛПНП и сильно повреждают соединительнотканную покрышку бляшки за счет деградации ее коллагено-вого каркаса. В результате покрышка бляшки становится непрочной и в условиях коронарного спазма подвергается разрыву, что инициирует развитие острой ИБС. Полагают, что причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная вирусами, хеликобактером, хламидиями. Роль хлами-дий широко обсуждалась, но попытки специфической антибиотикотерапии *Chlamydia pneumoniae* не увенчались успехом. Таким образом, основной признак острой ИБС - ишемия миокарда. Вместе с тем в последние годы (1996) показано, что повторяющиеся приступы ишемии, в том числе при стенокардии, могут оказывать защитное действие на мышцу сердца, если они возникали в течение 24-48 ч до развития инфаркта миокарда. На этой основе в настоящее время сформулировано представление о *новых ишемических синдромах*. К ним относят следующие синдромы.

- «Оглушенный миокард» - феномен постишемической дисфункции мышцы сердца в виде нарушения процессов расслабления-сокращения, угнетения его насосной функции и сохраняющихся после восстановления коронарного кровотока в течение нескольких минут (до 5 мин) или дней.

«Оглушенность» может носить хронический характер и в этом случае насосная функция сердца восстанавливается через 3-4 нед после ишемии. Патогенетической основой «оглушенности миокарда» являются образование избыточного количества активных форм кислорода (АФК), кальциевая перегрузка кардиомиоцитов и снижение чувствительности миофибрилл к кальцию.

- *«Гибернация миокарда»* - адаптационное локальное снижение образования энергии путем угнетения сократительного состояния кардиомиоцитов при их сохраненной жизнеспособности в ответ на умеренное уменьшение коронарного кровотока. В местах сниженного локального кровотока миокард жизнеспособен, но не может обеспечить нормальную региональную фракцию выброса. При этом имеются клинические симптомы ишемии, но они не заканчиваются развитием некроза кардиомиоцитов.
- *«Преко́ндиционирование»* - метаболическая адаптация к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения коронарного кровотока, проявляющаяся повышенной устойчивостью мышцы сердца к последующей, более длительной ишемической атаке. Адаптация сердечной мышцы к эпизодам ишемических атак подтверждается сохранностью внутриклеточного АТФ на уровне, достаточном для функционирования кардиомиоцита при отсутствии некротического повреждения клеток.
- *«Преко́ндиционирование - второе окно защиты»* - повторное развитие «постишемического преко́ндиционирования» через 12-24 ч с длительностью до 72 ч, но в ослабленной форме.

Таким образом, исследования последних лет показывают, что приступы ишемии сопровождаются процессами адаптации миокарда - включением различных путей внутриклеточного метаболизма («ишемическое преко́ндиционирование»), снижением сократительной функции сердца соответственно уровню АТФ («гибернация миокарда») с последующим восстановлением сократительной функции («оглушенность миокарда») или гибелью кардиомиоцитов путем апоптоза.

Наличие приспособительных реакций при ишемии миокарда не снижает значения самой ишемии мышцы сердца в патогенезе ИБС, однако каждая ее форма имеет свои клинικο-морфологические особенности и своеобразие патогенеза.

Стенокардия

Стенокардия (грудная жаба, *angina pectoris*) - клиническая форма всех видов ИБС. В ее основе лежит обратимая ишемия миокарда, связанная со стено-зирующим коронаросклерозом.

Патогенез. Для стенокардии характерны кратковременные сдавливающие боли и чувство жжения в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку или обе руки, лопатки, шею, нижнюю челюсть. Приступы возникают при физической нагрузке, эмоциональном возбуждении, на холодном воздухе и проходят при приеме сосудорасширяющих препаратов. Клинически выделяют несколько форм стенокардии:

- стенокардия напряжения (стабильная стенокардия), связанная с атеро-склеротическим стенозом коронарных артерий;
- стенокардия покоя (стенокардия Принцметала), связанная с коронарным ангиоспазмом;
- нестабильная стенокардия, связанная со стенозом и спазмом артерии с исходом в разрыв атеросклеротической бляшки и коронарный тромбоз.

Морфогенез. Если смерть наступает во время приступа стенокардии, морфологические изменения в миокарде можно обнаружить только с помощью специальных методов, так как

макроскопически сердце не изменено. ШИК-реакция выявляет уменьшение или исчезновение гликогена из саркоплазмы кардиомиоцитов, происходит релаксация миофибрилл, выявляемая при поляризационной микроскопии. Отмечают отек стромы миокарда. Из-за гетерогенности сердечной мышцы возникшие изменения частично обратимы, часть повреждений заканчивается гибелью небольших групп кардиомиоцитов, на их месте в последствии возникает небольшой рубец. Повторные приступы стенокардии приводят к развитию диффузного мелкоочагового кардиосклероза - морфологической основы хронической ИБС.

Внезапная сердечная смерть

Внезапная коронарная смерть (ВКС) составляет 85-90% случаев **внезапной сердечной смерти**, которая, помимо ВКС включает внезапную смерть при миокардитах, кардиомиопатиях, пороках сердца, пороках развития коронарных артерий, коарктации аорты и др. ВКС имеет те же факторы риска, что и другие формы ИБС, особенно принадлежность к мужскому полу. В связи с тяжелым стенозирующим коронаросклерозом наиболее частой причиной ВКС является коронарный спазм. Тромбоз коронарных артерий выявляют редко.

Патогенез. Ключевым моментом патогенеза ВКС является разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки венечной артерии в связи с возможным иммунным воспалением, на что при ВКС указывает повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови больных, который является диагностическим и прогностическим маркером этого заболевания. Эффект С-реактивного белка связывают с его способностью экспрессировать в эндотелиоцитах протеин I, вызывающий хемотаксис моноцитов, которые в результате мигрируют через эндотелиальный покров в толщу интимы.

При резком или длительном спазме коронарной артерии или при ее тромбозе возникает острая ишемия миокарда и в его ткани происходит образование аритмогенных веществ - лизофосфолипидов и жирных кислот - продуктов деградации мембран кардиомиоцитов. Они появляются уже через 5-10 мин после начала приступа ишемии. Накопление лизофосфолипидов способствует избыточному образованию цАМФ, его концентрация резко возрастает. При этом значительно увеличивается поступление ионов кальция в кардиомиоциты, усилены гликолиз и липолиз, что ведет к электрической нестабильности миокарда. Спазм коронарных артерий активизирует симпатoadреналовую систему, возникает гиперкатехоламинемия. Растет концентрация адреналина, способного вызвать фибрилляцию желудочков. Аритмогенным эффектом обладают и свободнорадикальные перекисные соединения липидов.

Аритмогенные вещества вызывают электрическую нестабильность сердца и способствуют развитию фибрилляции желудочков. Однако основной пусковой механизм фибрилляции - реперфузия (рециркуляция), т.е. возобновление циркуляции крови в ишемизированном участке миокарда, особенно через 40-60 мин после начала ишемии. Эффект реперфузии связан с вымыванием кровью из зоны ишемии аритмогенных веществ. Последние повреждают мембраны кардиомиоцитов функционирующего миокарда, вызывая в нем электрическую нестабильность и фибрилляцию желудочков. Тем же эффектом обладает остаточный кровоток в зоне ишемии.

Если кровоток в ишемизированном участке не восстановлен, например, при инфаркте миокарда, аритмогенные вещества замурованы в зоне коагуляционного некроза и не поступают в кровь. Поэтому при инфаркте миокарда фибрилляция желудочков возникает относительно редко и связана не с участком некроза, а с перинфарктной зоной.

Морфогенез. Сердце больного ИБС, умершего внезапно вследствие фибрилляции желудочков, обычно дряблое, с расширенной полостью левого желудочка. Наиболее характерный

микроскопический признак - фрагментация мышечных волокон. Ее причина - чрезмерное сокращение и разрывы миофибрилл на уровне Z-дисков, что обычно выявляют при световой микроскопии. На ультраструктурном уровне видны повреждения сарколеммы кардиомиоцитов, деструкция митохондрий, набухание саркоплазматической сети, отек саркоплазмы и расхождение вставочных дисков. Эти изменения характерны для гипоксического варианта повреждения кардиомиоцитов.

Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда - некроз сердечной мышцы вследствие остро возникающей абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока. Смертность при инфаркте миокарда в течение первого часа на догоспитальном этапе составляет около 30%. Госпитальная смертность в первые 2-8 сут инфаркта миокарда - 15-28%.

Инфаркты миокарда классифицируют в зависимости от времени их возникновения, локализации, пораженного слоя сердечной мышцы, распространенности поражения.

• По **времени** возникновения выделяют:

- первичный (острый) инфаркт миокарда, продолжается в течение 4 нед от приступа ишемии (до формирования рубца);
- повторный инфаркт миокарда (через 4 нед и более после первичного инфаркта);
- рецидивирующий инфаркт миокарда, возникающий в течение 4 нед существования первичного или повторного инфаркта.

• По **локализации** выделяют следующие виды:

- передний инфаркт миокарда (при нарушении кровотока в бассейне левой коронарной артерии, особенно ее нисходящей ветви) - в области верхушки сердца, передней и боковой стенках левого желудочка, передней части межжелудочковой перегородки;
- задний инфаркт миокарда (при окклюзии огибающей ветви левой коронарной артерии) - в задней стенке левого желудочка, задней части межжелудочковой перегородки;
- обширный инфаркт миокарда (при окклюзии основного ствола левой коронарной артерии);
- инфаркт миокарда правого желудочка - развивается очень редко.

• По **локализации поражения сердечной мышцы**:

- субэндокардиальный - в субэндокардиальном слое;
- интрамуральный - в средних слоях миокарда;
- субэпикардиальный - под эпикардом;
- трансмуральный - поражение всех слоев миокарда.

• По **распространенности** поражения:

- мелкоочаговый;
- крупноочаговый;
- обширный (обычно трансмуральный).

Патогенез. Ишемия миокарда является причиной всех форм ИБС. Однако при стенокардии краткая повторная острая ишемия миокарда не переходит в его некроз. При ВКС ишемическое повреждение миокарда протекает с морфологическими изменениями, характерными для фибрилляции желудочков. При инфаркте миокарда острая очаговая ишемия является первой стадией заболевания. Патогенез инфаркта миокарда состоит из ишемической (доне-кротической) стадии, некротической и стадии организации (рубцевания).

Известно, что клетка или ткань не может сразу из состояния жизни перейти в состояние некроза, т.е. смерти. Некрозу всегда предшествуют переходные состояния - дистрофия и некробиоз. Это биологическая закономерность проявляется на всех уровнях организации материи. Поэтому нельзя исходя из термина «инфаркт миокарда» вырывать из пато- и морфогенеза всего заболевания одно звено - некроз, а предшествующую некрозу ишемическую стадию относить к другой форме ИБС. Это тем более неверно, что подходы к лечению стенокардии как самостоятельной формы ИБС и ишемической стадии инфаркта миокарда не одинаковы.

В патогенезе инфаркта миокарда особенно важно, что в подавляющем большинстве случаев просветы трех коронарных артерий в сумме составляют лишь $34 \pm 2,7\%$ от нормы, в то время как так называемая критическая сумма их просветов должна быть не менее 35%. Спазм резко стенозированной коронарной артерии может привести к повреждению атеросклеротической бляшки. При этом в кровь поступает тканевой тромбопластин, стимулирующий агрегацию тромбоцитов. Они секретируют тромбоксан A_2 , серотонин, гистамин и другие биологически активные вещества, способствующие спазму сосуда и образованию в нем тромба (рис. 10.13). Однако примерно в $1/3$ случаев тромба в коронарной артерии при аутопсии не обнаруживают. Тем не менее и при тромбозе, и при длительном спазме коронарной артерии в миокарде возникают морфологические изменения, обусловленные острой ишемией. При этом важны длительность остановки кровотока и выраженность коллатерального кровообращения. Последнее определяет размеры так называемой *периинфарктной зоны*, возникающей в результате спазма мелких сосудов вокруг участка полного отсутствия кровотока. В дальнейшем, если коллатеральное кровообращение достаточно для кровоснабжения периинфарктной зоны, возникшие ишемические повреждения миокарда могут быть обратимы. Если же кровоснабжение этой зоны будет недостаточным, то дистрофические изменения сердечной мышцы закончатся инфарктом, увеличив размеры некротизированного участка.

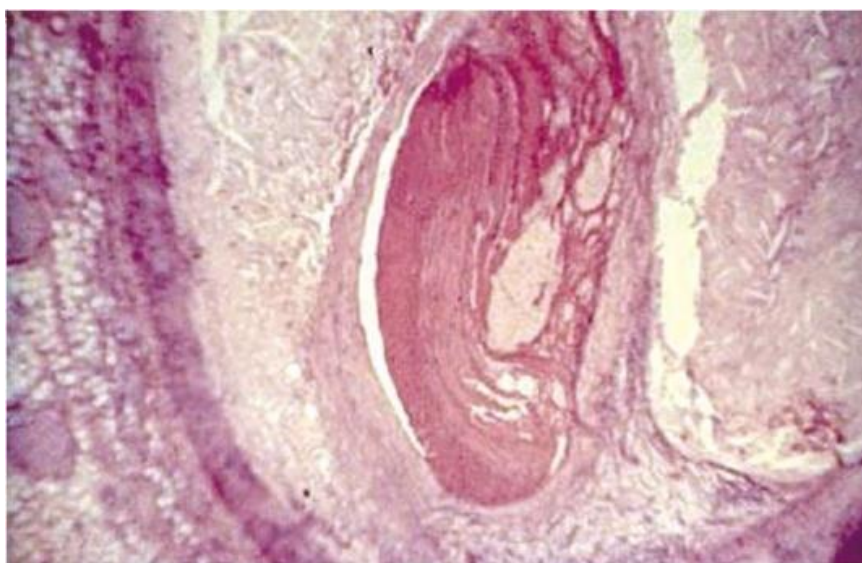


Рис. 10.13. Стенозирующий атеросклероз венечной артерии с обтурацией ее просвета тромбом. Окраска гематоксилином и эозином

Еще более важное значение в патогенезе инфаркта имеет так называемый интактный миокард. Он подвержен повышенной нагрузке, так как ишемизированный участок сердца не функционирует. В связи с этим работа интактно-го миокарда должна возрасти, что требует повышенного образования энергии. Однако количество митохондрий в кардиомиоцитах обеспечивает энергетику миокарда лишь в пределах гомеостаза. Поэтому при внезапно и резко возросшей нагрузке на мышцу сердца возникает энергетический дефицит. Это сигнал для включения компенсаторных процессов - развития гиперплазии внутриклеточных структур, в первую очередь митохондрий.

Однако вследствие гиперфункции митохондрий усилен распад их крист, поэтому поступающий кислород не может быть полностью использован для образования АТФ. Возникает тканевая гипоксия интактного миокарда, ее степень возрастает при усилении функции и, следовательно, деструкции митохондрий. Угрозу развития замкнутого круга предотвращают рекомбинационные изменения митохондрий. От способности организма быстро включить компенсаторные реакции и ликвидировать энергетический дефицит миокарда в значительной степени зависит жизнь больного (см. гл. 5). Оптимально, если уровень образования энергии при ишемии соответствует резко возросшему уровню метаболизма, обеспечивающего гиперфункцию сократительного миокарда. В этом случае больной сначала переживает стадию ишемии, а затем, вероятно, и стадию некроза, когда нагрузка на сохранный миокард снижена в связи с падением внутрижелудочкового давления и включением других компенсаторных реакций. В таком случае острая ИБС закончится организацией участка инфаркта миокарда и развитием репаративной гипертрофии мышцы сердца.

В ишемическую стадию погибает большинство больных. При этом в миокарде нарастают тяжелые нарушения обмена, делающие ишемические изменения необратимыми, возникает энергетический дефицит, включающий компенсаторные механизмы, а также бывает решена судьба перинфарктной зоны.

Таким образом, выделение ишемической стадии в патогенезе инфаркта миокарда необходимо, так как именно в этот период погибает большинство больных, в миокарде нарастают тяжелые обменные нарушения, обуславливающие необратимые ишемические изменения, возникает энергетический дефицит, включающий комплекс компенсаторных механизмов, а также решается судьба перинфарктной зоны. Таким образом, патогенез инфаркта миокарда складывается из ишемической (донекротической), некротической стадий и стадии организации (рубцевания).

Морфогенез

Ишемическая стадия

Ишемическая стадия инфаркта миокарда длится 18-24 ч и характеризуется развитием ишемических повреждений сердечной мышцы в области нарушения кровообращения.

Макроскопических признаков ишемии мышцы сердца мало - умеренно дряблый миокард с неравномерным кровенаполнением, поэтому для макроскопической диагностики ишемической стадии инфаркта миокарда используют специальные пробы и реакции.

- *Проба с теллуридом калия.* При помещении кусочков миокарда в раствор теллурида калия в мышечной ткани, содержащей кислород, происходит восстановление теллурида до теллура, имеющего темный цвет, а участки ишемии, не содержащие кислорода, сохраняют бледную окраску.

- *Реакция с нитро-СТ* на окислительно-восстановительные ферменты использует аналогичный принцип - жизнеспособный миокард окрашивается в темно-фиолетовый цвет.
- *Флюоресцентная микроскопия* неокрашенных срезов миокарда с акридиновым оранжевым выявляет зеленоватое свечение кардиомиоцитов в участках ишемии, в то время как неповрежденные кардиомиоциты обладают ярко-оранжевым свечением.
- *Поляризационная микроскопия* определяет в очагах ишемии пересокращение мышечных волокон - их яркое свечение на темном фоне.

С помощью световой и электронной микроскопии уже через 5-15 мин в зоне ишемии обнаруживают расстройства микроциркуляции, отек стромы, очаги контрактурных изменений волокон, участки гиперрелаксации миофибрилл (рис. 10.14). Через 4-6 ч контрактурно измененные миофибриллы видны преимущественно по периферии зоны ишемии, а в очагах ишемии количество релаксированных волокон достигает 60%, это показатель необратимости повреждения. Через 30 мин ишемии из миокарда исчезает гликоген, через 2-4 ч падает активность ферментов цикла Кребса, закисление саркоплазмы происходит разобщение окисления и фосфорилирования, нарастает анаэробный гликолиз. Через 12 ч окислительно-восстановительные ферменты полностью исчезают из зоны ишемии. Их слабая активность сохранена лишь по периферии ишемизированных участков, а в интактном гиперфункционалирующем миокарде активность этих ферментов возрастает.

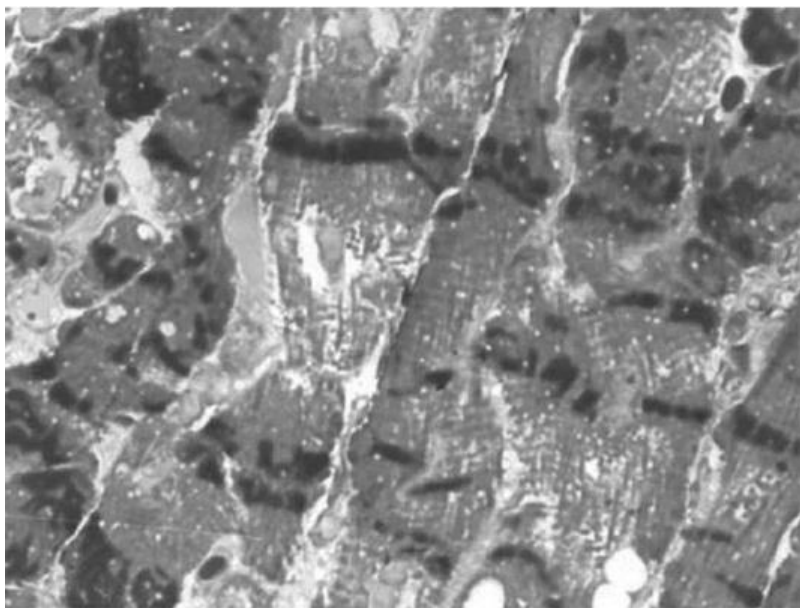


Рис. 10.14. Острая ишемия миокарда (15 мин). Неравномерное пересокращение и расслабление миофибрилл, их вакуольная и жировая дистрофия, отек стромы. Полутонкий срез ($\times 5000$) Установлено, что уже через 5-15 мин после прекращения кровотока по коронарной артерии в кардиомиоцитах очага ишемии происходит деструкция митохондрий и отложение кальция на фрагментах их крист (рис. 10.15). Возникает и быстро прогрессирует дефицит АТФ, ведущий к угнетению мембранных помп. Нарушен электролитный обмен: увеличено поступление в кардиомиоциты ионов натрия и воды, потеря ими ионов калия, растет внутриклеточная концентрация ионов кальция, соотношение K^+/Na^+ падает до 1,2 и ниже, что указывает на необратимость изменений кардиомиоцитов. Уже через 5 мин после нарушения кровоснабжения в зоне ишемии развивается ацидоз, он быстро нарастает, активируя лизосомы, и их гидролазы разрушают внутриклеточные структуры. Этому способствует и активация Ca^{2+} -зависимых протеаз. Они вызывают распад миофиламентов и активизируют фосфолипазы,

разрушающие мембраны внутриклеточных структур. В условиях дефицита кислорода перекисное окисление липидов усиливает деструкцию клеточных мембран. К 18-20 ч начинается распад тканей в зоне ишемии, в крови повышены концентрации креатинкиназы и трансаминаз. Наряду с характерными изменениями на ЭКГ и появлением признаков асептического воспаления это признак некроза миокарда и начала некротической стадии инфаркта.



Рис. 10.15. Деструкция митохондрий кардиомиоцита в зоне ишемии миокарда. Набухание митохондрий, вымывание матрикса, деструкция крист ($\times 27\,000$)

Некротическая стадия

Морфологически инфаркт миокарда - ишемический (белый) коагуляционный некроз с геморрагическим венчиком. Макроскопически очаг некроза имеет неправильную форму, представлен сливающимися участками серо-желтого цвета, вокруг них расположена зона полнокровия и кровоизлияний.

Микроскопически к концу первых суток в миокарде происходит слияние очагов фуксинофильной дегенерации с образованием крупных полей. По периферии очага инфаркта обнаруживают асептическое воспаление: резко гипертрофизированные сосуды микроциркуляторного русла с краевым стоянием лейкоцитов, периваскулярные диапедезные кровоизлияния, выраженную лейкоцитарную инфильтрацию. При этом лейкоциты проникают в очаг некроза (рис. 10.16).

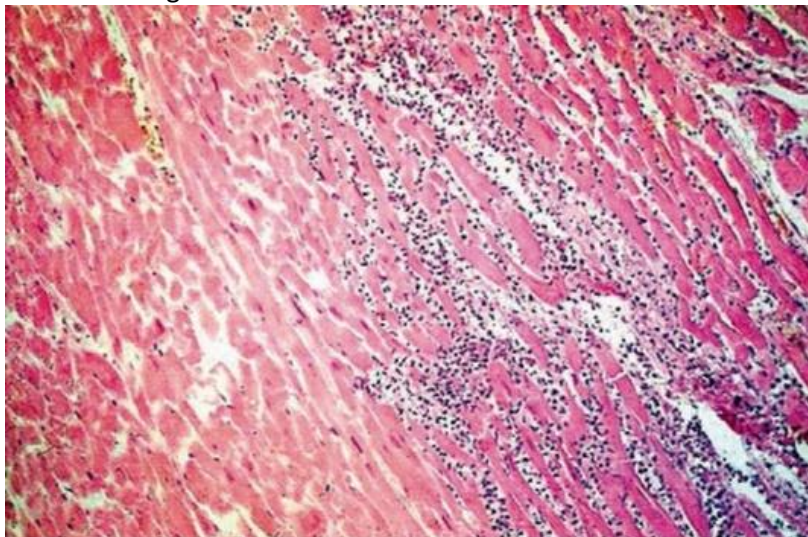


Рис. 10.16. Участок некроза мышечной ткани. Вокруг очага демаркационное воспаление в виде выраженной лейкоцитарной инфильтрации и гиперемии сосудов. Окраска гематоксилином и эозином

Через 48 ч некротизированная ткань инфильтрирована лейкоцитами, в инфильтрате присутствуют макрофаги, начинается глыбчатый распад мио-фибрилл. В это время полностью отсутствуют ферменты цикла Кребса в зоне некроза, резко повышена их активность в функционирующем миокарде. На 4-5-е сутки отчетливо увеличено количество макрофагов в инфильтрате, начинается резорбция некротизированной ткани, видны фибробласты. В течение 2 нед происходит миомалация (размягчение) и резорбция мышечной ткани. Этот период особенно опасен для развития острой аневризмы сердца. Уже к началу 2-й недели в области инфаркта начинает формироваться грануляционная ткань. В кардиомиоцитах функционирующего миокарда в этот период уже отчетливо выражена гиперплазия митохондрий и миофиламентов, что приводит к гипертрофии миофибрилл, увеличено количество рибосом в саркоплазме и на мембранах саркоплазматической сети, увеличена площадь ядер мышечных клеток, происходит гипертрофия сохранного миокарда.

Стадия рубцевания

Образование грануляционной ткани начинается на 2-й неделе инфаркта миокарда (рис. 10.17). На 3-й неделе почти вся зона некроза замещена созревающими грануляциями, к 4-6-й неделям они превращаются в зрелую соединительную ткань. Возникает крупноочаговый кардиосклероз, характеризующий хроническую ИБС. Однако полностью организация инфаркта миокарда и адаптация сердца к новым условиям функционирования завершается через 2-2,5 мес после начала заболевания. В функционирующем миокарде прогрессирует гипертрофия мышечной ткани до тех пор, пока масса миокарда не обеспечит адекватную сократимость.

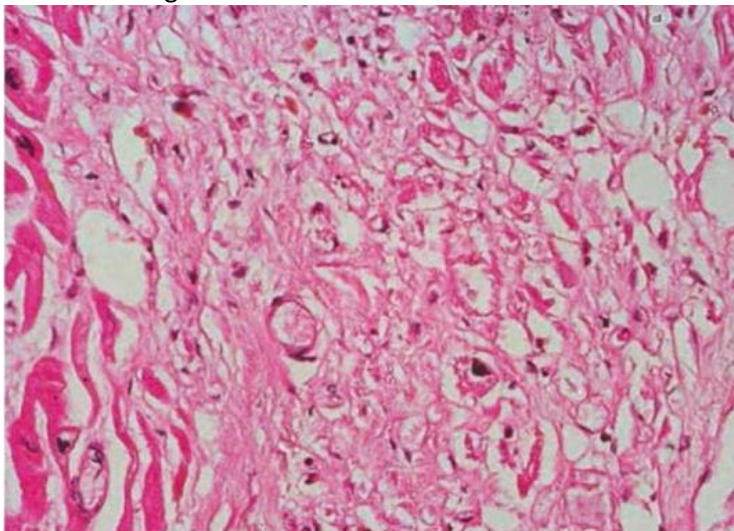


Рис. 10.17. Инфаркт миокарда, стадия рубцевания. Созревающая грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. Выделяют осложнения раннего (до 3 нед) и позднего (от 4 нед до 3 мес) периода болезни.

- *Осложнения раннего периода:* сердечная астма и отек легких, кардиогенный шок, нарушения ритма и проводимости, разрыв миокарда (в период 3-10 дней вызывает до 15% смертей от инфаркта миокарда - рис. 10.18), острая аневризма миокарда (в период 4-14 дней у 20-30% больных), тромбоэмболический синдром (источник - свежие тромботические массы, образующиеся на эндокарде в области инфаркта или в полости аневризмы), отрыв некротизированной сосочковой мышцы, перфорация межжелудочковой перегородки (1-1,5% случаев).

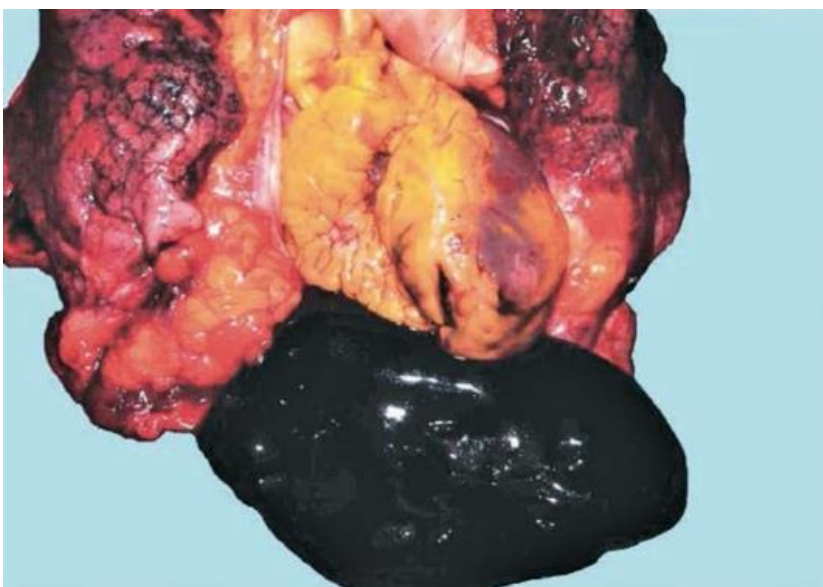


Рис. 10.18. Разрыв миокарда

- *Осложнения позднего периода:* чаще других осложнений образуется хроническая аневризма сердца. Может развиваться постинфарктный синдром, или *синдром Дресслера*, который связан с аутоаллергией (измененные белки в области инфаркта и периинфарктной зоны приобретают аутоантигенные свойства). Синдром проявляется развитием перикардита, плеврита, лихорадки, эозинофилии крови. Его наблюдают у 1-4% больных, перенесших инфаркт миокарда.

Исходы острого инфаркта миокарда: острая сердечная недостаточность, возможно, с развитием отека легких или головного мозга, крупноочаговый кардиосклероз, хроническая ИБС.

Атипичные формы инфаркта миокарда

Атипичные формы наблюдают в 2-10% случаев. Они сложны для диагностики, так как их клинические симптомы маскируют истинное заболевание.

- **Астматическая форма** развивается у 5-10% больных инфарктом миокарда. Уже в первые часы заболевания появляется сердечная астма и острый отек легких, связанные с резким падением сократительной функции сердца или с острым повышением АД. Наиболее яркий симптом - удушье, в 50% случаев без типичной загрудинной боли, особенно у пожилых людей.
- **Абдоминальная (гастралгическая) форма** возможна в 2-3% случаев инфаркта миокарда при поражении задней стенки левого желудочка или верхушки сердца. Пациента беспокоит приступообразная боль в верхней части живота, рвота, иногда икота, тенезмы, жидкий стул, холодный пот. Нередко больной связывает свое состояние с отравлением пищей. Однако при этом ЭКГ типична для инфаркта миокарда.
- **Церебральная форма** возникает у 3-5% больных. Характерна неврологическая симптоматика: преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт, гемипарез, афазия, потеря сознания и др. Эти симптомы связаны с резким снижением сердечного выброса, нарушениями ритма вплоть до фибрилляции желудочков.
- **Безболевая форма** инфаркта миокарда бывает у старых или физически очень сильных людей, обычно злоупотребляющих алкоголем. Такие больные испытывают лишь дискомфорт в грудной клетке, нередко сопровождающийся экстрасистолией, тахикардией, реже брадикардией, ритмом галопа, артериальной гипотензией, тоны сердца глухие, в легких - застойные хрипы.
- **Отечная форма** возникает редко, в основном ее наблюдают при инфаркте задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, иногда правого желудочка. Характерно быстрое развитие недостаточности правого желудочка, отека легких и асцита.

Хроническая ишемическая болезнь сердца

Хроническая ИБС - хроническая недостаточность коронарного кровообращения. Ее морфологические проявления: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз, хроническая аневризма сердца.

- *Мелкоочаговый диффузный кардиосклероз* - результат повторных ишеми-ческих повреждений небольших групп кардиомиоцитов (многократных приступов стенокардии), что приводит к их атрофии и замещению соединительной тканью в виде мелких белесоватых рубчиков.
- *Крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз*. Размеры рубца зависят от величины и глубины бывшего участка некроза. Особенно выражена рубцовая ткань на месте трансмурального инфаркта, когда она замещает всю толщину стенки сердца. Характерна регенерационная гипертрофия миокарда.
- *Хроническая аневризма сердца* представляет собой мешковидную полость, заполненную тромботическими массами. Чаще ее формирование происходит под давлением крови при трансмуральном инфаркте миокарда. Иногда такая аневризма может быть исходом острой аневризмы.

Осложнения хронической аневризмы сердца: развитие тромбоэмболического синдрома, тампонада сердца в результате разрыва стенки аневризмы. На фоне хронической ИБС возможно возникновение повторного инфаркта миокарда.

Исход хронической ИБС - хроническая сердечная недостаточность.

Кардиомиопатии

Кардиомиопатии - заболевания сердца некоронарогенной природы, характеризующиеся в первую очередь дистрофией миокарда. Клинически для кардиомиопатий характерны одышка при физической нагрузке, аритмии, тахикардия, головокружение, иногда обмороки, в терминальной стадии болезни - хроническая сердечная недостаточность.

Выделяют первичные и вторичные кардиомиопатии.

- Первичные (идиопатические) кардиомиопатии:
 - гипертрофическая (обструктивная);
 - дилатационная (застойная);
 - рестриктивная (эндомиокардиальный фиброз);
 - аритмогенная дисплазия правого желудочка (правожелудочковая кардиомиопатия, болезнь Фонтана).
- Вторичные кардиомиопатии:
 - токсические (действие этанола, кобальта, кокаина, катехоламинов, уремии и др.);
 - инфекционные;
 - метаболические (алиментарные, тизаносомозы, амилоидоз, подагра, эндокринопатии и др.);
 - при системных заболеваниях (гранулематозный, или гигантоклеточный миокардит, гранулематоз Вегенера, саркоидоз);
 - наследственные нервно-мышечные.

Распространенность

Заболеваемость первичными кардиомиопатиями составляет 7-10 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность вторичных кардиомиопатий связана с соответствующими первичными заболеваниями.

Первичные кардиомиопатии

Этиология идиопатических кардиомиопатий окончательно не установлена, однако известно, что она неодинакова для разных видов.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Для гипертрофической (обструктивной) кардиомиопатии характерна выраженная гипертрофия миокарда, преимущественно левого желудочка, что ведет к уменьшению полостей желудочков и нарушению диастолы при нормальной или усиленной систоле.

Этиология. Заболевание носит семейный характер. Это объясняют мутацией генов тяжелых цепей β -миозина, а также гена тропонина Т и тропомиозина. Страдают преимущественно

мужчины. Клинические признаки возникают с 10-20-летнего возраста, чаще в возрасте около 40 лет.

Формы гипертрофической кардиомиопатии:

- обструктивная (гипертрофический субаортальный стеноз);
- необструктивная (диффузная гипертрофическая кардиомиопатия).

Патогенез. Предполагают, что при гипертрофической кардиомиопатии повышена чувствительность к катехоламинам, что усиливает сократительную функцию сердца. Однако эти пациенты, помимо дефекта миозина и тропонина, имеют врожденный дефект образования коллагена. Это нарушает формирование стромы миокарда, вызывает дезорганизацию миофибрилл. Усиленная сократительная функция кардиомиоцитов приводит к их гибели, замещению соединительной тканью и прогрессированию диффузного фиброза мышцы сердца.

Морфогенез. При гипертрофической кардиомиопатии масса сердца превышает 500-700 г. Толщина стенки левого желудочка составляет 2,5-3 см, верхушка сердца заострена. Размер полостей сердца уменьшен, клапанный аппарат и коронарные артерии не изменены. Характерна асимметричная гипертрофия стенок левого желудочка. При этом толщина межжелудочковой перегородки в 1,5-2 раза превышает толщину стенки левого желудочка, в результате просвет его выносящего тракта сужен. Возникает обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии. Кроме этого варианта асимметрии возможна среднежелудочковая гипертрофия (ниже выносящего тракта левого или правого желудочков), а также асимметричная гипертрофия верхушки сердца. Также существует симметричная, или диффузная форма гипертрофической кардиомиопатии, когда гипертрофия стенок левого желудочка выражена равномерно и обструкция выносящего тракта отсутствует.

Специфические признаки заболевания на микроскопическом уровне характеризуются хаотичным расположением миофибрилл, особенно в межжелудочковой перегородке, зазубренностью контуров ядер кардиомиоцитов, вокруг них виден светлый ободок.

Неспецифические признаки: резко выра-

женная гипертрофия кардиомиоцитов, диффузный склероз стромы, очаги контрактурных изменений миофибрилл и миоцитолиза.

Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия - диффузное поражение миокарда с расширением полостей сердца и резким снижением его сократимости. Эта кардиомиопатия составляет 60% всех идиопатических кардиомиопатий, чаще бывает у мужчин в возрасте 10-30 лет.

Клинически заболевание проявляется одышкой и утомляемостью при физической нагрузке, кашлем, кровохарканьем, аритмией, болями в области сердца, бледностью, акроцианозом, симптомами нарастающей сердечной недостаточности. Большинство трансплантаций сердца производят по поводу дилатационной кардиомиопатии.

Этиология и патогенез заболевания не установлены. Предполагают, что дилатационная кардиомиопатия - результат латентно протекавшего вирусного миокардита. В ходе заболевания происходят атрофия и гибель кардиомиоцитов, что вызывает интерстициальный фиброз и гипертрофию остальных мышечных волокон.

Морфогенез. Характерна резкая дилатация всех полостей сердца, масса его достигает 600-800 г, иногда даже 1200 г. Сердце приобретает шаровидную форму (поперечный размер соответствует

продольному или превышает его, верхушка сердца сглажена). При этом толщина стенки левого желудочка составляет 2-2,5 см, не соответствуя массе сердца. Клапанный аппарат и коронарные артерии не изменены.

Микроскопические изменения не специфичны: чередование атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, очагов контрактурных изменений миофибрилл, участков миоцитолита, иногда небольшая клеточная реакция. Заметны мелкоочаговый кардиосклероз и увеличение межмышечной жировой ткани. На ультраструктурном уровне отмечают расхождение вставочных дисков кардиомиоцитов, что вызывает электрическую нестабильность миокарда.

Рестриктивная кардиомиопатия

Характерны ригидность стенок желудочков сердца, чаще левого, и выраженный фиброз эндокарда. Это препятствует диастолическому наполнению камер сердца и нарушает функцию атриовентрикулярных клапанов. Клинические симптомы: одышка при физической нагрузке, утомляемость, боли в сердце, аритмии, иногда обмороки. Прогрессируют признаки сердечной недостаточности, гипертензии малого круга кровообращения с развитием ле-гочно-сердечной недостаточности.

Этиология неизвестна. Наиболее вероятной причиной рестриктивной кардиомиопатии считают изолированный пристеночный эозинофильный эндокардит Леффлера. Предполагают, что эндомикардиальный фиброз может быть обусловлен избытком в организме церия при дефиците магния. Это бывает у жителей африканских стран, где чаще диагностируют рестриктивную кардиомиопатию. В России она очень редка.

Морфогенез. Характерен грубый фиброз эндокарда левого, реже правого желудочка с очагами гиалиноза, обызвествления, уменьшением полости желудочка. Часто склероз распространен на заднюю створку митрального клапана и субэндокардиальный слой. Сократительная функция сердца существенно снижена. Нередко наблюдается образование пристеночных тромбов в полостях сердца. Поражение проводящей системы сердца вызывает аритмии. Микроскопически, помимо выраженного фиброза и гиалиноза эндокарда и миокарда, видны гибель кардиомиоцитов, незначительная очаговая кругло-клеточная инфильтрация и гипертрофия остальных мышечных волокон.

Осложнения: тромбоэмболии, аритмии, внезапная сердечная смерть.

Исход неблагоприятный. В первые 5 лет заболевания погибают 70% больных.

Правожелудочковая кардиомиопатия

Правожелудочковая кардиомиопатия (аритмогенная дисплазия правого желудочка) - редкая форма кардиомиопатии и наиболее частая причина синдрома внезапной смерти младенцев, детей, подростков и спортсменов.

Этиология заболевания окончательно не установлена. Доказано наличие генетического дефекта.

Морфогенез. Характерны истончение стенки желудочка и замещение миокарда фиброзной и жировой тканью - «пергаментное» сердце. Предполагают, что истончение миокарда связано с вялотекущими сливными очагами некроза в мышце сердца. Типичны желудочковая тахикардия, экстрасистолия, синоатриальная блокада, изредка отмечаются разрывы правого желудочка и тампонада сердца.

Вторичные кардиомиопатии

Вторичные кардиомиопатии - заболевания сердца некоронарогенной природы, протекающие с дистрофией миокарда вследствие заболеваний различной этиологии. Наиболее распространена алкогольная кардиомиопатия. Это одно из проявлений хронической интоксикации этанолом и его токсическим метаболитом - ацетальдегидом.

Алкогольная кардиомиопатия

Алкогольная кардиомиопатия - важнейшее звено патогенеза алкогольной болезни и причина внезапной сердечной смерти, особенно молодых мужчин. Она занимает второе место среди причин внезапной сердечной смерти после коронарной болезни сердца.

Патогенез алкогольной кардиомиопатии связан с прямым повреждающим действием алкоголя на клеточные и внутриклеточные мембраны кардиомио-цитов. Деструкция крист митохондрий приводит к тканевой гипоксии, энергетическому дефициту и атрофии мышечных клеток. Кроме того, накопление ацетальдегида способствует разобщению окисления и фосфорилирования. Гипоксию усиливает артериосклероз коронарных и внутримиокардиальных сосудов, а также периваскулярный склероз, характерный для хронической алкогольной интоксикации. Прямое действие этанола, гипоксия, активация лизосомальных гидролаз, перекисное окисление липидов повышают проницаемость клеточных мембран и нарушают электролитный обмен. Атрофия части миофибрилл и склероз стромы миокарда ведут к гипертрофии остальных кардиомиоцитов и липоматозу стромы миокарда. Не исключено, что накопление аритмогенных веществ в миокарде создает его электрическую нестабильность. С этим связаны экстрасистолия и пароксизмы аритмии, нередко переходящие в фибрилляцию желудочков.

Морфогенез. Сердце при алкогольной кардиомиопатии умеренно гипертрофировано, однако иногда может иметь нормальную массу. Под эпикардом выражен слой жировой клетчатки. Полости сердца, особенно левого желудочка, расширены, миокард дряблый, на разрезе желтоватого цвета за счет жировой дистрофии, видны мелкие рубчики и соединительнотканые прослойки. Коронарные артерии вообще не поражены атеросклерозом или он представлен начальной стадией без стенозирования просвета сосудов. Микроскопически для алкогольной кардиомиопатии характерны чередование атрофичных и гипертрофированных мышечных волокон, жировая дистрофия кардиомиоцитов. Видны очаги избыточного сокращения миофибрилл, иногда вокруг них отмечают незначительную лимфогистиоцитарную инфильтрацию. Характерно разрастание жировой клетчатки в межмышечной строме и вокруг интрамуральных сосудов.

Если после алкогольного эксцесса на фоне кардиомиопатии наступает внезапная сердечная смерть, обнаруживают множественные очаги миоцитолита, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл в результате расплавления дисков Z, что связано с прямым действием на кардиомиоциты ацетальдегида. Накопление последнего в крови происходит при массивном поступлении в организм алкоголя и снижении базального метаболизма печени. Отмечают также отчетливые изменения реологии крови и нарушения микроциркуляции.

Осложнения. Алкогольная кардиомиопатия способствует развитию хронической сердечной недостаточности, однако прекращение употребления алкоголя улучшает состояние. Частое осложнение - фибрилляция желудочков сердца из-за его электрической нестабильности.

Морфология других вторичных кардиомиопатий зависит от патогенеза основного заболевания (инфекции, амилоидоз, эндокринопатии и др.).

Воспалительные заболевания сердца

Стенка сердца состоит из трех различных слоев, это объясняет нередкое развитие изолированного воспаления одного из них - эндокардита, миокардита или перикардита. При определенных условиях возможно вовлечение в воспалительный процесс всех оболочек сердца (*панкардит*).

Эндокардиты

Эндокардит - воспаление внутренней оболочки сердца различной этиологии. Он занимает 4-е место среди болезней сердца после ишемических поражений миокарда, изменений, возникающих при гипертрофии и легочном сердце. Мужчины болеют в 3 раза чаще женщин. Выделяют следующие виды эндокардитов: инфекционный септический, неинфекционный тромбоэндокардит, ревматический эндокардит, париетальный фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера.

Наиболее часто наблюдается эндокардит клапанов сердца, реже воспаление париетального эндокарда и эндокарда сухожильных хорд. Нередко сочетание воспаления этих отделов эндокарда.

Инфекционный септический эндокардит

Инфекционному септическому, или бактериальному, эндокардиту морфологически соответствует язвенный или полипозно-язвенный эндокардит. Эта форма эндокардита протекает с выраженной гиперергической реакцией, до недавнего времени ее рассматривали как форму сепсиса. Почти всегда причина септического эндокардита - бактериемия, особенно при септикопиемии. В 60-80% случаев заболевание вызывают стрептококки, энтерококк, в 30% - стафилококки, грамотрицательные бактерии, патогенные грибы, риккетсии. Однако примерно у 10-30% больных инфекционным эндокардитом возбудителей инфекции в крови не находят.

Воспаление локализуется на клапанах сердца, значительно реже - на париетальном эндокарде. В 70% наблюдений инфекционному эндокардиту предшествуют другие заболевания (скарлатина, дифтерия, пневмония, ангина, брюшной и сыпной тиф, туберкулез, сифилис и др.), а также болезни, вызывающие тяжелые изменения клапанов сердца. В 6,5% случаев эндокардит возникает на фоне врожденных пороков сердца, в 10% - на клапанах, пораженных ревматизмом, в 6% - при пролапсе створок митрального клапана, в 5-9% - при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, в 2% случаев - после операций на сердце. Нередко этот эндокардит возникает у страдающих алкоголизмом и токсикоманией, у пациентов, получающих гемодиализ или иммуносупрессивную терапию.

Патогенез. В развитии острого инфекционного эндокардита ведущую роль играют иммунокомплексные механизмы. По характеру течения выделяют следующие формы инфекционного эндокардита: острый бактериальный эндокардит (длительность около 2 нед), подострый инфекционный эндокардит (до 6 нед, изредка до 3 мес), затяжной септический эндокардит (в течение многих месяцев и лет).

• **Острый бактериальный эндокардит** возникает обычно на интактных клапанах сердца при тяжелых инфекциях и септикопиемии. В 80% случаев его вызывает золотистый стафилококк, в 20% другие возбудители - пневмококки, гонококки, патогенные грибы, риккетсии. На эндокарде клапанов возникают язвенные или язвенно-полипозные изменения, быстро формирующие порок сердца. *Патологическая анатомия.* Макроскопически в начале процесса по краям створок митрального, иногда аортального клапанов видны мелкие гранулярные образования величиной от нескольких миллиметров до сантиметра и более, желтого или темно-коричневого

цвета. Под ними обнаруживают язвенные дефекты клапанов. При увеличении эти дефекты распространяются вглубь, могут переходить на сухожильные хорды и пристеночный эндокард.

Часто изъязвление створок клапанов приводит к появлению их аневризмы, а в 50% летальных исходов отмечаются перфорации створок клапана. По краям язвенных дефектов возникают тромбы (полипозно-язвенный эндокардит). При острых эндокардитах, вызванных бактериями или риккетсиями (например, при Q-лихорадке), объем тромботических масс относительно невелик, а при грибковых эндокардитах полипозные разрастания могут быть большими и рыхлыми. Микроскопически на некротизированной поверхности клапана часто видны колонии бактерий и тромботические массы. Ткани клапана набухшие, пронизаны фибрином, нередко инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами (последние иногда отсутствуют). Изредка в инфильтрате находят гистиоциты и фибробласты. При затихании процесса обычно происходит организация тромботических масс, петрификация колоний бактерий, сморщивание и деформация створок клапана (рис. 10.19).

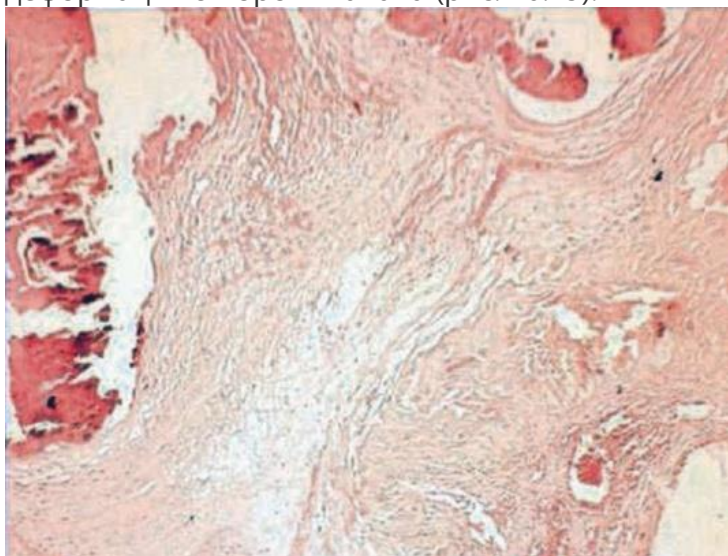


Рис. 10.19. Полипозно-язвенный эндокардит склерозированного клапана. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. При остром бактериальном эндокардите может произойти отрыв части створок клапана, сухожильных хорд, кусочков тромбов с развитием тромбоэмболического синдрома, в том числе инфаркта миокарда. При эмболии инфицированными тромботическими массами в миокарде могут возникать мелкие абсцессы. Возможно развитие диффузного пролиферативного гломеруло-лонефрита и узелков Ослера в коже как проявление гиперчувствительности. •

Подострый инфекционный эндокардит диагностируют в 50% случаев септического эндокардита, в последние годы реже. Процесс возникает как на склерозированных, так и на неизмененных клапанах сердца. Воспаление чаще изолировано в аортальном, реже митральном клапане, оно приводит к развитию соответствующего порока сердца. Морфологически это обычно полипозно-язвенный эндокардит. Очаги некроза с мононуклеарными инфильтратами вокруг них находят также в пристеночном эндокарде и трабекулах. • **Затяжной септический эндокардит**, или *sepsis lenta*, составляет 45% всех инфекционных эндокардитов. В 50% случаев он связан с зеленым стрептококком. Как правило, затяжной септический эндокардит возникает на клапанах, склерозированных и деформированных в результате атеросклероза или сифилиса, иногда при врожденных пороках клапанов (вторичный эндокардит). Однако в 18-25% заболевание возникает на неизмененных клапанах (*первичный эндокардит*, или *болезнь Черногу-бова*). В конце XX в. первичные эндокардиты стали более частыми, чем вторичные.

Первичные эндокардиты наблюдают у более молодых людей, в то время как вторичный затяжной септический эндокардит чаще бывает у лиц старше 50 лет. Изолированное поражение клапанов диагностируют в 73% случаев. Из них в 53% поражен аортальный клапан, в 16% - митральный (обычно при сепсисе у наркоманов или как осложнение внутрисердечной катетеризации). Сочетанное поражение митрального и аортального клапанов отмечают в 27% случаев, трикуспидального - в 19%. *Патологическая анатомия.* Для затяжного септического эндокардита характерны язвенные дефекты створок клапанов, сухожильных хорд, иногда пристеночного эндокарда с массивными суховатыми крошащимися тромботическими наложениями. Вокруг очагов некроза наблюдаются лимфоги-стиоцитарные инфильтраты, иногда в тромботических наложениях видны гигантские клетки и колонии микроорганизмов, но в инфильтрате нет нейтрофилов. Затем под тромботическими наложениями возникает грануляционная ткань, она, созревая, сморщивает клапан. Деформацию клапана усиливает организация тромботических масс. Заболеванию свойственно хроническое рецидивирующее течение, поэтому в клапане одновременно можно видеть организованные и свежие тромбы, рубцующиеся и свежие участки некроза и изъязвлений. В клапанах, сухожильных хордах, париетальном эндокарде есть изменения, отражающие иммунное воспаление: очаги набухания и дезорганизации соединительной ткани, лимфомакрофагальная инфильтрация, иногда небольшие тромботические наложения на неизмененном эндокарде.

Осложнения и причины смерти больных такие же, как при подостром инфекционном эндокардите. Обычно эти 2 формы эндокардита клинически рассматривают как одно заболевание.

Неинфекционный тромбоэндокардит

Неинфекционный тромбоэндокардит (абактериальный тромбоэндокардит, минимальный эндокардит) морфологически протекает как полипозный или бородавчатый. Он развивается у резко ослабленных больных, а также при интоксикациях. Характерно образование на эндокарде клапанов, в основном левого желудочка, стерильных тромботических наложений без признаков воспаления. Поэтому название «эндокардит» имеет лишь историческое значение. Под тромботическими бородавчатыми наложениями по краю створок митрального или аортального клапанов (реже трикуспидального клапана) видны небольшие скопления фибробластов, моноцитов и макрофагов.

Ревматический эндокардит

Морфологическим проявлением этого заболевания является бородавчатый или фибропластический эндокардит. Ревматический эндокардит, так же как атипический небактериальный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса при СКВ и эндокардит при ревматоидном артрите - часть патогенеза соответствующих заболеваний и причина развития клапанных пороков (см. гл. 15).

Париетальный фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера

Другие названия заболевания - фибропластический париетальный эндокардит с эозинофилией, эндокардит Леффлера. Этиология неизвестна. Заболевание было описано Леффлером в 1936 г. как сочетание эндомиокардита, эозинофилии крови, эозинофильных васкулитов кожи и внутренних органов.

Патогенез эндокардита Леффлера связывают с иммунными нарушениями. Характерно сочетание эозинофилии крови и поражения париетального эндокарда с последующим развитием его

выраженного фиброза, утолщения, сужения камер сердца. Заболевание заканчивается сердечной недостаточностью. Правильнее говорить об эндомиокардите, так как почти всегда в процесс вовлечен миокард, особенно его субэндокардиальные отделы.

Морфогенез эндокардита Леффлера состоит из острой стадии, тромботиче-ской и стадии фиброза.

- **Острая (некротическая) стадия** протекает 5-6 нед. Характерно воспаление париетального эндокарда с тромботическими наложениями в обоих желудочках, преимущественно в левом, особенно в области верхушки. Воспаление распространяется на субэндокардиальные отделы миокарда, где возникают очаги некроза. В инфильтрате много эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, присутствуют нейтрофильные лейкоциты. Кроме того, возможны эндартериит или панартериит коронарных артерий, а также сосудов кожи и внутренних органов.

- **Тромботическая стадия.** Полости сердца несколько сужены, возможна небольшая эксцентрическая гипертрофия миокарда. На париетальном эндокарде левого желудочка, особенно в области верхушки, и в правом желудочке по ходу приносящего тракта видны организующиеся тромбы. Микроскопически обнаруживают фиброз эндокарда обоих желудочков. Между утолщенным эндокардом и миокардом - зона грануляций. Часть мышечных волокон гипертрофирована, часть атрофирована. На месте некрозов возникает сетчатый или очаговый фиброз, особенно в субэндо-кардиальном и среднем слоях миокарда, а также периваскулярный склероз.

- **Стадия фиброза.** Камеры сердца сужены, париетальный эндокард обоих желудочков белесоватый, плотный, особенно по ходу приносящих трактов и в области верхушки сердца. Нередко отмечают выраженный фиброз папиллярных мышц и сухожильных хорд, особенно задней створки митрального клапана, в результате может возникнуть порок сердца. Возможно развитие порока аортального клапана. Микроскопически отмечают

выраженное утолщение эндокарда за счет склероза. Склероз в виде пальцевидных рубцов распространяется на субэндокардиальный и средний слои миокарда. Вокруг склерозированных участков - умеренная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с наличием отдельных эозинофилов. Сосуды склерозированы.

Миокардиты

Миокардиты различного происхождения обнаруживают в 5% всех аутопсий. Общепринятой классификации миокардитов нет. Предлагают выделять миокардиты неспецифические, гранулематозные, гигантоклеточные, идиопатические и вторичные при других заболеваниях.

По нозологическому принципу выделяют первичный (идиопатический миокардит Абрамова-Фидлера) и вторичный миокардиты.

По этиологии различают следующие виды миокардитов.

- *Инфекционные* (вирусный, бактериальный, паразитарный, грибковый).
- *Инфекционно-аллергические* (миокардит при ревматических болезнях, гигантоклеточном артериите, гранулематозе Вегенера, генерализованном саркоидозе и др.).
- *Токсические* (инфекционно-токсические, например, дифтерийный миокардит; метаболические, связанные с действием на миокард экзогенных токсических веществ, лекарственных препаратов, эндотоксинов).

Идиопатический миокардит Абрамова-Фидлера

Этот миокардит диагностируют, когда неизвестна этиология основного заболевания. Возможна этиологическая роль вирусной инфекции и лекарственных препаратов, а также аллергических механизмов, тем более что 25% больных миокардитом Абрамова-Фидлера страдают также миозитом, миастенией, опухолями вилочковой железы. Различают диффузные и гранулематозные формы этого миокардита. Он может протекать как остро, с быстрым смертельным исходом, так и латентно.

Микроскопически воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов, плазмоцитов, отдельных гранулоцитов, а также гигантских клеток, вероятно, миогенного происхождения (рис. 10.20). В центре инфильтратов возникают очаги некроза с последующим рубцеванием, что приводит к выраженному кардиосклерозу. **Инфекционные миокардиты**

Вирусный миокардит наиболее распространен. Нередко он протекает с вовлечением перикарда. Такой миоперикардит - обычно следствие вирусного поражения верхних дыхательных путей. Среди кардиотропных вирусов, вызывающих миокардит, наиболее часто обнаруживают вирусы Коксаки и ЕСНО, а также пикорновирусы, вирусы гриппа и краснухи. Иногда вирусный миокардит возникает при вирусном гепатите, инфекционном мононуклеозе, кори, полиомиелите, пситтакозе и др.

Патогенез вирусного миокардита связан с иммунологическими реакциями. Кардиотропные вирусы вызывают лизис кардиомиоцитов. При этом происходит образование противовирусных антител, активирующих систему комплемента (IgM, IgG). Гликопротеин капсида вируса имеет сходство с гликопротеидами сарколеммы кардиомиоцитов. CD4⁺-Т-лимфоциты сенсибилизируют CD8⁺-Т-лимфоциты, разрушающие инфицированные вирусом клетки. Это стимулирует естественные клетки-киллеры. Разрушение кардиомиоцитов под действием вируса запускает аутоиммунную реакцию, приводящую к деструкции мышечных клеток сердца уже после освобождения организма от вирусов. Переход вирусного миокардита в рестриктивную кардиомиопатию связывают с уменьшением активности Т-лимфоцитов-супрессоров.

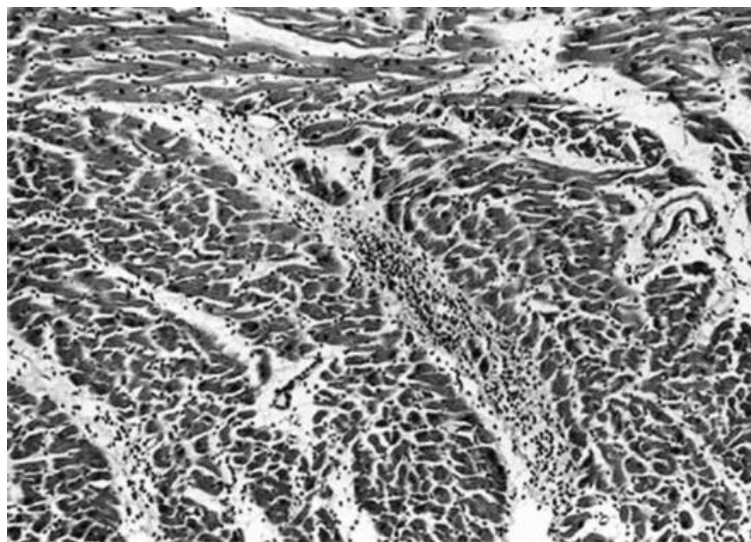


Рис. 10.20. Миокардит Абрамова-Фидлера. Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы миокарда с наличием гигантских клеток и небольшого количества нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином

Морфогенез вирусного миокардита имеет особенности в зависимости от пола пациента или плода. В I триместре беременности миокардит наиболее часто связан с заболеванием краснухой и протекает с образованием в эндокарде и субэндокардиальных слоях миокарда ареактивных некрозов. В последнем триместре беременности миокардит у плода чаще вызван вирусом

Коксаки. Именно миокардит вызывает фиброэластоз эндокарда у новорожденных. При этом наблюдают очаги некроза миофибрилл с гранулематозной реакцией вокруг них. Эти изменения быстро сменяет очаговый гистиолимфоцитарный инфильтрат. Затем в этих участках происходит развитие грануляционной ткани, а в некротизированных кардиомиоцитах возможно отложение извести.

У взрослых вирусный миокардит обычно поражает заднюю стенку предсердий, перегородку и верхушку. Иногда воспаление затрагивает лишь миокард в области атриовентрикулярного узла, и миокардит протекает с нарушениями ритма сердца. В ранних стадиях заболевания возможна гиперэозинофилия отдельных групп миофибрилл, в интерстиции находят серозный экссудат. Затем происходит глыбчатый распад мышечных волокон с образованием очагов некроза, вокруг них нарастает лимфоплазмоцитарная и моноцитарная инфильтрация. Нередко присоединение серозно-фибринозного перикардита. В дальнейшем происходят склерозирование очагов некроза и развитие компенсаторной гипертрофии миокарда.

Бактериальные миокардиты возникают несколько реже, чем вирусные. Они развиваются под действием токсинов бактерий или как проявление аллергических реакций, связанных с инфекционным заболеванием. Обычно миокардит появляется через 2-3 нед после начала тонзиллита, туберкулеза легких, скарлатины, сальмонеллезной или менингококковой инфекции и др. Различные типы миокардитов имеют характерную топографию поражений миокарда.

- *Гнойный миокардит*, возникающий при септикопиемии или остром язвенном эндокардите, имеет наиболее яркую морфологическую картину. В миокарде выявляют множественные абсцессы величиной с булавочную головку, в них обнаруживают стафилококки или стрептококки, изредка - патогенные грибы. Если абсцессы расположены субэндокардиально, может возникнуть абсцесс внутренней поверхности сердца, а при субэпикардиальном абсцессе - гнойный перикардит.
- *Туберкулезный миокардит* развивается редко. В миокарде обнаруживают многочисленные мелкие туберкулезные гранулемы, иногда находят крупные туберкулезные бугорки.

Паразитарный миокардит. При протозойных заболеваниях возможно вовлечение в процесс миокарда, особенно при токсоплазмозе. Паразитарный миокардит могут вызвать трипаномы (*миокардит Шагаса*), трихины (*интер-стициальный эозинофильный миокардит*), эхинококк и другие паразиты.

Патогенез паразитарных миокардитов принципиально сходен: паразит проникает в кардиомиоциты, размножается в них, в результате чего происходит их разрушение. Вокруг очагов некроза миофибрилл возникают инфильтраты из лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и других гранулоцитов. В дальнейшем процесс может протекать латентно, со склерозированием очагов некроза, но жизнедеятельность паразитов продолжается. Поэтому при паразитарных миокардитах возможно развитие аневризм сердца, аритмий, а токсоплазменный миокардит в 50% случаев приводит к остановке сердца.

Инфекционно-аллергический миокардит. Основное звено патогенеза этого миокардита - длительный контакт с возбудителями, что вызывает реакцию клеточной гиперчувствительности. Изменения возникают преимущественно в правых отделах сердца, верхушке и межжелудочковой перегородке. Здесь в строении миокарда, преимущественно периваскулярно, происходят накопление серозного экссудата, образование очаговых некробиотических и некротических изменений миофибрилл, диффузных и очаговых лимфоплазмоцитарных и моноцитарно-макрофагальных инфильтратов, которые иногда могут принимать гранулематозный характер (при ревматических заболеваниях, туберкулезе, саркоидозе и др.).

• **Ревматический миокардит** - обязательный компонент ревматизма и наиболее частый среди инфекционно-аллергических миокардитов (см. гл. 15).

• **Гигантоклеточный миокардит** диагностируют при генерализованном саркоидозе, гигантоклеточном артериите, гранулематозе Вегенера, опухолях вилочковой железы. При этом относительно редком заболевании в миокарде преимущественно левой половины сердца и межжелудочковой перегородке находят гранулемы из гигантских клеток саркоидного типа. *Морфогенез.* При вскрытии умерших от генерализованного саркоидоза с саркоидным миокардитом отмечают увеличение сердца, расширение его полостей, особенно левого желудочка; нередко обнаруживают фиброз эндокарда по ходу приносящего тракта. Микроскопически наблюдают чередование гипертрофированных и атрофированных мышечных волокон, в кардиомиоцитах - перинуклеарные вакуоли, просветление саркоплазмы. Заметны сетчатый кардиосклероз и крупные рубцы. В рубцах и несклерозированном миокарде находят отдельные гранулемы из лимфоцитов, гистиоцитов, гигантских клеток Пирогова-Лангханса. Вокруг гранулем - глыбчатый распад миофибрилл и незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Токсический миокардит

Токсический миокардит - группа воспалительных заболеваний миокарда. Наибольшее значение имеют дифтерийный и лекарственный миокардиты.

Дифтерийный (инфекционно-токсический) миокардит возникает при дифтерии и вакцинации против нее. Дифтерийный токсин, имея сходную молекулярную структуру с цитохромом C, замещает его в цикле Кребса. Это нарушает в митохондриях кардиомиоцитов окислительное фосфорилирование, транспорт жирных кислот, рибосомальный синтез протеинов. Вследствие этих метаболических нарушений возникают выраженная жировая дистрофия и распад кардиомиоцитов. Морфологически в миокарде возникает очаговая эозинофилия, гидropическая и жировая дистрофия и некроз мышечных волокон (*восковидная дегенерация*). В интерстиции, преимущественно периваскулярно, находят серозный экссудат и небольшие очаговые лимфоплазмocитарные инфильтраты. Некроз миофибрилл приводит к коллапсу стромы, миокард теряет свои функциональные свойства. В результате возможно развитие фибрилляции желудочков и острой сердечной недостаточности уже на 2-й неделе заболевания. Сердце увеличено за счет расширения всех полостей, дряблoе. Если больной выживает, происходят организация очагов некроза и развитие сетчатого кардиосклероза.

Лекарственный (эозинофильный, гиперчувствительный) миокардит возникает при передозировке лекарственных препаратов или их индивидуальной непереносимости.

В основе воспаления миокарда лежит реакция ГЗТ. Миокардит развивается в субэндокардиальном слое преимущественно левых отделов сердца и межжелудочковой перегородке, где возникают множественные очаги миоцитолиза и некроза мышечных волокон. В интерстиции - диффузная лимфоплазмocитарная инфильтрация, особенно много эозинофильных гранулоцитов. В мелких сосудах - признаки васкулита. Иногда в воспалительный процесс бывают вовлечены перикард и париетальный эндокард, в таких случаях трудно дифференцировать эозинофильный миокардит и париетально-фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера.

Исходом лекарственного миокардита могут быть сетчатый кардиосклероз, париетальный фиброз эндокарда, фиброз перикарда, или констриктивный перикардит. Предполагают, что возможна трансформация таких изменений миокарда в рестриктивную кардиомиопатию.

Перикардиты

Перикардит может быть самостоятельным заболеванием, но чаще он является осложнением других болезней, особенно органов средостения, сердца, легких. Выделяют первичный (идиопатический) изолированный и вторичные перикардиты.

Первичный изолированный перикардит

Первичный изолированный перикардит составляет 7-33% всех перикардитов, протекает остро или хронически, часто рецидивирует. Этиология неизвестна.

Морфологически перикардит имеет серозный, серозно-фибринозный или геморрагический характер. В начале заболевания отмечают отек и гиперемию обоих листков перикарда, в его полости - фибринозный экссудат. Постепенно происходит организация экссудата. Затем в листках перикарда возникает лимфоплазмочитарная и макрофагальная инфильтрация. При выздоровлении экссудат обычно рассасывается, облитерация полости перикарда отмечаются редко.

Вторичные перикардиты

Вторичные перикардиты - заболевания инфекционной природы, имеющие большое значение в патогенезе ряда болезней.

- **Неспецифический бактериальный перикардит** наиболее часто развивается при септикопиемии. Стафилококки, пневмококки, стрептококки, кишечная палочка, грамотрицательные бактерии проникают в полость перикарда гематогенным, лимфогенным или контактным путем. Возникает гнойное или гнойно-фибринозное воспаление перикарда. По мере стихания воспаления в экссудате появляются лимфоциты, происходит склерозирование листков перикарда и организация экссудата. Гнойный перикардит почти всегда протекает с облитерацией полости перикарда.

- **Туберкулезный перикардит** составляет 7-10% всех перикардитов и обычно бывает у пожилых пациентов. Микобактерия туберкулеза может попасть в перикард гематогенным или лимфогенным путем из легких, чаще - при туберкулезе медиастинальных лимфатических узлов. Выделяют следующие стадии развития туберкулезного перикардита.

- Фибринозный перикардит (сухая стадия).

- Накопление в полости перикарда до 3 л серозно-фибринозного экссудата с большим количеством лимфоцитов (влажная стадия). Листки перикарда утолщены, на них обнаруживаются туберкулезные бугорки.

- Абсорбционно-констриктивная стадия. Происходит рассасывание выпота, обычно имеют место облитерация полости перикарда, склерозирование листков перикарда с сохранением туберкулезных бугорков.

- **Вирусный перикардит**, вызываемый вирусами Коксаки, полиомиелита, ЕСНО, гриппа, инфекционного мононуклеоза, протекает с серозно-фибринозным воспалением.

- **Ревматический перикардит** имеет серозный или серозно-фибринозный характер. В листках перикарда можно обнаружить гранулемы Ашоффа-Та-лалаева.

- **Уремический перикардит** носит фибринозный или фибринозно-геморрагический характер.

Опухоли сердца

Опухоли сердца относительно редки. Они могут быть доброкачественными, злокачественными и метастатическими.

Доброкачественные опухоли в основном представлены миксомой миокарда. Она составляет 50% всех опухолей сердца, в том числе 75-80% его доброкачественных новообразований.

- Миксома миокарда. Наиболее часто ее обнаруживают в возрасте 40- 60 лет, особенно у женщин. Основное клиническое проявление - прогрессирующая одышка при физической нагрузке, снижение массы тела, слабость, иногда субфебрильная температура, обмороки. Миксома растет экзофитно, в основном в левом предсердии. В 3-5% случаев она возникает в желудочках сердца, возможно распространение на клапаны. Без лечения продолжительность жизни не превышает 1,5-2 лет.
- Другие доброкачественные опухоли сердца (рабдомиома, мезотелиома, фибромы, липомы) имеют типичную морфологию. Прогноз без лечения неблагоприятный.

Злокачественные опухоли составляют 20-25% первичных опухолей сердца. Преобладают различные варианты сарком.

Метастазы опухолей в сердце наблюдают у 10% больных раком, меланомой, лейкозами, злокачественной лимфомой.

Клинические проявления как первичных, так и метастатических опухолей характеризуются развитием сердечной недостаточности, аритмий.

Осложнения: экссудативный перикардит, тампонада сердца, иногда тром-боэмболический синдром.

Пороки сердца

Пороки сердца - стойкие изменения строения сердца, нарушающие его функции. Они могут быть врожденными и приобретенными.

Врожденные пороки сердца

Врожденные пороки сердца - результат нарушения формирования сердца и отходящих от него сосудов на 5-8-й неделе эмбрионального развития. Частота врожденных пороков сердца - 5-8 случаев на 1000 новорожденных. Возможны дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, клапанов, стенок сердца, магистральных сосудов, нарушение расположения сердца. Обычно врожденные пороки сердца бывают комплексными и сочетаются друг с другом. В 10-15% случаев пороку сердца сопутствуют пороки других органов.

Этиология врожденных пороков сердца связана как с наследственными факторами, так и с влиянием окружающей среды, однако значение этих факторов различно. Так, в развитии дефектов межпредсердной перегородки основное значение имеют генетические нарушения, в отличие от дефекта межжелудочковой перегородки. Внешними причинами врожденных пороков сердца часто бывают инфекции во время беременности, особенно вирусные. Доказана отрицательная роль злоупотребления беременной алкоголем, употребления наркотиков, курения, использования ряда лекарств.

Классификация

Классификация врожденных пороков сердца включает следующие группы:

- нарушение деления полостей сердца - дефекты межжелудочковой и меж-предсердной перегородок;

- нарушение развития атриовентрикулярных подушечек - нарушение соединения между перегородками сердца, атрезия правого атриовентрикулярного отверстия;
- нарушение деления артериального ствола - общий артериальный ствол, стеноз аорты, стеноз и атрезия легочной артерии, транспозиция легочной артерии и аорты;
- пороки магистральных сосудов - коарктация аорты, незаращение артериального (боталлова) протока, аномальный дренаж легочных вен;
- пороки коронарных артерий;
- комбинированные пороки - триада, тетрада и пентада Фалло, болезнь Лютамбаше, Айзенменгера, Аэрза, синдром Бланда-Уайта-Гарленда;
- эктопия сердца - декстракардия, расположение сердца вне грудной клетки. В зависимости от особенностей тока крови по камерам сердца и магистральным сосудам врожденные пороки делят следующим образом:
- пороки с сохранением нормального направления тока крови - стеноз устья аорты или легочной артерии, коарктация аорты;
- пороки со сбросом крови слева направо (из левых отделов сердца в малый круг кровообращения) - незаращение артериального (боталлова) протока, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- пороки со сбросом крови справа налево (из венозной в артериальную систему).

По клиническим признакам выделяют следующие виды пороков:

- пороки синего типа - тетрада Фалло, транспозиция легочной артерии и аорты, общий артериальный ствол, единый желудочек;
- пороки бледного типа - предсердно-желудочковая коммуникация, общее предсердие, полный аномальный дренаж легочных вен;
- дефекты межжелудочковой перегородки.

Тяжесть заболевания зависит от размера дефекта. Мелкие дефекты могут не иметь клинических проявлений, для крупных дефектов характерны выраженные нарушения кровообращения со сбросом крови слева направо, гипертрофией обоих желудочков, появлением систолического шума и дрожания.

Дефект верхней части межжелудочковой перегородки

Дефекту верхней части межжелудочковой перегородки часто сопутствуют нарушение развития аорты, легочной артерии и их полулунных клапанов (см. рис. 10.21 А). По мере прогрессирования заболевания и увеличения сброса крови слева направо растет нагрузка на правые отделы сердца. Возникают легочная гипертензия и склероз легочных сосудов. В результате возможно шунтирование крови в обратном направлении - справа налево с возникновением цианоза.

Осложнения. Иногда возникает септический бородавчатый эндокардит в краях дефекта перегородки и местах утолщения эндокарда правого желудочка, испытывающих наибольшую гемодинамическую нагрузку. На фоне эндокардита возможно развитие эмболии и абсцесса головного мозга, а также парадоксальной эмболии. Причина смерти больных - обычно правожелудочковая недостаточность.

Очень редкая разновидность этого порока - полное отсутствие межжелудочковой перегородки с образованием трехкамерного сердца.

Дефекты межпредсердной перегородки

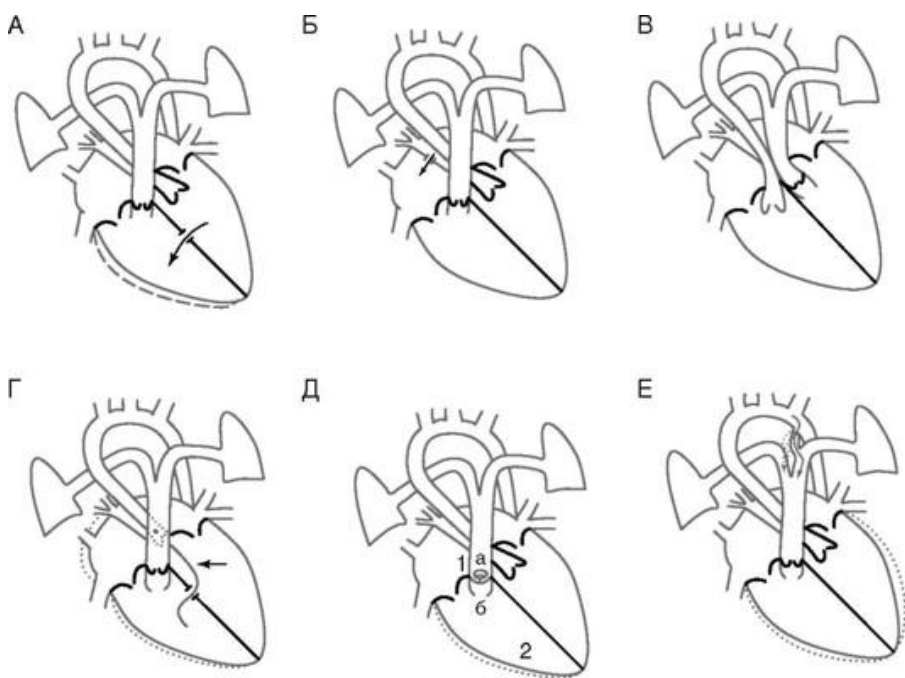


Рис. 10.21. Врожденные пороки сердца: А - дефект межжелудочковой перегородки; Б - дефект межпредсердной перегородки; В - транспозиция магистральных сосудов; Г - тетрада Фалло; Д - стеноз легочной артерии: 1) сужение устья легочной артерии; а - сужение клапанов легочной артерии; б - сужение артериального конуса; 2) гипертрофия мышцы правого желудочка; Е - открытый артериальный проток

Для этого порока характерно сообщение между предсердиями со сбросом крови через дефект (см. рис. 10.21 Б). Часто сочетается с другими пороками сердца. Наиболее распространены дефекты средней и верхней частей перегородки. Самая частая разновидность дефекта межпредсердной перегородки - **овальное окно** - отверстие в верхней части перегородки, во внутриутробном периоде через него происходит кровоток из правого отдела сердца в левый, минуя легкие. Овальное окно имеет складку и работает как клапан, пропуская кровь справа налево. После рождения давление крови в левых отделах сердца превышает давление в правых отделах в 6-8 раз, при этом складка не пропускает кровь слева направо. Окно зарастает в течение первых 3 мес жизни, иногда через 1-2 года. Если в незаращенном овальном окне складка функционирует как клапан, не пропуская кровь, этот порок не имеет клинического значения. При неадекватно большом овальном отверстии, когда складка не предотвращает шунтирования крови, происходит прогрессирующий сброс крови слева направо с увеличением размеров правых отделов сердца и легочной артерии (порок белого типа). Левый желудочек при этом не изменен.

Редкая разновидность дефекта межпредсердной перегородки - так называемая *персистенция первичного отверстия в нижней ее части*. Изредка возможно отсутствие межпредсердной перегородки с образованием трехкамерного сердца - *cor trilobulare biventriculare*. Сочетание дефекта межпредсердной перегородки с врожденным или ревматическим стенозом митрального клапана называют *болезнью Лютамбахе*. При резком стенозе происходит шунтирование крови из левого предсердия в правое с развитием гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, легочной гипертензии, пневмосклероза.

Клиническое значение дефектов межпредсердной перегородки зависит от объема шунтируемой крови. Хроническая перегрузка правых отделов сердца ведет к их гипертрофии, легочной гипертензии и дилатации легочной артерии. Когда легочная гипертензия достигает высокой степени, возможен сброс крови справа налево, и возникает отсроченный порок синего типа.

Причины смерти больных: сердечная недостаточность, парадоксальная эмболия, септический эндокардит в краях дефекта, эмболические абсцессы головного мозга.

Транспозиция магистральных сосудов

Выделяют корригированную и некорригированную формы транспозиции магистральных сосудов (см. рис. 10.21 В).

• **Корригированная транспозиция.** Аорта расположена спереди относительно легочной артерии и берет начало из желудочка, содержащего артериальную кровь, но расположенного справа, а легочная артерия - из желудочка, содержащего венозную кровь, но расположенного слева. Несмотря на аномальное расположение желудочков и магистральных сосудов, происходит физиологическая циркуляция крови. При этом нередко в артериальном желудочке находят трехстворчатый клапан, а в венозном - митральный. Этот порок часто сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки или незаращением артериального протока.

• **Некорригированная транспозиция.** Магистральные артерии смещены относительно друг друга, аорта берет начало из желудочка, содержащего венозную кровь, а легочная артерия - из желудочка с артериальной

кровью. Такой порок не совместим с жизнью, если нет дополнительного шунтирования между кругами кровообращения через дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок или артериальный проток.

Тетрада Фалло

Признаки тетрады Фалло (см. рис. 10.21 Г):

- высокий дефект межжелудочковой перегородки;
- декстрапозиция аорты с локализацией ее над септальным дефектом и получением крови одновременно из обоих желудочков;
- стеноз устья легочной артерии;
- гипертрофия правого желудочка.

Нередко тетрады Фалло сочетаются с незаращенным (персистирующим) артериальным протоком, что иногда позволяет больным жить даже при тяжелом стенозе устья легочной артерии. Также облегчает течение порока легочный кровоток через коллатеральную систему бронхиальных артерий. Наличие или отсутствие цианоза при тетраде Фалло зависит от тяжести стеноза устья легочной артерии.

Прогноз заболевания неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в детском возрасте. Средний срок жизни больных без лечения - 12 лет.

Причины смерти: правожелудочковая недостаточность, септический эндокардит, эмболические абсцессы головного мозга, легочные инфекции.

Незаращение артериального протока

Артериальный (боталлов) проток - соустье между аортой ниже устья подключичной артерии и основным стволом или левой ветвью легочной артерии. Во внутриутробном периоде он служит для сброса крови из легочной артерии в аорту, минуя легкие. После рождения происходит его облитерация. Если проток не зарастает, возникает порок, часто в сочетании с дефектами перегородок, коарктацией аорты, стенозом легочной артерии, тетрадой Фалло. Этот порок в 3 раза чаще бывает у женщин.

Морфологически боталлов проток имеет вид сосуда длиной 1-2 см и диаметром до 1 см. Иногда это отверстие между прилежащими стволами легочной артерии и аорты. Аномальное шунтирование крови слева направо через боталлов проток вызывает гипертрофию левого желудочка, расширение легочной артерии и ее ветвей. В дальнейшем развиваются склероз сосудов легких, гипертензия малого круга кровообращения, гипертрофия правого желудочка с обратным шунтированием крови (справа налево) и возникновением цианоза. Однако при стенозе легочной артерии и тетраде Фалло персистирующий артериальный проток поддерживает жизнь больных, так как служит единственным путем кровоснабжения легких.

Прогноз зависит от величины просвета протока. При широком просвете смерть наступает от сердечной недостаточности, средняя продолжительность жизни больных - 40 лет. При небольших размерах незаращенного боталло-ва протока возможно бессимптомное течение. Незаращенный артериальный проток относительно легко устранить хирургическим путем. Варианты перечисленных признаков известны как триада и пентада Фалло, болезнь Айзенменгера.

- Триада Фалло - врожденный порок сердца, имеющий 3 признака:
 - высокий дефект межжелудочковой перегородки;
 - стеноз устья легочной артерии;
 - гипертрофия правого желудочка.
- Пентада Фалло - врожденный порок сердца с сочетанием 5 признаков:
 - высокий дефект межжелудочковой перегородки;
 - дефект межпредсердной перегородки;
 - декстрапозиция аорты с локализацией ее над септальным дефектом и получением крови из обоих желудочков;
 - стеноз устья легочной артерии;
 - гипертрофия правого желудочка.
- Болезнь Айзенменгера - редкий вариант тетрады Фалло, когда стеноз или атрезия легочной артерии отсутствуют, поэтому циркуляция крови в малом круге кровообращения сохранена. Тяжесть заболевания зависит от сброса части неоксигенированной крови из правого желудочка в аорту. Средний срок жизни больных - 25 лет.

Стеноз легочной артерии

Этот порок редко бывает изолированным. Обычно он локализуется на уровне клапанов, реже - подклапанного отдела (рис. 10.21 Д). Правый желудочек гипертрофирован, часто наблюдают постстенотическое расширение легочного ствола. Если функционирует овальное окно, происходит шунтирование крови справа налево с развитием цианоза (порок синего типа).

Возможно сочетание стеноза легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки или незаращением боталлова протока.

Коарктация аорты

Коарктация аорты - врожденное сужение в месте перехода дуги аорты в нисходящую часть (рис. 10.22). Характерно повышение АД на верхних конечностях и падение его на нижних конечностях с ослаблением на них пульсации. При этом развиваются компенсаторное коллатеральное кровообращение через систему внутренней грудной и межреберных артерий, гипертрофия левого желудочка.

Этот порок синего типа - следствие смещения перегородки артериального ствола влево. Протекает с гипоплазией левого желудочка и гипертрофией правого желудочка.

Приобретенные пороки сердца

Приобретенные пороки сердца характеризуются поражением клапанного аппарата и магистральных сосудов и возникают в исходе дистрофических и воспалительных изменений как следствие чаще всего ревматизма, реже септического эндокардита, атеросклероза, сифилиса, бруцеллеза. Возможно травматическое происхождение пороков. Приобретенные пороки - как правило, хронические заболевания, в редких случаях они могут развиваться остро, например, как следствие острого язвенного эндокардита.

В основе формирования клапанных пороков лежат процессы рубцевания, организации тромботических масс, обызвествления с деформацией створок (заслонок) клапанов, хорд, фиброзных колец. Прогрессированию пороков способствуют возникающие при них гемодинамические нарушения. В исходе деформации клапанов возникают 2 принципиальных вида изменений:

- сужение просвета клапанного отверстия - стеноз;
- недостаточное смыкание створок (заслонок) с неспособностью клапана предотвратить обратный сброс (регрurgитацию) крови - недостаточность клапана.

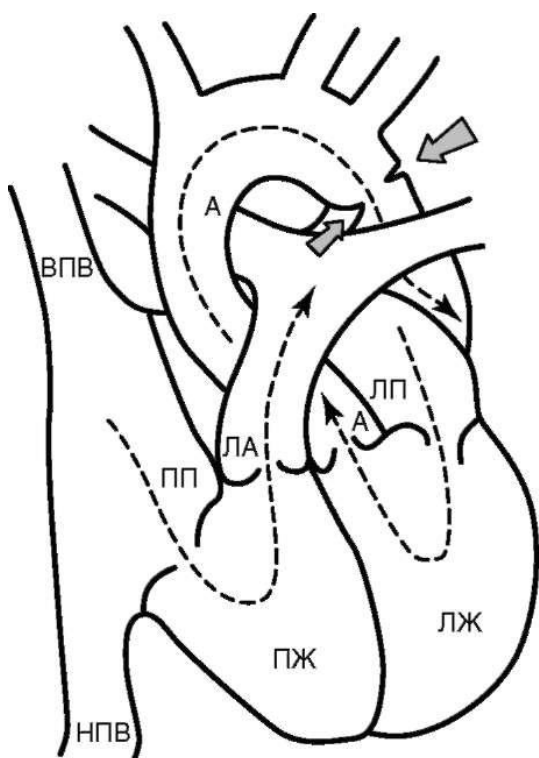


Рис. 10.22. Анатомия и гемодинамика при коарктации аорты: А - аорта; ЛА - легочная артерия; ЛП - левое предсердие; ЛЖ - левый желудочек; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; НПВ - нижняя полая вена; ВПВ - верхняя полая вена. Сплошные стрелки указывают на участок сужения нисходящей аорты

Стеноз и недостаточность часто развиваются содружественно; в этом случае говорят о *комбинированном пороке* клапана с преобладанием стеноза или недостаточности.

Приобретенные клапанные пороки обычно поражают левые отделы сердца, т.е. аортальный и митральный клапаны. Приобретенные пороки трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии, как правило, не встречаются. При поражении двух (или более) клапанов говорят о *сочетанном пороке сердца*.

Патологическая анатомия

В начальных стадиях развития приобретенные пороки сердца носят компенсированный характер и протекают без выраженных расстройств кровообращения за счет концентрической гипертрофии миокарда желудочков (и в какой-то мере предсердий). Но по мере прогрессирования пороков нагрузка на миокард возрастает, компенсаторные возможности истощаются, концентрическая гипертрофия сменяется эксцентрической с дилатацией полостей сердца. В итоге развивается декомпенсация сердечной деятельности с застоем крови в малом и большом круге кровообращения, водянкой полостей, анасаркой. Миокард при декомпенсации дряблый, полости сердца ди-латированы, в ушках определяются тромбы. Микроскопически характерны жировая и белковая дистрофия кардиомиоцитов, их очаговые повреждения (контрактуры, миоцитоллизис, глыбчатый распад), в строме отмечаются разрастание соединительной ткани, скопления круглоклеточных инфильтратов. Более благоприятно протекает недостаточность митрального и аортального клапанов, при которой период компенсации наиболее продолжителен. Хуже прогноз при митральном стенозе и, особенно, при стенозе аортального клапана. Декомпенсации способствуют обострение ревматического процесса, чрезмерные физические и эмоциональные нагрузки, инфекции, стрессовые ситуации.

Причиной смерти больных пороками сердца наиболее часто служит сердечно-сосудистая недостаточность. Реже смерть наступает от других причин: тромбоэмболий, пневмоний, инфекционных осложнений.

Приобретенные пороки трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии

Приобретенные пороки трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии встречаются крайне редко и возникают на почве ревматизма, сифилиса, сепсиса, атеросклероза. В последние годы появились материалы о возможности развития приобретенных пороков клапанов правой половины сердца у хронических наркоманов вследствие септических эндокардитов, поражающих трехстворчатый клапан и клапан легочной артерии.

Порок митрального клапана

Возникает обычно при ревматизме и очень редко при атеросклерозе.

- При **стенозе митрального клапана** (митральном стенозе) левое атриовен-трикулярное отверстие сужено за счет утолщения, уплотнения и деформации створок и фиброзного кольца вследствие склероза и петрификации. При этом оно приобретает вид узкой щели, напоминающей пуговичную петлю, реже отверстие клапана имеет вид рыбьей пасти. Из-за препятствия кровотоку расширяется левое предсердие, возникает застой крови в малом круге кровообращения, повышается нагрузка на правый желудочек, стенка которого гипертрофируется, а полость дилатируется («легочное сердце»). Пристеночный эндокард дилатированных полостей утолщается, приобретает внешне белесый вид (фиброэластоз). При чистом стенозе левый желудочек не увеличен.

- **Недостаточность митрального клапана** (митральная недостаточность) возникает в результате деформации и укорочения створок и хорд клапана, а также расширения левого АВ-отверстия,

что ведет к неполному смыканию створок и регургитации крови. Это вызывает повышенную нагрузку на левый желудочек, приводит к застою крови в малом круге кровообращения. В результате сначала происходят растяжение левого предсердия, умеренная гипертрофия левого желудочка, а затем выраженная гипертрофия правого желудочка.

Порок аортального клапана

Порок аортального клапана занимает 2-е по частоте место после митрального порока и развивается обычно при ревматизме, реже при атеросклерозе, сифилисе, бруцеллезе, затяжном септическом эндокардите. В тканях клапана возникают процессы, аналогичные вышеописанным в митральном клапане. Полулунные заслонки клапана утолщаются, склерозируются, срастаются между собой, петрифицируются. При атеросклерозе, кроме того, наблюдаются ли-поидоз и липосклероз на стороне заслонок, обращенных к синусу Вальсальвы. При затяжном септическом эндокардите и бруцеллезе деформация заслонок сопровождается выраженными деструктивными изменениями - изъязвлением, узурацией, перфорацией, аневризмами. При сифилисе деформация заслонок сопровождается мезаортитом, а формирование аневризмы аорты приводит к недостаточности клапана.

Стеноз аортального клапана в чистом виде встречается редко, обычно он сочетается с недостаточностью. Повышенная нагрузка на левый желудочек приводит к его выраженной гипертрофии. Масса сердца достигает 700-1000 г («бычье сердце»). Клинически при выраженной регургитации крови (помимо характерных шумов) отмечают резкий перепад систолического и диастолического давления и повышение пульсового давления. Из-за нарушения гемодинамики выражен фиброз эндокарда левого желудочка. Ниже клапанного отверстия иногда возникают утолщения эндокарда, напоминающие полулунные заслонки.

ПЕРЕСАДКА СЕРДЦА

Пересадка сердца - нередко единственный способ продления жизни пациента. После такой операции 60% пациентов живут не менее 5 лет. Показание для пересадки сердца - неизлечимая сердечная недостаточность при дила-тационной кардиомиопатии, ИБС и других заболеваниях. Эффективности трансплантации сердца способствуют следующие условия:

- тщательный подбор доноров и реципиентов;
- эффективная иммуносупрессивная терапия;
- ранняя морфологическая диагностика реакции отторжения с помощью эндомикардиальной биопсии.

Отторжение трансплантата - основная проблема трансплантологии. Своевременно сделанная эндомикардиальная биопсия позволяет диагностировать острую реакцию отторжения. Характерны сначала выраженная лимфоцитарная инфильтрация стромы миокарда, затем очаговый некроз мышечной ткани, васкулиты и тромбоваскулиты с нарушениями микроциркуляции, нарастающий отек ткани трансплантата, множественные кровоизлияния. На ранних этапах реакцию отторжения трансплантата можно остановить с помощью интенсивной иммуносупрессивной терапии. Далеко зашедшая реакция отторжения необратима, ее исход - отторжение трансплантата и смерть больного.

Осложнения пересадки сердца могут быть следствием интенсивной и продолжительной иммуносупрессии, способствующей развитию инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей. Наблюдают трансплантационный артериосклероз коронарных артерий (диффузная пролиферация внутренней оболочки сосудов), поэтому не исключено развитие латентного

инфаркта миокарда, протекающего безболезненно из-за денервации пересаженного сердца. В этих случаях возможны внезапная смерть или застойная сердечная недостаточность.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ

Пороки развития сосудов

Пороки развития сосудов носят врожденный характер. Среди них наибольшее клиническое значение имеют врожденные аневризмы, артериовенозные мальформации, гипоплазии артерий, атрезии вен и телеангиэктазии.

- **Врожденные аневризмы** - выпячивания сосудистой стенки, вызванные дефектом ее строения и гемодинамической нагрузкой. Образование аневризм связано с врожденным отсутствием гладкомышечной средней оболочки артерий и деструкцией эластической мембраны, испытывающей длительную гемодинамическую нагрузку. Врожденные аневризмы обычно расположены в местах ветвления артерий, где гемодинамическая нагрузка максимальна. Чаще аневризмы бывают множественными. *Аневризмы внутричерепных артерий* имеют наибольшее значение. Разрыв такой аневризмы приводит к субарахноидальному кровоизлиянию. Течение врожденной аневризмы долгие годы может быть бессимптомным, разрыв сосуда происходит обычно в возрасте 20-50 лет при повышенной физической нагрузке (у балерин, спортсменов) или незначительной травме. Чаще страдают женщины. Эти аневризмы находят при аутопсии у 1-2% умерших. Морфологически интракраниальные аневризмы имеют вид мелких (иногда просовидных) мешотчатых образований, напоминающих ягоды на ветке. Их максимальный размер не превышает 1,5 см. Стенка аневризмы может быть обызвествлена, а просвет заполнен тромботическими массами.

- **Врожденные телеангиэктазии** - очаговое расширение микроциркулятор-ных сосудов (капилляров, венул, артериол) в виде мелких опухолевидных образований красного цвета в коже, слизистых оболочках, внутренних органах.

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера - врожденное заболевание с множественными телеангиэктазиями кожи и слизистых оболочек. Клинические проявления: кровотечения (носовые, кишечные и др.), кровохарканье, гематурия вплоть до смертельных профузных кровотечений, обусловленных разрывами телеангиэктазий.

Приобретенные телеангиэктазии более редки. Они возникают при недостаточности кровообращения, синдроме Луи-Барра, воздействия ионизирующего излучения и т.п.

- **Артериовенозные мальформации** - образование между артерией и веной клубка извитых сосудов (анастомозов), нередко формирующих крупные кавернозные полости. Возможна локализация в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Особенно опасны эти образования в головном мозге как источник смертельных кровоизлияний, обычно в детском и младенческом возрасте. Мальформации в толстой кишке могут привести к изъязвлению стенки кишки и кишечному кровотечению. Эти образования бывают в легких и других органах.

- **Врожденная венозная патология:** аневризма большой вены мозга, что является причиной сдавления ликворных путей и развития гидроцефалии; атрезия печеночных вен и развитие синдрома Бадда-Киари.

Болезни артерий

Наиболее распространенные заболевания артерий - атеросклероз и гипертоническая болезнь. Клиническое значение имеют также болезнь Рейно, приобретенные аневризмы артерий и облитерирующий эндартериит.

Болезнь (синдром) Рейно

Болезнь (синдром) Рейно проявляется приступами симметричной ишемии пальцев кистей, реже - стоп, ушей и носа. Чаще возникает у молодых женщин. Приступы могут быть спровоцированы холодом или эмоциональным напряжением. Участки ишемии бледнеют, затем возникают их цианоз, парестезии и боль. В далеко зашедших случаях возможны гангрена пальцев и изъязвление ишемизированных участков.

Феномен Рейно может быть самостоятельным заболеванием или синдромом, сопровождающим другие виды патологии (системные васкулиты, вибрационную болезнь), следствием отморожения, травмы.

Этиология точно не установлена. Предполагают, что причиной болезни Рейно может быть повышенная чувствительность сосудистых α_2 -адренорецепторов, а при синдроме Рейно - рецепторов серотонина типа 2.

Патогенез. Морфологически в начальных стадиях болезни наблюдают признаки спазма мелких артерий и артериол: уменьшение просвета сосуда, набухание эндотелия и расположение его перпендикулярно к базальной мембране, гофрированный вид и фрагментацию внутренней эластической мембраны, плазморрагии, периваскулярный отек, диапедезные кровоизлияния. В дальнейшем возникает картина хронического васкулита, а через несколько лет - гиперплазия внутренней оболочки, фиброз средней оболочки, стеноз сосудов. При этом происходит атрофия жировых подушечек пальцев, кончики пальцев истончены, затем на них возможны изъязвления, гангрена дистальных фаланг вплоть до их самоампутации.

Прогноз при болезни Рейно более благоприятный, чем при синдроме Рейно.

Приобретенные аневризмы артерий

Приобретенные аневризмы могут иметь мешковидную, веретенообразную или цилиндрическую форму. Причины аневризм артерий - атеросклероз, сифилис, острые бактериальные инфекции, травмы. Чаще аневризмы возникают в аорте, реже в артериях разного калибра.

Атеросклеротические аневризмы

Атеросклеротические аневризмы аорты обнаруживают обычно в возрасте 65-70 лет, чаще у мужчин. Причина аневризмы - разрушение мышеч-но-эластического каркаса средней оболочки сосуда при прогрессировании атеросклеротической (атероматозной) бляшки. Наиболее частая локализация - нижняя часть брюшного отдела аорты между устьями почечных артерий и бифуркацией, возможны поражения грудного отдела и дуги аорты. Размер аневризмы может достигать 6-15 см, форма ее чаще веретеновидная, иногда мешотчатая, просвет заполнен слоистыми тромботическими массами. Реже наблюдают аневризмы более мелких артерий - подвздошной, подколенной. Осложнения - разрыв аневризмы со смертельным кровотечением, сдавление прилежащих сосудов и органов, тромботическая окклюзия отходящих артерий, тромбоэмболия.

Сифилитические аневризмы

Сифилитические аневризмы возникают как осложнение третичного сифилиса - сифилитического мезаортита. При этом специфический воспалительный инфильтрат разрушает эластические волокна средней оболочки аорты, затем их замещает фиброзная ткань. Обычно поражена грудная аорта в области восходящего отдела или дуги. Форма аневризмы может быть любой, чаще мешотчатой, размер достигает 15-20 см. Аневризма склонна к прогрессированию. При длительном существовании пульсирующая аневризма вызывает атрофию костной ткани прилежащих ребер и тел позвонков (узурацию). Клинические проявления связаны со смещением средостения и нарушением сердечной деятельности, а также сдавливание прилежащих органов. Возможны дыхательные расстройства, дисфагия из-за сдавливания пищевода, постоянный кашель (сдавление возвратного нерва), болевой синдром. Разрыв аневризмы приводит к внезапной смерти.

Травматические аневризмы

Травматические аневризмы - результат механического повреждения сосудистой стенки. Наиболее часто они возникают в области грудной аорты при компрессии грудной клетки (автокатастрофы), реже в других артериях. При одновременном повреждении артерии и вены не исключено развитие артериовенозной аневризмы (аномального соустья, или фистулы между артерией и веной). *Ложная аневризма* - организованная гематома, связанная с просветом сосуда.

Расслаивающие аневризмы

Характерно проникновение крови в стенку сосуда через надрывы интимы с расслоением средней оболочки до границы с наружной оболочкой. В основ-

ном такие аневризмы бывают в восходящем отделе грудной аорты. Причина расслаивающих аневризм неизвестна, предрасполагающий фактор - артериальная гипертензия. Патогенез в основном связан с идиопатическим кистозным некрозом средней оболочки (медioneкроз аорты, мукоидная дегенерация средней оболочки). Типична очаговая деструкция эластических волокон с выделением гликозаминогликанов и их накоплением в мелких щелевидных дефектах средней оболочки. Расслаивающие аневризмы не обязательно протекают с расширением сосуда. Первичный разрыв внутренней оболочки расположен поперечно, края его неровные, длина 1-2 см, обычно на 1-2 см выше аортального клапана. Расслоение в дистальном направлении может достигать бифуркации аорты. Распространение расслоения на устья отходящих от аорты артерий может вызвать их обструкцию с нарушением кровообращения соответствующих органов. Осложнение расслаивающей аневризмы - наружный разрыв аневризмы и излитие крови в окружающую ткань или полость перикарда с развитием гемотампонады сердца. Обычно это приводит к внезапной смерти больных.

БОЛЕЗНИ ВЕН

Флеботромбоз

Флеботромбоз-тромбоз вен без их предшествующего воспаления. Он возникает при венозном застое (декомпенсации сердечной деятельности, длительном постельном режиме), повышении свертываемости крови (у пациентов с атеросклерозом, онкологическими заболеваниями, в послеоперационном периоде), местных нарушениях кровотока (варикозное расширение вен). Флеботромбоз при онкологических заболеваниях называют **синдромом Труссо**. Флеботромбоз может протекать скрыто или с умеренным отеком и цианозом тканей. Тромбоз воротной вены может приводить к инфаркту печени или ее сегментарной атрофии, при переходе в хроническую фазу - к портальной гипертензии. Редкие формы изолированного венозного тромбоза - **синдром Бадда-Киари** и **вено-окклюзионная болезнь** печени, переходящая в ее цирроз.

При длительном хроническом течении флеботромбоз магистральных вен приводит к хронической венозной недостаточности и развитию трофических язв нижних конечностей.

Флебит

Флебит - воспаление вен, обычно при инфицировании их стенки. Возможно распространение воспаления как по протяжению вены, так и за счет переноса инфицированных тромбоэмболов. Острый неинфекционный флебит возникает при травме или химическом повреждении, а также при гиперсенситивном васкулите.

Тромбофлебит

Тромбофлебит - флебит, осложненный тромбозом. В 90% случаев бывают поражены вены нижних конечностей, особенно глубокие вены голеней, часто подвздошно-бедренные вены. Клинически важно поражение крупных вен полости черепа и венозных синусов как осложнение менингита, среднего отита,

мастоидита, воспаления придаточных пазух носа и тканей глазницы. Инфекционные процессы в области малого таза и брюшной полости могут вызвать пилефлебит (воспаление воротной вены).

Морфологически при остром тромбофлебите выявляют отек тканей дистальнее окклюзии вены, цианоз, расширение поверхностных вен, покраснение кожи и другие признаки воспаления. Тромбофлебит может быть рецидивирующим и множественным (мигрирующий тромбофлебит). При хроническом течении тромбофлебит вызывает развитие трофических язв нижних конечностей (выражение хронической венозной недостаточности).

Осложнение тромбофлебита - распространение септических эмболов с развитием абсцессов печени, головного мозга и др. Грозное осложнение тромбофлебита и флеботромбоза - тромбоэмболия легочной артерии, ее источником обычно служат подвздошно-бедренные вены, вены таза и голеней.

Варикозное расширение вен

Варикозное расширение - аномальное расширение, извитость и удлинение вен, возникающие при повышенном внутривенозном давлении. Предрасполагающий фактор - врожденная или приобретенная неполноценность тканей венозной стенки. Варикоз может возникнуть в любой вене при блокаде оттока из нее. Чаще бывают поражены вены нижних конечностей, нижнего отдела пищевода, геморроидальные вены. Нередко варикозное расширение вен перивариальных, периметральных и перипростатического венозных сплетений. В местах расширений венозная стенка истончена, а в других отделах утолщена за счет компенсаторной гипертрофии гладко-мышечных клеток и склероза стенки. Венозные клапаны склеротически деформированы, что усугубляет венозный застой и способствует прогресси-рованию варикозного расширения. Нередко сочетание последнего с флебо-тромбозом.

Варикозное расширение вен нижних конечностей

Варикозное расширение вен нижних конечностей - наиболее распространенное заболевание вен. Им страдают 10-20% взрослых людей, особенно после 50 лет, женщины в 4 раза чаще, чем мужчины. Виды варикозного расширения:

- *первичное*, вызванное врожденной наследственной слабостью сосудистой стенки;
- *вторичное*, вызванное обструкцией вен тромбом или опухолью. Варикозному расширению способствует ослабление прочности периве-

нозных тканей при ожирении, истощении, в пожилом возрасте. Повышение внутривенозного давления может быть связано с профессиональной деятельностью и образом жизни (продолжительная работа стоя, перенос тяжестей, беременность, сдавление тканей хирургической повязкой или одеждой и т.п.). Бывают поражены преимущественно поверхностные вены, не фиксированные окружающими тканями.

Клинические признаки варикозного расширения вен - отек ног, трофические изменения кожи с развитием дерматита, язв. Часто происходит тромбирование варикозных вен, однако тромбоэмболия не характерна.

Варикозное расширение геморроидальных вен (геморрой)

Варикозное расширение геморроидальных вен (геморрой) выявляют примерно у 5% населения. Факторы, вызывающие застой в геморроидальных венозных сплетениях: частые запоры, беременность, реже портальная гипертензия (геморроидальные сплетения - место шунтирования крови из портальной системы в систему нижней полой вены). Варикозное расширение возникает в нижнем геморроидальном сплетении с формированием наружных узлов или верхнем сплетении с формированием внутренних узлов. Чаще поражены оба сплетения. Узлы выбухают в просвет прямой кишки через слизистую оболочку, происходит их тромбирование с последующей канализацией тромбов. Травмирование узлов приводит к их воспалению с изъязвлением слизистой оболочки и развитием геморроидальных кровотечений, иногда очень интенсивных. При проникновении геморроидальных узлов через анальный сфинктер происходит их ущемление.

Варикозное расширение вен нижних отделов пищевода

Варикозное расширение вен нижних отделов пищевода развивается при портальной гипертензии, обычно связанной с ЦП, реже - с тромбозом воротной вены, пилефлебиком или обструкцией портального тракта опухолью. Анатомической основой варикозного расширения является шунтирование крови через вены пищевода из портальной системы в систему полой вены. Разрыв варикозно расширенных вен пищевода служит причиной смертельного кровотечения у 7-20% больных ЦП. Разрыву способствуют истончение стенки варикозных узлов, их воспаление, эрозии прилежащей слизистой оболочки, травмы узлов пищевыми массами.

Болезни лимфатических сосудов Лимфангит

Лимфангит - воспаление лимфатического сосуда, обычно связанное с распространением инфекции из дренируемой зоны воспаления к регионарному лимфатическому узлу. Пораженный лимфатический сосуд расширен за счет заполнения его воспалительным экссудатом. При распространении воспаления из стенки сосуда на окружающие ткани возникают панникулит или абсцессы. Как правило, лимфангит сочетается с регионарным лимфаденитом. Если барьерная функция лимфатического узла нарушена, инфицированная лимфа попадает в венозную систему с развитием bacteriemia. При хроническом лимфангите происходит фиброзная облитерация пораженного сосуда.

Обструкция лимфатических сосудов

Обструкция лимфатических сосудов вызывает нарушение оттока лимфы от дренируемых тканей и органов. Возникают лимфостаз, лимфангиэктазии с постепенным развитием лимфатического отека тканей - лимфедемы (она может быть острой и хронической, общей и местной).

- *Острая местная лимфедема* возникает при закупорке отводящих лимфатических сосудов (раковые эмболы, хирургическая перевязка сосудов, острый лимфаденит). Она может исчезнуть при развитии коллатерального лимфообращения.
- *Хроническая местная лимфедема* - результат длительного сдавливания или облитерации лимфатических сосудов доброкачественной опухолью, рубцовыми тканями, при удалении больших групп лимфатических узлов (например, при мастэктомии). Вследствие этого возникает хронический застой лимфы со склерозом тканей, так как лимфостаз стимулирует образование фибробластов и их функцию. Массивный склероз тканей приводит к слоновости (элефантиазу). При лимфедеме не исключены разрыв лимфатических сосудов и истечение лимфы в ткани или полости тела. В результате могут возникнуть хилезный асцит (скопление в брюшной полости белой, напоминающей молоко жидкости), хилоторакс (скопление такой же жидкости в плевральных полостях при облитерации грудного протока).

Васкулиты

Васкулиты - большая группа воспалительных заболеваний сосудов с вторичными патологическими изменениями органов и тканей. Существуют первичные (системные) васкулиты и вторичные, возникающие при вовлечении сосудов в воспалительный процесс при других заболеваниях.

Системные васкулиты

Системные васкулиты многообразны по этиологии, патогенезу, клиническому течению, характеру воспаления, калибру сосудов и локализации процесса. Существуют клинко-морфологическая классификация системных васкулитов и их морфологическая классификация, которая раскрывает морфологический субстрат и морфогенез воспаления сосудов и уточняет морфологическое содержание клинко-морфологической классификации.

Клинко-морфологическая классификация выделяет следующие виды системных васкулитов.

- *Васкулиты с преимущественным поражением аорты*, ее крупных ветвей и гигантоклеточной гранулематозной реакцией - неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), височный артериит (болезнь Хортона).
- *Васкулиты с преимущественным поражением артерий среднего и мелкого калибра* и деструктивно-продуктивной реакцией - узелковый полиартериит, аллергический гранулематоз, системный некротизирующий васкулит, гранулематоз Вегенера, слизисто-кожно-лимфодулярный синдром.
- *Васкулиты с преимущественным поражением артерий мелкого калибра*, микроциркуляторных сосудов и вен - облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера).
- *Васкулиты с поражением артерий различного калибра* - смешанная (неклассифицируемая) форма.

Морфологическая классификация васкулитов.

В зависимости от типа воспалительной реакции различают васкулиты:

- *некротические* (деструктивные);
- *деструктивно-продуктивные*;
- *продуктивные* (в том числе гранулематозные).

В зависимости от глубины поражения сосудистой стенки выделяют эндо-, мезо-, пери- и панваскулит, а также тромбоэндovasкулит (при воспалительной деструкции внутренней оболочки и присоединении тромбоза).

В зависимости от анатомической принадлежности и калибра пораженных сосудов выделяют аортиты (поражение аорты и ее крупных ветвей), артерииты, артериолиты, капилляриты, флебиты.

Патогенез большинства системных васкулитов связан с иммунными механизмами и структурными особенностями сосудистой стенки. Эндотелий - огромное рецепторное поле для фиксации циркулирующих в крови Ig, комплемента. Он может быть антигенной мишенью для антител и цТЛ. Повреждение эндотелия вызывает выброс в кровь факторов коагуляции с развитием тромбоза и тром-боэндovasкулита. Нарушение целостности базальной мембраны и эластического барьера способствует проникновению в стенку сосуда иммунных комплексов, компонентов плазмы, фибрина, форменных элементов крови. Возникают отек сосудистой стенки, плазморрагия, фибриноидные изменения, лейкоцитарная реакция и картина экссудативного воспаления. Токсическое действие комплемента, цитокинов, ферментов лизосом, свободных радикалов вызывает повреждение сосудистой стенки вплоть до развития фибриноидного некроза (деструктивные формы васкулита). Пролиферация эндотелиальных клеток, перицитов, клеток наружной оболочки сосуда, инфильтрация стенок мононукле-арными клетками - выражение пролиферативного воспаления и продуктивных форм васкулита. Сосуды микроциркуляции при этом имеют вид клеточных тяжей без сосудистого просвета.

Морфология системных васкулитов в основном соответствует фазам воспаления - альтерации, экссудации и пролиферации. При каждой морфологической форме происходят все типы воспалительных реакций, однако форму васкулита определяет преобладание тех или иных реакций. Часто отмечают смешанные формы васкулитов.

Иммунопатологические процессы, лежащие в основе развития системных васкулитов, могут быть связаны с реакциями ГНТ - антительными и иммуно-комплексными, и реакциями клеточного иммунитета, т.е. ГЗТ, обусловленными специфическим взаимодействием Т-лимфоцитов с антигенами сосудистой стенки, прежде всего эндотелия. Выражение ГНТ - деструктивные и экссуда-тивные васкулиты с фибриноидным некрозом сосудистой стенки, отеком, плазм-моррагией, лейкоцитарной реакцией. Преимущественно продуктивные формы

васкулитов - выражение реакции ГНТ. Однако в патогенезе системных васкулитов обычно сочетаются реакции ГНТ и ГЗТ, и трансформируются одна в другую. Они могут лишь преобладать на определенной стадии заболевания.

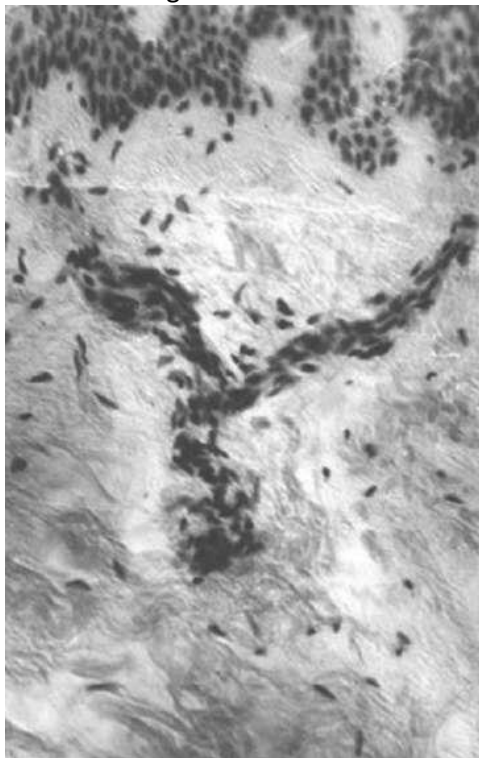


Рис. 10.23. Проллиферативный капиллярит кожи при системной красной волчанке. Капилляры имеют вид клеточных тяжей без видимого просвета сосуда. Окраска гематоксилином и эозином

Неспецифический аортоартериит

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу, синдром дуги аорты) - хроническое воспалительно-аллергическое заболевание дуги аорты и ее ветвей, в 90% случаев поражающее женщин. Этиология неизвестна. Патогенез заболевания основан на образовании фиброзного утолщения дуги аорты со стенозом, иногда до облитерации устьев отходящих артерий. Клинически характерны резкое ослабление пульса и снижение АД на руках, нарушения зрения, неврологическая симптоматика.

Морфологически определяют хроническое продуктивное воспаление, исходящее из наружной оболочки. *Vasa vasorum* сужены или облитерированы, расположены в монону-клеарном инфильтрате, иногда в нем видны гигантские клетки (реакция на распад эластических волокон стенки сосуда). Мышечно-эластический слой средней оболочки аорты замещен фиброзной тканью. Эндотелий не изменен.

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера - системный продуктивный васкулит мелких и средних артерий, а также вен с поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. Заболевание, возможно, вызвано антигенами неустановленной природы, поступающими в верхние дыхательные пути. В основе патогенеза лежат иммунологические реакции, что подтверждает наличие циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов в сочетании с гранулематозной реакцией. Выявлена связь с HLA-B7, HLA-B8 и HLA-DR.

Морфологическая основа заболевания - системный некротизирующий васкулит с гранулематозной реакцией, а также некротизирующий гранулематоз верхних дыхательных путей, легких, гломерулонефрит. Гранулематозные инфильтраты состоят преимущественно из лимфоидных клеток, моноцитов, макрофагов, фибробластов. Особенно характерны присутствие нейтрофильных лейкоцитов и тромбоваскулитов. В слизистой оболочке верхних дыхательных

путей и бронхов - множественные изъязвления, в легких - очагово-сливная, обычно двусторонняя бронхопневмония. Типично развитие мезангиопроли-феративного или мезангиокапиллярного гломерулонефрита. При генерализации процесса возможно поражение кожи, сердца (коронариит, миокардит, перикардит), нервной системы, глаз, суставов и др.

Осложнения: разрушение хрящевой перегородки носа с его деформацией, гнойный синусит, отит, формирование острых каверн в легких с развитием кровотечения, почечная недостаточность (см. также гл. 11 и 15).

Облитерирующий тромбангиит

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) - сегментарное острое и хроническое воспаление артерий и вен конечностей с их тромбозом, последующим склерозом и облитерацией просвета. Возникает почти исключительно у курящих мужчин в возрасте около 35 лет. Часто сочетание облитерирующего тромбангиита с мигрирующим тромбофлебитом. Клинические признаки: расстройства кровообращения, боли в конечностях, перемежающаяся хромота.

Причина заболевания неизвестна, предположительно инфекция. Бывают поражены артерии среднего и мелкого калибра, изредка крупные сосуды. Вслед за воспалением артерий происходит вовлечение в процесс вен и нервных стволов с развитием фиброза. Часто образование тромбов, особенность - наличие в них микроабсцессов, ограниченных слоем эпителиоидных клеток и фибробластов с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса. При организации тромба микроабсцессы замещает грануляционная ткань. Полагают, что воспалительный процесс первично возникает в тромбах, а затем распространяется на стенку сосуда. Из-за ремиттирующего течения заболевания в различных участках сосудов наблюдают разные стадии процесса. Некроз сосудистой стенки и повреждение внутренней эластической мембраны не характерны. Осложнение облитерирующего тромбангиита - гангрена конечностей.

Гигантоклеточный артериит

Гигантоклеточный артериит (височный артериит, болезнь Хортона) - гранулематозное воспаление височных, реже других краниальных артерий, возникающее в пожилом и старческом возрасте, у женщин в 2 раза чаще. При распространенной форме болезни возможно поражение других артерий - брыжеечных, коронарных, артерий конечностей, дуги аорты (гигантоклеточный аортит). Клинические проявления могут быть острыми и хроническими. Это мигренеподобная боль, воспаление кожи головы по ходу пораженного сосуда, иногда потеря зрения из-за вовлечения в процесс сосудов сетчатки.

Этиология неизвестна, но установлена связь артериита с HLA-DR-антигенами и присутствием CD4⁺-Т-лимфоцитов и макрофагов в стенке артерий. Изменения начинаются с разрушения внутренней эластической мембраны и последующей гранулематозной клеточной реакции. Преобладают лимфоциты, макрофаги, гигантские клетки инородных тел, фрагменты эластических волокон. В исходе происходит фиброзное утолщение внутренней оболочки с резким стенозом просвета сосуда. Могут возникать тромбы.

Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки (слизисто-кожный лимфонулярный синдром) - системный васкулит с преимущественным поражением артерий среднего калибра (коронарных, почечных) с частым образованием их аневризм, генерализованной лимфаденопатией, поражением кожи, эрозиями слизистых оболочек. Болеют дети в возрасте от 2 мес до 5 лет. Этиология неизвестна, однако у больных определяют активацию Т- и В-лимфоцитов, циркулирующие иммунные комплексы и

аутоантитела к эндотелию. **Морфологически** в артериях кожи, слизистых оболочек полости рта, лимфатических узлов, сердца и других органов выявляют некроз и воспаление внутренней оболочки или всей стенки сосуда. Примерно у 20% больных возможны изменения сердечно-сосудистой системы - от бессимптомного расширения артерий сердца, их аневризм до тромбоза, инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха, геморрагическая пурпура, капилляротоксикоз) - васкулит с поражением капилляров кожи, суставов, ЖКТ, почек преимущественно у детей младшего возраста. Заболеванию часто предшествует инфекция верхних дыхательных путей, возможно аллергическое влияние микроорганизмов (стрептококков, микоплазм, иерсиний, легионелл, вирусов). Провоцирующие факторы: прием лекарственных препаратов, пищевая аллергия, укусы насекомых, переохлаждение. Клинически характерны мелкоточечная геморрагическая сыпь, полиартралгия, лихорадка, гематурия и протеинурия.

В **патогенезе** основную роль играет осаждение на эндотелии сосудов иммунных комплексов, содержащих IgA и комплемент. При этом выявляют фибриноидный некроз стенок сосудов микроциркуляторного русла с развитием диапедезных кровоизлияний, периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией. Возможно развитие очагового сегментарного пролиферативного или экстракапиллярного гломерулонефрита, почечной недостаточности.

Диссеминированный гранулематозный васкулит

Гетерогенная группа заболеваний, сходных с гигантоклеточным артериитом и болезнью Такаясу. Характерно распространенное гранулематозное поражение сосудов разного калибра и разных органов. Гранулематозные изменения возникают преимущественно в средней оболочке сосудистой стенки, в аорте возможно поражение одновременно всех слоев стенки. Иногда гранулемы расположены экстравазкулярно. Известны первичные кожные и висцеральные гранулематозные флебиты.

Узелковый полиартериит

Описан в главах 11 и 15.

Вторичные васкулиты

Вторичные васкулиты - не самостоятельные заболевания, а компонент других заболеваний (инфекционно-аллергических, ревматических, паразитарных, результат действия химических веществ и лекарственных средств). Среди инфекционных заболеваний васкулиты наиболее часто возникают при сифилисе, риккетсиозах, туберкулезе, скарлатине, сепсисе, затяжном септическом эндокардите и др. Васкулиты развиваются при ревматических болезнях, опухолях, особенно при гемобластозах.

Клинико-морфологические проявления вторичных васкулитов многообразны. Возможно поражение разных сосудов - от аорты до капилляров, разных органов и тканей.

Опухоли сосудов

Опухоли кровеносных сосудов называют гемангиомами, лимфатических сосудов - лимфангиомами. 70% доброкачественных ангиом - врожденные, растут медленно. Окончательно не ясно, считать ангиомы истинными опухолями или пороками развития. Злокачественные сосудистые опухоли относят к саркомам.

Доброкачественные сосудистые опухоли

Гемангиомы

Выделяют капиллярные, кавернозные, склерозирующие гемангиомы и телеангиэктазии.

- **Капиллярная гемангиома** состоит из дифференцированных капилляров. Ее находят в основном в коже, слизистых оболочках рта и губ, иногда во внутренних органах. Размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Внешне капиллярная гемангиома имеет вид красного пятна с синюшным оттенком, слегка приподнятого над кожей. Может состоять из нескольких пятен. Капсулы нет, но граница опухоли четкая. Микроскопически опухоль состоит из плотно расположенных тонкостенных капилляров, образующих мелкие полости, выстланные эндотелием и разделенные слабо развитой стромой. Капилляры и полости заполнены кровью. Осложнения: изъязвление покровного эпителия, инфицирование, кровоточивость.

- **Кавернозная гемангиома** состоит из крупных кавернозных сосудистых полостей. Ее обнаруживают в коже, слизистых оболочках, внутренних органах, особенно в печени. Опухоль мягкая, губчатая, синюшно-красная диаметром 1-2 см. Гистологически опухоль состоит из крупных сосудистых полостей разной величины и формы, заполненных кровью, иногда тромботическими массами. Толщина стенок полостей различна, они разделены тонкими прослойками стромы. При локализации в головном мозге кавернозные гемангиомы могут быть источником кровоизлияний.

- **Склерозирующая гемангиома** (дерматофиброма, гистиоцитома, ксанто-фиброма) - сосудистая опухоль с избыточным содержанием фиброзной стромы и выраженной пролиферацией эндотелиоцитов. Макроскопически может иметь коричневатый или желтоватый оттенок. Локализация - кожа, слизистые оболочки, внутренние органы. Микроскопически большинство сосудов облитерировано и поэтому плохо различимо. Обнаруживают скопления гемосидерина после кровоизлияний, гигантские

клетки инородных тел, липофаги. Возможны изъязвление, инфицирование опухоли, кровотечения из нее.

- **Телеангиэктазии** состоят из клубка капилляров, венул и артериол. Локализация - обычно кожа и слизистые оболочки. Возможно развитие приобретенных телеангиэктазий при радиационных поражениях, недостаточности кровообращения. Разновидность телеангиэктазий - сосудистые звездочки, или паукообразные телеангиэктазии - бывают обычно у больных ЦП, иногда у беременных. Сосудистые звездочки имеют вид очагов красного цвета размером 2-5 мм, состоят из тонких сосудистых радиальных ответвлений. Микроскопически это расширенные полости капилляров, выстланные эндотелием.

Лимфангиомы

Выделяют следующие виды лимфангиом: простые (капиллярные), кавернозные и кистозные (гигромы).

- **Капиллярные и кавернозные лимфангиомы** соответствуют таким же гемангиомам. Отличие - отсутствие крови, наличие в ткани опухоли лимфоцитов и лимфоидных фолликулов.

- **Кистозные лимфангиомы** чаще возникают в области шеи и подмышечной впадины. Это многополостная кистозная опухоль размером до 15 см. На разрезе видна мягкая розовая губчатая ткань, пропитанная светлой жидкостью. Кистозные полости заполнены лимфой, в

строме отмечаются лимфоидные скопления, иногда включения жировой и гладко-мышечной ткани.

Гломус-ангиома

Гломус-ангиома (опухоль Барре-Массона) - опухоль, исходящая из арте-риовенозных анастомозов гломусного типа в коже, представляющих нейромио-артериальные рецепторы, участвующие в терморегуляции. Бывают поражены преимущественно дистальные фаланги пальцев кистей и стоп, подногтевое пространство. Характерны боль, иногда вазомоторные нарушения. Опухоль синюшно-красного цвета, размером 0,3-1 см, содержит ветвящиеся сосудистые каналы, разделенные стромой, и скопления специализированных гломусных клеток. Последние внешне напоминают эпителиоидные, иногда гладкомышечные клетки.

Сосудистые опухоли промежуточной группы

Эти опухоли имеют морфологию доброкачественного новообразования, но клинически обладают чертами злокачественных опухолей.

- **Гемангиоэндотелиома** - разновидность капиллярной гемангиомы. Состоит из солидных масс пролиферирующих эндотелиальных клеток, функционирует лишь часть капилляров. Характерна для молодых лиц, склонна к инвазивному росту.

- **Гемангиоперицитомы** - опухоль из капилляров, окруженных скоплениями округлых и удлинённых клеток (производных перицитов). Напоминает гемангиоэндотелиому, но клетки, окружающие сосуды, расположены снаружи от базальной мембраны. Опухоль считают доброкачественной, однако она способна к инвазивному росту и метастазированию.

Злокачественные сосудистые опухоли Ангиосаркома

Ангиосаркома - редкая злокачественная сосудистая опухоль, состоящая из анаплазированных атипичных эндотелиоцитов. Поражает разные органы, кожу, мягкие ткани. Течение агрессивное, быстрое, с инвазивным ростом и гематогенными метастазами. Имеет вид серо-белой мясистой ткани, иногда с участками распада и кровоизлияний. Границы нечеткие. Микроскопически возможна разная степень дифференцировки: от анаплазированных сосудов с атипичным эндотелием до недифференцированной ткани без различимых сосудов и с резким атипизмом клеток.

Саркома Капоши

См. гл. 17. **Ятрогенная патология сосудов**

Тромболизис (фибринолиз) - метод лечения, используемый для растворения тромбов в сосудах, на створках клапанов сердца, в катетерах, протезах и шунтах. Используют тромболитические препараты, активирующие плазминоген. Однако при этом у 15% пациентов возникают кровотечения из-за системного фибринолитического действия.

Баллонная катетеризация (баллонная ангиопластика, эндопротезирование сосудов) - расширение артерий при стенозирующем атеросклерозе путем введения баллонного катетера. При этом может произойти разрыв атеро-склеротической бляшки, расслоение сосудистой стенки и образование в ней гематомы. Кроме того, происходят повреждение внутренней оболочки и гладкомышечных клеток, выброс цитокинов, факторов роста, вызывающих вазо-констрикцию и тромбоз. Поэтому через 4-6 мес после катетеризации у 30-40% пациентов возможен пролиферативный повторный стеноз.

Протезирование сосудов с помощью синтетических или аутогенных трансплантатов, вшиваемых вместо измененного участка сосуда или в качестве обходного шунта. Успех приживления сосудистого трансплантата зависит от уровня миграции и пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток из стенки сосуда, прилежащего к анастомозу. Формирование новой внутренней оболочки происходит лишь на протяжении 10-15 мм от края анастомоза, остальная часть внутренней поверхности протеза покрыта псевдооболочкой из тромботических масс и неэндотелиальных клеток. В связи с этим возможна тромботическая окклюзия протеза, иногда тромбоэмболический синдром.

Аортокоронарное шунтирование проводят с помощью аутогенных трансплантатов, получаемых из подкожной вены или внутренней грудной артерии. Вскоре после операции в шунте возможно образование тромба, однако у 60% пациентов шунты функционируют в течение 10-12 лет. За это время нередко происходят фиброз и утолщение внутренней оболочки шунта, атеросклероз. Протезы из внутренней грудной артерии служат дольше - они проходимы в течение 10 лет у 90% пациентов.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение заболеванию «атеросклероз».
2. Какие виды обмена веществ нарушены при атеросклерозе?
3. Назовите стадии развития атеросклероза.
4. Что такое нестабильная атеросклеротическая бляшка и какова ее морфология?
5. Назовите клинико-морфологические формы атеросклероза.
6. В чем разница между понятиями «артериосклероз» и «атеросклероз»?
7. Дайте определение заболеванию «Гипертоническая болезнь». Что такое гипертонии?
8. Назовите наследственные факторы, имеющие значение в патогенезе гипертонической болезни.
9. Назовите морфологические стадии гипертонической болезни и опишите их патологическую анатомию.
10. Назовите клинико-морфологические формы гипертонической болезни. Что такое гипертонический криз и какова его морфология?
11. Какие заболевания составляют группу острой ИБС?
12. Назовите виды стенокардии и опишите их морфологию.
13. Что такое аритмогенные факторы и какова их роль в развитии внезапной коронарной смерти?
14. Назовите виды инфаркта миокарда в зависимости от времени их возникновения.
15. Назовите стадии патогенеза острого инфаркта миокарда, какова морфология каждой из них?
16. Назовите осложнения острого инфаркта миокарда.
17. Что такое хроническая ИБС и какова морфология заболевания?
18. Опишите морфологию острого инфекционного миокардита?

19. Что такое пороки сердца и какова их классификация? Приведите примеры врожденных и приобретенных пороков сердца.

20. Что такое варикозная болезнь, каковы варианты ее течения и их морфология?

Список литературы

Галанкина И.Е.//Архив патологии. - 1988. - № 5. - С. 66-70. *Aufderheide T.P.*//Emerg. Med. Clin. N. Amer. - 1998. - Vol. 16, N 3. - P. 583-600. *Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W. et al.*//J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 1366-1374.

Nguyen-Tran van T.B, Kubalak S.W., Minamisawa S. et al.//Cell. - 2000. - Vol. 102, Is.5. - P. 671-682.

Priori S. G., Aliot E.//European Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 1374-1450.

Глава 11. БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Система дыхания включает полость носа, глотку, гортань, трахею, бронхи, бронхиолы и легкие. В состав органов дыхания также входят грудная клетка, собственный эндокринный и нервный аппараты, плевральные полости, межреберные мышцы и диафрагма. Важнейшую роль во всех процессах, протекающих в легких, играют сосуды. Эти органы имеют разную структуру, однако все они служат одной главной функции - обеспечению газообмена. Вместе с тем сама по себе эта функция, весьма многоплановая, включает несколько этапов, начиная от согревания воздуха в носовых ходах и проведения его через трахеобронхиальное дерево и кончая газообменом непосредственно в альвеолах паренхимы легкого. Стенки легочных альвеол имеют однослойную эпителиальную выстилку, в которой имеются пневмоциты I и II типов. Пневмоциты I типа - крупные плоские клетки, покрывающие до 95% поверхности альвеол в тех зонах, где происходит газообмен. Пневмоциты II типа занимают 5% площади альвеол и непосредственно в газообмене не участвуют. Эпителий располагается на базальной мембране, которая примыкает к базальной мембране альвеолярного кровеносного капилляра, выстланного эндотелиальными клетками. Нейроэндокринные клетки (типа клеток Кульчицкого) расположены среди альвеолярного эпителия, а также в бронхах между базальными эпителиальными клетками, в области расположения нервных окончаний и в строме органа, вблизи сосудов, они получили название *пневмоцитов III порядка*.

Аэрогематический барьер - основное место газообмена в организме, его формируют капилляры и прилежащие к ним пневмоциты I типа. Аэрогематический барьер имеет толщину 0,5 мкм, из них 0,2 мкм занимают пневмоциты I типа, 0,1 мкм - общая базальная мембрана, 0,2 мкм - уплощенная часть эндотелиальной клетки капилляра. В состав барьера входит также выстилающая альвеолярную поверхность пленка *сурфактанта*.

Система дыхания открыта для воздействия окружающей среды, прежде всего для вирусов, микробов, грибов и паразитов, а также для различных пылей и вредных газов. И это требует соответствующей системы защиты, также имеющей свое морфологическое выражение. Поэтому система дыхания характеризуется структурным многообразием, включающим различные эпителии, дренажные системы, клетки иммунной и эндокринной систем, осуществляющие клеточную и гуморальную иммунную защиту легких, а также нейроэндокринную регуляцию комплекса сложных процессов, происходящих в легких.

Заболевания легких, как правило, развиваются в результате нарушений механизмов защиты бронхолегочной системы.

Помимо респираторных функций легкие участвуют в регуляции белкового, водно-солевого и углеводного обмена. Для них характерен высокий уровень метаболизма липидов, включающих биогенез сурфактанта, простагландинов, лейкотриенов; легкие выполняют функции, связанные с инактивацией ангио-тензинпревращающего фермента, адреналина, норадреналина, серотонина, гистамина, брадикинина, простагландинов с генерацией и инактивацией АФК. Органы дыхания участвуют в терморегуляции, депонировании крови, регуляции ее свертывания, очищении крови от микротромбов и продуктов метаболизма. В регуляции всех этих разнообразных процессов участвуют интегративные системы организма - нервная, эндокринная и иммунная, поэтому любое заболевание, развивающееся в органах дыхания, оказывает системное действие на организм.

Большинство указанных функций выполняет паренхима легких, по существу, огромная биологически активная мембрана, площадь которой составляет 80 м² при выдохе и 120 м² при вдохе. Через нее происходит поступление в организм кислорода и вывод углекислого газа. В

связи с этим практически каждый патологический процесс, в первую очередь воспаление, пневмосклероз и опухоли, приводит к развитию дыхательной гипоксии. При этом острая гипоксия может обусловить легочно-сердечную недостаточность, а хроническая гипоксия вызывает дистрофические, атрофические и склеротические процессы как в самой легочной ткани, так и во многих внутренних органах, но в первую очередь при этом изменяется и страдает сердечно-сосудистая система. Нарушения функций легких, приводящие к изменению газового состава артериальной крови, а также склеротические изменения в них, требуют максимального напряжения компенсаторных и приспособительных механизмов, что характеризуется соответствующими морфологическими перестройками в различных отделах дыхательной системы. Как часть целого организма система дыхания обладает всеми общебиологическими и стереотипными реакциями, и в то же время в силу структурно-функциональных особенностей различных отделов этой системы в каждой из них патологический процесс может иметь свой, особый характер.

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Легкие снабжены сложными защитными системами, препятствующими проникновению инфекционных и других повреждающих агентов в легочную ткань, которая в норме остается стерильной ниже уровня гортани. Механизмы защиты бронхолегочной системы действуют на уровне проводящих и респираторных отделов легкого и осуществляются путем кондиционирования воздуха и его очистки - **клиренса**, через механическую очистку, эндоцитоз бронхиальным эпителием, гуморальную и клеточную неспецифическую защиту, а также иммунную специфическую защиту.

Кондиционирование воздуха связано с его обогреванием или охлаждением, увлажнением в верхних дыхательных путях и в крупных бронхах. Вдыхаемый воздух согревается и увлажняется; длительная гипервентиляция, обезвоживание организма и низкая влажность вдыхаемого воздуха способствуют высыханию слизистой дыхательных путей. С выдыхаемым воздухом из организма удаляется 5-10% тепла и около 500 мл воды в сутки (всего лишь в 3 раза меньше, чем суточный диурез!). Это количество существенно возрастает в условиях жаркого сухого климата, при длительной интенсивной физической работе, лихорадке, почечной недостаточности. Легочная ткань способна не только выделять, но и поглощать жидкость. Вода, в небольших количествах попадающая в альвеолы, быстро всасывается легочными капиллярами; этому способствует значительное преобладание в капиллярах легких уровня онкотического давления (25-30 мм рт.ст.) над гидродинамическим (8-10 мм рт.ст.). Резкое повышение внутрикапиллярного гидродинамического давления (например, в случае острой сердечной недостаточности), а также гипоонкия крови инициируют противоположный процесс - отек легких. Легкие также участвуют в регуляции кислотно-основного состояния и тесно связанного с ним калиевого обмена. В частности развивающийся вследствие дыхательной недостаточности газовый ацидоз способствует повышению концентрации ионов калия в плазме крови; газовый алкалоз инициирует противоположное изменение.

Клиренс воздуха происходит, начиная с носовой полости, затем на уровне трахеи, бронхов и альвеол. Осаждение частиц зависит от их диаметра. Так, в носовой полости задерживаются частицы диаметром более 50 мкм, трахее - 30-50 мкм, в бронхах - 10-30 мкм, в бронхиолах - 3-10 мкм, в альвеолах - 1-3 мкм. Частицы, диаметр которых меньше 0,5 мкм, в легких практически не задерживаются.

Носовой и трахеобронхиальный клиренс. Механическая очистка воздуха начинается с его фильтрации при прохождении полости носа. При этом происходит осаждение вдыхаемых частиц

на слизистых оболочках носа, трахеи и бронхов с последующим удалением их при чихании и кашле. Наиболее важную часть механической очистки воздуха от микроорганизмов и других повреждающих агентов составляет **мукоцилиарный клиренс**, действующий на уровне бронхов и бронхиол. Этот клиренс обеспечивается выработкой слизистого секрета железами бронхов, бокаловидными клетками и клетками Клара покровного эпителия, а также биением ресничек реснитчатых клеток. В состав слизистого секрета помимо слизи входят различные гликопротеины, протеазы, сурфактант, IgA. Неспецифические защитные факторы секрета продуцируются в основном полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами, постоянно присутствующими в дыхательных путях, а также клетками желез - ИФ, лизоцим, лактоферрин, протеазы, антипротеазы, секреторный Ig и др.

Слизистый покров бронхов и бронхиол имеет толщину 5-7 мкм и разделен на 2 слоя: на уровне ресничек он представлен *жидкой фазой* (золем), что обеспечивает благоприятные условия для их движения, на поверхности эпителия - *плотной фазой* (гелем). Функционирование мукоцилиарной системы связано с задержкой вдыхаемых частиц слизью с последующим перемещением их за счет биения ресничек по направлению к трахее и удалением их при кашле-левом рефлекс.

Известно множество состояний, при которых происходит повреждение мукоцилиарного клиренса, что способствует развитию острых пневмоний: первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера), холодный или горячий воздух, наркотические препараты, табачный дым, аллергены, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, ПГЕ1, ПГЕ2 и лейкотриен (ускоряют биение ресничек) и др.

Альвеолярный клиренс. В респираторных отделах легких нет мукоцилиарной системы, секрета, содержащего гуморальные факторы неспецифической защиты, поэтому здесь наибольшее значение имеют клеточные механизмы неспецифической защиты легочной ткани. Важнейшими клетками этой системы являются альвеолярные макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, лаброциты и эозинофилы.

Иммунные механизмы специфической защиты бронхов и легочной паренхимы осуществляются лимфоидными и макрофагальными клетками бронхоас-социированной лимфоидной ткани и лимфатических узлов. Особое значение имеет секреция IgA и IgG. IgA в большом количестве содержится в секрете и защищает легкие от вирусной инфекции, обеспечивает агглютинацию бактерий и нейтрализацию их токсинов. IgG в нижних отделах дыхательных путей агглютинирует и опсонизирует бактерии, активирует комплемент, ускоряя хемотаксис гранулоцитов и макрофагов, нейтрализует бактериальные токсины и вирусы, лизирует грамотрицательные бактерии.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ

Врожденные кисты легкого развиваются вследствие отделения от первичной кишки фрагментов ткани в ходе эмбриогенеза. Наиболее частым вариантом являются бронхогенные кисты, выстланные бронхиальным эпителием. Кисты осложняются развитием гнойного воспаления с формированием абсцессов, а в случае деструктивных изменений тканей - пиотораксом, пневмотораксом, а также легочным кровотечением.

Бронхолегочная секвестрация - порок развития с формированием легочного сегмента, не связанного с бронхиальным деревом и легочной артерией и получающего артериальную кровь из аорты или ее ветвей. Выделяют экстра-лобарную и интралобарную секвестрацию. При экстралобарной секвестрации аномальный легочный сегмент локализуется в средостении. Данная патология обнаруживается, как правило, у новорожденных и сочетается с другими

пороками развития. Интралобарная секвестрация характерна для взрослых, выявляется как очаг внутри легочной паренхимы, манифестирует повторными инфекционными осложнениями.

АТЕЛЕКТАЗЫ

Ателектаз - патологический процесс, характеризующийся обратимым неполным расправлением или коллапсом части или целого легкого. Выделяют 3 вида ателектаза:

- **резорбционный ателектаз**, возникающий при полной обструкции бронхиального дерева при обструктивных заболеваниях легких, аспирации инородного тела, опухолевом росте;
- **компрессионный ателектаз** при коллапсе легочной ткани за счет скопления жидкости (экссудата, крови), воздуха (при пневмотораксе) в плевральной полости или сдавлении легкого растущей извне опухолью;
- **очаговый ателектаз**, развивающийся при дефиците сурфактанта, как это бывает при респираторном дистресс-синдроме новорожденных.

СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ

Сосудистая патология легких встречается при различных заболеваниях и проявляется разнообразными синдромами, такими как отек легких, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), синдромы тромбоэмболии легочной артерии, первичной и вторичной легочной гипертензии.

Отек легких

Отек легких - синдромное понятие, осложняет многие заболевания легких, сердца и других органов. В ткани отекающего легкого аккумулируется более 4-5 мл жидкости на 1 г сухого вещества. Механизм развития отека легких связан с дисбалансом между четырьмя составляющими: гидростатическим внутрикапиллярным давлением, онкотическим давлением, сосудисто-тканевой проницаемостью и работой лимфатического дренажа. При этом в динамике развития отека легких отмечается повышение показателей одного или нескольких из первых трех составляющих и, напротив, снижение работы лимфатического дренажа.

Отек легких чаще развивается вследствие либо повышения гидростатического давления в венозной части малого круга кровообращения (при острой левожелудочковой недостаточности, стенозе митрального клапана сердца, гипертонии малого круга кровообращения, обструкции легочных вен), либо в результате местного повышения проницаемости капилляров альвеолярной перегородки (при РДСВ). Кроме того, отек легких может развиваться при снижении онкотического давления крови при нефротическом синдроме, болезнях печени, энтеропатиях, сопровождающихся гипоальбуминемией, а также отеке, вызванном обструкцией лимфатического дренажа.

Клиническая картина

Клиническая картина отека легких характеризуется развитием одышки, ортопноэ, кашля, иногда с розовой пенистой мокротой. При аускультации обнаруживается крепитация в базальных отделах легкого. Функциональные пробы указывают на снижение жизненной емкости легких, гипоксемию, гиперкапнию. Радиологически выявляются усиление сосудистого рисунка с расширением сосудов и уровня жидкости в легких (линии Керли).

Морфология

Морфология отека легких складывается из микро- и макроскопических проявлений.

Макроскопически легкие красного цвета, тяжелые и влажные. При надавливании с поверхности разреза стекает пенная красная жидкость. Микроскопически отек легких на разных стадиях своего развития имеет различные проявления. В первую стадию отечная жидкость накапливается в интерстициальной ткани, во вторую - в просвете альвеол, что становится возможно только при разрушении плотных контактов между пневмоцитами I порядка при резком повышении давления интерстициальной отечной жидкости. При прогрессировании отека в просвет альвеол выходят эритроциты и другие клеточные элементы крови.

Отек легких может разрешиться без последствий. Однако нередко в исходе отека развивается интерстициальный фиброз, а при хронизации процесса - склероз и гемосидероз легких.

Респираторный дистресс-синдром взрослых

В литературе РДСВ описывают под разными названиями - **шоковое легкое, диффузное повреждение альвеол, острое повреждение альвеол, травматическое мокрое легкое**. Клиническая картина и морфологические изменения при РДСВ аналогичны таковым при респираторном дистресс-синдроме новорожденных, что и дало название данному страданию.

РДСВ (от латинского *distingo* - тяжелое страдание) может осложнять аспир-ирование желудочного содержимого, ДВС-синдром, инфекционные заболевания легких, прежде всего пневмонии, различные виды шока, а также при вдыхании токсических веществ, в том числе избыточного количества кислорода, передозировку наркотических средств, операции на сердце с экстракорпоральным кровообращением, радиационные воздействия. Более 60-65% больных с РДСВ погибают, несмотря на современные методы лечения. Особенно высока летальность в исходе РДСВ при аспирации желудочного содержимого (93,8%), сепсисе (77,8%) и при пневмониях (60%).

Патогенез и морфогенез

Патогенез и морфогенез РДСВ связаны с повреждением эндотелия капилляров и нередко пневмоцитов I порядка в зоне аэрогематического барьера с развитием дыхательной недостаточности. В патогенезе ранних изменений при РДСВ важную роль играют полиморфно-ядерные лейкоциты. Патогенетическая роль активированных нейтрофилов обусловлена генерацией ими многообразных факторов, таких как:

- протеолитические лизосомальные ферменты;
- свободные кислородные радикалы;
- оксид азота;
- производные арахидоновой кислоты (лейкотриены и простагландины), активирующие фосфолипазу А;
- фактор активации тромбоцитов, приводящий к агрегации и секвестрации тромбоцитов и продукции фактора роста тромбоцитов, стимулирующего процессы склерозирования. Поэтому не случайно у больных с РДСВ нередко развивается тромбоцитопения, а в исходе - интерстициальный фиброз легких.

Кроме того, происходит нарушение синтеза сурфактанта пневмоцитами II порядка, приводящее к развитию ателектазов.

При ряде состояний в патогенезе РДСВ на первое место выходит генерация протеолитических ферментов, свободных кислородных радикалов и оксидов азота не только нейтрофилами, но и

Источник KingMed.info

альвеолярными макрофагами и эндотелием альвеолярных капилляров (радиация, эндотоксический шок, интоксикации и др.).

РДСВ протекает в 3 стадии.

- **Доклиническая**, характеризующаяся морфологическими признаками повреждения капилляров альвеолярных перегородок.
- **Острая**, характеризующаяся развитием интерстициального и альвеолярного отека и развивающаяся в течение 1-й недели после действия повреждающего фактора. При этом возникают явления внутриальвеолярного и интерстициального отека, воспалительные изменения с большим количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов и фибрина как во внутриальвеолярном экссудате, так и в тканевых инфильтратах, гиалиновые мембраны, ателектазы.
- **Стадия организации экссудата и пролиферации пневмоцитов II порядка**, приводящих к интерстициальному фиброзу. Процессы организации начинаются со 2-3-го дня заболевания.

Клиническая картина

Клинически РДСВ характеризуется рефрактерной гипоксемией, не поддающейся коррекции путем увеличения оксигенации дыхательной смеси; уменьшением жизненной емкости легких; неизменным внутрикапиллярным и онкотическим давлением; радиологическими симптомами отека легких.

Исход

При прогрессировании РДСВ развивается интерстициальный фиброз легких. Смерть наступает от легочно-сердечной недостаточности.

Легочная гипертензия

Синдром легочной гипертензии характеризуется повышением давления в малом круге кровообращения с развитием сначала гипертрофии правого желудочка, а впоследствии и легочного сердца. Синдром легочной гипертензии может быть первичным и вторичным.

Синдром первичной легочной гипертензии встречается крайне редко, как правило, у детей и женщин в возрасте 20-40 лет. Этиология синдрома не установлена. В литературе описаны семейные случаи заболевания, наследуемые как по доминантному, так и по рецессивному типу. Заболевание также относится к полигенным патологиям, не исключается и роль факторов внешней среды.

Патогенез

Патогенез синдрома первичной легочной гипертензии наиболее вероятно связан с аутоиммунными реакциями, на что указывает частое развитие иммунного воспаления сосудов легких, аналогичное легочной артериопатии у больных с доказанными аутоиммунными заболеваниями (склеродермией, ревматоидным полиартериитом, зобом Хашимото, первичным билиарным ЦП и др.), а также характерным развитием фибриноидного некроза в стенках легочных артерий.

Не исключена и роль гормонов в патогенезе легочной артериопатии, что подтверждается развитием заболевания у женщин репродуктивного возраста, а также во время беременности и при приеме пероральных контрацептивов. Нередко диагноз синдрома первичной легочной гипертензии ставят у пациентов с врожденными пороками развития легочной артерии и сердца.

Морфология

Морфологические изменения при синдроме первичной легочной гипер-тензии характеризуются развитием:

- атеросклероза крупных веточек легочной артерии;
- фиброза и мышечной гипертрофии веточек легочной артерии среднего и малого калибра. При микроскопическом исследовании обнаруживается спектр изменений, соответствующих разным стадиям прогрессирования плексогенной легочной артериопатии в виде мускуляризации легочной артерии, миграции темных мышечных клеток в интиму, пролиферации клеток интимы и трансформации их в миофибробласты, формирования плексогенных структур и дилатации (микроаневризмы), разрыва микроаневризм, развития фибриноидного некроза.

Синдром вторичной легочной гипертензии развивается в ходе хронических заболеваний легких, а также при хронической левожелудочковой сердечной недостаточности и повторных тромбоэмболиях легочной артерии. В легких при этом развивается пневмосклероз, а при застое венозной крови и легочных васкулитах и эмболиях присоединяется и гемосидероз.

В последние годы особое внимание привлекает развитие синдрома легочной гипертензии в динамике хронических заболеваний печени, а также хронических вирусных инфекций.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Инфекционные болезни респираторной системы являются наиболее частой причиной нетрудоспособности человека и нередко осложнением течения других тяжелых заболеваний или сами могут приводить к летальному исходу.

Пневмонии и острый пневмонит

Пневмонии - групповое понятие, включающее острые воспалительные заболевания легких инфекционной природы с различным патогенезом и кли-нико-морфологическими проявлениями, характеризующиеся развитием

острого воспаления преимущественно в респираторных отделах легких. В тех случаях, когда острое воспаление преимущественно распространяется на альвеолярную стенку и интерстициальную ткань респираторных отделов легкого с вторичным накоплением экссудата в просветах альвеол, говорят об **интерсти-циальном воспалении легких** и обозначают его терминами «**острый пневмонит**» и «**атипичная пневмония**».

Эпидемиология острых пневмоний

Острые пневмонии - наиболее распространенные заболевания с относительно высокой смертностью среди новорожденных и стариков. В России заболеваемость острыми пневмониями мало изменилась за последние 25 лет, несмотря на применение антибактериальной терапии, и составляет для крупозной пневмонии 0,9%, для других пневмоний - 14,5%. В США острые пневмонии вместе с гриппом занимают 3-е место среди причин смерти и обнаруживаются у 3% умерших.

Контагиозные и нозокомиальные пневмонии

В настоящее время все острые пневмонии подразделяют на *контагиозные и внутрибольничные* (нозокомиальные). *Нозокомиальные пневмонии* - это пневмонии, развившиеся не ранее чем через 48 ч после госпитализации пациента. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется среди пациентов больниц (8,5% госпитализированных),

особенно в отделениях интенсивной терапии (13%) и химиотерапии опухолей (30%). Они подразделяются на 2 группы: возникшие в первые 4 сут пребывания в больнице и развившиеся в госпитале позднее 4 сут. Возникновение *внутрибольничных пневмоний* может быть связано в основном с 2 факторами - проблемами в вентиляционной системе больницы, а также с особой этиологией и измененной реактивностью людей, страдающих другими заболеваниями и нередко получающих иммуносупрессивную и цитостатическую терапию.

Этиология

Основной этиологический фактор пневмоний - *Streptococcus pneumoniae*, обнаруживаемый более чем в 90% случаев заболеваний. Все 82 серологических типа пневмококка могут вызывать острые пневмонии. Среди взрослых 70% случаев заболеваний связаны с типами 1, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 14 и 19. У детей чаще обнаруживают пневмококки 1, 6, 14, 16 типов. Пневмококки 1, 2, 5, 7, 12, 14 типов высоко вирулентны, они могут поражать здоровых людей. Типы 4, 6, 10, 18, 19, 22, 23 менее вирулентны, они проникают, как правило, в ранее измененные ткани, поэтому их чаще выявляют при острых пневмониях у ослабленных пациентов и они могут считаться оппортунистическими инфекциями. Пневмонии, вызванные пневмококком 3-го типа, обладают плохим прогнозом. Следует также отметить, что пневмококки могут стать причиной как крупозной, так и бронхопневмонии.

25% пневмоний вызывают *Mycoplasma pneumoniae*. При внутрибольничных острых пневмониях, как правило, речь идет об активации аутофлоры или

о грамотрицательных аэробных бактериях, полученных пациентом через медицинский персонал. Нередко при этом обнаруживается смешанная флора. Пневмонии могут быть вызваны и другими микроорганизмами: бактериями (клебсиеллой, синегнойной палочкой, палочкой Пфейффера, стрептококком, стафилококком, кишечной палочкой, протеем, гемофильной палочкой), а также смешанной флорой.

Среди **факторов риска** острых пневмоний выделяют инфекции верхних дыхательных путей (прежде всего вирусные), обструкцию бронхиального дерева, иммунодефициты, употребление алкоголя, курение, вдыхание токсичных веществ и пыли, травму, нарушения легочной гемодинамики, послеоперационный период, массивную инфузионную терапию, старость, злокачественные опухоли, переохлаждение, стресс.

Патогенез

Известны 4 основные пути попадания микроорганизмов в легкие:

- *воздушно-капельный*, с вдыхаемым воздухом;
- *аспирация* из носо- и ротоглотки;
- *гематогенный путь* из отдаленных очагов инфекции;
- *контактный путь* из соседнего инфицированного участка.

При развитии острых пневмоний наибольшее значение имеют воздушно-капельный и аспирационный пути проникновения инфекта, что сочетается с повреждением барьерных систем легочной защиты.

Вирусные частицы, как правило, способны проникать в респираторные отделы легкого, повреждать пневмоциты I порядка и альвеолярную стенку, приводя к развитию интерстициального воспаления с характерным моно-нуклеарным инфильтратом и реакциями

клеточного иммунитета. Напротив, гноеродные бактерии, повреждая легочную паренхиму и обладая хемотаксическим действием на лейкоциты, приводят к экссудативному воспалению со скоплением экссудата в полостях альвеол, альвеолярных ходов, бронхиол.

Классификация пневмоний

В отечественной пульмонологии используется классификация пневмоний Е.В. Гембицкой (1983), базирующаяся на 7 основных принципах:

- этиологическом;
- патогенетическом;
- клинико-морфологическом;
- нозологическом;
- распространенности процесса;
- степени тяжести;
- характере течения.

Знание **этиологии** острой пневмонии необходимо для выработки правильной лечебной тактики и назначения эффективных антибактериальных препаратов. По **патогенезу** пневмонии подразделяются на:

- *первичные*, при отсутствии у больного какой-либо легочной патологии или заболеваний других органов, способствующих ее возникновению или

способных осложниться пневмонией, например, крупозная пневмония, микоплазменная пневмония, болезнь легионеров; первичные острые пневмонии являются самостоятельными заболеваниями; • *вторичные*, которые развиваются у людей, страдающих хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, а также являются осложнениями соматических или других инфекционных заболеваний с локализацией первичного аффекта вне легких. Вторичные пневмонии встречаются значительно чаще первичных и имеют разнообразную этиологию. Следует отметить, что все случаи внутрибольничных острых пневмоний относятся к вторичным.

Острые интерстициальные пневмонии, или пневмониты, встречаются при действии определенных возбудителей - вирусов, орнитоза, микоплазмы, риккетсий, хламидий и пневмоцист. В литературе такие заболевания легких обозначаются также термином «**атипические пневмонии**», подчеркивающим, что данные острые инфекционные заболевания легких отличаются от пневмоний не только клинической картиной, но и требуют других методов лечения. Они могут иметь вторичный характер (пневмоцисты) или быть самостоятельной нозологической формой. Не меньший интерес в последние годы привлекают **внутрибольничные** или **нозокомиальные атипические пневмонии**, в том числе и пневмонии у иммуносупрессивных больных, относящиеся в большинстве случаев к оппортунистическим инфекциям.

Согласно **клинико-морфологическим особенностям**, острые пневмонии подразделяются на *лобарную* (крупозную), *бронхопневмонию* (очаговую) и *острую интерстициальную* (острый пневмонит).

По **распространенности** острые бронхопневмонии могут быть одно- и двусторонние, ацинарные, милиарные, очагово-сливные, сегментарные, полисегментарные долевые, тотальные.

По характеру течения: тяжелые, средней тяжести, легкие; острые и затяжные.

Крупозная (лобарная) пневмония

Лобарная, или крупозная, пневмония - острое инфекционно-аллергическое воспалительное заболевание легких. Имеет несколько синонимов: *долевая (лобарная)*, поскольку поражается одна, значительно реже несколько долей легкого; *плеввропневмония*, в связи с вовлечением висцеральной плевры пораженной доли и развитием плеврита; *фибринозная, крупозная*, что отражает характер экссудативного воспаления в легких.

Крупозную пневмонию вызывают пневмококки 1-го, 2-го, 3-го типов, реже диплобацилла Фридлендера (клебсиелла), а также некоторые другие возбудители. Заражение происходит от больного или носителя. Заболевают люди в возрасте около 30 лет и старше 50, не имеющие иммунитета к названным вирулентным штаммам пневмококка. Путь заражения - воздушно-капельный. Распространению бактерий благоприятствуют алкогольная интоксикация, охлаждение, наркоз, вдыхание токсичных ядов и пыли. Летальность составляет около 3%, несмотря на антибиотикотерапию.

Патогенез крупозной пневмонии объясняется развитием реакции ГНТ на территории респираторных отделов легкого, включающих альвеолы и альвеолярные ходы. Существуют 2 точки зрения о ранних этапах патогенеза заболевания. Согласно первой, пневмококки попадают в верхние дыхательные пути и вызывают сенсibilизацию организма. При действии разрешающих факторов (переохлаждение и др.) происходит аспирация возбудителя в альвеолы и завязывается гиперергическая реакция с развитием крупозной пневмонии. Согласно второй точке зрения, возбудитель из носоглотки проникает в легочную паренхиму и органы ретикуло-эндотелиальной системы, где сначала завязываются иммунные реакции, а затем возбудитель попадает в кровоток. В результате бактериемии и повторного попадания пневмококков с кровью в легкие происходит иммунокомплексное повреждение микроциркуляторного русла альвеол с характерной экссудативной тканевой реакцией.

Патологическая анатомия. Крупозная пневмония в классическом варианте протекает в 4 стадии, отличающиеся своими макро- и микроскопическими проявлениями: стадия прилива (воспалительного отека), красного опеченения, серого опеченения и разрешения. Однако имеются убедительные данные о том, что стадийность процесса может быть нарушена, в пределах пораженной доли одновременно могут наблюдаться изменения, соответствующие разным стадиям болезни.

• **Стадия прилива** продолжается в течение первых суток заболевания и характеризуется резким полнокровием альвеолярных капилляров, отеком интерстиция и накоплением в просветах альвеол жидкого экссудата, напоминающего отечную жидкость. Немаловажную роль в этом играют гемолизины, гиалуронидаза и лейкоцидин, выделяемые пневмококками и усиливающие сосудистую проницаемость. Макроскопически пораженная доля легкого полнокровна и уплотнена. При микроскопическом исследовании экссудат из альвеол по альвеолярным ходам и порам Кона распространяется на территорию всей доли. В экссудате содержится большое количество микробов, которые здесь активно размножаются, а также единичные альвеолярные макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты. Большую помощь в диагностике этой стадии пневмонии могут оказать методы, позволяющие выявить пневмококк (посевы, окраска мазков). Одновременно происходят отек и воспалительные изменения в плевре, что в клинической картине проявляется острейшими болями в боку на стороне пораженной доли легкого.

- **Стадия красного опеченения** возникает на 2-е сутки болезни. Пораженная доля безвоздушная, плотная, красная, напоминает ткань печени, от чего и произошло название этой стадии болезни. На утолщенной плевре видны фибриновые наложения. Микроскопически в экссудате выявляются большое количество эритроцитов, единичные полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги, выпадает фибрин.

- **Стадия серого опеченения** развивается на 4-6-е сутки болезни. Пораженная доля увеличена в размерах, тяжелая, плотная, безвоздушная, на раз-

резе с зернистой поверхностью (рис. 11.1). Плевра утолщена, мутная, с фибриновыми наложениями. В это время отмечаются спадение легочных капилляров, концентрация в экссудате живых и погибших полиморфно-ядерных лейкоцитов, макрофагов и фибрина. Гранулоциты в основном осуществляют фагоцитоз опсонизированных пневмококков и лизис фибрина, а макрофаги - некротического детрита.

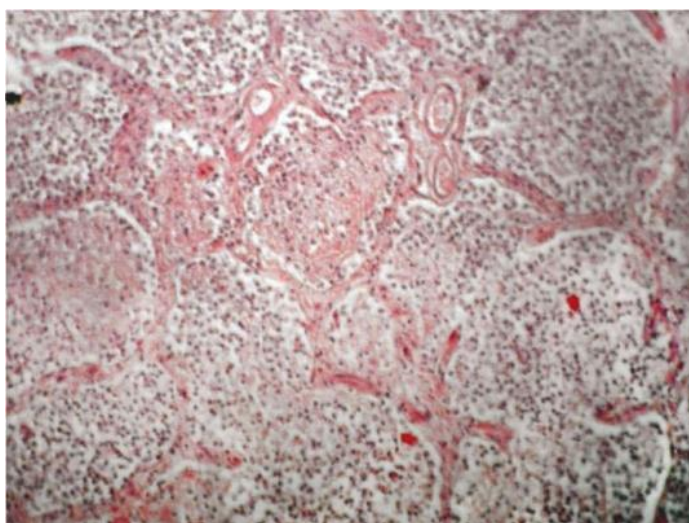


Рис. 11.1. Крупозная пневмония, стадия серого опеченения. Окраска гематоксилином и эозином

- **Стадия разрешения** наступает на 9-11-й день болезни. Фибриновый экссудат подвергается расплавлению и фагоцитозу под влиянием протеолитических ферментов гранулоцитов и макрофагов. Экссудат элиминируется по лимфатическим дренажам легкого и отделяется с мокротой. Фибриновые наложения на плевре частично рассасываются. Морфологические изменения обычно несколько запаздывают по сравнению с клиническими проявлениями заболевания и могут быть обнаружены в течение нескольких недель после клинического выздоровления.

Осложнения крупозной пневмонии подразделяются на легочные и внелегочные. К *легочным осложнениям* относятся карнификация легкого (от латинского - *carno*, мясо) - организация экссудата (рис. 11.2). Это осложнение развивается обычно вследствие нарушения оттока экссудата в результате патологических изменений лимфатической системы. При этом возникают механическая недостаточность оттока лимфы, лимфостаз, который стимулирует активность фибробластов. Указывают также на недостаточность функции полиморфно-ядерных лейкоцитов и/или макрофагов, не объясняя при этом причины такой недостаточности. При падении иммунитета и развитии выраженного иммунодефицита может возникнуть острый абсцесс или гангрена легкого. Считают также, что причиной этого является чрезмерная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов, что, однако, не доказано, и причина такой реакции лейкоцитов также не объясняется; эмпиема плевры. Смертельным осложнением может явиться также РДСВ.

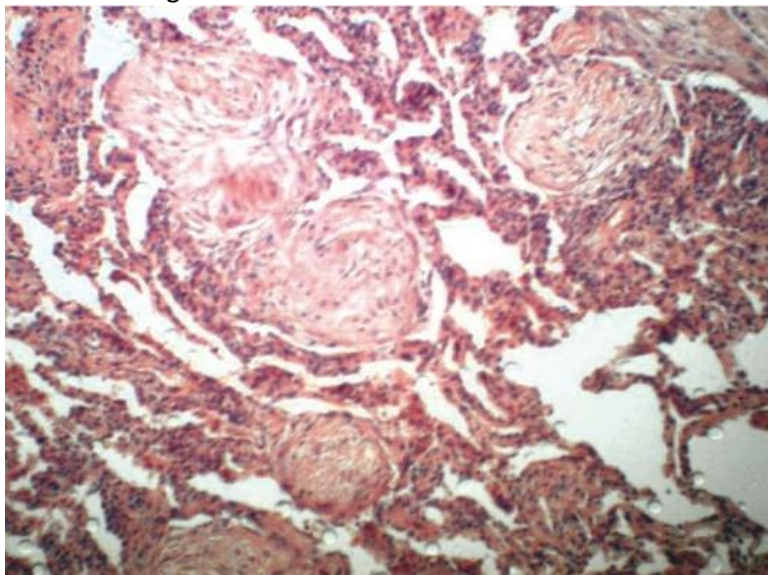


Рис. 11.2. Очаг карнификации в легких. Окраска гематоксилином и эозином (микропрепарат)

Внелегочные осложнения связаны с возможностью распространения инфекции по лимфатическим и кровеносным путям. Следует отметить, что бактериемия при крупозной пневмонии регистрируется в 30% случаев. При лимфогенной генерализации возникают гнойный медиастенит и перикардит, при гематогенной - метастатические абсцессы в головном мозге, гнойный менингит, острый язвенный и полипозно-язвенный эндокардит, чаще трехстворчатого клапана, гнойный артрит, перитонит и др.

Патоморфоз крупозной пневмонии проявляется, abortивными формами заболевания и снижением частоты легочных и внелегочных осложнений.

Исход. В большинстве случаев больные выздоравливают, но у людей остаются спайки в плевральных полостях. Смерть при крупозной пневмонии наступает от острой легочно-сердечной недостаточности или гнойных осложнений.

Лобарная пневмония Фридлендера

Встречается относительно редко (0,4-0,5% случаев пневмоний). Может быть отнесена к внутрибольничным инфекциям, так как в стационарах составляет 8-9,8% острых пневмоний. Заражение происходит путем аспирации в верхние дыхательные пути диплобациллы Фридлендера. Распространена среди страдающих алкоголизмом и новорожденных. Мужчины болевают в 5-7 раз чаще женщин, пожилые - чаще молодых. Локализуется, как правило, в правой верхней доле, но может быть и полилобарной. В отличие от крупозной пневмонии, вызванной пневмококком, характерны экссудат с большим количеством слизи, некроз альвеолярных перегородок с частым формированием абсцессов, очагов карнификации и выраженного интерстициального фиброза в исходе.

Бронхопневмония

Бронхопневмония в подавляющем большинстве случаев развивается как осложнение другой болезни и поэтому является вторичной. Однако есть особые этиологические варианты бронхопневмонии, которые могут рассматриваться как самостоятельные болезни (например, болезнь легионеров), а также бронхопневмонии новорожденных и стариков.

Бронхопневмония, или очаговая пневмония, характеризуется развитием в легочной паренхиме очагов острого воспаления размерами от ацинуса до сегмента, связанных с пораженной

бронхиолой. Развитию заболевания предшествуют воспалительные процессы в бронхах, которые можно обнаружить одновременно с очагами бронхопневмонии. Диагностируется у $\frac{2}{3}$ больных, госпитализированных по поводу острой пневмонии. **Этиология** заболевания разнообразна.

Патогенез бронхопневмонии связан с воздушно-капельным распространением возбудителя, его аспирацией из верхних дыхательных путей, а также распространением гематогенным и реже контактным путями.

Морфогенез. Обязательным условием развития бронхопневмонии является нарушение дренажной функции бронхов, чему могут способствовать переохлаждение, опьянение, наркоз и др. Нарушение дренажной функции бронхов способствует проникновению микроорганизмов в респираторные отделы легкого - альвеолярные ходы и альвеолы. При этом первоначально происходит поражение бронхов, а затем воспалительный процесс, вызванный микроорганизмами, с мелких бронхов и бронхиол распространяется на прилежащие альвеолы. Обычно воспаление переходит на легочную ткань нисходящим путем, интрабронхиально. При развитии деструктивного бронхита и бронхиолита возможен и перибронхиальный путь. При генерализованной инфекции (сеп-тикопиемии) наблюдается гематогенный путь проникновения возбудителя в легкие.

Особую группу бронхопневмоний составляют *аспирационная, гипостатическая* и *послеоперационная* пневмонии, связанные с активацией аутоинфекции. При аспирационной пневмонии на первом этапе развития имеет значение повреждение легочной паренхимы кислотой желудочного содержимого. Гипостатическая и послеоперационная пневмонии развиваются на фоне нарушения мукоцилиарного клиренса в бронхиальной системе и расстройств кровообращения.

Патологическая анатомия. Макроскопически обнаруживаются плотные безвоздушные очаги различных размеров, формирующиеся обычно вокруг бронхов, просвет которых заполнен жидким мутным экссудатом серо-красного цвета и локализованные обычно в задних и задненижних сегментах легких (2, 6, 8, 9, 10). В зависимости от размеров очагов различают милярную, ацинозную, дольковую, сливную дольковую, сегментарную и полисегментарную бронхопневмонии.

Микроскопические изменения при бронхопневмониях в значительной степени определяются видом возбудителя. Однако имеются и стереотипные изменения, характерные для всех видов бронхопневмоний. К ним можно отнести формирование очага воспаления вокруг мелкого бронха, бронхиолы с явлениями бронхита и/или бронхиолита, который представлен различными формами катара (серозного, слизистого, гнойного, смешанного). Стенки бронхиол инфильтрированы клетками воспалительного инфильтрата. Нарушение дренажной функции бронхов способствует проникновению возбудителей в респираторные отделы легких. При этом воспаление распространяется на респираторные бронхиолы и альвеолы (рис. 11.3). В просветах альвеол и бронхиол, а также бронхов накапливается экссудат, который может иметь серозный, гнойный, геморрагический и смешанный характер, что в значительной степени определяется этиологией заболевания и тяжестью процесса. По периферии очагов располагается непораженная легочная ткань с явлениями перифокальной эмфиземы.

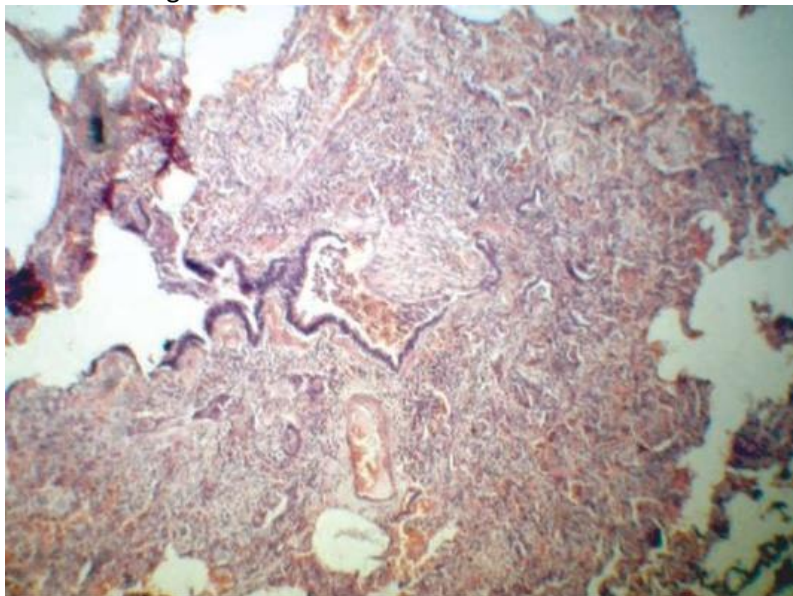


Рис. 11.3. Очаг бронхопневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения во многом определяются этиологией заболевания и тяжестью его течения. Они могут быть подразделены на легочные и внелегочные и представлены теми же вариантами, что и при крупозной пневмонии. Среди легочных осложнений бронхопневмонии следует назвать также плеврит, развивающийся в тех случаях, когда очаг воспаления расположен под плеврой. В последние годы особое внимание уделяется такому осложнению, как РДСВ, характеризующийся высокой летальностью.

Исход. В большинстве случаев при своевременно начатом лечении болезнь заканчивается выздоровлением пациентов. Смерть больных может быть обусловлена самой пневмонией, ее гнойными осложнениями и легочно-сердечной недостаточностью.

Особенности отдельных видов бронхопневмонии

Бронхопневмония, вызываемая пневмококками, - наиболее часто встречающаяся этиологическая форма пневмонии. Характеризуется образованием очагов, связанных с бронхиолами и содержащих фибринозный экссудат. По периферии таких очагов выражен микробный отек, где обнаруживается большое количество возбудителей.

Бронхопневмония, вызываемая стафилококками, встречается редко, в 5-10% острых пневмоний. Может развиваться вслед за фарингитом, а также как осложнение после вирусной инфекции (чаще гриппа). Заболевание имеет морфологию типичной бронхопневмонии с геморрагическим и деструктивным бронхитом с склонностью к нагноениям и некрозу альвеолярных перегородок. В связи с последним нередко развиваются острые абсцессы, гнойный плеврит, пневматоцеле, кисты, а также выраженный фиброз в исходе заболевания.

Бронхопневмония, вызываемая стрептококками, составляет 11-13% острых пневмоний, которую вызывает обычно гемолитический стрептококк групп А и В, нередко в сочетании с вирусами, а также она возникает у больных сахарным диабетом. Характерно поражение нижних долей легких. При микроскопическом исследовании обнаруживаются очаги бронхопневмонии с серозным или серозно-гнойным экссудатом с выраженным интерстициальным компонентом. В ряде случаев возникают острые абсцессы и бронхоэктазы. Заболевание нередко осложняется плевритом.

Бронхопневмония, вызываемая синегнойной палочкой. Это одна из самых частых внутрибольничных острых пневмоний. Возможны 2 варианта проникновения возбудителя в легкие - путем аспирации и через кровь. В первом случае развивается бронхопневмония с абсцедированием и плевритом. Во втором случае речь идет о больных со злокачественными опухолями или обширными нагноившимися ранами, когда бронхопневмония протекает с выраженным коагуляционным некрозом и геморрагическим компонентом. Прогнозируемая смертность составляет 50%.

Бронхопневмония, вызываемая кишечной палочкой. Обычно возбудитель попадает в легкие гематогенным путем при инфекциях мочевых путей, ЖКТ, после хирургических вмешательств. Пневмония часто двухсторонняя, с геморрагическим характером экссудата, очагами некроза и абсцедирования.

Бронхопневмония, вызываемая грибами. Ее чаще вызывают грибы рода *Candida*. Очаги пневмонии различных размеров со скоплениями полиморфно-ядерных лейкоцитов и эозинофилов, склонностью к образованию полостей распада, где можно обнаружить нити гриба. При гиперергических реакциях развивается интерстициальное воспаление с последующим фиброзом.

Острая интерстициальная (межуточная) пневмония, или острый пневмонит

Острая интерстициальная (межуточная) пневмония, или острый пневмо-нит, характеризуется первичным развитием острого воспаления в интерстиции респираторных отделов легких и в альвеолярной стенке с возможным вторичным образованием экссудата в просвете альвеол и бронхиол. В литературе такие заболевания легких обозначают также термином «*атипические пневмонии*», подчеркивающим, что эти острые инфекционные заболевания легких отличаются от пневмоний не только клинической картиной, но и требуют других методов лечения. Они могут иметь вторичный характер или быть самостоятельной нозологической формой.

Этиология связана с вирусами, микоплазмой, легионеллой, грибами, пневмоцистой, часто остается неустановленной. Хаммен и Рич описали острую межуточную пневмонию неустановленной этиологии с летальным исходом через 2-4 мес от острой легочно-сердечной недостаточности, получившей название *болезни Хамена-Рича*. Синонимы термина - острая межуточная пневмония и острый пневмонит.

Патогенез острых межуточных пневмоний связан с первичным поражением возбудителями элементов альвеолярной стенки - пневмоцитов I порядка, пневмоцитов II порядка и эндотелия капилляров, что сопровождается развитием на этой территории острого воспаления. Нередко в процессе участвуют иммунопатологические механизмы по типу реакций ГНТ и ГЗТ.

Патологическая анатомия. Морфологические проявления в значительной степени стереотипны и характеризуются повреждением и регенерацией альвеолярного эпителия, полнокровием альвеолярных капилляров, воспалительной инфильтрацией альвеолярной стенки, скоплением белковой жидкости в просветах альвеол нередко с формированием гиалиновых мембран, часто с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов, иногда с характерными включениями. В исходе нередко развивается интерстициальный фиброз.

Осложнения определяются этиологией заболевания и тяжестью его течения.

Исход. Смерть больных может быть обусловлена прогрессирующей легоч-но-сердечной недостаточностью, однако в большинстве случаев пациенты выздоравливают без каких-либо последствий.

Особенности отдельных видов острой межуточной пневмонии

Острые межуточные пневмонии, вызываемые вирусами. Разнообразные вирусные заболевания (грипп, парагрипп, аденовирусные инфекции и др.) сопровождаются развитием пневмоний как вирусной, так и вирусно-бактериальной природы, в первую очередь развивается гриппозная пневмония. Особую опасность представляет гриппозная пневмония при гриппе H1N1. Нередко вирусные пневмонии возникают и при детских вирусных инфекциях. Особенностью вирусных межуточных пневмоний является преобладание лимфо-гистиоцитарных элементов в воспалительном инфильтрате интерстиция, что обусловлено реакциями клеточного иммунитета, а также обнаружением в ряде случаев характерных внутриклеточных включений (аденовирусы, цитомегаловирусы) и многоядерных клеток (вирус кори). Достоверная верификация этиологического фактора проводится при иммунолюминесцентном исследовании с антителами к антигенам вирусов.

Микоплазменная межуточная пневмония. *Mycoplasma pneumoniae* является частым возбудителем инфекционных поражений верхних дыхательных путей. В городах 15-25% случаев пневмоний вызывают эти микроорганизмы. Болеют в основном дети и подростки, а также взрослые старше 45 лет. Поражение, как правило, одностороннее, распространено на определенной территории. Возможна генерализация инфекции с поражением других органов и систем.

При микроскопическом исследовании выявляется картина острой интерстициальной пневмонии с бронхиолитом и характерным мононуклеарным инфильтратом. При ШИК-реакции и окраске по Романовскому-Гимзе в макрофагах можно увидеть характерные ШИК-положительные включения, косвенно подтверждающие присутствие микоплазмы. Достоверным методом верификации возбудителя является иммуногистохимическое исследование с антителами к антигенам микоплазмы.

Пневмоцистная межуточная пневмония. Выявляется у иммуносупрессивных больных с лекарственной и вирусной иммунодепрессией. При ВИЧ-инфекции развивается примерно в 75% случаев. Возбудитель - *Pneumocystis carini*. Характерно развитие диффузного, двустороннего интерстициального процесса с выраженной дыхательной недостаточностью. При микроскопическом исследовании видна диффузная инфильтрация альвеолярных перегородок со скоплением в просвете альвеол пенистого ШИК-положительного эозинофильного материала с тяжами неокрашенных цист (в некоторых из них видны базофильные спорозоиты). Специфической является окраска по Grocott.

Острая межуточная пневмония, вызываемая *L. Pneumophila* (болезнь легионеров). Заболевание описано в 1970 г., когда впервые была зарегистрирована эпидемия своеобразной пневмонии у американских легионеров в Филадельфии. Среди 182 заболевших погибли 29 человек. Заболевание начинается с головной боли, болей в мышцах, сухого кашля. Возбудитель не окрашивается по Граму, антитела усиливают фагоцитоз бактерии макрофагами, однако в связи со способностью его к эндоцитобиозу в фагоцитах инфект может персистировать в организме длительное время. В легких развивается бронхопневмония с вовлечением нескольких долей. В ряде случаев макроскопически поражение может напоминать крупозную пневмонию в стадии серого опеченения с развитием фибринозного плеврита. При микроскопическом исследовании характерны геморрагический отек, инфильтрация альвеолярных перегородок макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами.

ХРОНИЧЕСКИЕ ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Хронические диффузные заболевания легких являются наиболее распространенными среди хронической патологии бронхолегочной системы. В России рост заболеваемости этими болезнями составляет в среднем 6-7% в год для городского и 2-3% для сельского населения. Количество больных хроническими диффузными заболеваниями легких каждые 10-2 лет практически удваивается. Наибольший удельный вес в структуре хронических диффузных заболеваний легких приходится на хронический бронхит - 65-90% больных. Особую тревогу вызывает рост заболеваемости бронхиальной астмой, эпидемические вспышки которой были зафиксированы в некоторых городах России.

Этиология и патогенез

Отмечается высокая зависимость развития хронических диффузных заболеваний легких от неблагоприятных факторов внешней среды (выброса в атмосферу поллютантов), курения, профессиональных факторов (контакта с органическими и минеральными пылями, токсическими газами, изоциана-тами и др.), острых инфекций дыхательных путей (прежде всего вирусных), состояния иммунной системы, наличия генетической предрасположенности (фенотипы PiZZ, PiSS).

Морфогенез

Морфогенез хронических диффузных заболеваний легких развивается по одному из трех морфогенетических путей: бронхитогенному, пневмонио-генному или пневмонитогенному.

Развитие хронических диффузных заболеваний легких по **бронхитогенному**

механизму обусловлено нарушением дренажной функции легких и бронхиальной проходимости, оно приводит к развитию таких обструктивных заболеваний легких, как хронический бронхит, бронхо-эктатическая болезнь, хроническая обструктивная эмфизема легких. **Пневмо-нитогенный механизм** связан с бронхопневмониями, крупозной пневмонией и их осложнениями - острым абсцессом и карнификацией. Развивающиеся в исходе этих осложнений хронический абсцесс и хроническая пневмония имеют выраженный рестриктивный компонент. Пневмонитогенный механизм определяет развитие хронического воспаления и фиброза на территории ин-терстиция респираторных отделов легких и встречается при интерстициальных заболеваниях легких. В финале все 3 механизма хронических диффузных заболеваний легких ведут к развитию пневмосклероза (пнеumoцирроз), вторичной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка сердца и легочно-сер-дечной недостаточности, они также являются фоновыми заболеваниями для развития рака легкого. Хронические диффузные заболевания легких в соответствии с функциональными и морфологическими особенностями поражения воздухопроводящих или респираторных отделов легких подразделены на 3 группы:

- обструктивные;
- рестриктивные;
- смешанные - обструктивные с рестриктивными нарушениями или ре-стриктивные с обструктивными нарушениями. Сочетание рестрикции с обструкцией наблюдается на поздних стадиях практически всех хронических диффузных заболеваний легких.

ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

К обструктивным заболеваниям относят хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическую болезнь, хроническую обструктивную эмфизему легких, хронические бронхиолиты, бронхиальную астму.

В основе хронических обструктивных заболеваний легких (лат. *obstructio* - помеха, преграда) лежит нарушение дренажной функции бронхов, что является основной причиной их обструкции. Обструктивные расстройства характеризуются уменьшением проходимости дыхательных путей и повышением резистивного (неэластического) сопротивления воздушному потоку за счет частичной или полной обструкции воздухопроводящих путей на любом уровне - от трахеи до респираторных бронхиол. Одновременно увеличивается нагрузка на дыхательную мускулатуру, что вызывает ее утомление. Жизненная емкость легких (максимальный объем воздуха, изгоняемый из легких вслед за максимальным вдохом) обычно снижена, а дыхательный объем (количество воздуха, поступающее в легкие за один вдох при спокойном дыхании) смещен в сторону резервного объема вдоха.

В норме наибольшее сопротивление движению воздуха (80-85%) оказывают верхние дыхательные пути, особенно в области носа (50%). Их обструкция бывает вызвана ринитом, опухолью, западением языка при коме, наркозе или во сне, аспирацией жидкости или инородных тел, закупоркой дыхательных путей мокротой или слизью, отеком гортани, спазмом мышц гортани (при вдыхании раздражающих газов, истерическом припадке), утолщением слизистой оболочки трахеи и бронхов или прорастанием опухоли в их просвет.

Хронический обструктивный бронхит или хроническая обструктивная болезнь легких

Хронический обструктивный бронхит или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - заболевание, характеризующееся гиперплазией и избыточной продукцией слизи бронхиальными железами, приводящей к появлению продуктивного кашля, по меньшей мере, в течение 3 мес ежегодно на протяжении 2 лет. Хронический бронхит может быть **простым и обструктивным**. Обструктивный хронический бронхит отличается от простого обструкцией периферических отделов бронхиального дерева в результате воспаления бронхов и бронхиол (бронхиолита), приводящей к хронической обструктивной эмфиземе легких. В связи с разнообразными проявлениями эта патология в настоящее время называется ХОБЛ. Морфологический субстрат хронического бронхита - хроническое воспаление бронхиальной стенки с гиперплазией продуцирующих слизь бокаловидных клеток и слизистых желез, что в клинике выражается симптомом выделения мокроты.

Взаимоотношения между хроническим бронхитом и эмфиземой сложны. Прежде всего нужно подчеркнуть, что определение эмфиземы является морфологическим, тогда как хронический бронхит выделяют на основе клинических особенностей, таких как хронический и рецидивирующий кашель с чрезмерной секрецией слизи. Имеются и анатомические различия между ними. Так, при хроническом бронхите поражено все бронхиальное дерево, включая бронхиолы (хронический бронхиолит, что подчеркивает уровень вовлеченности дыхательных путей). В отличие от этого эмфизема ограничена поражением ацинуса. Хотя хронический бронхит может не сопровождаться развитием эмфиземы, а эмфизема существовать без хронического бронхита (особенно у больных с наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина), однако эти 2 болезни обычно сосуществуют вместе. Учитывая склонность к сосуществованию этих заболеваний, эмфизему и хронический бронхит клиницисты часто объединяют в одно заболевание под названием **ХОБЛ**. Развитие первичной необратимой обструкции отличает ХОБЛ от бронхиальной астмы, которая характеризуется обратимой обструкцией дыхательных путей.

Эпидемиология

ХОБЛ - самое распространенное среди хронических заболеваний легких. Примерно 20% мужского населения страдает этим заболеванием. Однако прогрессирующее пристрастие

женщин к табакокурению отражается и на росте показателей заболеваемости ХОБЛ среди женщин. В России отмечается рост смертности от ХОБЛ, которая сопоставима с показателями смертности от рака легкого.

Этиология и факторы риска

Курение - наиболее важный этиологический фактор ХОБЛ. При этом в одинаковой мере страдают как сами курильщики, так и некурящие люди, их окружающие (пассивное курение). Табачный дым влияет на активность движения ресничек бронхиального эпителия, что приводит к нарушению мукоци-лиарного клиренса, повреждению бронхиального покровного эпителия с его плоскоклеточной метаплазией, а затем дисплазией и развитием рака. Кроме того, табакокурение оказывает ингибирующее действие на активность альвеолярных макрофагов, повреждая тем самым механизмы местной легочной защиты. Вторично происходит гиперплазия клеток, продуцирующих слизь, которая принимает на себя основные защитные функции.

Атмосферные поллютанты также имеют чрезвычайно важное значение в развитии ХОБЛ в индустриально развитых, урбанизированных регионах. Обострения заболевания связаны с выбросами в атмосферу SO_2 и NO_2 . Высокая частота хронического бронхита у рабочих, имеющих по роду своей профессиональной деятельности контакты с органическими, минеральными пылями и токсическими газами, доказывает этиологическую роль этих факторов. Не исключена также этиологическая роль респираторных вирусных инфекций и генетических факторов. Развитие ХОБЛ при наследственных заболеваниях иллюстрируют синдром неподвижных ресничек, или синдром Картагенера, а также муковисцидоз.

Патогенез

Патогенез ХОБЛ основывается на нарушении дренажной функции прежде всего мелких бронхов в результате длительного воздействия различных этиологических факторов (рис. 11.4). По распространенности хронический бронхит может быть локальным и диффузным. Локальный хронический бронхит чаще развивается в бронхах 2-го, 4-го, 8-го, 9-го и 10-го сегментов, особенно правого легкого.

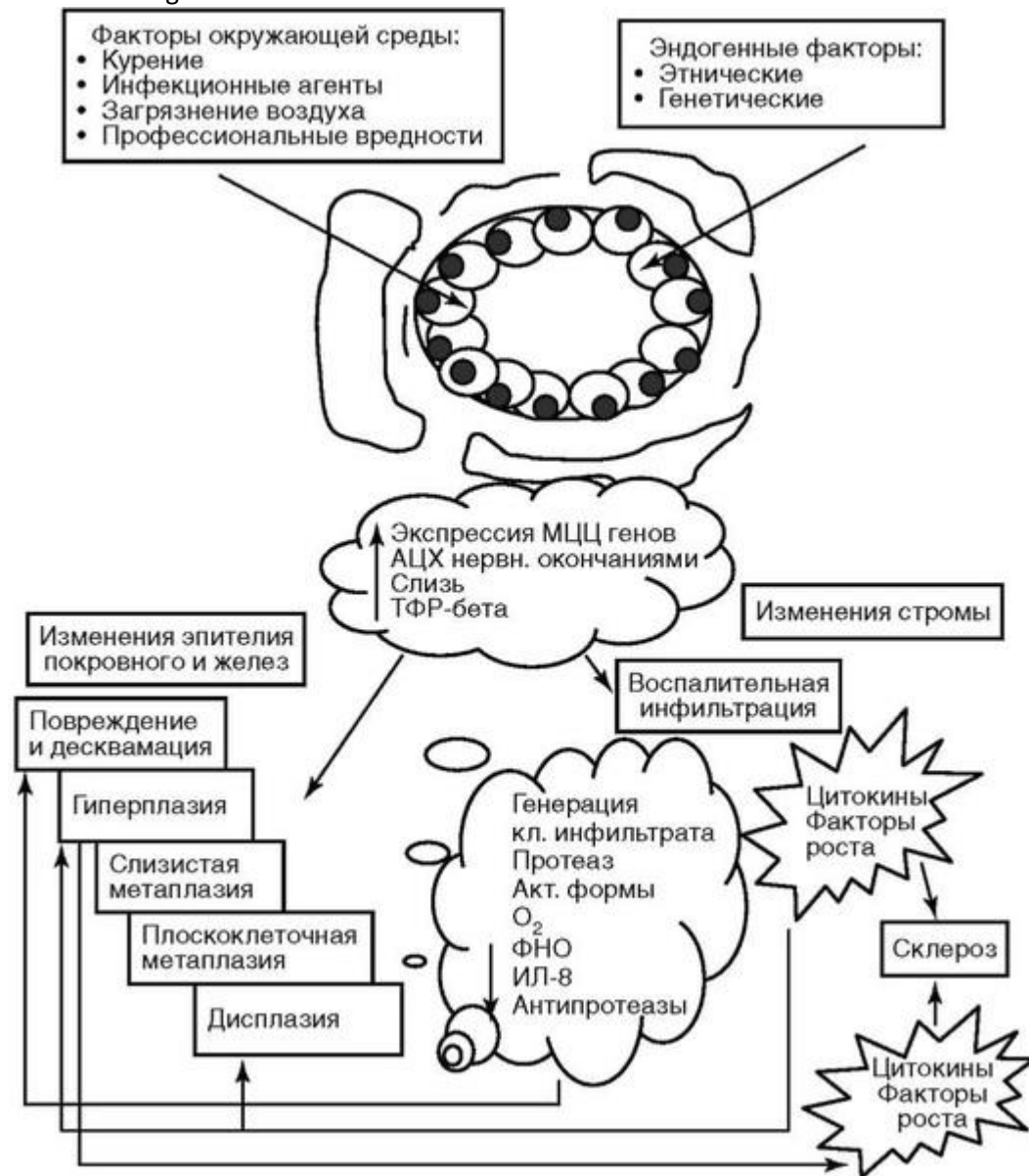


Рис. 11.4. Морфогенез хронической обструктивной болезни легких (схема)

Патологическая анатомия

Стенки бронхов становятся утолщенными, окружены прослойками соединительной ткани, иногда отмечается деформация бронхов. При длительном течении ХОБЛ могут возникать мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы - расширения просветов бронхов. **Микроскопические** изменения связаны с развитием в бронхах хронического слизистого или гнойного катарального воспаления с метаплазией покровного эпителия и гиперплазией бронхиальных желез и бокаловидных клеток (рис. 11.5). При этом в стенке бронха выражены воспалительная инфильтрация, разрастание грануляционной ткани, которая может приводить к формированию воспалительных полипов слизистой оболочки бронха, склероз и атрофия мышечного слоя. Следует отметить, что наиболее выраженные изменения наблюдаются на уровне мелких бронхов.

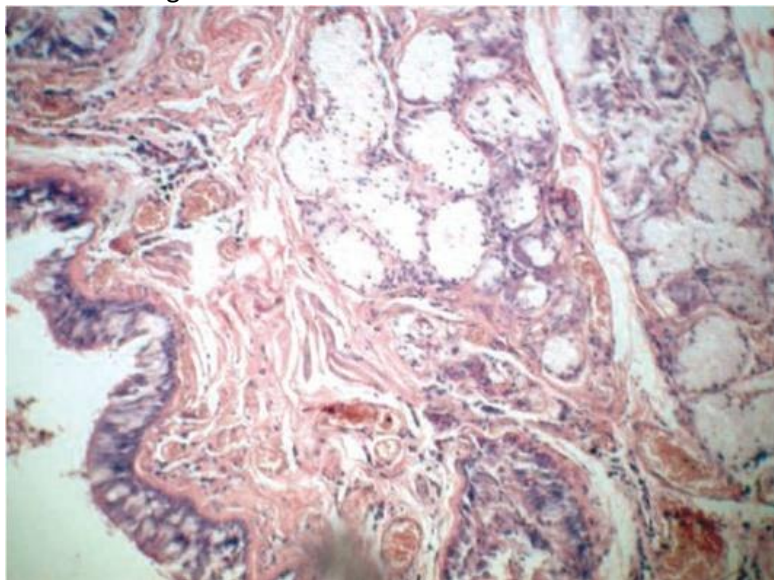


Рис. 11.5. Хроническая обструктивная болезнь легких. Хроническое воспаление бронха. Окраска гематоксилином и эозином

Гиперплазия слизистых желез является одним из основных морфологических признаков ХОБЛ, она оценивается обычно с помощью индекса Рейда, равного отношению толщины желез подслизистого слоя к толщине всей стенки бронха. В норме этот индекс равен $0,44 \pm 0,09$, при ХОБЛ - $0,52 \pm 0,08$. На уровне мелких бронхов имеет значение оценка гиперплазии бокаловидных клеток бронхиальной выстилки.

Осложнения

Осложнениями ХОБЛ нередко бывают бронхопневмонии, формирование очагов ателектаза, обструктивной эмфиземы легких, пневмофиброза.

Бронхоэктатическая болезнь

Бронхоэктатическая болезнь - заболевание, характеризующееся определенным комплексом легочных и внелегочных изменений - хронической легочной недостаточностью с признаками тканевой гипоксии и развитием легочного сердца при наличии в бронхах бронхоэктазов. Может протекать с об-структивным компонентом и без него.

Термин «**бронхоэктаз**» принят для обозначения стойкой патологической дилатации одного или нескольких бронхов, содержащих хрящевые пластинки и слизистые железы, с разрушением эластического и мышечного слоев бронхиальной стенки.

Классификация бронхоэктазов

Бронхоэктазии могут быть **врожденными** (2-3% всех диффузных заболеваний легких) и **приобретенными**. Приобретенные бронхоэктазы развиваются при бронхоэктатической болезни и хроническом бронхите. Различия между этими двумя легочными заболеваниями определяются по характерному для бронхоэктатической болезни внелегочному симптомокомплексу и степени выраженности дилатации бронхов.

На основании макроскопических особенностей выделяют следующие виды бронхоэктазов:

- **мешотчатые** (кистовидные), которые локализуются преимущественно на уровне проксимальных бронхов, включая бронхи 4-го порядка, и имеют форму мешка;

- *цилиндрические* (фузиформные), располагающиеся на уровне бронхов 6-10-го порядка, имеющие вид последовательно соединенных между собой полых бусинок цилиндрической формы, образованных бронхиальной стенкой;

- *варикозные*, напоминающие варикозно расширенные вены. **Пато- и морфогенез**

Пато- и морфогенез врожденных и приобретенных бронхоэктазов имеют некоторые особенности. Врожденные бронхоэктазы формируются у детей с различными пре- и постнатальными дефектами развития трахеобронхиального дерева, что приводит к застою бронхиального секрета и инфицированию. Нарушения качества секрета при муковисцидозе и функциональной активности ресничек при синдроме Картагенера являются благоприятным фоном для повторных эпизодов бронхолегочного воспаления. Присоединение бактериальной инфекции приводит к деструкции эластического каркаса и мышечной оболочки стенки бронхов, последующему склерозу и дилатации их просветов. В развитии приобретенных бронхоэктазов большое значение имеет механизм обструкции бронхов в сочетании с вторичной бактериальной инфекцией. Поскольку бронхиальная обструкция обычно ограничена одним или несколькими бронхами, приобретенные бронхоэктазы, как правило, имеют локальный характер в отличие от врожденных бронхоэктазов, имеющих диффузный характер. Исключение составляют больные с диффузной бронхиальной обструкцией и распространенными приобретенными бронхоэктазами. Особое место занимают бронхоэктазы, патогенез которых связан с предшествующими им бронхопневмониями с выраженной деструкцией легочной ткани, что наблюдается при осложненной кори, дифтерии, аденовирусной инфекции, гриппе. Иногда бронхоэктазы могут развиваться вследствие попадания в бронхи какого-либо инородного тела, казеоз-ных масс при туберкулезе, сдавливания бронхов опухолью.

Патологическая анатомия

Патологическая анатомия бронхоэктатической болезни складывается из сочетания выраженных бронхоэктазов и внелегочного симптомокомплекса. Бронхоэктазы имеют, как правило, приобретенный характер, связаны с бронхообструктивным синдромом, предшествующей бронхопневмонией, попаданием инородного тела, и поэтому носят локальный характер. Наиболее часто поражаются бронхи нижней доли правого легкого.

При **микроскопическом** исследовании в полости бронхоэктаза обнаруживается гнойный экссудат, содержащий микробные тела и слущенный эпителий. Покровный эпителий представлен базальными клетками, очагами полипоза и плоскоклеточной метаплазии. Базальная мембрана гиалинизирована, имеет гофрированный вид. Обнаруживаются дистрофия и разрушение хрящевой пластинки бронха, атрофия и разрушения мышечного и эластического слоев, склероз и диффузная гистиолимфоцитарная воспалительная инфильтрация всех слоев стенки бронхоэктаза с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 11.6). В прилежащей легочной паренхиме обнаруживаются поля фиброза, очаги обструктивной эмфиземы легких.

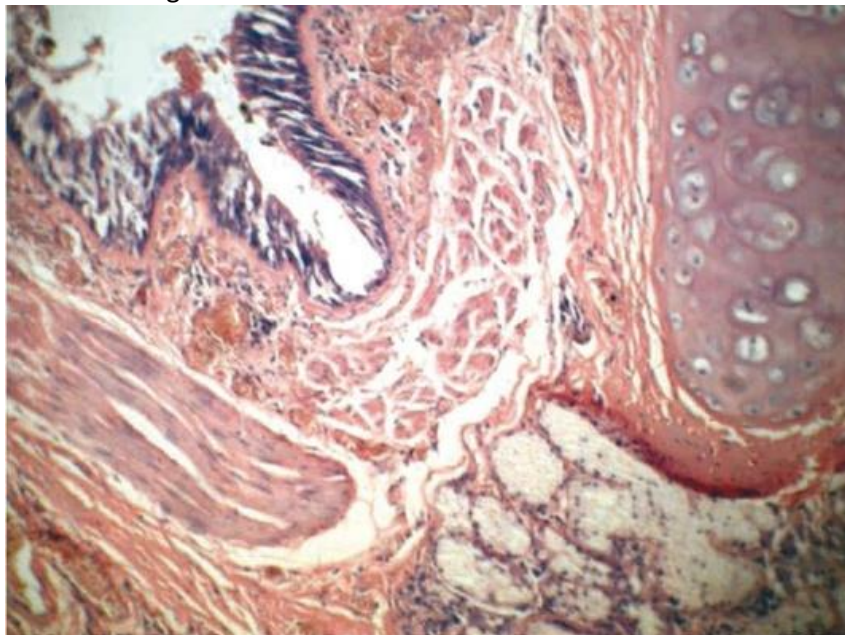


Рис. 11.6. Бронхоэктаз. Окраска гематоксилином и эозином

Внелегочный симптомокомплекс при бронхоэктатической болезни обусловлен выраженной дыхательной гипоксией и развитием гипертензии в малом круге кровообращения. У больных обнаруживаются симптомы «барабанных палочек», «часовых стекол», цианоза. Гипертензия малого круга кровообращения ведет к гипертрофии правого желудочка и развитию легочного сердца.

Осложнения

Осложнения бронхоэктатической болезни связаны с возможностью развития легочного кровотечения, абсцессов легкого, эмпиемы плевры, хронической легочно-сердечной недостаточности. Амилоидоз (вторичный - АА-амилоид) и абсцессы головного мозга в настоящее время встречаются относительно редко. Каждое из осложнений может стать причиной смерти больного бронхоэктатической болезнью.

Эмфизема легких

Эмфизема легких (от греч. *emphysio* - вздуваю) - синдромное понятие, связанное со стойким расширением воздухоносных пространств дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся нарушением целостности альвеолярных перегородок. По данным вскрытий, примерно у $\frac{2}{3}$ мужчин и $\frac{1}{4}$ женщин выявляются различные виды эмфиземы легких.

Выделяют следующие виды эмфиземы легких:

- хроническую обструктивную;
- хроническую очаговую;
- перифокальную (рубцовую);
- викарную;
- старческую;
- межуточную;
- идиопатическую.

Хроническая обструктивная эмфизема легких

Хроническая обструктивная эмфизема легких - заболевание, характеризующееся формированием хронической обструкции воздухоносных путей, наиболее часто вследствие хронического бронхита.

Этиология приобретенной хронической обструктивной эмфиземы легких та же, что и ХОБЛ, которая в большинстве случаев ей и предшествует. Имеется определенная генетическая предрасположенность к развитию этого вида эмфиземы, сцепленная с М-геном. Известны два патологических фенотипа этого гена - PiZZ, PiSS, что обуславливает низкий уровень сывороточного α_1 -антитрипсина - ингибитора протеаз, разрушающих соединительнотканый каркас альвеолярных перегородок. Основным источником α_1 -антитрипсина - гепатоциты и клетки Клара терминальных бронхиол.

Патогенез и морфогенез хронической обструктивной эмфиземы легких связан с относительной или абсолютной недостаточностью α_1 -антитрипсина, что может носить врожденный или приобретенный характер. При врожденной недостаточности ингибитора протеаз даже незначительная воспалительная инфильтрация легочной ткани гистиоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, плазмоцитами и другими клетками, выделяющими эластазу, заканчивается лизисом эластических волокон альвеолярной перегородки и развитием эмфиземы. Приобретенная недостаточность ингибитора может быть обусловлена как заболеваниями печени, так и хроническим бронхитом, при котором в результате метаплазии и бокаловидноклеточной трансформации бронхиального эпителия резко снижается количество клеток Клара, синтезирующих α_1 -антитрипсин и осуществляющих местную защиту альвеолярной перегородки от действия протеаз воспалительного инфильтрата. Относительная недостаточность ингибитора протеаз может возникать при чрезмерно высокой, несбалансированной активности клеток воспалительного инфильтрата. Вентильный (клапанный) механизм патогенеза имеет место при выраженной обструкции бронхов слизью или экссудатом, что позволяет вдыхаемому воздуху поступать в альвеолы, но выдох затруднен. Это приводит к накоплению остаточного воздуха в альвеолах и их растяжению (рис. 11.7).



Рис. 11.7. Морфогенез хронической обструктивной эмфиземы легких

Патологическая анатомия. Легкие увеличены в размерах, прикрывают краями переднее средостение, вздутые, бледные, мягкие, не спадаются, при разрезании слышен хруст. Из просветов бронхов выдавливается слизисто-гнойный экссудат. При микроскопическом исследовании характерно сочетание признаков хронического обструктивного бронхита, бронхиолита и эмфиземы легких. При этом отмечается расширение и уплощение альвеол, истончение альвеолярных перегородок с лизисом и фрагментацией эластики, гипертрофия и гиперэластоз замыкательных пластинок, редукция альвеолярно-капиллярного кровотока с развитием его блока и склероза (рис. 11.8). Нарушения микроциркуляции в малом круге кровообращения являются причиной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и развития легочного сердца.

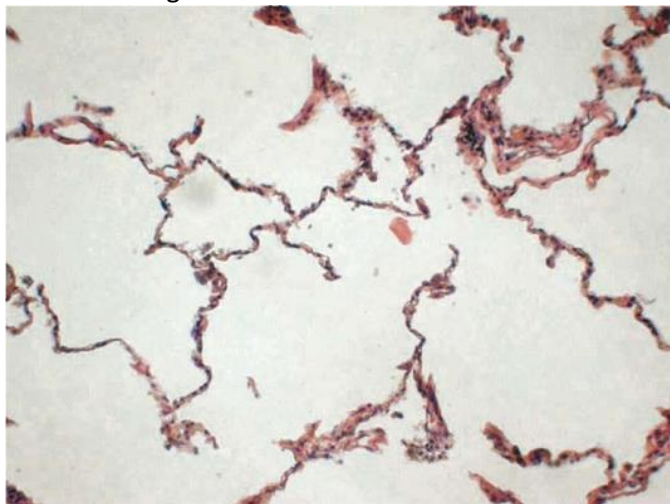


Рис. 11.8. Хроническая обструктивная эмфизема легких. Гипертрофия замыкательных пластин. Окраска гематоксилином и эозином

В соответствии с распространенностью изменений в ацинусе выделяют несколько основных морфологических вариантов хронической обструктивной эмфиземы - центроацинарную, панацинарную, парасептальную и иррегулярную.

Центроацинарная эмфизема обусловлена преобладанием расширения респираторных бронхиол и альвеолярных ходов, тогда как периферические отделы долек остаются относительно сохранными. Поскольку легкие обладают большими компенсаторными возможностями, лишь вовлечение в патологический процесс абсолютного большинства долек легочной паренхимы сопровождается развитием вентиляционной недостаточности.

При **панацинарной эмфиземе** в процесс вовлекаются как центральные, так и периферические отделы ацинусов. При этом развивается блок аэрогематического барьера за счет спадения альвеолярных капилляров и склероза альвеолярных перегородок с быстрым развитием тяжелой вентиляционной недостаточности.

При **парасептальной эмфиземе** изменена вся дистальная часть ацинуса, а проксимальная часть выглядит неизменной. Наиболее часто встречается в верхних долях легкого, в субплевральных отделах и вокруг очагов пневмо-склероза. Прогрессирование заболевания может приводить к формированию кистозных полостей, заполненных воздухом, до нескольких сантиметров в диаметре, называемых буллами, что послужило основанием называть данный процесс в легких буллезной эмфиземой.

При **иррегулярной эмфиземе** ацинус поражен неравномерно и клинические проявления эмфиземы, как правило, отсутствуют.

Осложнением хронической обструктивной эмфиземы легкого является прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, быстро приводящая больного к смерти при отсутствии оксигенотерапии и других современных методов лечения.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма - хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание легких, характеризующееся повышенной возбудимостью трахеобронхиального дерева в ответ на различные стимулы и приводящее к пароксизмальной констрикции воздухопроводящих путей. Однако бронхиальная астма характеризуется обратимой обструкцией дыхательных путей, что отличает ее от первичной необратимой обструкции бронхов, определяющей ХОБЛ.

Выделяют 2 основных вида заболевания:

- *экзогенная, атопическая* (аллергическая, реактин-обусловленная) бронхиальная астма;
- *эндогенная нереагиновая* (идиопатическая), или индуцированная различными факторами.

Кроме того, встречаются:

- *ятрогенная* (лекарственная);
- *профессиональная* бронхиальная астма.

Атопическая, экзогенная бронхиальная астма

Атопическая, экзогенная бронхиальная астма - самый частый тип астмы, обычно начинается в детстве. Характерна позитивная семейная история ато-пии. Астматическим приступам часто предшествуют аллергический ринит, крапивница или экзема.

Этиология. Заболевание связано с аллергенами окружающей среды, такими как пылевые частицы, пыльца растений, пищевые факторы и др. Основным этиологическим фактором астмы является генетическая предрасположенность

к развитию реакции гиперчувствительности I типа (атопия), а также острое и хроническое воспаление воздухоносных путей и бронхиальная гиперреактивность в ответ на действие различных раздражителей.

Патогенез связан с IgE-обусловленной реакцией гиперчувствительности I типа. В процесс воспаления вовлекаются разные типы клеток и множество медиаторов воспаления, но роль Т-лимфоцитов - хелперов 2-го типа (Th2) в патогенезе астмы является основополагающей. Классическая атопическая форма астмы связана с чрезмерной Th2-реакцией на антигены внешней среды. В развитии симптомов астмы важную роль играют цитокины, продуцируемые Th2-клетками: ИЛ-4, стимулирующие образование IgE, ИЛ-5, который активизирует эозинофилы, ИЛ-13, усиливающий производство слизи. Выброс этих ИЛ приводит к синтезу IgE, который адсорбируется тучными клетками. Последующая IgE-опосредованная реакция на аллергены, поступившие при вдохе, вызывает мгновенный ответ и наступление последней фазы реакции гиперчувствительности I типа. Контакт тучных клеток, покрытых IgE, с тем же антигеном вызывает перекрестное связывание его с IgE и выброс химических медиаторов. Тучные клетки на поверхности респираторной слизистой оболочки уже активированы. Последующий выброс медиаторов открывает межклеточные соединения слизистой оболочки, позволяя антигену проникнуть в ее толщу и контактировать с большим количеством расположенных в ней тучных клеток. Вместе с тем активируются эпителиальные клетки, чтобы продуцировать хемокины, которые играют роль медиаторов, привлекающих в очаг воспаления большее количество Th2-клеток и лейкоцитов, усиливая таким образом воспалительную реакцию. Часть медиаторов воспаления модулирует изменения, возникающие при этом виде бронхиальной астмы. Среди них ведущую роль играют:

- **лейкотриены C₄, D₄ и E₄**, вызывающие пролонгированную бронхоконстрикцию, сосудистую проницаемость и секрецию слизи;
- **ацетилхолин** внутрилегочных мотонейронов, приводящий к сокращению гладкомышечных клеток бронхов путем прямого возбуждения мускариновых рецепторов;
- **гистамин**, который вызывает бронхоспазм и увеличивает сосудистую проницаемость;
- **простагландин D₂**, вызывающий бронхоконстрикцию и вазодилатацию;

• **фактор, активирующий тромбоциты**, - индуцирует агрегацию тромбоцитов и высвобождение гистамина из их гранул.

Кроме того, прямое воздействие на субэпителиальные (парасимпатические) нервные окончания блуждающего нерва вызывает рефлекторную бронхокон-стрикцию как через центральные, так и через локальные рефлекторные дуги. Это происходит в течение нескольких минут после возбуждения и поэтому называется *острым*, или *немедленным ответом*, который состоит из бронхоспазма, отека слизистой оболочки (из-за повышенной сосудистой проницаемости) и секреции слизи.

В наступлении *реакции поздней фазы*, которая начинается через 4-8 ч после приступа астмы и может длиться в течение 12-24 ч или дольше, принимают участие и тучные клетки, также выделяющие цитокины, обеспечивающие хемотаксис лейкоцитов, таких как нейтрофилы, мононуклеарные клетки и, особенно, эозинофилы, которые вызывают множество эффектов. Содержание в них воспалительных медиаторов столь же велико, как и в тучных клетках и включает главный основной белок и катионный белок эозинофилов, обладающий токсичностью по отношению к эпителию воздухопроводящих путей. Пероксидаза эозинофильных лейкоцитов вызывает повреждение ткани путем оксидативного стресса. Активированные эозинофилы также являются богатым источником лейкотриенов. Таким образом, эозинофильные лейкоциты могут усиливать и поддерживать воспалительный ответ без дополнительной антигенной стимуляции.

Нереагиновая (неатопическая) астма

Механизмы воспаления в бронхах и их гиперчувствительности менее понятны у людей с неатопической астмой. Причиной астмы в таких случаях становятся обычные вирусные инфекции дыхательных путей и поллютанты (диоксид серы, озон и диоксид азота), попадающие в легкие с вдыхаемым воздухом. Эти агенты увеличивают гиперреактивность воздухоносных путей, как у здоровых, так и у страдающих астмой пациентов. В последнем случае, однако, возникает бронхоспазм, что бывает намного серьезнее и продолжается длительное время. Семейный анамнез в таких случаях не является обязательным, уровень IgE в сыворотке крови нормальный, сопутствующие аллергические реакции отсутствуют. Полагают, что вызванное вирусом воспаление слизистой оболочки дыхательных путей понижает порог чувствительности подэпителиальных рецепторов блуждающего нерва к раздражителям. Хотя патогенез заболевания не до конца понят, однако установлено наличие в воздухоносных путях гуморальных и клеточных элементов, вызывающих обструкцию воздухоносных путей (например, эозинофилов), как и в случаях atopической астмы, что позволяет осуществлять их лечение аналогичным способом.

Астма, вызванная лекарствами

Несколько лекарственных препаратов вызывают бронхиальную астму. Примером таких лекарств является *аспирин*. Люди с повышенной чувствительностью к аспирину страдают рецидивирующим ринитом, у них развиваются носовые полипы, крапивница и бронхоспазм. Точный механизм спазма бронхов остается неизвестным, но предполагают, что аспирин блокирует циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, не затрагивая при этом липоксигеназный путь, таким образом способствуя продукции лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм.

Профессиональная бронхиальная астма

Эта форма астмы возникает под влиянием паров и дыма (эпоксидной смолы, пластмассы), органической и неорганической химической пыли (древесная, хлопковая, платина), газов

(толуол) и других химикатов. Приступы астмы обычно развиваются после повторного воздействия иницирующих антигенов.

Клиническая картина и морфологические изменения бронхолегочной системы принципиально одинаковы при всех видах бронхиальной астмы.

Клиническая картина. Приступ астмы сопровождается тяжелой одышкой с хрипами и затрудненным выдохом. Пациенты вдыхают воздух в легкие, но затем не могут его выдохнуть, вследствие чего возникает прогрессирующая гипервентиляция легких в результате накопления воздуха в их дистальных отделах, где он накапливается в результате бронхоспазма и облитерации бронхов слизью и слущенным эпителием. Обычно приступ длится от 1 ч до нескольких часов и разрешается спонтанно или под действием терапии, обычно с использованием бронходилататоров и кортикостероидов. Интервалы между приступами характеризуются свободным дыханием, но при этом спирометрическими методами можно диагностировать хронические негрубые нарушения дыхания. Иногда может развиваться длительный приступ бронхоспазма, который не отвечает на терапию и сохраняется в течение многих дней и даже недель (*статус астматикус*). Возникающие гиперкапния, ацидоз и серьезная гипоксия могут быть фатальными, хотя в большинстве случаев болезнь приводит к инвалидизации больного, а не к летальному исходу.

Патологическая анатомия. У людей, умерших в результате тяжелых и длительных приступов удушья (*статус астматикус*), макроскопически отмечается повышенная воздушность легких из-за накопления в них воздуха в связи с затрудненным выдохом, что сочетается с мелкими участками ателектаза. Характерна обструкция бронхов и бронхиол толстыми вязкими пробками слизи. Микроскопически слизистые пробки содержат спирали из слущенного эпителия (*спирали Куршмана*). Обнаруживаются также многочисленные эозинофилы и кристаллы Шарко—Лейдена (скопления кристаллоида, состоящего из белков, продуцируемых эозинофилами). В дополнение к воспалению, вызванному клетками Th2-го типа, бронхиальная астма характеризуется структурными изменениями стенки бронха, что называют общим термином «ремоделирование воздухоносных путей». Эти изменения включают:

- утолщение базальной мембраны бронхиального эпителия;
- отек слизистой оболочки и воспалительный инфильтрат в стенках бронхов с примесью эозинофилов и тучных клеток;
- увеличение размера желез подслизистого слоя;
- гипертрофия гладкомышечных клеток стенок бронхов и отложение коллагеновых волокон под эпителием.

До недавнего времени ремоделирование воздухоносных путей считали поздним, вторичным изменением при бронхиальной астме. Сейчас предполагается, что оно может начинаться за несколько лет до появления первых симптомов заболевания. Причины ремоделирования пока неясны, хотя не исключена наследственная предрасположенность, связанная с полиморфизмом генов, которая приводит к ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток бронхов и фибробластов. Предполагается важная роль недавно открытого гена *ADAM33*, который экспрессируется типами клеток, участвующих в ремоделировании воздушных путей (гладкомышечные клетки и фибробласты), хотя, несомненно, есть и другие генетические факторы, вовлеченные в этот

процесс. Полагают, что тучные клетки как часть воспалительного инфильтрата при астме тоже способствуют ремоделированию воздушных путей путем секреции факторов роста, вызывающих пролиферацию гладкомышечных клеток.

РЕСТРИКТИВНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Рестриктивные или интерстициальные болезни легких характеризуются уменьшением объема легочной паренхимы со снижением жизненной емкости легких. В эту группу входят интерстициальные болезни легких. В основе рестриктивных легочных заболеваний лежит развитие, нередко на иммунной основе, воспаления и фиброза в интерстиции респираторных отделов легких, ведущих к интерстициальному фиброзу и блоку аэрогематического барьера, что сопровождается клиническими симптомами прогрессирующей дыхательной недостаточности. Большинство легочных заболеваний на поздних стадиях развития имеют, как правило, одновременно обструктивный и ре-стриктивный компоненты.

Интерстициальные заболевания легких

К рестриктивным болезням легких относятся интерстициальные заболевания легких (ИБЛ) - гетерогенная группа рестриктивных заболеваний, характеризующихся двусторонним, диссеминированным, острым или хроническим поражением легочного интерстиция респираторных отделов легких, приводящих к интерстициальному фиброзу и снижению жизненной емкости легких.

История изучения ИБЛ связана с именами американских врачей Хаммана и Рича, впервые описавших в 1935 г., а затем в 1944 г. особый вариант тяжелого, быстро прогрессирующего поражения легких с интерстициальным фиброзом и тяжелой дыхательной недостаточностью, который они наблюдали у 6 больных и назвали острым диффузным интерстициальным фиброзом. ИБЛ имеют стереотипные клинические, радиологические и морфологические изменения, что и позволяет объединять более 100 заболеваний в одну группу, часто отличающихся интенсивностью поражения легких и прогнозом. В последние годы достигнут определенный успех в изучении ИБЛ, однако вопросы этиологии, патогенеза и классификации многих из них остаются дискуссионными.

Патологическая анатомия

При большинстве интерстициальных болезней легких развивается **фиброзирующий альвеолит**. Этим термином следует обозначать патологический процесс, характеризующийся диффузным или очаговым, острым или хроническим негнойным воспалением интерстиция респираторных отделов легких - альвеол, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол с исходом в фиброз.

Сложность проблемы фиброзирующего альвеолита связана с употреблением множества терминов для его обозначения, которые часто не являются синонимами: склерозирующий альвеолит, ИФА, диффузный интерстициальный фиброз, интерстициальный пневмонит, болезнь Хаммана-Рича (острый и первичный варианты), синдром Скеддинга, болезнь Ослера-Шарко, фиброзная дисплазия легких. Ситуация усугубляется еще и тем, что часто перечисленными терминами одновременно называют патологический процесс, синдром и заболевание - ИФА. Фиброзирующий альвеолит является характерным морфологическим проявлением большинства ИБЛ и в первую очередь, таких как ИФА, вторичных фиброзирующих альвеолитов при ревматических заболеваниях, аллергических экзогенных альвеолитов и пневмокониозов. Фиброзирующий альвеолит формируется не только при ИБЛ с диффузным поражением

интерстиция, но и при гранулематозном воспалении, в его предгранулематозную стадию (пневмокониозы, саркоидоз), а также в легочной ткани, прилежащей к гранулеме.

ИБЛ имеют как стереотипные морфологические признаки, повторяющиеся при разных заболеваниях этой группы, так и нозологические особенности, отличающие их друг от друга. Стереотипным для всех ИБЛ является развитие альвеолита в начале заболевания и интерстициального фиброза - в финале. Крайним выражением интерстициального фиброза является формирование *сотового легкого*, характеризующегося сочетанием интерстициального фиброза и кистозной трансформации терминальных и респираторных бронхиол, что сопровождается блоком аэрогематического барьера, развитием вторичной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и легочного сердца. Нозологические же особенности проявляются преимущественно на ранних стадиях ИБЛ.

Этиология

Причины ИБЛ могут быть различными: вирусы, бактерии, грибы, органическая и неорганическая пыль, радионуклеиды, гипероксия в условиях гипербарической оксигенации, токсические факторы и др. Среди лекарственных препаратов наибольшую опасность представляют цитостатики (блеомицин, бусульфан, кармустин, циклофосфамид, метотрексат, прокарбозид, митоми-цин) и некоторые другие препараты (амидарон, амитриптилин, нитрофуран-тоин). В большинстве ИБЛ этиология остается невыясненной, в том числе этиология ИФА и синдрома Гудпасчера.

Патогенез и морфогенез

Патогенез и морфогенез ИБЛ различен и зависит от характера инициального воспаления на территории респираторных отделов легкого. Важная роль в морфогенезе фиброзирующего альвеолита при ИБЛ отводится альвеолярным макрофагам и полиморфно-ядерным лейкоцитам, появляющимся первыми в альвеолах для осуществления защитной функции. Однако в активированном состоянии эти клетки генерируют большие количества АФК, протеаз, а также цитокинов, вызывающих одновременно повреждение и склероз легочной паренхимы. Оно может быть иммунным, как это бывает, например, при ИФА или саркоидозе, или неиммунным - при большинстве пневмокониозов. Однако вне зависимости от природы воспалительной реакции и вида этиологического фактора происходит повреждение альвеолярной перегородки. Морфогенез инициального повреждения может быть связан с попаданием этиологического фактора с воздухом и повреждением первоначально эпителиальной выстилки альвеол, а затем и легочного интерстиция. В случае циркуляции повреждающих агентов (иммунных комплексов, антител, гиперактивированных лейкоцитов и моноцитов) первыми страдают эндотелий альвеолярных капилляров, экстрацеллюлярный матрикс и клеточные элементы интерстиция, после чего возможно повреждение и эпителия альвеол и бронхиол. В случае иммунного патогенеза заболеваний, вызванных аспирированным инфекционным агентом или аллергеном с диаметром частиц менее 1-3 мкм, антитела и сенсibilизированные Т-лимфоциты, двигаясь по направлению к мишени из кровотока, также сначала повреждают капилляры, затем интерстиций и эпителий. При этом возможно также сочетание описанных путей попадания в легких повреждающего агента и одновременного повреждения эпителия и капилляров с интерстицием.

Характерной чертой интерстициальных заболеваний легких является развитие интерстициального фиброза в финале альвеолита. При этом важное значение имеет репарация эпителия, которая зависит от глубины повреждения. Она различна в случаях интактных и поврежденных базальных мембран.

Повреждение при *интактной базальной мембране* инфекционными агентами, дисциркуляторными нарушениями при шоке, токсическими формами кислорода вызывают сначала повреждение альвеолярного эпителия, затем серозную или серозно-фибринозную экссудацию в просвет альвеол, с последующим рассасыванием экссудата и пролиферацией пневмоцитов II типа с восстановлением структуры альвеол или же организацией экссудата с образованием телец Массона (карнификацией).

Повреждение с *разрушением базальной мембраны* заканчивается фиброзом и рубцеванием. При этом альвеолярный макрофаг активирует синтез коллагена I типа и протеогликанов клетками легочного интерстиция - фибробластами и миофибробластами, которые мигрируют в просвет альвеол и участвуют в формировании полей фиброза.

Классификация

Существует несколько принципов классификации ИБЛ, основными из них являются следующие.

- **Этиология**, согласно которой ИБЛ подразделяются на: - *заболевания с установленной причиной*, такие как пневмокониозы, вызванные пылью, острые межочечные пневмонии (вирусные, грибковые, пневмоцистная, экзогенный аллергический альвеолит и др.);

- *заболевания с неустановленной причиной*, к которым относится подавляющее большинство ИБЛ, важными из них являются ИФА (болезнь Хамана-Рича), фиброзирующий альвеолит при синдроме Гудпасчера, вторичный фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях, при инфекции вирусом гепатита В (HBV), легочные васкулиты, сар-коидоз, при легочно-почечных синдромах, идиопатический гемосидероз легких, эозинофильная пневмония, гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз, десквамативная интерстициальная пневмония и др.

- **Характер воспаления** в легких:

- интерстициальное;

- гранулематозное интерстициальное.

Клинические и рентгенологические особенности

Клинические и рентгенологические особенности ИБЛ связаны с рестриктивным характером изменений, резким прогрессирующим снижением жизненной емкости легких, диффузионной способности кислорода, развитием одышки, тахипноэ, цианоза. Диагностика ИБЛ базируется на комплексе клинико-лабораторных данных, включающих симптомы крепитации, радиологические подтверждения фиброзирующего альвеолита - симптом матового стекла и др., открытой биопсии легкого, исследование лаважной жидкости. В лаважной жидкости характерно наличие цитоза, увеличение количества нейтрофилов (нейтрофильный характер лаважа) или лимфоцитов (лимфоцитарный характер лаважа), что бывает при некоторых видах ИБЛ, а также на фоне терапии.

Хронические идиопатические интерстициальные пневмонии

Хронические идиопатические интерстициальные пневмонии (альвеолит) ранее в литературе описывали как ИФА - группу диффузных воспалительных заболеваний легких неустановленной этиологии, характеризующихся преобладанием диффузного, острого или хронического поражения легочного интерстиция респираторных отделов легких, с развитием в них воспаления и фиброза, приводящих к прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности.

Термин «**фиброзирующий альвеолит**», предложенный J. Scadding в 1964 г., отражает основные ключевые признаки заболевания - воспаление и фиброз. В нашей стране наиболее

употребителен термин «**идиопатический фиброзирующий альвеолит**», также отражающий первичность и неясную природу заболевания. Синонимами ИФА являются **идиопатический легочный фиброз** (*idiopathic lung fibrosis*) и **криптогенный фиброзирующий альвеолит** (*cryptogenic fibrosing alveolitis*). В последнее время все чаще используют понятие «**обычная интерсти-циальная пневмония**» (*usual interstitial pneumonia*), что отражает наиболее частый морфологический субстрат заболевания.

Стереотипным для ИФА является развитие альвеолита в начале заболевания и интерстициального фиброза - в финале. Крайним выражением интерстициального фиброза является формирование сотового легкого, характеризующегося сочетанием интерстициального фиброза и ки-стозной трансформацией терминальных и респираторных бронхиол и альвеол (рис. 11.9), что сопровождается блоком аэрогематического барьера, развитием вторичной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и легочного сердца.



Рис. 11.9. Взаимоотношения между хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой (схема). ПЯЛ - полиморфно-ядерные лейкоциты

Классификация идиопатического фиброзирующего альвеолита (идиопатических интерстициальных пневмоний)

ИФА - это не одно заболевание, а группа разных болезней, что подтверждается различиями в их морфологических проявлениях, клинической и рентгенологической симптоматике, прогнозе и продолжительности жизни больных. Все это привело к обоснованию клинко-морфологической концепции, предложенной Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом о существовании различных форм заболевания, а также разработке их клинко-морфологической классификации.

Суть этой концепции заключается в том, что идиопатический фиброз легких отделен от других идиопатических интерстициальных пневмоний, которые до этого составляли общую группу всех фиброзов легких неясной этиологии. В классификации ИФА учтены патологическая и радиологическая картина, а также особенности клиники (табл. 11.1). Формы ИФА, используемые в клинических диагнозах, не всегда аналогичны морфологическим вариантам заболевания, хотя в большинстве случаев они совпадают.

Таблица 11.1. Соответствие морфологических вариантов и клинических форм идиопатического фиброзирующего альвеолита

Морфологические варианты ИФА	Клинические формы ИФА
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический фиброз легких

Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся пневмония

Окончание табл. 11.1

Морфологические варианты ИФА	Клинические формы ИФА
Диффузное поражение альвеол	Острая интерстициальная пневмония
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит с интерстициально-альвеолярной болезнью легких
Десквамативная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Обычная интерстициальная пневмония

Обычная интерстициальная пневмония является самым распространенным вариантом среди идиопатических интерстициальных пневмоний.

Клиническая картина. Клинически она характеризуется постепенным началом, прогрессирующим течением, усиливающейся одышкой напряжения. У большинства больных определяются двусторонние нежные хрипы над базальными отделами легких, лихорадка, слабость, потеря веса. Рентгенологически типично двустороннее усиление легочного рисунка и симптом «матового стекла» в базальных отделах легких.

Патологическая анатомия. В начальной стадии обычной интерстициальной пневмонии легкие могут быть изменены незначительно - неравномерно воздушными, полнокровными, увеличенной плотности. Микроскопические проявления начальных изменений характеризуются экссудативным и экссудативно-продуктивным воспалением. ИФА отличается от других ИБЛ большей выраженностью повреждения и склероза интерстиция респираторных отделов легких с образованием очагов из миофибробластов в интерстиции. При этом обнаруживаются распространенные, мозаично расположенные фокусы поражения среди сохранной легочной паренхимы. Чем дольше длится заболевание, тем меньшую площадь занимают сохраненные участки и, наоборот, большая площадь соответствует измененной легочной ткани. В альвеолярных перегородках видны отек, воспалительная инфильтрация и начальные проявления склероза. Нарушение проницаемости сосудов приводит к скоплению серозного экссудата в просветах альвеол, протеинозу, десквамации эпителия, выпадению фибрина, вплоть до образования гиалиновых мембран. В экссудате обнаруживается большое количество альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов. Воспалительный инфильтрат в интерстиции представлен в основном лимфогистиоцитарными элементами, нередко с примесью нейтрофилов, которые в большей степени локализуются не в интерстиции, а в просвете альвеол и обнаруживаются в лаважной жидкости.

Обычная интерстициальная пневмония отличается большим количеством особого фенотипического варианта альвеолярных макрофагов моноцитоидного типа, характеризующихся отсутствием в них фагоцитарной активности и усилением белкового синтеза. В таких макрофагах много фибронектина, c-fos и c-sis онкопротеинов, стимулирующих пролиферацию клеток. Кроме того, в стадию начальных изменений при ИФА альвеолярные макрофаги интенсивно генерируют АФК, а также ФНО-α. Поступая в легочную ткань, эти факторы могут сами оказывать повреждающее действие, в первую очередь на альвеолярный и бронхиолярный эпителий.

Поздняя стадия обычной интерстициальной пневмонии характеризуется типичными макроскопическими изменениями в виде уплотнения легочной ткани, которая при этом приобретает резиновую плотность, понижения воздушности и эластичности с формированием ячеистых структур, напоминающих пчелиные соты - «сотное легкое». При микроскопическом

исследовании выявляется выраженный склероз интерстиция респираторных отделов легких и *кистозная перестройка легочной ткани* (рис. 11.10). Паренхима легкого замещается грубой соединительной тканью, в которую замурованы кистозно-расширенные воздухоносные пространства, структуры сотового легкого, выстланные изнутри гиперплазированным альвеолярным эпителием. Пневмоциты I типа замещаются гиперплазированными пневмоцитами II типа с признаками атипии и развитием очаговой аденоматозной гиперплазии, а также очагами плоскоклеточной метаплазии и дисплазии эпителия. Аэро-гематический барьер блокируется и перестает функционировать как за счет выраженного фиброза интерстиция альвеолярных перегородок, так и за счет дисрегенераторных изменений в эпителиальной выстилке.

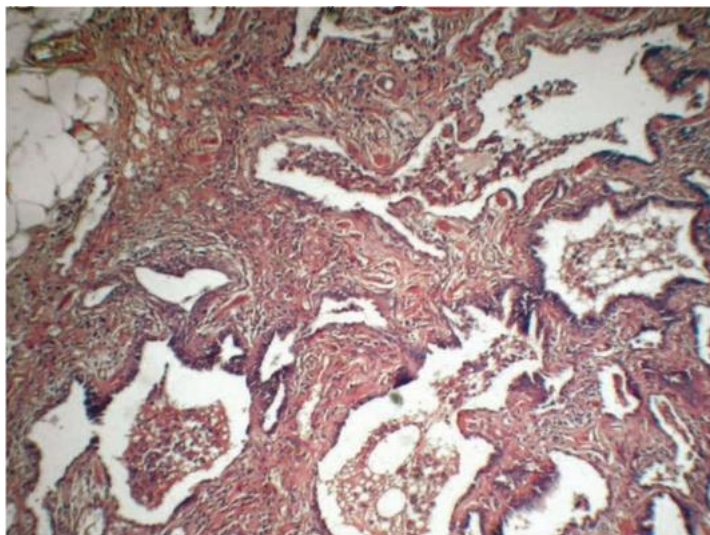


Рис. 11.10. Хроническая обычная интерстициальная пневмония, стадия «сотового легкого».

Окраска гематоксилином и эозином

Легочный интерстиций расширяется в результате утолщения и редупликации эпителиальных и эндотелиальных базальных мембран, в нем происходит накопление коллагенов при резко увеличенном удельном весе плохо деградируемых коллагенов IV и V типов. В зону аэрогематического барьера внедряется много коллагеновых волокон, активированных миофибробластов и фибробластов, фиброцитов, клеток воспалительного инфильтрата, среди которых в эту стадию преобладают лимфоидные элементы и гистиоциты. Фибробласты легочного интерстиция с признаками высокой синтетической активности выявляются не только в зоне аэрогематического барьера, между утолщенными базальными мембранами («интерпозиция»), но и в просветах альвеол и капилляров, что ведет к запустеванию микрососудов и развитию не только блока аэрогематического барьера, но и гипертензии в малом круге кровообращения. Организация же экссудата и белковой жидкости в просвете альвеол с последующей эпителизацией приводит к формированию телец Массона и карнификации.

Легочный эпителий на поздних стадиях обычной интерстициальной пневмонии подвергается перестройке. Альвеоциты I типа на больших участках замещаются альвеоцитами II типа с незрелыми осмиофильными мультислойными тельцами, нередко с признаками незрелости и клеточного атипизма. В связи с нарушенной продукцией сурфактанта и облитерацией бронхиол развиваются очаги ателектаза легочной ткани.

Интерстициальные миофибробласты и фибробласты являются основными эффекторными клетками в развитии склероза при ИФА различной этиологии. Повреждением переходной зоны можно объяснить развитие ранних и тяжелых дисрегенераторных изменений эпителия вплоть до развития предрака и рака легкого.

Осложнения обычной интерстициальной пневмонии связаны с развитием легочного сердца и прогрессированием легочно-сердечной недостаточности.

Неспецифическая интерстициальная пневмония

Неспецифическая интерстициальная пневмония - одно из самых сложных для диагностики заболеваний, поскольку специфические черты при идиопатической пневмонии отсутствуют, в то время как аналогичная морфологическая картина может иметь разнообразную этиологию.

Клиническая картина. В клинической картине неспецифической интерстициальной пневмонии доминируют медленно прогрессирующая дыхательная недостаточность, медленно нарастающая одышка напряжения. Рентгенологически определяется двустороннее усиление легочного рисунка в базальных отделах легких.

Морфология. Гистологически преобладают воспалительные изменения. В интерстиции легких обнаруживается лимфогистиоцитарная инфильтрация, выраженные изменения микрососудов вплоть до фибриноидного некроза и развития деструктивно-продуктивных васкулитов. Процесс носит мозаич-

ный характер, и пораженные участки могут чередоваться с участками относительно сохранной легочной ткани. На ранней стадии заболевания отмечаются серозное воспаление с участием интерстициальных макрофагов и лимфоцитов и отек интерстиция. На поздней стадии формируется умеренно выраженный фиброз легочного интерстиция,

Исход. Неспецифическая интерстициальная пневмония характеризуется относительно благоприятным течением, достаточно высокой выживаемостью.

Десквамативная интерстициальная пневмония

Средний возраст больных составляет 43 года. Заболевание характеризуется постепенным началом.

Морфогенез. Вероятно, патологические изменения при десквамативной интерстициальной пневмонии, в отличие от обычной интерстициальной пневмонии, начинаются с повреждения альвеолярного эпителия и легочный интерстиций вовлекается лишь вторично.

Морфогенез десквамативной интерстициальной пневмонии также может быть условно поделен на 2 стадии: раннюю и позднюю. Для **ранней стадии** типичны накопление в просветах альвеол активированных альвеолярных макрофагов с темными гранулами пигмента в цитоплазме, гиперплазия, повреждение и десквамация клеток эпителия в просветы альвеол и умеренно выраженный интерстициальный фиброз. Альвеолярные перегородки незначительно утолщены, инфильтрированы лимфоцитами, иногда эозинофилами. Для **поздней стадии** характерен более выраженный склероз легочного интерстиция. По мере прогрессирования заболевания в просветах альвеол помимо альвеолярных макрофагов накапливаются и десквамированные клетки гиперплазированного альвеолярного эпителия с выраженной экспрессией панцитокератинов, TTF-β, FGFB и Ki67. Постепенно остаются лишь пневмоциты II порядка. Плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия наблюдается в 70% случаев десквамативной интерстициальной пневмонии.

Десквамативная интерстициальная пневмония отличается относительно благоприятным течением и прогнозом, а также хорошим ответом на стероидотерапию.

Организуемая пневмония (криптогенная организуемая пневмония)

Это заболевание неустановленной этиологии с клиническими и рентгенологическими проявлениями пневмонии. В литературе его описывают под несколькими названиями: облитерирующий БООП, облитерирующий брон-хиолит, организующиеся пневмониеподобные фокусы, неразрешившаяся хроническая пневмония.

Для организующейся пневмонии (ОП) характерно подострое начало с выраженным сухим кашлем, 60% больных отмечают лихорадку. При рентгенографии легких определяются очаговые, «пятнистые» затемнения, не исчезающие после приема антибиотиков. ОП характеризуется подострым началом, относительно благоприятным волнообразным течением, в изменениях функции легких ведущую роль играют обструктивные изменения.

Морфогенез. Патологические изменения при ОП, по-видимому, начинаются с активации альвеолярных макрофагов в бронхиолах, выраженной экссудации в просветах бронхиол и альвеол, с последующей организацией экссудата.

Морфологическая картина при криптогенной организующейся пневмонии отличается от других форм ИФА и характеризуется сочетанием очагов карнификации в дистальных участках респираторного тракта, захватывающих бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолы, с хроническим умеренно выраженным интерстициальным воспалением, сохранением архитектоники легкого и однообразием поражений. Главным морфологическим отличием ОП является локализация поражения на уровне терминальных бронхиол и альвеолярных ходов с выраженной экссудацией в просветах альвеол и бронхиол. На ранних стадиях характерны отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов, а также образование молодой грануляционной ткани вокруг перибронхиолярной зоны на уровне мелких бронхов и терминальных бронхиол. Наряду с воспалением обнаруживают очаги выраженной базальноклеточной гиперплазии, внутриальвеолярный отек и скопление экссудата в просвете альвеол и бронхиол.

На поздней стадии отмечается перибронхиальный склероз. Кроме того, развиваются очаги карнификации, альвеолы замещаются соединительной тканью. Деформированные бронхиолы выстланы гиперплазированными базаль-ными клетками с признаками атипии. Увеличивается экспрессия как TGF β , так и FGFB эпителиальными клетками и клетками интерстиция.

Дисрегенераторные изменения эпителия при БООП представлены бокало-видноклеточной, базальноклеточной или атипичной базальноклеточной гиперплазией.

Бокаловидноклеточная гиперплазия характеризуется замещением клеток эпителия бокаловидными клетками, отличающимися гиперпродукцией аль-цианположительной слизи. Клетки небольшого размера, оттеснены к базаль-ной мембране. Между бокаловидными клетками выявляются цилиндрические клетки с темной цитоплазмой, в их апикальных отделах выявляются мелкие слизистые гранулы.

При *базальной гиперплазии* отмечается увеличение количества слоев базаль-ных клеток с 2 до 8, располагающихся под цилиндрическим эпителием. Эти клетки имеют относительно большое центрально расположенное темноокра-шенное ядро с мелкоячеистой структурой хроматина и ровными контурами ядерной мембраны. Цитоплазма представлена тонким базофильным ободком. Характерна тенденция к созреванию клеточных элементов от базальной мембраны к эпителиальной поверхности, где ядра более светлые, а цитоплазма более широкая.

Атипичная базальноклеточная гиперплазия характеризуется появлением признаков атипии клеток - появление клеточного и ядерного полиморфизма, клетки и ядра увеличены в размерах, в некоторых можно различить ядрышко.

Острая интерстициальная пневмония (острое диффузное повреждение альвеол)

Острое диффузное повреждение альвеол было впервые описано *L. Hamman* и *A. Rich* в 1935 г. (**синдром Хаммена-Рича**), в самостоятельную нозологическую форму болезнь была выделена в 1986 г. Заболевание характеризуется фульми-нантным течением, плохим прогнозом - летальность достигает 70%. Морфологические изменения при диффузном повреждении альвеол соответствуют диффузному альвеолярному повреждению, которое наблюдают при РДСВ. В раннюю фазу выявлено сочетание интерстициального отека паренхимы, воспалительная экссудация в просвет альвеол и формирование гиалиновых мембран, тромбоз капилляров, на поздних этапах (обычно после 2-й недели от начала заболевания) - признаки интраальвеолярной и/или интерстициальной организации, обычно ассоциированные с пролиферацией альвеолоцитов II типа.

Респираторный бронхиолит

Респираторный бронхиолит (РБ) с интерстициальной болезнью легких определяется как самостоятельная форма ИФА, характеризующаяся развитием хронического бронхиолита с накоплением в просвете респираторных бронхиол и прилежащих к ним альвеол макрофагов с гранулами пигмента в цитоплазме. Обычно этот тип ИФА обнаруживается у курильщиков.

Морфологическая картина характеризуется наличием интерстициального воспаления и фиброза средней степени выраженности, сочетающегося с хроническим бронхиолитом с дисрегенераторными изменениями эпителия в виде слизистой гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии и дисплазии с наличием в просвете респираторных бронхиол и прилежащих к ним альвеол макрофагов с гранулами пигмента в цитоплазме. РБ наименее изучен по сравнению с другими

ИФА.

Пневмониты гиперчувствительности (экзогенные аллергические альвеолиты)

Это группа острых и хронических интерстициальных заболеваний, вызванных воздействием вдыхаемых аллергенов.

Этиология гиперергических альвеолитов связана с вдыханием различных аллергенов, с которыми человек сталкивается в своей профессиональной деятельности, а также в быту. Нередко аллерген остается неустановленным. Наиболее часто аллергенами являются вдыхаемые агенты 3 видов:

- термофильные актиномицеты;
- плесени;
- антигены животного происхождения.

Вдыхание аллергенов в ходе профессиональной деятельности приводит к развитию профессиональных заболеваний, таких как:

- легкое фермера (плесени сена - *Mycropolyspora faeni*);
- багассозис (плесени сахарного тростника - *Thermoactinomyces sacchari*);
- sequoiosis (плесени древесной пыли);
- легкое заготовителей коры клена - болезнь стрипперов (*Cryptostroma corticale*);
- легкое бондаря (бочара) - субероз;

- легкое заготовителей грибов;
- легкое заготовителей ткани гипофиза.

В быту экзогенные аллергические альвеолиты вызывают аллергены, накапливающиеся в кондиционерах, от домашних птиц, нюхательного табака, они классифицируются как:

- легкое, вызванное увлажнением воздуха (плесени в кондиционерах, бассейнах, батареях центрального отопления, увлажнителях воздуха);
- болезнь любителя птиц (помет, кровь птиц);
- легкое нюхателя табака.

Патогенез гиперергических альвеолитов до конца не изучен. С одной стороны, имеются доказательства, что механизм развития заболеваний связан с реакциями гиперчувствительности - иммунокомплексным и Т-цитотоксическим (3-го и 4-го типов) к вдыхаемым аллергенам. В сыворотке больных можно обнаружить преципитирующие антитела класса IgG к соответствующим аллергенам. Однако не все люди, имеющие преципитирующие антитела класса IgG к соответствующим аллергенам, страдают гиперергическими пневмонитами, что может указывать на необходимость генетической предрасположенности для развития заболевания.

Морфология. Морфологическая характеристика экзогенных аллергических альвеолитов во многом стереотипна и включает структурные изменения, которые отражают аэрогенный путь проникновения аллергена в респираторные отделы легкого, патогенез и характер течения воспаления. Путь проникновения аллергена в легкие через респираторное дерево приводит к образованию диссеминированных очагов вокруг респираторных бронхиол (бронхиолита в сочетании с интерстициальной пневмонией). Иммунный патогенез - иммунное воспаление на основе реакций гиперчувствительности, нередко обуславливает образование казеозных гранул. Острое течение связано с развитием альвеолита с нейтрофилами в воспалительных инфильтратах, тогда как хроническое течение характеризуется выраженным интерстициальным фиброзом вплоть до развития сотового легкого. Основными морфологическими проявлениями заболевания являются:

- лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью плазмочитов (лимфо-цитарный альвеолит);
- эозинофилы среди клеток инфильтрата (возможны);
- нейтрофилы среди клеток инфильтрата в случаях остроты процесса;
- гранулемы в интерстиции без фокусов казеозного некроза;
- патология воздухопроводящих путей;
- интерстициальный фиброз вплоть до развития очагов карнификации и сотового легкого, трудно отличимые от обычной интерстициальной пневмонии.

Клиническая характеристика экзогенных аллергических альвеолитов острого и хронического течения различна.

Острые аллергические альвеолиты возникают вследствие воздействия высоких концентраций антигена. При этом развиваются тяжелая одышка, кашель, лихорадка и озноб уже через 4-6 ч после контакта. Выздоровление обычно наступает через несколько дней. Однако может наступить рецидив при повторном контакте с аллергеном.

Хронический экзогенный аллергический альвеолит возникает при длительном контакте с низкими концентрациями антигена. Он характеризуется скрытым развитием одышки, кашля и слабости.

Диагностика гиперергических пневмонитов сложна, осуществляется на основе комплекса клинико-рентгенологических и лабораторных данных. Обязательным является использование кожных проб и определение антител в крови. В трудных случаях проводят биопсию легкого. Принципы лечения экзогенных аллергических альвеолитов основаны на устранении контакта с антигеном и назначении стероидов, особенно в острую стадию.

Идиопатические интерстициальные гранулематозные заболевания легких

Саркоидоз

Саркоидоз - системное заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся развитием неказеозных гранул (макрофагальных, эпителио-идно-клеточных и гигантоклеточных) в легких, лимфоузлах и других органах (кожа, печень, селезенка, сердце, глаза). Диагноз саркоидоза в соответствии с международным консенсусом ставят на основании клинико-лабораторного и рентгенологического подтверждения поражения более чем одного органа при условии морфологического подтверждения наличия неказеозных гранул в них, а также при исключении других возможных причин развития гранул саркоидного типа.

Саркоидоз - наиболее часто встречающееся заболевание среди интер-стициальных болезней легких с неустановленной этиологией, распространен повсеместно, его обнаруживают у лиц всех возрастных групп. Пик заболеваемости - 20-40 лет. Заболеваемость саркоидозом выше среди женщин и варьирует среди различных народов и в разных странах. В отдельных расовых и этнических группах саркоидоз встречается чаще, чем в других, что говорит

о значении генетической предрасположенности к этому заболеванию. Так, в Северной Америке показатели заболеваемости среди чернокожего населения в 15 раз выше, чем среди белого. Заболевание часто встречается среди чернокожих жителей Южной Африки и в тропической части Африки. В Европе заболеваемость саркоидозом чрезвычайно высока среди женщин Ирландии, а также скандинавских стран. Заболевание может протекать бессимптомно, и обнаруживают его случайно при лучевом обследовании или уже при аутопсии в виде диссеминированного процесса в легких в сочетании с лимфадено-патией и поражением других органов.

Клиническая картина. Отмечается полиморфизм клинической картины в зависимости от органной патологии и активности процесса. Часто заболевание протекает бессимптомно. Может проявляться в виде лихорадки, ночных потов, узловой эритемы, полиартрита. В сыворотке больных отмечается повышение IgG, ангиотензинконвертазы, в моче - усиление экскреции кальция. Радиологические симптомы: двусторонние интерстициальные инфильтраты и лимфаденопатия. Окончательный диагноз заболевания обычно ставится на основании биопсийного исследования.

Этиология саркоидоза неизвестна. Некоторые авторы высказывают предположение о значении L-форм *Mycobacteria tuberculosis*, *Chlamidia*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Mycoplasma* и вирусов в развитии саркоидоза. В пользу предположения о возможном участии микобактерии туберкулеза свидетельствует обнаружение у больных саркоидозом ряда изменений, типичных для туберкулеза: положительные данные PCR на фрагменты ДНК микобактерий в саркоидных гранулемах и аккумуляция γ - δ -Т клеток (ассоциированные с

микобактериальными инфекциями). Однако в целом исследования по изучению инфекционной этиологии саркоидоза нередко приходят к диаметрально противоположным заключениям.

Патогенез саркоидоза - иммунный с развитием реакции гиперчувствительности IV типа с участием избыточного количества CD4⁺-Т-лимфоцитов. У больных саркоидозом обнаруживаются множественные иммунологические нарушения, такие как изменения кожных реакций ГЗТ, появление циркулирующих иммунокомплексов, признаки активации В-клеток и резкое увеличение количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, что изменяет соотношение CD4/CD8, составляющее 1:10 (по сравнению с нормальным соотношением, равным 1:2). Причины, приводящие к пролиферации и накоплению CD4⁺-Т-лимфоцитов, пока не установлены. CD4⁺-Т-лимфоциты продуцируют цитокины, в том числе ИФ- γ , индуцирующий трансформацию макрофагов в эпителиоидные, а затем в гигантские многоядерные клетки, что ведет к образованию неказеозных гранул. В пользу иммунного патогенеза саркоидоза свидетельствуют следующие факты:

- лимфоцитарный характер альвеолита с аккумуляцией CD4⁺-Т-лимфоцитов, усиленно продуцирующих γ -ИФ, ИЛ 1-2 и экспрессирующих HLA-DR;
- активация альвеолярных макрофагов, продуцирующих ИЛ-1, -12, -15. ФНО- α , факторы роста и АФК;
- снижение циркулирующих Т-лимфоцитов при наличии нормального уровня В-лимфоцитов;
- неспецифическая поликлональная стимуляция В-лимфоцитов с развитием гипергаммаглобулинемии.

Патологическая анатомия саркоидоза характеризуется наличием различных вариантов болезни в зависимости от характера течения - острого или хронического саркоидоза. При остром саркоидозе развивается острая симптоматика поражения легких в сочетании с лимфаденопатией и поражением других органов. **Синдром Лефгрена** - особый вариант острого саркоидоза с развитием узелковой эритемы, двусторонней лимфаденопатии грудных лимфоузлов в сочетании с полиарталгией диагностируют у 20-50% пациентов. Этот вариант имеет хороший прогноз с возможностью спонтанной ремиссии в течение 2 лет. Хронический вариант саркоидоза характеризуется скрытым началом и постепенным прогрессированием заболевания с возможными спонтанными ремиссиями.

Гистологическое исследование подтверждает наличие в органах и тканях саркоидных гранул (рис. 11.11), иммунного воспаления с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, васкулитов (в $\frac{2}{3}$ наблюдений).

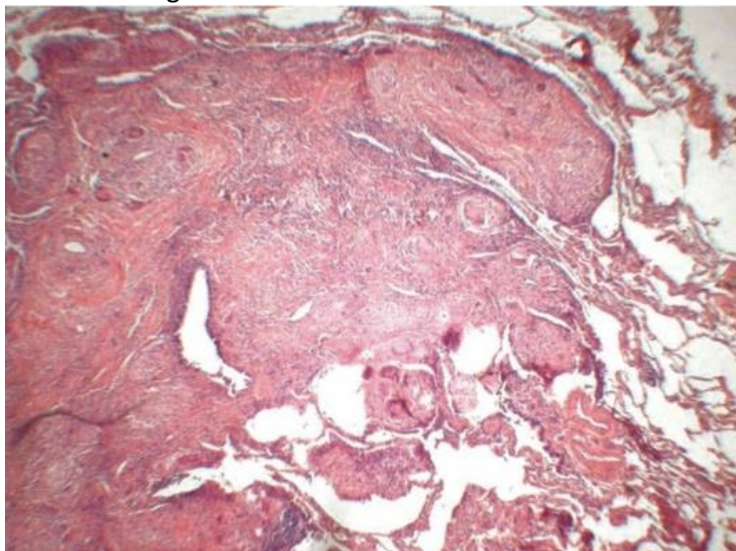


Рис. 11.11. Саркоидоз легкого. Окраска гематоксилином и эозином

Легкие при саркоидозе поражены в 90-95% случаев. Изменения в них протекают в 2 стадии - лимфоцитарного альвеолита и гранулематозного воспаления. Альвеолит при саркоидозе легких характеризуется минимально выраженными признаками воспаления со слабой лимфогистиоцитарной ин-

фильтрацией и отсутствием характерных гранул (догранулематозная стадия заболевания). Характерной особенностью саркоидных гранул являются особенности их строения:

- отсутствие казеозного некроза;
- «штампованный» вид за счет периферически расположенных фибробластов и коллагена;
- единообразная морфология (одинаковая стадия гранул).

Следует отметить, что в редких случаях саркоидоза в гранулах можно найти мелкие очаги некроза, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику с туберкулезными гранулами. Саркоидные гранулы - типичные гранулы иммунного типа, состоящие из клеток моноцитарного происхождения - макрофагов, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса, CD4⁺-Т лимфоцитов и фибробластов. Примерно в 60% случаев в гигантских многоядерных клетках можно обнаружить характерные цитоплазматические включения - звездчатые или астероидные тельца. Нередко в гранулах обнаруживают характерные включения и тельца. **Астероидные тельца** локализуется в цитоплазме гигантских многоядерных клеток и имеют вид звездчатых кристаллов. Кроме того, в ткани легкого выявляются кальцифицированные пластинчатые **тельца Шаумана**, содержащие соли кальция и железа, а также **тельца Хамазаки-Весеберга** желто-коричневого цвета со свойствами липофусцина и окрашивающихся фуксинофильно при окраске по Циллю-Нильсену. Поражение бронхов при саркоидозе может сопровождаться развитием эндобронхита с вовлечением слизистой бронхов вплоть до обструкции их просветов гранулематозной тканью, что полезно знать при эндоскопической диагностике заболевания. Сосудистая патология легких при саркоидозе выявляется у $\frac{2}{3}$ больных по данным открытой биопсии легких и заключается в развитии васкулитов с поражением веточек легочной артерии и вен. Васкулиты имеют обычно гранулематозный характер, однако описаны и продуктивные васкулиты с лимфоплазматочной инфильтрацией. В результате могут возникать легочная гипертензия и легочное сердце, а также веноокклюзионная болезнь.

Фиброз в исходе заболевания может быть выражен в разной степени, лишь у 10% случаев он достигает значительных масштабов вплоть до сотового легкого, приводит в развитию легочного сердца и хронической легочно-сердечной недостаточности.

Осложнения и исходы. У большинства больных саркоидоз обладает хорошим прогнозом. Излечение может наступать спонтанно. У 65-70% пациентов имеются минимальные остаточные изменения, связанные с незначительным пневмосклерозом. У 20% больных саркоидоз протекает как медленно прогрессирующее хроническое заболевание с эпизодами обострений и ремиссий. И только в 10% случаев саркоидоз приводит к прогрессирующему фиброзу с развитием легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности. В единичных случаях описано развитие аспергиллеза с формированием каверн и кровохарканьем.

Некротизирующий саркоидный гранулематоз

Заболевание характеризуется сочетанием сливающихся саркоидных и эпителиоидноклеточных гранул с гранулематозным васкулитом и крупными полями некроза.

Этиология заболевания не установлена. Однако описывают случаи некротизирующего саркоидного гранулематоза с васкулитами при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В. О возможной роли вирусной инфекции свидетельствует присутствие вирусных антигенов в лаважной жидкости больных.

Патогенез носит иммунный характер, он основан на развитии реакций гиперчувствительности 3-го и 4-го типов в ответ на неизвестный антиген. Об участии иммунокомплексных реакций косвенно может свидетельствовать развитие васкулита при этом заболевании.

Патологическая анатомия некротизирующего саркоидного гранулематоза отличается от морфологии саркоидоза. Для него характерно гранулематозное поражение только легких без вовлечения бронхопульмональных и других лимфатических узлов. Гранулемы также отличаются от саркоидных наличием в них некроза, а также расположением гранул вокруг некротизированных тканей. Васкулиты с поражением артерий и вен могут быть как гранулематозными с некрозом и без него, гигантоклеточными и деструктивно-продуктивными с фибриноидным некрозом и лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Легочные васкулиты

Легочные васкулиты могут быть проявлением системных васкулитов, причем среди которых следует выделять системные васкулиты с преимущественным поражением легких или первичные легочные васкулиты. Преимущественный характер поражения легких отмечен при таких системных васкулитах, как гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит и синдром Черджа-Стросс. Их-то и называют *первичными легочными васкулитами*. Легкие также могут быть поражены при таких системных васкулитах, как узелковый периартериит, микроскопический полиангиит, артериит Та-каясу. При развитии одновременно легочной и почечной патологии говорят о *легочно-почечных синдромах*.

Вторичные васкулиты возникают в легких при многих системных заболеваниях соединительной ткани, саркоидозе, гистиоцитозе из клеток Лангерганса, инфекционной патологии, лимфопролиферативных заболеваниях, трансплантации и других.

Патогенез. В основе легочных васкулитов лежат иммунные механизмы - иммунокомплексный и АНЦА (антитела к цитоплазме нейтрофилов)-ассоциированный. Иммунные комплексы, формирующиеся в крови больных, оседают в стенках сосудов различного калибра. Здесь они активируют систему комплемента, привлекают лейкоциты и запускают воспалительную реакцию.

Таким образом формируются иммунные комплексы при узелковом полиартериите, СКВ и других системных заболеваниях соединительной ткани.

АНЦА выявляют при ряде аутоиммунных заболеваний, например при микроскопическом полиартериите и гранулематозе Вегенера. Несмотря на высокую диагностическую ценность, точная роль АНЦА в патогенезе этих васкулитов остается невыясненной. Считают, что антитела связываются с содержимым цитоплазмы нейтрофилов, а повреждение сосудов происходит в результате выброса гидролитических ферментов активированными нейтро-филами.

Установлено, что антитела к цитоплазме нейтрофилов неоднородны:

- cANCA (от англ. cytoplasmic - цитоплазматические) - эти антитела связываются с *протеиназой 3*, содержащейся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Наличие cANCA характерно для гранулематоза Вегенера;

- pANCA (от англ. perinuclear - перинуклеарные) в реакции с нейтрофилами дают перинуклеарное зернистое свечение. Мишенью для этих аутоан-тител служит *миелопероксидаза*. pANCA обычно обнаруживают у больных микроскопическим полиартериитом и синдромом Черджа-Стросс.

Стереотипными морфологическими изменениями при легочных васкулитах являются геморрагические инфаркты, очаги некроза, геморрагии и гемосидероз. Тип изменений зависит от типа и калибра пораженных сосудов. При васкулитах с тромбозом веточек легочной артерии среднего и мелкого калибра возникают геморрагические инфаркты в легких, что характерно для узелкового периартериита и артериита Такаясу. В случае поражения мелких сосудов - капилляров - развиваются альвеолиты, капилляриты, геморрагии и гемосидероз, при поражении мелких веточек бронхиальной артерии - некроз и воспаление бронхиальной стенки.

Гранулематоз Вегенера

Это системный некротизирующий артериит, поражающий систему органов дыхания (верхние дыхательные пути, респираторное дерево и паренхиму легкого) и почки. Впервые заболевание было описано в 1936 г. F. Wegener. Заболевание чаще регистрируют в зимний период, оно может поражать людей любого возраста, однако средний возраст пациентов составляет 50 лет.

Этиология заболевания не установлена. Обсуждается возможная роль инфекционных агентов.

Патогенез носит иммунный характер. У 70-99% больных выявляют cANCA в сыворотке крови и лаважной жидкости, они могут считаться фактором неблагоприятного прогноза. Показано, что у пациентов с полной ремиссией cANCA обнаруживаются в 30-40% случаев. Антитела pANCA также могут обнаруживаться в сыворотке больных гранулематозом Вегенера. Однако они более специфичны для идиопатического некротизирующего гломерулонефрита и гломерулонефрита с полулуниями, а также микроскопического полиартериита. Корреляции между морфологическими особенностями изменений в легких и типом антител АНЦА в сыворотке крови не обнаружено. Следует помнить, что диагноз гранулематоза Вегенера ставится на основании клинического и рентгенологического симптомокомплекса, данных биопсии и наличия cANCA.

Поражение почек проявляется некротическим и экстракапиллярным продуктивным гломерулонефритом. Кроме легких и почек могут быть поражены и другие органы - глаза, суставы, кожа, периферическая и ЦНС, слюнные железы, поджелудочная и молочная железа, средостение, ЖКТ, предстательная железа, уретра, влагалище, шейка матки, сердце, селезенка.

Исключительно редко бывают изолированные варианты гранулематоза Вегенера с поражением легких.

Поражение верхних дыхательных путей проявляется изъязвлением слизистой оболочки носоглотки, носовых пазух, гортани и трахеи.

Морфология. Морфологические изменения легких описаны при исследовании аутопсийного и биопсийного материала. Макроскопически в легких обнаруживают множественные узлы и каверны, располагающиеся симметрично в обоих легких темно-красного цвета у пациентов с легочными геморрагиями. При гистологическом исследовании обнаруживают триаду характерных признаков:

- некротические полиморфно-клеточные гранулемы;
- васкулиты;
- очаги некроза.

Некротические гранулемы в легких имеют неправильную форму и содержат разнообразные клетки: нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, гигантские многоядерные гистиоциты, эозинофилы. Гистиоциты могут образовывать характерные палисадные структуры вокруг очагов некроза. Саркоидоподобные гранулемы не характерны для гранулематоза Вегенера, что следует помнить при проведении дифференциального диагноза.

Васкулиты при гранулематозе Вегенера носят деструктивный характер и развиваются в артериях, венах и капиллярах. В стенках сосудов обнаруживают фибриноидный некроз и тромбоз, а также полиморфно-клеточную инфильтрацию.

Участки некроза обнаруживают как в гранулемах, так и в легочной ткани, иногда они напоминают географическую карту. Очаги некроза часто обладают базофилией за счет большого количества разрушенных ядер клеток и, вероятно, возникают в результате гетеролиза при активации нейтрофильных лейкоцитов. Такие очаги напоминают микроабсцессы. Однако, помимо механизма гетеролиза, в формировании очагов некроза большое значение может иметь фактор ишемии с развитием очагов ишемического инфаркта легкого. Ишемический характер инфаркта может быть связан с блоком поступления крови по сосудистым шунтам из веточек бронхиальной артерии вследствие распространенных васкулитов в системе не только легочной, но и бронхиальной артерии. Ишемический некроз описан нами при аутопсии больного, погибшего от гранулематоза Вегенера, не только в легких, но и в ткани головного мозга. Помимо описанных диагностически значимых морфологических изменений при гранулематозе Вегенера могут обнаруживаться альвеолярные геморрагии, интерстициальный фиброз, ОП, БООП, липоидная пневмония, лимфоидная гиперплазия, фолликулярный бронхиолит, хронический бронхиолит, бронхоцентрический гранулематоз, бронхиальный стеноз.

Исход. В отсутствие лечения болезнь быстро прогрессирует, и вскоре наступает почечная недостаточность.

Микроскопический полиангиит

Микроскопический полиангиит - системное заболевание неустановленной этиологии с развитием васкулита. Микроскопический полиангиит отличается от классического узелкового полиартериита. Оба заболевания поражают артерии среднего и мелкого калибра, однако при микроскопическом полиартериите воспаление распространяется на артериолы и более мелкие сосуды, в том числе на капилляры почечных клубочков, а также венулы. Заболевание по праву

относится к легочно-почечному синдрому, так как патология почек и легких диагностируется практически у всех больных.

Мужчины заболевают в 1,5 раза чаще женщин, средний возраст пациентов 56 лет.

Этиология заболевания не известна. Патогенез иммунный, связан с рANCA, а в ряде случаев, вероятно, и с иммунными комплексами. Заболевание быстро прогрессирует и заканчивается смертью больного от легочного кровотечения, легочно-сердечной недостаточности и почечной недостаточности.

Морфология. Морфологические изменения в легких соответствуют диагнозу диффузного повреждения альвеол с некоторыми особенностями, связанными с патогенезом заболевания. При этом обнаруживается сочетание диффузного повреждения альвеол с капилляритом, альвеолярными гемор-рагиями и геморрагическими инфарктами, что позволяет делать заключения о геморрагическом альвеолите. В более поздние стадии развиваются карнификация, гемосидероз, легочный фиброз.

Синдром Черджа-Стросс

Это ангиит, поражающий сосуды среднего и мелкого калибра (как узелковый полиартериит), а также более мелкие сосуды, в том числе капилляры почечных клубочков (как микроскопический полиартериит) с образованием гранулематозного воспаления и развитием характерного симптомокомплекса. Заболевание протекает с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, эозинофилией.

Этиология заболевания не установлена.

Патогенез - иммунный. У 70% больных обнаруживают рANCA. Данные аутопсийных наблюдений позволили выделить диагностическую триаду клинико-лабораторных и морфологических проявлений заболевания:

- бронхиальная астма с аллергическим анамнезом;
- эозинофилия крови более 10%;
- системный васкулит.

Морфология. Морфологические проявления и клиническая симптоматика зависят от стадии заболевания. **Инициальная стадия** характеризуется развитием аллергических реакций в виде ринита, астмы и периферической эозинофи-лии. В этот период в легких можно найти морфологию бронхиальной астмы и эозинофильные инфильтраты.

Вторая стадия проявляется прогрессированием заболевания с развитием системных лейкокластических васкулитов в коже, легких, ЦНС, сердце. Поч-

ки страдают крайне редко, что часто используют при дифференциальной диагностике синдрома Черджа-Стросс с гранулематозом Вегенера.

Третья стадия характеризуется органопатологией в виде нейропатий и инфаркта головного мозга, желудочно-кишечной патологии с кровотечениями, миокардита и инфаркта миокарда, причем поражение миокарда является плохим прогностическим признаком. В легких развивается многообразная патология: бронхит, эозинофильная пневмония, гранулематоз и васкулиты. Гранулемы построены из гистиоцитов, многоядерных клеток, эозинофилов и содержат зону некроза в центре. Васкулиты захватывают сосуды среднего и мелкого калибра и

могут приводить к их тромбозу, что и является причиной инфаркта. Морфологическая особенность таких инфарктов связана с 2 типами изменений:

- наличием деструктивного тромбоваскулита с эозинофильно-клеточной инфильтрацией;
- присутствием в демаркационной зоне таких инфарктов гранулем.

Узелковый периартериит

Это хронически текущий системный васкулит, поражающий мелкие артерии и артерии среднего калибра. Этиология заболевания неизвестна. В 30% случаев у больных имеется хронический вирусный гепатит В. Распределение артерий по частоте поражения выглядит следующим образом: почечные > венечные > печеночные > брыжеечные > прочие. Важный диагностический признак: никогда не поражаются сосуды малого круга кровообращения и капилляры почечных клубочков. В легких васкулит возникает только в веточках бронхиальной артерии. Воспаление сосудов, сопровождающееся фибриноидным некрозом их стенок (чем напоминает феномен Артюса), носит сегментарный характер. Периваскулярное воспаление сопровождается появлением узелков, что нашло отражение в названии заболевания. При ангиографии в половине случаев выявляют микроаневризмы. Закупорка просвета сосудов образующимися тромбами приводит к инфарктам. Поражение почек сопровождается артериальной гипертензией. Классический морфологический признак заболевания - обнаружение всех стадий воспаления и регенерации в различных сосудах - отражает волнообразное течение узелкового полиартериита. Пациенты хорошо отвечают на терапию кортикостероидами и цито-статиками.

Артериит Такаясу

Артериит Такаясу (болезнь Такаясу, неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса, или гигантоклеточного аортита) обычно встречается у молодых женщин (моложе 40 лет) азиатского происхождения. Чаще (в 30% случаев) страдают дуга и ветви дуги аорты, но могут также быть вовлечены и другие отделы аорты, а в 12-86%, по данным разных авторов, - легочный ствол. Стенки пораженных сосудов становятся толще, а просвет суживается.

Морфология. Гистологически неспецифический аортоартериит характеризуется гранулематозной гигантоклеточной реакцией, что сближает его с височным артериитом. Болезнь проявляется отсутствием пульса на лучевых артериях, а также неврологической и офтальмологической симптоматикой. При вовлечении в патологический процесс легочного ствола и его ветвей развивается легочная гипертензия. При этом поражена только система легочной артерии. Поскольку легочная артерия и ее ветви вплоть до альвеолярных капилляров являются сосудами эластического типа, то характерный воспалительный процесс с гигантскими клетками, разрушением эластического каркаса, а также с развитием микроаневризм и стенозов сосудов может наблюдаться на всех уровнях. Тромбоз артерий может приводить к формированию геморрагических инфарктов легкого и массивных полей фиброза.

Течение неспецифического аортоартериита различно: иногда болезнь быстро прогрессирует, оканчиваясь летально через 1-2 года после диагностики, а иногда принимает медленное прогрессирующее течение.

РАК ЛЕГКОГО

В легком развиваются разнообразные опухоли. Однако 90-95% всех опухолей составляет рак легкого, около 5% - карциномы и 2-5% - опухоли мезенхимального происхождения. Ежегодно в мире выявляют более 1 млн новых случаев рака легкого, что составляет более 10% вновь

диагностируемых злокачественных опухолей. Около 58% случаев рака легкого диагностируется в развитых странах. По заболеваемости и смертности рак легкого занимает 1-е место в целом в Европе и составляет соответственно 21% и 29% всех опухолей среди мужского населения. Для женского населения аналогичные показатели ниже и составляют 5% и 9%. Рак легкого в литературе именуется также бронхогенной карциномой или бронхогенным раком, что подчеркивает наиболее распространенное мнение о гистогенезе опухоли из эпителия бронхов и бронхиол.

Бронхогенная карцинома является основной причиной смерти в индустриально развитых странах по двум причинам: она является самой распространенной злокачественной опухолью и на ее долю приходится примерно 30% смертей от всех видов злокачественных новообразований среди мужского населения. Хотя среди женщин уровни заболеваемости и смертности от рака легкого значительно ниже, за последние 20 лет отмечается их значительный рост. Поэтому в настоящее время показатели смертности от рака легкого опережают таковые при раке молочной железы среди женского населения.

Кроме того, бронхогенная карцинома является наиболее фатальной злокачественной опухолью человека, так как в подавляющем большинстве (75%) диагностируется на поздних стадиях, когда хирургическое лечение уже не проводится. Но даже после полномасштабной комплексной современной терапии показатели выживаемости пациентов с диагнозом бронхогенной карциномы чрезвычайно низкие.

Установлено, что вероятность развития рака легкого возрастает в 30 раз у мужчин и в 90 раз у женщин в возрасте 35-75 лет. Весьма важное влияние на возникновение рака легкого оказывает географический фактор.

Этиология рака легкого в 98% случаев связана с воздействием экзогенных канцерогенных агентов (курение, профессиональные вредности, радиация) и только в единичных случаях - с генетическими факторами.

Патогенез рака легкого - многостадийный процесс, ему предшествует предраковая дисплазия (интраэпителиальная неоплазия разных степеней) бронхогенного эпителия и аденоматозная атипическая гиперплазия, часто развивающаяся на фоне пневмосклероза. Предположение о взаимосвязи пневмосклероза и рака легкого впервые было высказано С. Friedrich в 1939 г., описавшим развитие рака легкого на фоне туберкулезного пневмосклероза.

Роль рубцов в морфогенезе периферического рака легкого заключается в том, что в рубце может происходить депонирование экзо- и эндогенных канцерогенов, вызывающих активацию протоонкогенов (*ras*, *fos*, *bcl-2*) и потерю антионкогенов (*p53*), а также возникают местная гипоксия и иммунодепрессия, разобщение межклеточных взаимодействий, изменения состава коллагенов экс-трацеллюлярного матрикса. Так, установлено, что в рубцах происходит накопление коллагена III, составляющего основную массу коллагенов интерстиция эмбриональной легочной ткани и регенерирующего легкого в фазу пролиферации. При этом в рубцах резко снижается удельный вес коллагена I, характерного для интерстиция зрелого легкого. Изменения соотношения коллагенов III и I при пневмосклерозе могут способствовать нарушению равновесия между процессами пролиферации и дифференцировки эпителия. Таким образом, пневмосклероз независимо от его происхождения может выполнять роль про-бластоматозного, фонового процесса для развития рака. **Патогенез и морфогенез** рака легкого подчиняются общим закономерностям, они связаны с нарушением процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза в эпителиальных клетках под действием канцерогенных факторов, появлением очагов гиперплазии, метаплазии и дисплазии бронхиального, бронхиолярного и

альвеолярного эпителия. Ключевым моментом патогенеза рака легкого является повреждение генома эпителиальной клетки. При этом выявляются хромосомные aberrации и мутации генов, причем большинство из них не являются строго специфическими и постоянно встречающимися только при раке легкого. Наиболее типичной для определенного типа рака легкого - мелкоклеточного рака - является делеция в коротком плече 3-й хромосомы небольшой области - 3 p14-23.

В крупных бронхах предраковые процессы развиваются при попадании канцерогенов с вдыхаемым воздухом, что приводит к повреждению мукоцилиарного барьера и повреждению клеток базального слоя. Последнее происходит в условиях инкорпорации канцерогенного агента, что приводит к плоскоклеточной метаплазии, дисплазии и злокачественной трансформации. Описанные механизмы имеют большое значение для возникновения рака легкого крупных бронхов.

В мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолы канцерогенные агенты могут попадать не только с вдыхаемым воздухом, но и приноситься с кровью и лимфой. Однако, вероятно, концентрации поступаемых таким образом в легкие канцерогенных агентов бывают не достаточными для индукции процессов малигнизации. Это подтверждается данными эксперимента и клиническими наблюдениями. Необходимы дополнительные условия, способствующие концентрации канцерогенов. Такими условиями являются хроническое воспаление и пневмосклероз, благоприятствующие также нарушению иммунологического контроля за появлением мутированных клеток, нарушениям межклеточных регуляторных взаимодействий. Показано, что наибольшее значение для развития рака легкого имеют декомпенсированное хроническое воспаление и пневмосклероз при туберкулезе, ИФА, в рубцах после перенесенного инфаркта легкого, вокруг инородных тел («рак в рубце»). В очагах хронического воспаления и пневмосклероза возникают фокусы пролиферации эпителия бронхов, бронхиол и альвеол, состоящие из базальных, реснитчатых, слизистых клеток, клеток Клара, альвеоцитов II порядка. При прогрессирующей процессе развиваются метаплазия и дисплазия бронхиального и бронхиолярного эпителия, очаги аденоматоза с атипией эпителиальных клеток и атипическая гиперплазия эпителия в овальных и щелевидных структурах в очагах пневмосклероза. Описанные изменения имеют большое значение для развития рака легкого мелких бронхов, бронхиол. Дискуссионным остается вопрос о возможности возникновения рака легкого из трансформированных альвеоцитов II типа. Следует помнить о возможности развития рака легкого без предшествующих предраковых изменений *de novo*.

Молекулярные основы патогенеза рака легкого

Молекулярную патологию рака легкого определяет совокупность морфологических и молекулярно-генетических особенностей этой опухоли. При этом наиболее важными аспектами проблемы являются определение биомолекулярных и гистогенетических маркеров рака, а также патология апоптоза при раке легкого. Биомолекулярные маркеры рака легкого разнообразны, они представлены различными генами, белками, гормонами и другими молекулами.

Клеточные онкогены при раке легкого. В патогенезе рака легкого наибольшее значение имеют клеточные онкогены 4-х семейств *тус*, *ras*, *bcl*, *erb-B*, отражающих профиль опухолей, что в настоящее время должно учитываться в диагностике и назначении таргетной терапии. Семейство *тус* клеточных онкогенов (*с-тус*, *L-тус*, *N-тус*) составляют немедленно реагирующие генами, которые кодируют клеточные регуляторные белки, индуцирующие пролиферацию и подавляющие дифференцировку. Установлено, что в отсутствие факторов роста повышение экспрессии *с-тус* приводит не к делению клеток, а к апоптозу, который может

ингибироваться *bcl-2*. *C-тус* амплификация обнаруживается в 10-25% случаев рака легкого, в то время как *L-тус* и *N-тус* - только в нейро-эндокринных опухолях легких (10-30%). Экспрессия *L-тус* обнаружена только в группе нейроэндокринных опухолей легких, а экспрессия *c-тус* - в группе как мелкоклеточного, так и немелкоклеточного рака легкого. В группе мелкоклеточного рака легкого установлена достоверная корреляция экспрессии *L-тус* и *c-тус* с наличием метастазов и размерами опухоли.

Семейство *ras* клеточных онкогенов нередко подвергается изменениям при опухолевом росте. Гены кодируют синтез белка p21, воздействующего на передачу ростового сигнала в клетке. Описаны мутации, активирующие *ras*-гены и локализующиеся в 12-м, 13-м и 61-м кодонах. Наиболее часто в раке легкого обнаруживаются мутации *K-ras*, присущие только немелкоклеточному раку легкого. Частота мутаций *K-ras* в аденокарциномах легкого составляет до 30%, а в плоскоклеточном раке легкого - только 3%. *K-ras* мутации обнаружены при предраке легкого - атипической гиперплазии альвеолярного эпителия, в 40% случаев в окружающей легочной ткани вокруг аденокарцином. Обнаружение *K-ras* мутации лежит в основе таргетной терапии рака легкого.

Семейство *bcl-2* состоит из *bcl-2*, *bax*, *bak*, *bclXL*, *bclXS*, белковые продукты которых способны образовывать гомо- и гетеродимеры, оказывающие порой диаметрально противоположное действие на пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. *Bcl-2* локализуется на внутренней мембране митохондрий, а также в ядре, стимулирует пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Напротив, *bax*-протеины, транскрипция и синтез которых регулируется p53, блокируют пролиферацию и стимулируют апоптоз опухолевых клеток. *BclXL* ингибирует апоптоз и стимулирует пролиферацию, а *bclXS*, напротив, индуцирует апоптоз. Таким образом, баланс между белковыми продуктами *bcl-2-bax*, *bclXL-bclXS* определяет сдвиг равновесия в сторону пролиферации или апоптоза в опухоли.

Гены-супрессоры при раке легкого. Роль генов-супрессоров при развитии опухолей сводится к блокированию апоптоза и снятию их супрессивного влияния на клеточные онкогены, что в итоге заканчивается активацией пролиферации. Для реализации эффекта от повреждений генов-супрессоров, изменения должны затрагивать оба аллеля гена, так как мутированный ген-супрессор всегда относится к сохранному как рецессивный к доминантному. Например, мутация или делеция одной из аллелей гена-супрессора должна сопровождаться потерей или изменениями в другой аллели. Гены-супрессоры *p53* и *Rb* в раке легкого изучены относительно хорошо. Выявление повреждения генома в области локализации генов-супрессоров на стадии предраковых изменений свидетельствует об участии этих генов в ранних стадиях опухолевого роста. При опухолевом росте наиболее частым изменениям подвергается ген *p53*. «Дикий» тип *p53* (природный) является транскрипционным фактором с множественными функциями, включающими регулировку перехода клеток из G1- в S-фазу, репарацию ДНК, апоптоз вслед за повреждением генома. Мутированный *p53* фактически действует как клеточный онкоген, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и вызывает образование антител, которые выявляются в крови больных. Показано, что нарушение работы *p53* происходит при его взаимодействии с другими белками - регуляторами митотического цикла - p21, Mdm2, *bax*. Мутация вызывает конформационные изменения в протеине *p53*, и он накапливается в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическими методами (рис. 11.12). Имеются доказательства значения мутации *p53* на ранних стадиях канцерогенеза легкого. Взаимосвязь накопления *p53* при предраке с последующим развитием опухоли в высокой степени достоверна. Вместе с тем примерно 50% случаев рака легкого развивается без

мутации *p53*. Поэтому ни накопление *p53*, ни его мутации не исчерпывают молекулярные механизмы, через которые *p53* может инактивироваться в опухолях.

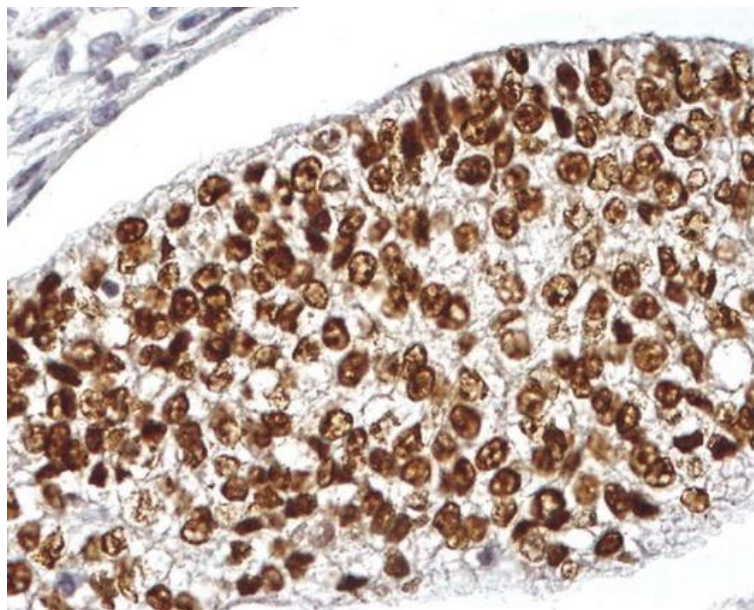


Рис. 11.12. *p53* в раковых клетках крупноклеточного рака легкого. Иммунопероксидазный метод

Классификация

Классификация рака легкого учитывает локализацию опухоли, характер роста, макроскопический вид, стадию процесса, гистогенез. По **локализации** выделяют:

- прикорневой (центральный), исходящий из стволового, долевого и проксимальной части сегментарного бронха;
- периферический, исходящий из бронхов меньшего калибра, бронхиол и, вероятно, альвеол;
- смешанный (массивный).

По **характеру роста** выделяют рак:

- экзофитный (эндобронхиальный);
- эндофитный (экзобронхиальный и перибронхиальный).

По **макроскопической форме** выделяют следующие формы рака легкого:

- бляшковидный;
- полипозный;
- эндобронхиальный диффузный;
- узловатый;
- разветвленный;
- узловато-разветвленный;
- полостной;
- пневмониоподобный.

По **гистогенезу** (микроскопической структуре):

Источник KingMed.info

- плоскоклеточный (варианты по гистологическому строению и уровню дифференцировки);
- мелкоклеточный: классический (овсяноклеточный, лимфоцитоподобный, промежуточноклеточный), комбинированный;
- аденокарцинома (рис. 11.13): ацинарная, сосочковая бронхиолоальвеолярная карцинома, солидная с продукцией слизи;
- крупноклеточный рак: как варианты - гигантоклеточный рак, светло-клеточный рак;
- железистоплоскоклеточный рак;
- карциноидная опухоль;
- рак бронхиальных желез: аденоидно-кистозный рак, мукоэпидермоидный рак и др.

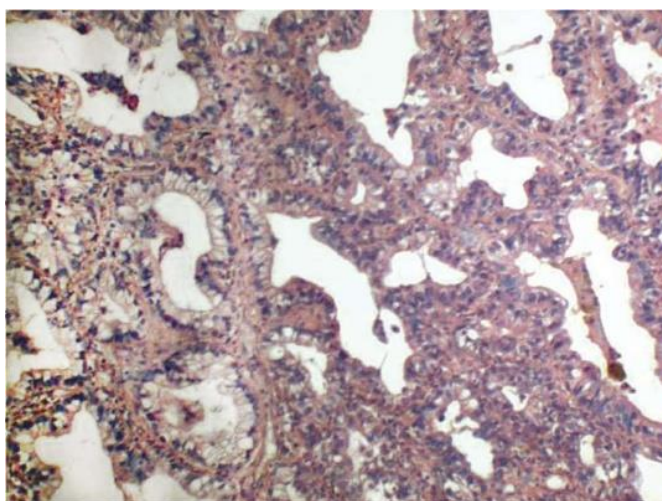


Рис. 11.13. Высокодифференцированная аденокарцинома легкого. Окраска гематоксилином и эозином

Гистологическая классификация рака легкого постоянно расширяется и уточняется. Последняя гистологическая классификация ВОЗ рака легкого базируется не только на гистологических критериях, но и на иммуногистохимических, что очень важно, поскольку в целом без иммуногистохимии диагностические ошибки могут достигать 40%. Для всех типов рака легкого в той или иной мере характерна экспрессия цитокератинов (рис. 11.14).

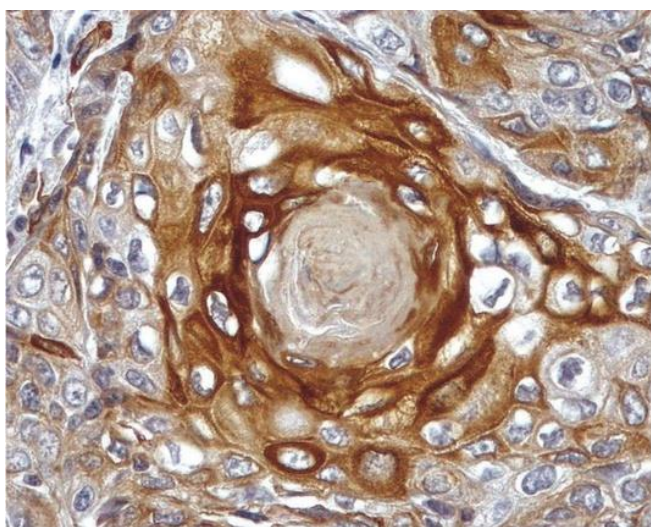


Рис. 11.14. Панцитокератины в раковых клетках высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака легкого. Иммунопероксидазный метод

Гистологическая классификация рака легкого ВОЗ (2015 г.). Эпителиальные опухоли легких

Гистологический тип
Аденокарцинома
Аденокарцинома с поверхностным ростом
Ацинарная аденокарцинома
Папиллярная аденокарцинома
Микропапиллярная аденокарцинома
Солидная аденокарцинома
Инвазивная муцинозная аденокарцинома
Смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная аденокарцинома
Коллоидная аденокарцинома
Фетальная аденокарцинома
Кишечного типа аденокарцинома
Микроинвазивная аденокарцинома:
немучинозная;
мучинозная
Преинвазивные поражения
Атипическая аденоматозная гиперплазия Аденокарцинома <i>in situ</i> : немучинозная; мучинозная
Плоскоклеточный рак
Ороговевающий плоскоклеточный рак Неороговевающий плоскоклеточный рак Базалоидный плоскоклеточный рак
Преинвазивные поражения
Плоскоклеточный рак <i>in situ</i>
Нейроэндокринные карциномы
Мелкоклеточный рак
Комбинированный мелкоклеточный рак
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
Крупноклеточная комбинированная нейроэндокринная карцинома
Карциноидные опухоли:
типичные; атипичные
Преинвазивные поражения
Диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия
Крупноклеточный рак
Железисто-плоскоклеточный рак
Саркоматозные карциномы
Плеоморфная Веретенноклеточная Гигантоклеточная Карциносаркома Легочная бластома
Другие неклассифицируемые карциномы
Лимфоэпителиомоподобная NUT-карцинома
Опухоли типа слюнных желез
Мукоэпидермоидный рак Аденоидно-кистозный рак Эпителиально-миоэпителиальный рак
Плеоморфная аденома
Папилломы
Плоскоклеточная папиллома:
экзофитная
инвертированная Гландулярная папиллома:
смешанная плоскоклеточно-гландулярная папиллома

Аденомы

Наихудшим прогнозом обладают крупно- и мелкоклеточный рак. Крупноклеточный рак легкого при световой микроскопии содержит крупные раковые клетки, которые при гистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях обнаруживают признаки плоского или железистого эпителия.

Мелкоклеточный рак легкого - группа опухолей, которые на светоопти-ческом уровне построены из мелких недифференцированных раковых клеток. Однако при гистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях в этой группе обнаруживают опухоли различной дифференцировки: плоскоклеточной, железистой, нейроэндокринной (преобладает), а также неклассифицируемые опухоли.

Среди множества гистологических типов рака легкого в настоящее время выделяют *нейроэндокринные карциномы*, представленные 3-мя типами опухолей:

- высокодифференцированной нейроэндокринной карциномой (синоним - типичный, доброкачественный карциноид);
- умеренно дифференцированной нейроэндокринной карциномой (атипичный, злокачественный карциноид);
- низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой (мелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой).

Рак легкого представлен опухолями различного гистогенеза. В последние годы все гистологические типы рака легкого делят на *мелкоклеточный* и *немелкоклеточный*, которые отличаются не только морфологическими проявлениями, но и клинически, ответом на химиотерапию и прогнозом жизни больных. Мелкоклеточный рак легкого характеризуется и особыми биомолекулярными маркерами из группы клеточных онкогенов, генов-супрессоров и факторов роста, о чем написано в соответствующих разделах. Кроме того, мелкоклеточный рак отличается признаками нейроэндокринной дифференцировки. Более чем в 90% паренхиматозных клеток нейроэндокринной карциномы экспрессируют и хромогранин, и панцитокератины. Хромогранин выявлялся в виде гранул в цитоплазме опухолевых клеток (рис. 11.15).

Немелкоклеточный рак легкого - гетерогенная группа опухолей, относящихся к разным гистогенетическим группам: плоскоклеточный рак (маркерами являются низкомолекулярные цитокератины, кератогиалин), аденокарцинома (высокомолекулярные цитокератины, слизи, сурфактант и др.), а также **крупноклеточный рак**, который может быть представлен как низкодифференцированной аденокарциномой, так и низкодифференцированным плоскоклеточным раком.

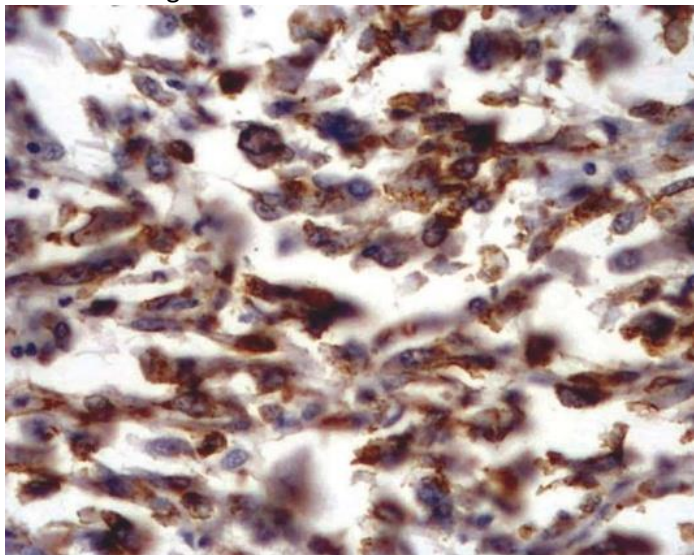


Рис. 11.15. Хромогранин А в раковых клетках мелкоклеточного рака легкого

Современная классификация рака легкого включает в себя также и молекулярный профиль опухоли, что необходимо знать для использования таргет-ной терапии. Так, например, в немелкоклеточном раке легкого, прежде всего в аденокарциномах, определяют наличие мутаций *KRAS*, *EGFR* и также наличие гибридного гена *ALK*.

Патологическая анатомия прикорневого и периферического рака различна. Массивный рак фактически является поздней стадией развития центрального или периферического рака. Поскольку *RAS* часто мутирует в раковых опухолях человека, то естественно, что было предпринято множество попыток создать анти-*RAS* методы таргетной терапии. К сожалению, не была доказана эффективность при использовании в клинической практике ни одного из этих методов. Напротив, *EGFR* может стать мишенью гефитиниба и эрло-тиниба, используемых в таргетной терапии РЛ. Ответ на терапию отмечен у 70% пациентов с мутациями *EGFR*, гибридные-*ALK* белки являются высокочувствительными к действию ингибиторов *ALK* (100). Подавление активности гибридных *ALK*-белков препаратом *кризотиниб* лежит в основе таргетной терапии соответствующих типов рака легкого.

Прикорневой рак развивается в крупных бронхах. Предраковые процессы - плоскоклеточная метаплазия и дисплазия бронхиального эпителия, как правило, возникает на фоне хронического воспаления. Преобладающие макроскопические формы - полипозный, узловатый, разветвленный, узловато-разветвленный. Гистогенетически прикорневой рак связан с клетками бронхиального эпителия - базальной, бокаловидной и реснитчатой. Наиболее часто встречающиеся гистологические типы прикорневого рака - плоскоклеточный и мелкоклеточный. Нередко осложняется ретростенотическими абсцессами легких, ателектазами. Опухоль может прорасти в средостение, сердечную сорочку, пищевод, сосудистые стволы, что может стать причиной легочного кровотечения. Основные методы диагностики - бронхоскопия с биопсией, цитологическое исследование мокроты и радиологическое исследование.

Периферический рак легкого во многих случаях развивается на фоне предшествующих хронического воспаления и склеротических изменений - очаговых или диффузных. Предраковые процессы - плоскоклеточная метаплазия, дисплазия эпителия мелких бронхов и бронхиол, аденоматоз с атипией клеток и атипическая гиперплазия эпителия в овальных и щелевидных структурах в рубце. Преобладающие макроскопические формы - узловатая, узловато-разветвленная, полостная и пневмониоподобная. Гистогенез периферического рака связан не только с базальной, бокаловидной и реснитчатой клетками бронхов и бронхиол, но и с клетками

Клара и альвеоцитами II порядка. Это определяет существование большего разнообразия гистологических типов периферического рака легкого по сравнению с центральным. Так, в периферических отделах легкого преобладают железистые карциномы, встречается бронхиолоальвеолярная карцинома. Плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак выявляются значительно реже. Основными методами ранней диагностики периферического рака легкого являются рентгенологический и трансторакальная чрескожная биопсия легкого. Осложнения опухоли связаны с прорастанием ее в плевральную полость с развитием серозно-геморрагического или геморрагического плеврита, распространением на крупные бронхи, распадом и нагноением самой опухоли.

Метастазирование рака легкого на начальных стадиях преимущественно лимфогенным путем. Первые метастазы обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях лимфогенные метастазы распространяются в бифуркационные, паратрахеальные, медиастинальные и шейные лимфоузлы, может развиваться канцероматоз легких, плевры и брюшины, появляются гематогенные метастазы в печени, костях, надпочечниках, головном мозге.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПЫЛИ (ПНЕВМОКОНИОЗЫ)

Пневмокониозы (от лат. *pneumon* - легкие, *conia* - пыль) - пылевые болезни легких. Пневмокониозы относят к профессиональным заболеваниям, так как их возникновение связано с длительным воздействием промышленной пыли. Промышленной пылью называют образующиеся при производственном процессе мельчайшие частицы твердого вещества, которые, поступая в воздух, находятся в нем во взвешенном состоянии в течение более или менее длительного времени.

Различают неорганическую и органическую пыль. К **неорганической пыли** относят кварцевую (на 97-99% состоящую из свободной двуокиси кремния - SiO_2), силикатную, металлическую, к органической - растительную (мучная, древесная, хлопковая, табачная и др.) и животную (шерстяная, меховая, волосная и др.). Встречаются **смешанная пыль**, содержащая, например, в различном соотношении каменноугольную, кварцевую и силикатную пыль, или пыль железной руды, состоящая из железной и кварцевой пыли. Для всех видов пневмокониозов характерно развитие в легких пневмофиброза.

В основе классификации пневмокониозов лежат химический состав и физические свойства действующей пыли. Выделяют следующие виды пневмокониозов:

- силикоз;
- силикатозы;
- металлокониозы;
- карбокониозы;
- пневмокониозы от смешанной пыли;
- пневмокониозы от органической пыли.

Силикоз

Силикоз (от лат. *silicium* - кремний), или халикоз (от греч. *chalix* - известковый камень), возникает при длительном вдыхании пыли, содержащей свободную двуокись кремния - SiO_2 . Это наиболее часто встречающаяся форма пневмокониозов, нередко характеризующаяся тяжелым течением.

Заболевание развивается у рабочих горнодобывающей, литейной, металлообрабатывающей и керамической промышленности, проходчиков угольных шахт, каменотесов, пескоструйщиков и др.

Патогенез

Развитие силикоза связывают с химическими, физическими и иммунными процессами, возникающими при взаимодействии пылевой частицы с тканями. При вдыхании пыль попадает в дыхательную систему организма, частично оседает на слизистой оболочке дыхательных путей, проникает в альвеолы, лимфатические сосуды межалвеолярных перегородок, плевру, лимфатические узлы корня легкого и визуализируются при поляризационной микроскопии. Пылевые частицы механически раздражают рецепторный аппарат слизистой оболочки, вызывая усиленную продукцию слизи клетками мерцательного эпителия и подслизистыми железами. На начальных этапах заболевания это способствует осаждению и интенсивному удалению пылевых частиц из организма, в дальнейшем при истощении компенсаторных возможностей легких в них развиваются атрофические процессы, формируется хронический бронхит и обструктивная эмфизема. Наиболее сложным вопросом до сегодняшнего дня остается механизм развития фиброза легкого, существует несколько точек зрения, однако ни одна из них полностью не объясняет его развитие.

Согласно **токсико-химической теории**, кристаллическая двуокись кремния в тканевых жидкостях медленно растворяется с образованием коллоидного раствора кремниевой кислоты (H_2SiO_2), которая повреждает ткань и вызывает фиброзный процесс. Однако эта теория не может объяснить сложный механизм развития соединительной ткани при силикозе. **Физико-химические теории** позволяют объяснить механизм действия частиц кварца нарушением строения его кристаллической решетки, вследствие чего создаются благоприятные условия для активной химической реакции между частицей кварца и окружающей тканью. При медленном растворении частиц кварца образуется кремниевая кислота высокой степени полимеризации, обладающая токсическими свойствами и вызывающая развитие соединительной ткани, причем эта кислота, подобно гликозаминогликанам, принимает участие в построении коллагеновых волокон. Согласно **иммунологической теории**, при воздействии двуокси кремния на ткани и клетки при их распаде появляются аутоантигены, что ведет к аутоиммунизации. Возникающий при взаимодействии аутоантигена и антител иммунный комплекс оказывает патогенное влияние на соединительную ткань легких, в результате чего образуется силикотический узелок. Однако специфических антител при силикозе не обнаружено.

Первичной реакцией в патогенезе силикоза является повреждение кварцевой пылью легочных макрофагов, которые называют **пылевыми клетками**, или **кониофагами**. По сути, это реакция легких на внедрение инородных тел. Поглощенные частицы кварца повреждают мембраны фаголизосом, в которых они располагаются, нарушая их проницаемость. В результате повышенной проницаемости мембран из фаголизосом выходят в цитоплазму гидролитические ферменты макрофагов, что приводит к аутолизу и гибели последних. В результате в легочной ткани накапливаются молочная кислота и другие недоокисленные соединения. В качестве ответной реакции, направленной на снижение их уровня, активируется синтез коллагена. Согласно этой теории, ведущую роль в патогенезе силикотического фиброза играют кониофаги, гибель которых приводит к последующей стимуляции фибробластов.

Патологическая анатомия

При силикозе изменения обнаруживаются в верхних дыхательных путях, бронхах, легких, плевре, лимфатических узлах и сосудах легких. В слизистой оболочке и в подслизистом слое носовых раковин, гортани и трахеи обнаруживаются атрофия и склероз.

Изменения в легких зависят от стадии и формы заболевания. На начальных этапах скопления пылевых частиц располагаются вокруг бронхов, сосудов, в альвеолах. Вокруг них начинают образовываться коллагеновые волокна, также возникает межуточный склероз. В дальнейшем склеротические процессы прогрессируют, вовлекаются регионарные лимфатические узлы, развивается мелкоочаговая обструктивная эмфизема легких. Легкие увеличены в объеме, плотные вследствие распространенного склероза и резко повышенного содержания двуоксида кремния (в сухом остатке здоровых легких оно составляет 0,04-0,73%, при силикозе - 4,7-12,35%).

Силикоз проявляется в виде двух основных форм: узелковой и диффузно-склеротической (или интерстициальной). При обеих формах характерно диффузное двустороннее поражение легких.

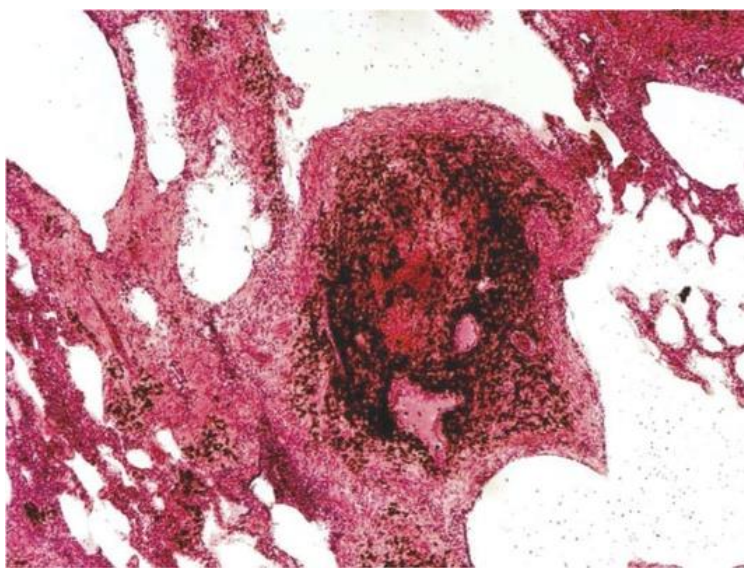


Рис. 11.16. Силикотический узелок в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином

При **узелковой форме** в легких находят значительное число силикотических узелков и узлов (рис. 11.16), представляющих собой милиарные и более крупные склеротические участки округлой, овальной или неправильной формы, серого или серо-черного цвета. Часто в патологический процесс вовлекается плевра: отмечается ее утолщение (рис. 11.17), уплотнение, образование спаек. При тяжелом силикозе узелки сливаются в крупные силикотические узлы, занимающие большую часть доли или даже целую долю. В таких случаях говорят об **опухолевидной форме** силикоза легких. Узелковая форма возникает при высоком содержании в пыли свободной двуоксида кремния и при длительном воздействии пыли.

При **диффузно-склеротической форме** типичные силикотические узелки в легких отсутствуют или их очень мало, они часто обнаруживаются в бифуркационных лимфатических узлах. Эта форма наблюдается при вдыхании промышленной пыли с малым содержанием свободной двуоксида кремния. В легких видны многочисленные тонкие тяжи соединительной ткани, наиболее выраженные сначала вокруг бронхов и сосудов, в дальнейшем проявляющиеся в альвеолярных перегородках. Развиваются распространенная эмфизема, деформация бронхов, сужение и расширение их просвета (**бронхоэктазы**), различные формы бронхолита, бронхита (чаще катарально-десквамативного, реже - гнойного). В процесс вовлекаются лимфатические сосуды, в них возникают стазы, склероз стенок с постепенной окклюзией просвета, что приводит

к нарушению лимфообращения легких и возникновению некротических изменений в лимфатических узлах. Иногда находят **смешанную форму** силикоза легких.

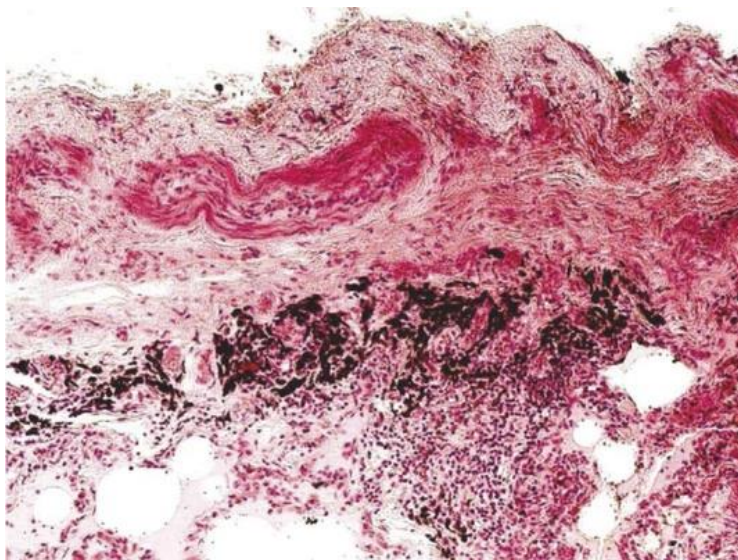


Рис. 11.17. Утолщение и фиброзирование плевры при силикозе. Окраска гематоксилином и эозином

Силикотические узелки могут быть типичными и нетипичными.

Строение **типичных** силикотических узелков двоякое: одни образованы из концентрически располагающихся гиалинизированных пучков соединительной ткани и имеют поэтому округлую форму, другие не имеют округлой формы и состоят из пучков соединительной ткани, вихреобразно идущих в различных направлениях (рис. 11.18). **Нетипичные** силикотические узелки имеют неправильные очертания, в них отсутствует концентрическое и вихреобразное расположение пучков соединительной ткани. Во всех узелках много частиц пыли, лежащих свободно или в кониофагах.

Силикотические узелки развиваются в **просветах альвеол** и **альвеолярных ходов**, а также на месте лимфатических сосудов. Альвеолярные макрофаги фагоцитируют частицы пыли и превращаются в кониофаги (рис. 11.19). При длительном и сильном запылении не все пылевые клетки удаляются, поэтому в просветах альвеол и альвеолярных ходах образуются их скопления. Между клетками появляются коллагеновые волокна, образуется **клеточно-фиброзный узелок**. Постепенно пылевые клетки гибнут, количество же волокон увеличивается - образуется типичный **фиброзный узелок**. Аналогичным образом строится силикотический узелок и на месте лимфатического сосуда.

В центре крупных силикотических узлов происходит распад соединительной ткани с образованием **силикотических каверн**. Распад происходит вследствие изменений в кровеносных сосудах и нервном аппарате легких, а также в результате нестойкости соединительной ткани силикотических узелков и узлов, по биохимическому составу отличающейся от нормальной соединительной ткани. Силикотическая соединительная ткань менее устойчива к воздействию коллагеназы по сравнению с нормальной. В дальнейшем в силикотических кавернах может откладываться известь.

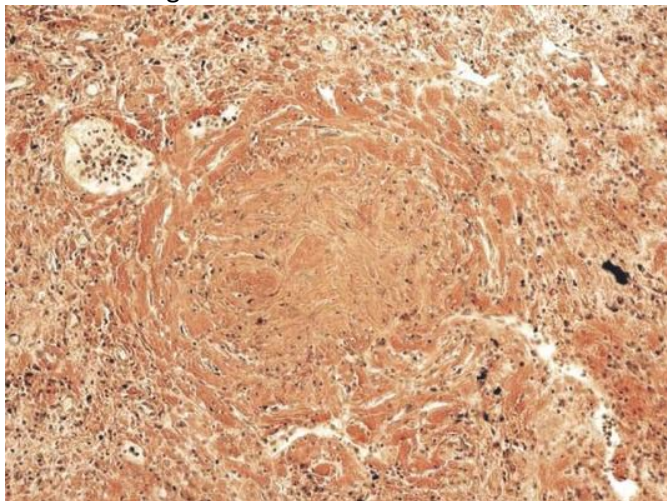


Рис. 11.18. Вихревое и concentрическое расположение коллагеновых волокон в силикотическом узелке. Окраска пикрофуксином по ван Гизону

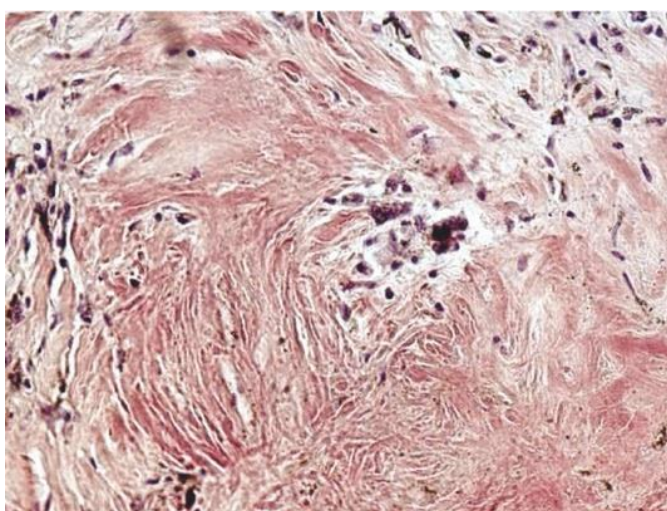


Рис. 11.19. Кониофаги в центре силикотического узелка. Окраска гематоксилином и эозином

В **лимфатических узлах** (бифуркационных, прикорневых, реже в околотрахеальных, шейных, надключичных) обнаруживают много кварцевой пыли, распространенный склероз и силикотические узелки. Редко силикотические узелки встречаются в селезенке, печени, костном мозге.

Осложнения

Силикоз может осложняться развитием легочного сердца в результате диффузных склеротических процессов в легких, плевритом, интерстициальной и бронхопневмонией, эмфиземой, с возможностью возникновения спонтанного пневмоторакса (так как при силикозе в плевральной полости часто развивается спаечный процесс вплоть до их полной облитерации полостей, это осложнение возникает редко).

К силикозу часто присоединяется туберкулез. Тогда говорят о **силикотуберкулезе**, при котором, помимо силикотических узелков и туберкулезных изменений, находят так называемые **силикотуберкулезные очаги**.

Течение

Течение силикоза хроническое. Его подразделяют на 3 стадии (силикоз I, II, III). Редко встречается острый силикоз, характеризующийся развитием заболевания и наступлением смерти спустя короткий срок (1-2 года). Этот силикоз развивается при очень высоком содержании в пыли свободной двуокиси кремния. Поздним силикозом называют заболевание, выявляющееся у рабочих спустя несколько лет после оставления ими профессии, связанной с воздействием пыли.

Силикаты

Силикаты - пневмокониозы, вызываемые пылью, которая содержит не свободную двуокись кремния, а силикаты (в них она находится в связанном состоянии с другими элементами - магнием, алюминием, железом и др.). Силикаты широко распространены в природе и имеют разнообразное применение в промышленности.

Среди силикатозов выделяют:

- асбестоз;
- талькоз;
- каолиноз;
- цементоз;
- слюдяной пневмокониоз и др. Наибольшее значение имеют асбестоз и талькоз.

Асбестоз

Асбестоз - пневмокониоз, развивающийся при длительном контакте с асбестовой пылью. Течение заболевания хроническое с прогрессирующей одышкой, кашлем, легочно-сердечной недостаточностью и может привести к развитию злокачественных опухолей - раку легкого и мезотелиоме.

Асбест (горный лен) - минерал волокнистого строения. По химическому составу это водный силикат магния ($3\text{Mg}_2\text{SiO}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Волокна асбеста имеют длину 2-5 и даже 125-150 мкм, толщина их 10-60 мкм. Асбест находит широкое применение в промышленности, особенно при строительстве.

Патологическая анатомия. Для заболевания характерны катарально-десквамативный, реже - гнойный бронхит, бронхо- и бронхиолоэктазы с гиперплазией слизистых желез, дистрофическими изменениями в хрящах и их кальцинозом. Поражение бронхов при асбестозе, по-видимому, связано с формой частиц асбеста, длинные острые пылинки которого, застревая в просвете бронхов и бронхиол, постоянно травмируют и раздражают их слизистую оболочку. В грудной полости обнаруживаются распространенные плевральные спайки, плевра значительно утолщена. Легкие увеличены в размере, уплотнены вследствие разрастания соединительной ткани в междольковых перегородках, между дольками, вокруг бронхов и сосудов. На ранних этапах заболевания возникает эмфизема. В отличие от силикоза при асбестозе не образуется четко очерченных склеротических узелков и узлов. В разросшейся соединительной ткани находят значительные скопления пыли и небольшие инфильтраты из гистиоцитов, лимфоидных клеток. Характерно наличие асбестовых телец, представляющих собой светлоили темно-желтые образования длиной 15-150 нм, толщиной 1-5 нм, с булабовидными концами, состоящие как бы из отдельных сегментов; форма и величина их различны. В тяжелых случаях межуточный склероз достигает резкой степени, просветы альвеол становятся едва заметными или их совсем не видно. Лимфатические узлы бифуркации трахеи и прикорневые немного увеличены, плотны, в них содержится много пыли. Отмечается гиперплазия клеток ретикулоэндотелия, очаговый или

диффузный склероз, но без развития узелков. На пальцах рук и ног, ладонях, подошвах, реже на голени часто появляются так называемые **асбестовые бородавки**, характеризующиеся резким гиперкератозом и акантозом. В роговых массах бородавок обнаруживают волокна - кристаллы асбеста, в шиповатом и базальном слоях находят клетки с фигурами деления и гигантские многоядерные клетки инородных тел.

Осложнения. Асбестоз чаще всего осложняется присоединением вторичной инфекции с развитием пневмонии и нагноительных процессов в легких, бронхоэктатической болезни. Диффузные склеротические процессы в легких приводят к возникновению легочного сердца. Часто встречается сочетание ас-бестоза, мезотелиомы и рака легких.

Смерть при асбестозе наступает от присоединившейся пневмонии, легоч-но-сердечной недостаточности вследствие эмфиземы и туберкулеза. При сочетании асбестоза с туберкулезом говорят об **асбестотуберкулезе**, который встречается относительно редко.

Талькоз

Талькоз - пневмокониоз, вызываемый тальком. Тальк - магнезиальный силикат ($3\text{MgO} \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), содержащий 29,8-63,5% двуокиси кремния; в воде не растворяется. Тальк применяют в резиновой, керамической, бумажной, текстильной, парфюмерной, лакокрасочной промышленности. Течение заболевания хроническое, медленно прогрессирующее.

Патологическая анатомия. У умерших обнаруживают распространенные плевральные спайки. В легких находят диффузный межуточный склероз с утолщением межалвеолярных перегородок, перибронхиальный и периваскулярный склероз, отложения тальковой пыли. Вокруг волокон талька располагаются инфильтраты из гистиоцитов, лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток инородных тел. В цитоплазме последних иногда видны частицы талька. Разросшаяся соединительная ткань имеет вид толстых тяжей, в которых едва заметны просветы сжатых альвеол. Встречаются мили-арные или большей величины склеротические участки, не похожие на типичные силикотические узелки. В соединительной ткани появляются иногда так называемые талькозные тельца. Постоянно обнаруживаются бронхоэктазы, эмфизема легких. В бифуркационных и прикорневых **лимфатических узлах** находят большое количество тальковой пыли и выраженный склероз. Нередко к талькозу присоединяется туберкулез, возникает **талькотуберкулез**.

Применяемый для припудривания операционных резиновых перчаток тальк может попадать при операциях в брюшной полости на раневую поверхность, брюшину и вызывать воспаление с последующим образованием спаек и узелков - гранулем. В таких случаях говорят о **хирургическом талькозе**. Гранулемы микроскопически напоминают туберкулезные, но гигантские клетки имеют характер клеток инородных тел. Между клетками гранулемы и в гигантских клетках видны пылинки талька в виде игольчатых кристаллов и пластинок, что также отличает эти гранулемы от туберкулезных.

Металлокониозы

Среди металлокониозов различают сидероз, алюминоз, бериллиоз, тита-ноз, баритоз, станиоз и др. Наиболее изучены сидероз, алюминоз и бериллиоз.

Сидероз

Сидероз (*pneumoconiosis siderotica*) - пневмокониоз, который встречается у шахтеров, добывающих гематит (красный железняк, природная окись железа Fe_2O_3), у рабочих литейных

цехов, полировщиков металлических изделий, рабочих гвоздильных производств, гравировщиков, электросварщиков.

Патогенез. Существовало мнение, что фиброз легкого вызывает не железная пыль, а примесь двуокиси кремния, поэтому такие случаи рассматривали как силикосидероз. В настоящее время безвредность железосодержащей пыли отрицается, так как она вызывает фиброз легких. Однако этот фиброз слабее, чем при силикозе и силикатозах, что обуславливает длительное и доброкачественное течение легочного процесса. По-видимому, доброкачественное течение пневмосклероза при сидерозе обусловлено тем, что пыль железа нетоксична и хорошо выводится макрофагами через бронхиальное дерево.

Патологическая анатомия. Различают красный и черный сидероз. Красный сидероз вызван пылью, содержащей окислы железа. Легкие при этом увеличены в объеме, желтовато-буро-красного цвета. Черный сидероз возникает от пыли с закисью железа или углекислого и фосфорнокислого его соединений. Легкие становятся черными и напоминают легкие при антракозе.

При микроскопическом исследовании находят слабовыраженный межуточный склероз, субмилиарные и милиарные узелки, состоящие из скоплений пылевых клеток, заполненных частицами железной пыли (реакция на железо положительная). Между пылевыми клетками обнаруживают немногочисленные коллагеновые волокна. В лимфатических узлах находят много пыли и значительный диффузный склероз.

Карбокониозы

Среди карбокониозов наиболее часты антракоз и графитоз. Наибольшее значение в патологии имеет антракоз.

Антракоз

Антракоз - пневмокониоз, развивающийся при длительном вдыхании угольной пыли. Угольный пигмент вызывает развитие склероза, степень которого зависит от характера угля и состава породы, в которой залегают угольные пласты. Так, вдыхание антрацитовых пыли приводит к развитию более выраженного склероза легких, чем действие пыли битуминозных углей. Древесная угольная пыль почти не вызывает склероза.

По мнению ряда исследователей, склероз легких при антракозе в значительной мере или даже целиком связан с действием двуокиси кремния, содержащейся в различном количестве в угольных пластах, а сама каменноугольная пыль не обладает склерозирующим свойством. Отечественные исследователи считают, что каменноугольная пыль приводит к развитию склероза, но значительно менее выраженного, чем кварцевая пыль.

Как правило, чистый антракоз течет дольше и доброкачественнее, чем силикоз, потому что угольная пыль хорошо выводится макрофагами через бронхиальное дерево и лимфатические дренажи легких. Склероз бывает более выраженным, если в пыли содержится значительная примесь двуокиси кремния. В таких случаях речь идет о смешанном пневмокониозе - **антракосиликозе** или **силикоантракозе**.

Патологическая анатомия. При антракозе легкие прежде всего приобретают характерную серо-черную окраску за счет отложения угольной пыли. Характер отложения пыли и интенсивность окраски зависят от стадии заболевания. В начале заболевания скопление угольного пигмента наблюдается преимущественно в нижних долях легких. В дальнейшем он равномерно распределяется по всем долям легких, возникают эмфизема и пневмосклероз.

Склероз при антракозе характеризуется развитием соединительной ткани в местах отложений угольной пыли - межалвеолярных перегородках, вокруг сосудов и бронхов. Пыль располагается в многочисленных макрофагах и вне их. При антракозе участки новообразованной соединительной ткани с макрофагами называют антракотическими очажками. При слиянии мелких антракотических очажков возникают крупные антракотические узлы.

При **диффузном антракотическом пневмосклерозе** значительные участки легких оказываются безвоздушными, плотными, серо-черного, аспидного цвета, в связи с чем изменения получили название **аспидной, или антракотической, индурации легких**.

При антракозе развиваются хронический бронхит и рецидивирующая очаговая пневмония. Обычно выражена эмфизема. Вследствие расстройств кровообращения и непосредственного воздействия значительного количества угольной пыли легочная ткань может подвергаться омертвлению и размягчению с образованием каверн неправильной или округлой формы, с крошащимися черными стенками и крошковатым черным содержимым. Эти формы антракоза, сопровождающиеся кровохарканьем и напоминающие легочный туберкулез, называют **черной чахоткой**.

Лимфатические узлы при резком антракозе спаиваются со стенкой трахеи или бронхов, при этом возможен прорыв угольных масс в просвет бронхиального дерева с последующей аспирацией в легкие и развитием пневмонии, абсцесса и гангрены легких. При значительном пневмосклерозе и эмфиземе легких наблюдается *гипертрофия правого сердца*.

Пневмокониозы от смешанной пыли

В эту группу входят антракосиликоз, сидеросиликоз, сидеросиликатоз, пневмокониоз электросварщиков и др. Наибольшее значение среди них имеет антракосиликоз, или силикоантракоз (см. Антракоз).

Пневмокониозы от органической пыли

Среди органической пыли велико значение различных бактерий и грибов (особенно спор термофильных актиномицет), пыли, содержащей антигены животного и растительного происхождения, медикаментозных препаратов. Пневмокониозы встречаются у людей, занятых в сельском хозяйстве («легкое фермера»), птицеводстве («легкое птицевода»), животноводстве, а также хлопкообрабатывающей, текстильной (биссиноз - от греч. *byssos* - лен) и фармацевтической промышленности.

Патогенез. В развитии бронхиальных и легочных изменений при пневмокониозах от органической пыли большое значение имеют аллергические и иммунопатологические процессы. Это атопические реакции и реакции немедленной анафилаксии, характерные для бронхиальной астмы, а также иммунокомплексные реакции с поражением микроциркуляторного русла легких и развитием пневмонита.

Патологическая анатомия. При развитии пневмокониозов, связанных с органической пылью, в легких наблюдаются изменения со стороны бронхов по типу хронического бронхита и изменения легочной ткани, характерные для интерстициальных пневмоний. В зависимости от вида пыли в картине заболевания может преобладать тот или иной компонент. «Легкое фермера», как и «легкое птицевода», имеет в своей основе морфологию экзогенного аллергического альвеолита. Для биссиноза характерны хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма.

Контрольные вопросы

Источник KingMed.info

1. Назовите наиболее частые пороки развития органов дыхания.
2. Что такое ателектаз?
3. Перечислите основные причины отека легких.
4. Чем бронхопневмония отличается от долевой пневмонии?
5. Перечислите наиболее частые осложнения пневмонии.
6. Что такое РДСВ?
7. Опишите патогенез РДСВ.
8. Назовите основные причины легочной гипертензии.
9. Каковы основные различия между обструктивными и рестриктивными заболеваниями легких?
10. Что такое эмфизема легких?
11. Что такое бронхиальная астма и астматический статус?
12. Опишите патогенез atopической бронхиальной астмы.
13. Назовите основные медиаторы, вызывающие бронхоспазм при бронхиальной астме.
14. Какие морфологические изменения в легких развиваются при бронхиальной астме?
15. Опишите морфологические изменения в легких при бронхоэктазах.
16. Дайте морфологическую характеристику интерстициальным болезням легких.
17. Какие органы наиболее часто бывают поражены при саркоидозе?
18. Что такое экзогенный аллергический альвеолит?
19. Назовите предраковые заболевания легких.
20. Перечислите морфологические варианты бронхогенного рака легкого.
21. Укажите особенности распространения рака легкого.
22. Дайте определение пневмокониозов.
23. Объясните патогенез развития фиброза при силикозе легких.
24. Дайте характеристику различных форм силикоза легких, объясните, в чем их различия.
25. Дайте определение силикотической каверны, объясните механизм ее формирования.
26. Перечислите осложнения силикоза легких.
27. Перечислите основные морфологические проявления асбестоза и объясните механизмы их развития.
28. Дайте морфологическую характеристику изменений органов больных талькозом.

Список литературы

Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. - М.: Медицина, 2009. - С. 53-102.

Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. - М.: Медицина, 2000. - 496 с.

Источник KingMed.info

Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. с соавт. Интерстициальные болезни легких. - М.: Литтерра, 2007. - 432 с.

Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. - М.: Медицина, 2002.

Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 2005. - Т. 2, Ч. 1. Гл. 15. - С. 278-349.

Патология органов дыхания: Атлас / Под ред. акад. РАЕН В. С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 200-218.

Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. - 960 с.

Руководство по частной патологии человека / Под ред. Н.К. Хитрова, Д.С. Саркисова, М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 2005. - Ч. 1. - С. 247-324. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия/6-е изд. Под ред. В.С. Паукова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. Robbins Basic Pathology. - 7th edition. - Philadelphia, London: Saunders, 2003. - 874 p. Pathology and Genetics. Tumours of the Respiratory system. WHO Classification of tumours

Ed. Trawis. - 2002. - 314 p. Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundation of medicine / Ed. E. Rubin, F. Gorstein,

R. Rubin, R. Schwarting, D. Strayer. - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkis, 2005. - 1587 p.

Tomashefski J.F., Cagle P.T., Farver C.F., Fraire A.E. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. 3rd Ed. - Vol. I.

Глава 12. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Пищеварительная система обеспечивает энергетические и пластические потребности организма. Это достигается выполнением пищеварительной, секреторной, моторной, эндокринной, всасывающей, экскреторной и барьерной функций. Поэтому повреждение ЖКТ приводит к широкому спектру заболеваний. Вместе с тем причин, вызывающих патологические процессы и болезни пищеварительного тракта, очень много. Среди них - прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, желудка и кишечника оказывают физические (механическая травма, лучевая энергия), химические (кислоты, щелочи, лекарственные средства, алкоголь, никотин, соли тяжелых металлов, продукты обмена, накапливающиеся в организме при почечной и печеночной недостаточности), биологические (инфекционные факторы, антигены, аутоантитела) факторы. Кроме того, нарушения пищеварения часто сопровождают заболевания ЦНС и вегетативного отдела нервной системы, болезни эндокринной и сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Вместе с тем каждый отдел пищеварительной системы, помимо интегральных функций, имеет свою специфику и характерные особенности развития и течения патологических процессов.

АНГИНА

Ангина (лат. *ango* - душу, сжимаю), или *тонзиллит* (лат. *tonsilla* - миндалина) - инфекционное заболевание с выраженными местными изменениями лимфоидной ткани глотки и небных миндалин. Небная, язычная, глоточная и трубные миндалины образуют барьерный иммунный орган, так называемое лимфоидное кольцо глотки Пирогова-Вальдейера.

Клиническое понятие ангина (тонзиллит), сопровождающееся болью при глотании, повышением температуры, увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов, симптомами интоксикации, связывают с воспалением преимущественно небных миндалин. Однако содружественно реагирует все лимфоидное кольцо и регионарные лимфатические узлы - шейные и подчелюстные. Ангина может протекать остро или хронически.

Этиология и патогенез

Важнейшее значение имеет аутоинфекция, которая при переохлаждении, снижении резистентности организма проникает трансэпителиально в лимфоидную ткань или в кровь, возвращаясь в миндалины гематогенно.

Возможно инфицирование воздушно-капельным и алиментарным путем. Основным возбудителем принято считать гемолитические стрептококки группы A (*S. pyogenes*), стафилококки (*S. aureus*, *S. capitis*), фузобактерии (*F. necrophorum*), обитающие в десневых карманах, кишечнике, гениталиях женщин, а также анаэробы (*C. perfringens*, *C. histolyticum*, *C. septicum*).

В хронизации заболевания (хронический тонзиллит) важнейшую роль играет хроническая стимуляция иммунной системы бактериальными антигенами (сенсibilизация).

Патологическая анатомия

Выделяют следующие клинико-анатомические формы острой ангины.

- **Катаральная ангина**, характеризующаяся воспалительной гиперемией глоточных миндалин и слизистой оболочки небных дужек.
- **Лакунарная ангина**, которая проявляется накоплением в полостях складок слизистой оболочки, покрывающей лимфоидную ткань миндалин (лакуны) серозно-гнойного или

слизисто-гнойного экссудата, который имеет вид желтоватых масс, выступающих над поверхностью гиперемии-рованной слизистой оболочки миндалины. Инфильтрация покровного эпителия лакун нейтрофильными лейкоцитами приводит к формированию эрозивных дефектов и присоединению к экссудату фибрина.

- **Фолликулярная ангина** формируется в результате гиперплазии лимфоид-ных фолликулов миндалины, причем часть из них подвергается нагноению с формированием абсцессов. Такие фолликулы просвечивают сквозь слизистую оболочку в виде просовидных желтоватых зерен.
- **Фибринозная ангина** развивается при дифтерии. Глубокое выпадение фибрина, пропитывающего весь пласт некротизированной слизистой оболочки миндалины, приводит к формированию плотно прикрепленной фибриновой пленки (дифтеритическое воспаление).
- **Флегмонозная ангина** возникает в результате диффузной инфильтрации всей лимфо-эпителиальной ткани нейтрофильными лейкоцитами.
- **Некротическая ангина**, при которой на первый план выступают признаки некроза покровного эпителия. Миндалины покрыты сероватым налетом, представляющим собой тканевый детрит, лейкоциты, продукты их распада и фибрин. Отторжение некротических масс приводит к образованию обширных эрозивных дефектов, которые, углубляясь и достигая стенок глотки, превращаются в язвы, заживающие с формированием грубых рубцов.

Особые виды ангины

Ангина Симоновского-Плуата-Венсана

Ангина Симоновского-Плуата-Венсана (язвенно-пленчатая форма) возникает при инфицировании *F. necrophorum* и характеризуется формированием поверхностных дефектов слизистой оболочки, покрытых грязно-зеленоватым налетом с гнилостным запахом.

Ангина Людвиг

Ангину Людвиг вызывает анаэробная микрофлора кариозных полостей, пародонтальных карманов. При этом некротический процесс, возникающий в лимфоэпителиальной ткани, быстро распространяется в тканях дна полости рта. Доминируют некротические изменения без признаков воспалительной инфильтрации с наличием в жировой клетчатке и мышцах зловонной жидкости цвета мясных помоев и пузырьков газа (см. Анаэробная гангрена).

Хронический тонзиллит вначале характеризуется гиперплазией лимфоид-ной ткани, затем ее атрофией и склерозом.

Осложнения: паратонзиллярный абсцесс, флегмона шеи, тромбофлебиты, сепсис, ревматизм, гломерулонефрит.

БОЛЕЗНИ ПИЩЕВОДА

В разнообразной патологии пищевода наиболее часто встречаются врожденный короткий пищевод, дивертикулы, стеноз, эзофагиты, пищевод Бар-ретта, рак пищевода и другие опухоли.

Врожденный короткий пищевод

Врожденный короткий пищевод - состояние, при котором пищевод с частью желудка (*тубулированный желудок*) находится внутри грудной клетки. При эндоскопическом исследовании зону пищеводно-желудочного перехода, так называемую Z-линию (*zerrata* - зубчатая), обнаруживают значительно проксимальнее ее нормального расположения. Это

состояние следует отличать от пищевода Барретта, формирующегося в результате желудочной либо кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода.

Дивертикулы пищевода

Дивертикулы пищевода (от лат. *di-vertere* - боковая тропинка) - ограниченное слепое выпячивание стенки пищевода. Дивертикул может быть:

- **истинным**, когда он состоит из всех слоев стенки пищевода;
- **мышечным**, когда выпячивание (слизистой оболочки и подслизистой основы) происходит через пространства между мышечными пучками;
- **врожденным**, имеющим полную мышечную стенку и располагающимся в подглоточно-пищеводном пространстве или наддиафрагмально;
- **приобретенным** (дивертикулы взрослых), как правило, мышечный. **Причинами** дивертикулов являются спаечные процессы в средостении,

локальное расслабление стенки пищевода (*пульсационные дивертикулы*). Дивертикулы, осложненные воспалением слизистой оболочки, называются **ди-вертикулитами**.

Стеноз пищевода

Стеноз пищевода - резкое сужение в дистальном отделе. Он может быть врожденным. Приобретенный стеноз пищевода возникает в результате фиброзных спаек - *стриктур* (сужений), формирующихся в результате ожогов пищевода, механических повреждений его стенки.

Эзофагит

Эзофагит - воспаление слизистой оболочки пищевода различной этиологии.

Различают **первичный эзофагит**, при котором повреждение вызывают агрессивные компоненты желудочного содержимого, желчные кислоты или растворы кислот и щелочей, термические ожоги, фармакопрепараты, и **вторичный эзофагит**, являющийся проявлением или осложнением других заболеваний - туберкулеза, дифтерии, скарлатины, кори, сыпного тифа, микозов, болезни Крона и др.

Выделяют острый и хронический эзофагит.

Острый эзофагит

Острый эзофагит проявляется экссудативным воспалением (фибринозным, флегмонозным, геморрагическим), выделяют гангренозный вариант.

Осложнения. При массивном повреждении всех слоев стенки пищевода первично (ожог кислотой или щелочью) или вторично (гистоллиз при выраженной воспалительной инфильтрации) возникает нарушение целостности стенки пищевода - перфорация (прободение), а повреждение стенок сосудов подслизистого слоя приводит к кровотечению. Распространение воспаления при перфорации пищевода на органы средостения вызывает медиастинит, проникновение воздуха - пневмомедиастинум и подкожную эмфизему.

Исходом воспаления являются рубцы и стриктуры пищевода.

Хронический эзофагит

Хронический эзофагит - воспаление слизистой оболочки пищевода, возникающее при длительной ее альтерации. Наиболее частыми повреждающими факторами являются алкоголь, горячая пища, кислое содержимое желудка и желчные кислоты (рефлюкс), грибы, бактерии, вирусы.

Рефлюкс-эзофагит

Рефлюкс-эзофагит - особая форма хронического эзофагита, являющегося морфологическим проявлением **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**.

Этиология и патогенез. Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный реф-люкс - состояние, возникающее вследствие дисфункции нижнего замыкающего сфинктера пищевода, к чему могут приводить ваготомия, системная склеродермия (атрофия мышц кардии), язвенная болезнь, любые механические нарушения замыкающего сфинктера.

Агрессивное содержимое желудка и, особенно, желчные кислоты вызывают баллонную дистрофию в клетках верхних отделов эпителиального пласта, а в функциональном и шиповатом слоях возникает межклеточный отек с разрушением стыковых комплексов. Это приводит к нарушению проницаемости эпителиального барьера, следствием чего является стимуляция и даже гиперстимуляция интраэпителиальных нервных рецепторов с возникновением болевого синдрома: боли за грудиной, изжога, иногда рвота и ночной кашель. Отсутствует прямая корреляция между рефлюкс-эзофагитом и эндоскопическими, клиническими проявлениями болезни. У больных с мучительной изжогой может не быть макроскопических признаков эзофагита, а почти у половины больных, имеющих развернутую морфологическую картину тяжелого эзофагита, изжога отсутствует.

Макроскопические изменения variabelы: от очаговой гиперемии, отека и слизистых наложений до эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки пищевода. Эрозивные и язвенные дефекты длиной 5 мм и более располагаются на вершине складок слизистой оболочки. Они могут сливаться или располагаться цепочкой, образуя кольцо, занимающее 75% и более окружности пищевода.

Наиболее достоверным макроскопическим признаком хронического реф-люкс-эзофагита являются эрозии и язвы, хотя язвенный дефект - это не проявление, а осложнение эзофагита. Стриктуры пищевода формируются вследствие хронического воспаления и репарации язв пищевода.

Микроскопическая картина хронического эзофагита складывается из сочетания нескольких морфологических признаков, причем ни один из них которых не является патогномоничным для этого заболевания.

- *Пролиферативный акантоз*, который характеризуется пролиферацией базальных клеток слизистой оболочки пищевода и погруженным ростом эпителия в собственную пластинку слизистой оболочки в виде языков (рис. 12.1). Отражением пролиферации базальных клеток является нарастание их митотической активности. При инкубации биоптатов слизистой оболочки пищевода в питательной среде, содержащей меченный тритием тимидин, он обнаруживается в ядрах большого числа клеток базального слоя, что свидетельствует о синтезе ДНК. Базальный слой состоит из коммитированных клеток, дающих только одну клеточную линию. Часть этих клеток остается в базальном слое и подвергается делению, другие, передвигаясь к поверхности, завершают жизненный цикл экстрезией или апоптозом в функциональном слое слизистой оболочки.

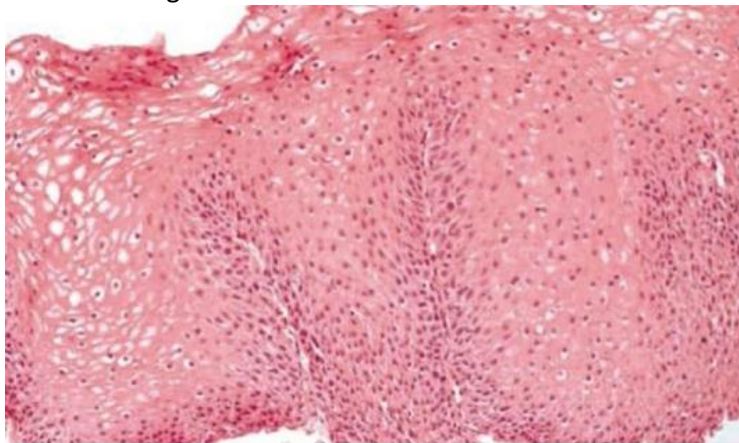


Рис. 12.1. Хронический эзофагит. Проплиферация клеток базального слоя, увеличение высоты соединительнотканых сосочков, баллонная дистрофия клеток верхней трети эпителиального пласта. Окраска гематоксилином и эозином

- *Воспалительная инфильтрация* нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами. Хемоаттрактантами нейтрофильных лейкоцитов могут быть различные биологически активные вещества, образующиеся при гибели клеток по механизму некроза, и компоненты системы комплемента, поэтому самостоятельного значения нейтрофильная инфильтрация эпителиального пласта как признак рефлюкс-эзофагита не имеет. Она может дистантно отражать реакцию нейтрофильных лейкоцитов на эрозивный и/или язвенный дефект любой природы, в том числе не вызванной рефлюксом.
- *Инфильтрация слизистой оболочки эозинофилами.* Хемоаттракция эозинофилов обусловлена ИЛ-5, который выделяют Th2-лимфоциты. Их накопление знаменует развитие локального иммунного ответа по гуморальному типу с формированием в собственной пластинке пула глобулинпродуцирующих плазматических клеток, особенно по периферии протоков кардиальных желез пищевода. Мигрируя в собственную пластинку и интраэпителиально, эозинофилы выделяют из гранул основные белки, повреждающие клеточные мембраны эпителиоцитов. Эозинофильную инфильтрацию расценивают даже как один из ранних и наиболее надежных признаков рефлюкс-эзофагита. Однако для этого необходимо исключить эозинофильную инфильтрацию, вызванную гельминтозом, сопутствующую бронхиальной астме или злокачественной опухоли, а также эозинофильный эзофагит, возникающий без рефлюкса.
- *Баллонные клетки.* В условиях воспаления созревающие клеточные формы подвергаются гидропической дистрофии, превращаясь в так называемые баллонные клетки - характерный признак эзофагита.
- *Удлинение соединительнотканых сосочков.* Синхронно с появлением акантотических тяжей эпителия удлиняются соединительнотканые сосочки, достигая 75% толщины эпителиального пласта. Удлинение соединительнотканых сосочков при воспалении обусловлено выделением макрофагами фактора роста фибробластов и эпидермального фактора роста - растворимых медиаторов, стимулирующих пролиферацию фибробластов, эндотелия, гладкомышечных клеток. Тромбоциты при дегрануляции выделяют тромбо-цитарный фактор роста и ТФР-β. Происходит интенсивный синтез фибро-бластами молекул стромального коллагена - III и I типов, фибронектина.
- *Эктазия сосудов в соединительнотканых сосочках.* В ремоделированных сосочках возникает расширение (эктазия) венул (рис. 12.2), в результате воспалительной гиперемии и стаза, а также как следствие неоангиогенеза.

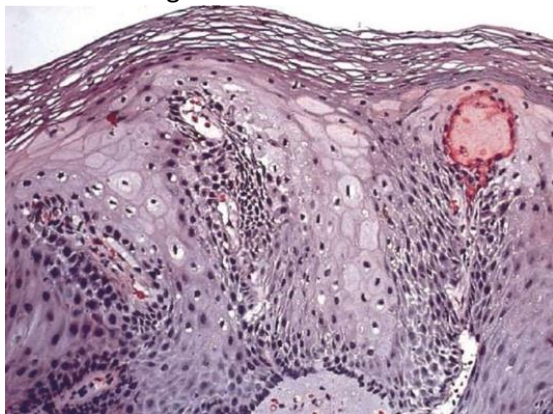


Рис. 12.2. Хронический эзофагит. Увеличение высоты соединительнотканых сосочков с эктазированными венулами. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения: эрозии и язвы пищевода, воспалительные полипы, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода. Эрозии и пептиче-ские язвы пищевода отражают нарушение резистентности эпителиального пласта при хроническом воспалении. В краях язвенного дефекта имеются акантотические разрастания пролиферирующего эпителия, поэтому при рубцевании одной или нескольких язв может возникнуть *воспалительный полип*, основу которого составляет грануляционная ткань, выбухающая в просвет и покрытая пролиферирующим эпителием. При образовании язв, когда дном дефекта эпителия является мышечный слой стенки пищевода, происходит развитие интрамурального фиброза с формированием стриктуры пищевода.

Пищевод Барретта

Пищевод Барретта - приобретенное состояние, которое определяют как зону метаплазии эпителия, циркулярно расположенную над нижней границей пищеводно-желудочного перехода (Z-линия), распространяющуюся проксимально на 3 см и более и гистологически представленную ворсинчатыми соединительноткаными структурами, покрытыми кишечным эпителием с обязательным наличием бокаловидных клеток (рис. 12.3).

Макроскопические изменения

Макроскопически очаги метаплазированного эпителия имеют вид «пламенеющих языков», распространяющихся в проксимальном направлении от Z-линии (рис. 12.4).

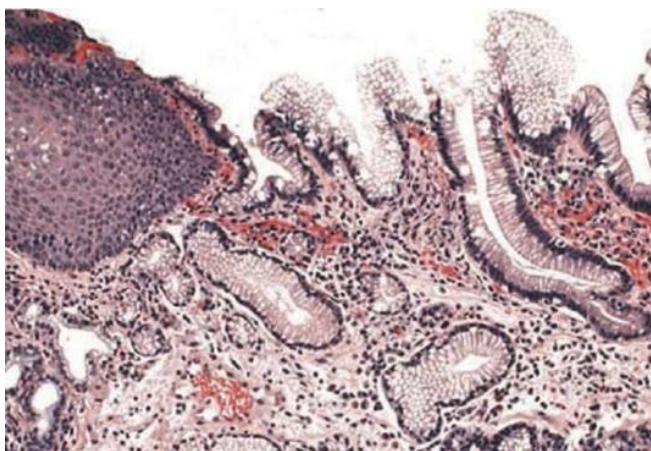


Рис. 12.3. Пищевод Барретта. Рядом с многослойным плоским пищеводным эпителием расположен железистый эпителий желудка с очагами кишечной метаплазии - наличие бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином



Рис. 12.4. Эндоскопическая верификация пищевода Барретта. Островки железистого эпителия красного цвета («языки пламени») расположены выше Z-линии и хорошо заметны на фоне бледно-розового многослойного плоского эпителия пищевода

Предполагают, что роль стволовых клеток, дающих начало различным дифференциям - от желудочного до кишечного с бокаловидными клетками, выполняют клетки, располагающиеся в выводных протоках кардиальных желез пищевода, или мультипотентные клетки базального слоя многослойного плоского эпителия слизистой оболочки пищевода. Их пролиферация и дифференцировка регулируются микроокружением, изменяющимся вследствие хронического воспаления.

В ряде случаев эзофагит осложняется появлением участков специализированного желудочного, а затем и кишечного эпителия, причем наиболее опасной в прогностическом отношении (риск развития аденокарциномы) является так называемая неполная кишечная метаплазия с секрецией сульфомуцинов. С появлением этого феномена в зоне пищевода Барретта накапливаются генетические повреждения, приводящие к блоку апоптоза, гиперпролиферации метаплазированного эпителия (рис. 12.5). Аденокарцинома на фоне диспластических изменений пищевода Барретта развивается в результате известных молекулярно-биологических процессов (рис. 12.6). Затем проявляются нестабильность хромосом, мутации или утрата гетерозиготности аллелей (LOH - loss of heterozygosity), ассоциированных с дисплазией и раком (DCC, APC), мутации антионкогенов (CDKN2), в том числе антионкогена *p53*, и эпимутации - обратимые изменения активности генов, которые не связаны с нарушением нуклеотидной последовательности ДНК, но приводят к сохранению неактивного или активного состояния генов, включая и те, которые контролируют пролиферацию в ряду клеточных поколений (CDKN2). Возникает гиперэкспрессия белков, передающих пролиферативные стимулы в цитоплазме клетки (Rab11 - член ГТФ-азного семейства белков), антиапоптозного белка Bcl-2. Помимо этого наблюдается активация синтазы оксида азота и циклооксигеназы 2-го типа, выполняющих регуляторную функцию при реализации апоптоза, и теломеразы, обеспечивающей восстановление «обрезанных» концов ДНК после каждого цикла репликации, что потенциально может обеспечить иммортализацию («бессмертие») клетки. Продукция воспалительными клетками факторов роста, снижение экспрессии антионкогенов (Rb) и белков, обеспечивающих способность клетки к контактному торможению (кадгерины), также создают условия для малигнизации эпителия с исходом в аденокарциному.

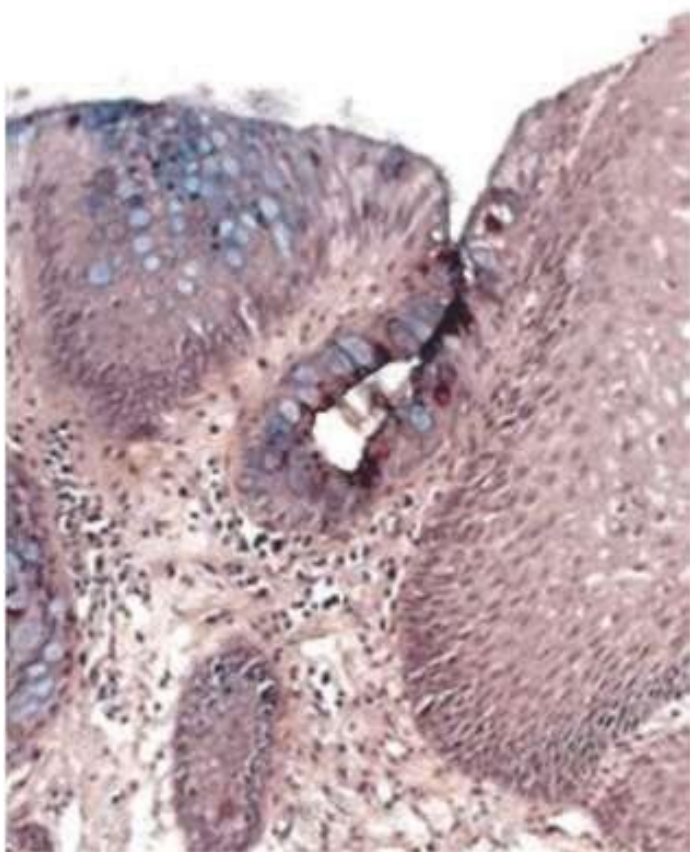


Рис. 12.5. Пищевод Барретта, прогностически неблагоприятный вариант. Сульфомуцины (черный цвет) в цилиндрических и бокаловидных клетках метаплазированного эпителия при реакции с диамином железа в сочетании с альциановым синим при pH=2,5

Рак пищевода

Среди причин смертности от злокачественных опухолей рак пищевода занимает 7-е место.

Макроскопически выделяют:

- экзофитно-полиповидный рак;
- плоский с изъязвлением рак;
- инфильтративный рак.

Микроскопически рак пищевода представлен двумя основными формами:

- плоскоклеточным (рис. 12.7);
- аденокарциномой.

По степени дифференцировки плоскоклеточный рак подразделяют на высоко-, умеренно и низкодифференцированные формы. Выделяют недифференцированный рак.

Для рака пищевода характерно внутриорганный метастазирование.



Рис. 12.6. Молекулярно-биологические пути прогрессии аденокарциномы, ассоциированной с пищеводом Барретта (объяснения в тексте) (С. Bernstein, 2000)

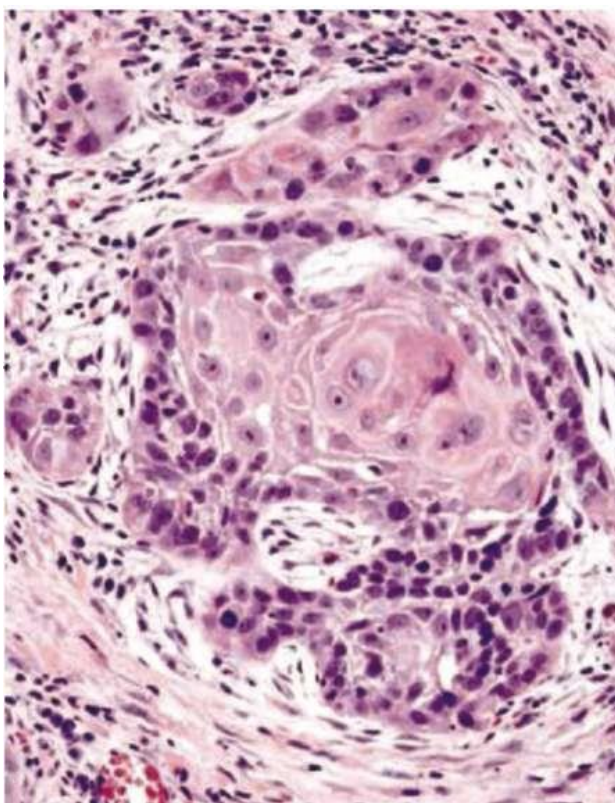


Рис. 12.7. Плоскоклеточный рак пищевода. Инвазивные комплексы. Окраска гематоксилином и эозином

Плоскоклеточный рак пищевода (веррукозный, веретеноклеточный, база-лоидный плоскоклеточный) поражает среднюю и нижнюю трети пищевода, редко возникает в верхней трети.

Аденокарцинома пищевода возникает в зоне пищевода Барретта, т.е. в нижней трети пищевода (рис. 12.8) и микроскопически представляет собой тубулярно-сосочковый рак (рис. 12.9).



Рис. 12.8. Аденокарцинома, ассоциированная с пищеводом Барретта. Резецированный пищевод

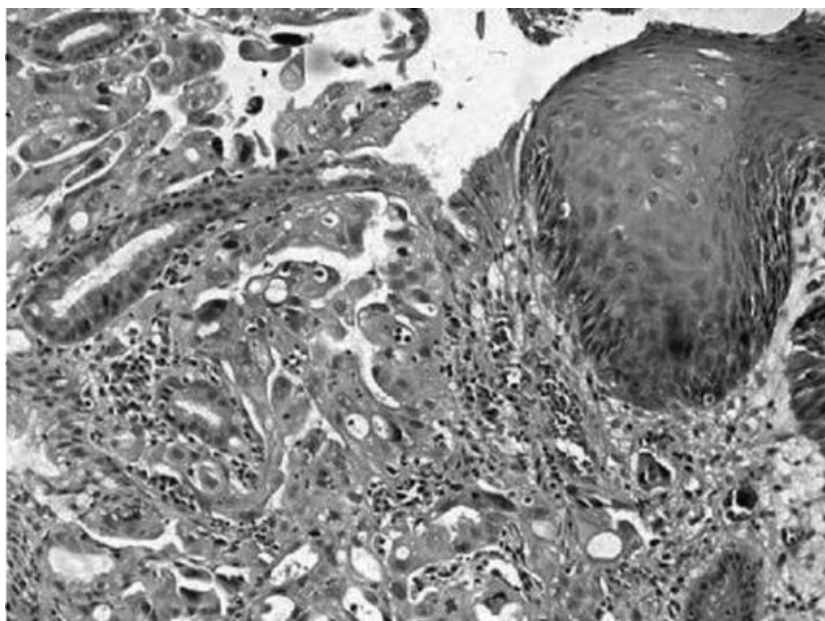


Рис. 12.9. Аденокарцинома, ассоциированная с пищеводом Барретта. Окраска гематоксилином и эозином

Доброкачественная эпителиальная опухоль пищевода представлена *папилломой*, имеющей типичное строение: сосочковые разрастания стромы, покрытые зрелым многослойным плоским эпителием.

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

Наиболее распространенными заболеваниями желудка являются острый и, особенно, хронический гастрит, язва желудка (язвенная болезнь) и рак желудка.

Острый гастрит

Острый гастрит наиболее часто является проявлением острых интоксикаций (суррогаты алкоголя, химические ожоги, уремия) или инфекционных заболеваний (холера, сальмонеллез). Воспаление слизистой оболочки желудка может быть катаральным, геморрагическим, фибринозным. Реже (при приеме суррогатов алкоголя, химических ожогах) развивается коррозивный (некротический) гастрит.

Исходы. Острый гастрит обычно заканчивается восстановлением нормальной структуры слизистой оболочки. Однако некротический гастрит может осложниться кровотечением из аррозированных сосудов подслизистого слоя и перфорацией стенки желудка с развитием воспаления брюшины - перитонита.

Хронический гастрит

Хронический гастрит - заболевание, морфологическим субстратом которого является хроническое воспаление слизистой оболочки желудка в сочетании с нарушением клеточного обновления и исходом в атрофию желез, что проявляется секреторной недостаточностью (**ахилией**). Хронический гастрит - исключительно морфологический феномен, не имеющий клинических проявлений, его диагностика возможна только на основании патоморфологического исследования (биопсия тела и антрального отдела желудка). Распространенность хронического гастрита оценивают в 50-80% взрослого населения. С возрастом частота заболевания увеличивается.

Этиология и патогенез

Наиболее важным этиологическим фактором является микроб *Helicobacter pylori* (HP), меньшее значение имеют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), алкоголь, регургитация дуоденального содержимого (ду-оденально-гастральный рефлюкс), аутоиммунные процессы.

Бактериальный (*Helicobacter pylori*-ассоциированный) хронический гастрит

Первым установил зависимость между выраженностью воспаления в слизистой оболочке и степенью ее колонизации HP австралийский патологоанатом J.R. Warren, получивший за это открытие в 2005 г. Нобелевскую премию совместно с B. Marshall.

В развитии заболевания важную роль играют биологические особенности различных штаммов HP, но не менее существенными представляются генетические особенности организма хозяина, определяющие характер воспалительного ответа на инфицирование HP.

Грамотрицательная бактерия HP является патогеном, идеально приспособившимся к существованию в экологической нише - антральном отделе желудка (рис. 12.10). Равновесное взаимодействие настолько устойчиво, что титры антихеликобактерных антител при условии невмешательства в систему «инфект-хозяин» могут оставаться постоянными на протяжении 20 лет.

Воздействия HP на слизистую оболочку желудка разнообразны. Наиболее изучена детерминанта вирулентности HP - локус, содержащий около 30 генов, именуемый островком патогенности. Важнейшим из этих генов является ген *cagA*. Ни в одном другом виде рода *Helicobacter* и вообще больше ни в какой другой бактерии не обнаружен гомолог гена *cagA*, поэтому полагают, что *cagA* является специфическим геном, возникшим в связи с обитанием HP в желудке человека.

Большинство бактерий *HP* свободно располагается в надэпителиальной слизи, и только 20% связаны с эпителиальными клетками - мукоцитами. Колонизация слизистой оболочки очень специфична: *HP* фиксируется только на желудочном эпителии либо в участках желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки или гетеротопии в толстой кишке. Это воздействие играет очень важную роль в патогенезе. *HP* впрыскивает продукт гена *cagA*-CagA - протеин в мукоцит, используя так называемый IV тип бактериальной секреции. CagA-протеин содержит радикалы тирозина, которые в эпителиальной клетке подвергаются фосфорилированию. Результатом этого фосфорилирования является новый продукт транскрипции, который вызывает выработку мукоцитом ИЛ-8 - мощного хемоаттрактанта для нейтрофильных лейкоцитов. Происходит интенсивная миграция нейтро-фильных лейкоцитов в собственную пластинку слизистой оболочки и в эпителиальный пласт. «Кислородный взрыв», характерный для акта фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов, вызывает их гибель, сопровождающуюся эк-зоцитозом лизосомальных гидролаз, протеаз, повреждающих слизисто-эпи-телиальный барьер желудка, и запуском свободнорадикальных механизмов активации перекисного окисления липидов, продукты которого также вызывают альтерацию эпителия. Нарушенная стабильность слизистого барьера способствует поступлению антигенов *HP* (прежде всего CagA-протеина) в собственную пластинку слизистой оболочки и активации макрофагов, обеспечивающих презентацию антигенов и выработку ИЛ-1 - ключевой молекулы воспаления и иммунитета. Для взаимодействия «*HP*-хозяин» характерна поляризация иммунного ответа: преобладание лимфоцитов Т-хелперов первого типа (Th1), обеспечивающих цитокиновый ответ, или Т-хелперов второго типа (Th2), вызывающих антительный ответ.

Наиболее адекватным иммунным ответом для *HP* как внеклеточного патогена был бы Th2, при котором повреждение слизистой оболочки желудка минимально. Такой поляризованный Th2-иммунный ответ дает объяснение «африканской загадке»: при исключительно высокой колонизации *HP* аборигены редко имеют язву желудка или двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено генетически закрепленным Th2-преобладанием, обеспечивающим антигельминтный и противомаларийный иммунитет у жителей Экваториальной Африки, среди которых широко распространены гельминтозы и малярия.

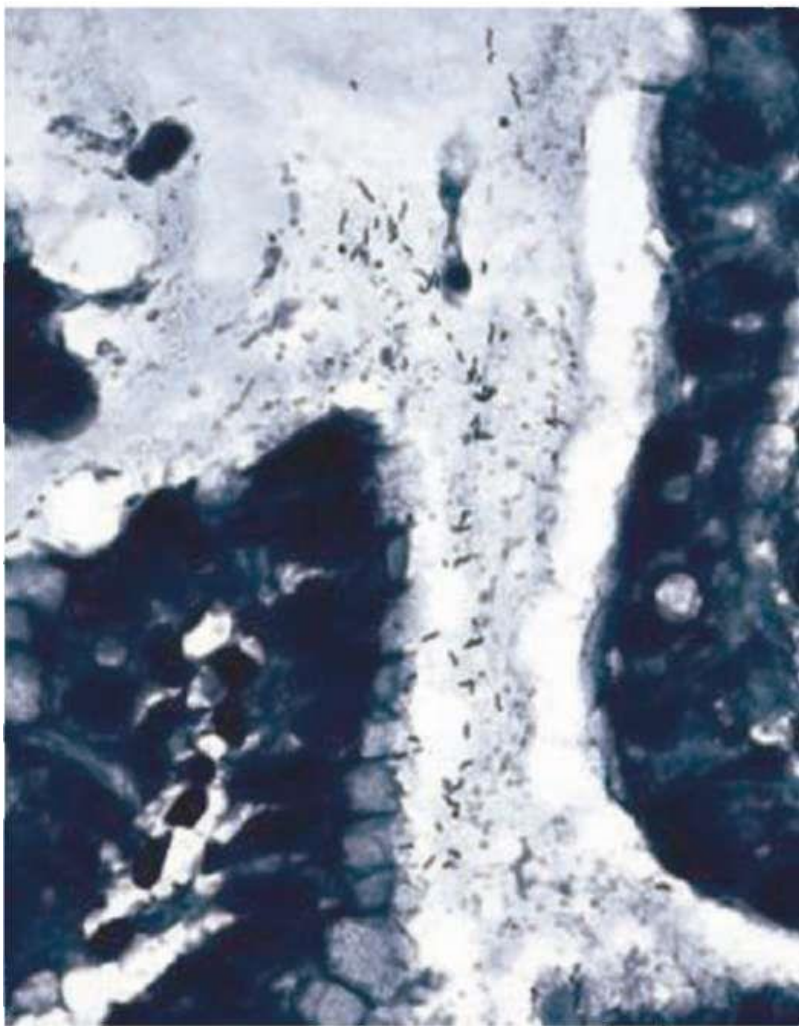


Рис. 12.10. *Helicobacter pylori* в надэпителиальной слизи. Окраска 0,1% толуидиновым синим

Фосфорилированный CagA-протеин активирует эукариотическую фосфа-тазу SHP-2 и запускает цепь внутриклеточных реакций, следствием которых является эффект, напоминающий гиперстимуляцию клетки фактором роста. Для такого взаимодействия необходима абсолютная комплементарность SHP-2 фосфатазы остатками тирозина в молекуле CagA-протеина. У «западных» штаммов *HP* расположение этих остатков варьирует очень сильно, поэтому гиперпро-лиферативный эффект проявляется далеко не всегда, зато «азиатские» штаммы выделяют CagA-протеин с жестко детерминированным расположением активных остатков тирозина, обеспечивая высокий аффинитет к SHP-2 фосфатазе. Полагают, что это может быть одним из объяснений того факта, что заболеваемость раком желудка в азиатских странах намного выше, чем в западных.

Другой важный ген - *VacA* - также специфичен для *HP*, и его гомолог не встречается в других видах бактерий. Этот ген присутствует абсолютно во всех штаммах *HP*, но обладает выраженным аллельным полиморфизмом. Этот штамм *HP* получил название вакуолярного, по максимально проявляющейся способности вызывать вакуолизацию цитоплазмы эпителиальной клетки *in vitro*. Продукт гена - вакуолизирующий цитотоксин *VacA* формирует поры в эпителиальных клеточных мембранах, создавая возможность выхода анионам и мочеvine. Это обстоятельство жизненно важно для *HP*, поскольку, гидролизуя мочеvinу, бактерия создает «облачко» из аммиака, защищая себя от действия H^+ полости желудка. *VacA* ослабляет латеральные контакты покровно-ямочного эпителия, обеспечивая доступ питательных веществ к бактерии, расположенной в надэпителиальной слизи, блокирует созревание микросом в макрофагах,

препятствуя презентации антигенов лимфоцитам, подавляет их пролиферацию и Th1-ответ, создавая тем самым иммуносупрессию, позволяющую *HP* избежать влияния иммунной системы. Вакуолизация эпителиальной клетки, изменение ее цитоскелета, запуск апоптоза, торможение пролиферации - это все эффекты VacA, которые реализуются избыточным повреждением (апоптоз) покровно-ямочного эпителия желудка. Компенсаторно в генеративной зоне слизистой оболочки возникают изменения дифференцировки клеток-предшественников в направлении покровно-ямочного эпителия, чтобы восполнить его убыль. Однако при этом нарушается восполнение железистого эпителия, формируется атрофия желез.

Изменения pH содержимого просвета желудка вызывают экспрессию гена кишечной дифференцировки *cdx2*, что изменяет фенотип эпителиальной клетки и в результате формируется кишечная метаплазия (рис. 12.11).



Рис. 12.11. Морфогенез атрофии и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка

Последовательность колонизации *HP* слизистой оболочки желудка зависит от возраста хозяина, в котором произошло инфицирование. У подростков и взрослых *HP* вначале заселяет слизистую оболочку антрального отдела, вызывая в ней хроническое воспаление - **антральный гастрит**. Сами бактерии и клетки воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки (Th1-лимфоциты) стимулируют G-клетки антрального отдела, вызывая гипергастринемию, которая вызывает гиперфункцию париетальных клеток в теле желудка и, следовательно, гиперхлоргидрию. По мере истощения пула париетальных клеток pH желудочного сока в антральном отделе желудка повышается.

Это вызывает перемещение *HP* в более кислую зону - тело желудка, поскольку жизнедеятельность бактерии возможна только при определенном градиенте pH между содержимым просвета желудка и поверхностью эпителиальной клетки.

Колонизация *HP* слизистой оболочки тела желудка вызывает ее воспаление. Так формируется **пангастрит** - гастрит с поражением двух отделов желудка, который постепенно превращается в атрофический пангастрит.

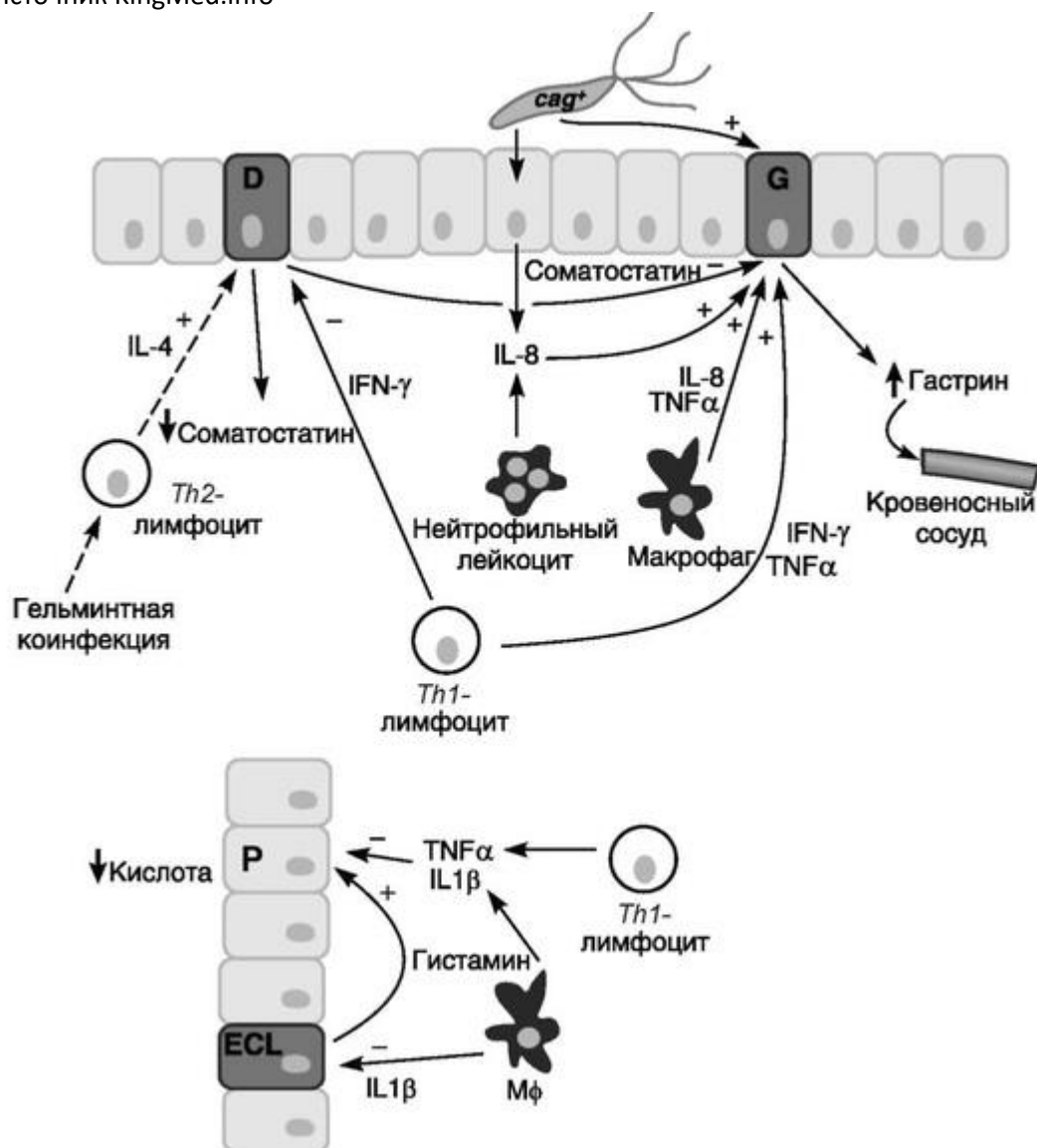


Рис. 12.12. Цитокин-опосредованные нарушения регуляции продукции соляной кислоты при *Helicobacter pylori* инфекции: А - взаимодействие цитокинов с гастрин-продуцирующей (G) клеткой и соматостатинпродуцирующей (D) клеткой; Б - цитокиновые воздействия на париетальную (P) клетку и энтерохромаффинную (ECL) клетку (Peek R., Crabtree J. E., 2006)

Если взаимодействие хозяина с инфектом происходит в возрасте 3-5 лет, то колонизации подвергается слизистая оболочка тела желудка. При таком дебюте заболевания доминирует атрофия слизистой оболочки именно тела желудка и быстро развивается ахилия.

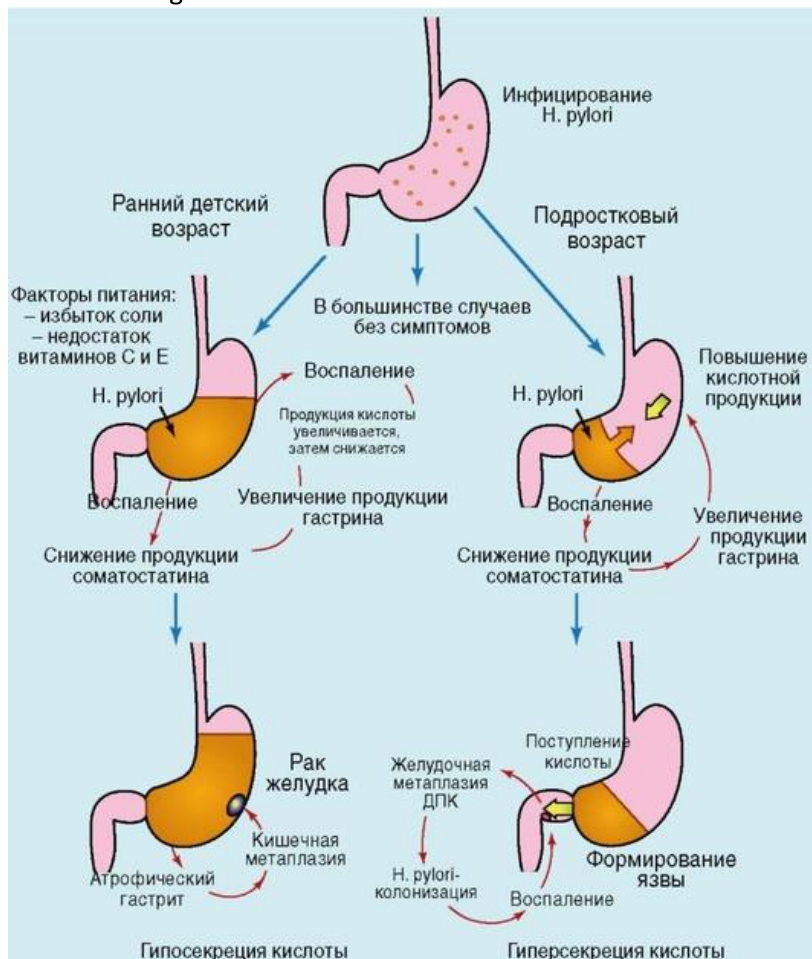


Рис. 12.13. Эволюционный путь *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита в зависимости от возраста, в котором произошло инфицирование хозяина (Calam J., Baron J.H. ABC of the upper gastrointestinal tract: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer//BMJ. - 2001. - Vol. 323, N 7319. - P. 980-982). Кислое содержимое желудка, поступая в двенадцатиперстную кишку, приводит к формированию в ней желудочной метаплазии, очаги которой колонизирует *H. pylori*, поскольку pH просвета дистального отдела двенадцатиперстной кишки начинает соответствовать биологическим потребностям микроба. Хронический дуоденит в сочетании с антрум-гастритом (язвенный фенотип гастрита) является стартовой площадкой дуоденальной язвы

Два варианта развития хронического гастрита привели к формированию концепции о язвенном и раковом фенотипе этого заболевания. При язвенном фенотипе гастрита инфицирование нередко происходит в подростковом возрасте, когда физиологические механизмы секреции желудка практически соответствуют взрослому организму. При этом естественной экологической нишей *H. pylori* остается антральный отдел желудка. Развивается хроническое воспаление, при котором Th1-поляризованный иммунный ответ, ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-8 стимулируют выработку гастрина G-клетками пилорических желез, гиперпродукцию гастрина и активируют выработку соляной кислоты. Следует подчеркнуть, что этот каскад паракринных эффектов цитокинов возникает только при заселении иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки антрального отдела в ответ на *HP*-колонизацию. Локальная гиперпродукция гастрина и гипергастринемия усиливаются еще и вследствие того, что ИФН- γ подавляет выработку соматостатина D-клетками. Интенсивная выработка соляной кислоты увеличивает агрессивность желудочного сока в просвете желудка, создавая условия для развития язвенного дефекта в гастродуоденальной зоне (рис. 12.12).

Раковый фенотип развивается при перемещении *HP* из антрально-го отдела в тело желудка. При пангастрите паракринные влияния цитокинов Th1-лимфоцитов и макрофагов (ИЛ-1 β , ИФН- γ) оказывают ингибирующее влияние на париетальные и энтерохромаффинные клетки. Появляется гипохлоргидрия, нарастающая по мере истощения париетальных клеток и повышения pH желудочного сока в антральном отделе либо при колонизации *HP* слизистой оболочки желудка в детском возрасте. Развивается хроническое воспаление, которое на 3-м или 4-м десятилетии жизни приводит к атрофии слизистой оболочки, гипо-секреции и развитию рака желудка кишечного типа у 1-2% больных (рис. 12.13).

Аутоиммунный хронический гастрит

Аутоиммунный хронический гастрит **был** известен раньше, чем *HP*-ассоциированный, хотя встречается значительно реже. Аутоиммунный гастрит обычно сочетается с макроцитарной гиперхромной анемией, аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, гипопаратиреоидизмом, аутоиммунным вариантом болезни Аддисона.

Происходит выработка аутоантител к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Аутоантитела фиксируются на мембране внутреннего канальца париетальной клетки, блокируют H⁺/K⁺-АТФазу, ингибируя продукцию соляной кислоты и соединение витамина B₁₂ с внутренним фактором, что лежит в основе патогенеза B₁₂-дефицитной анемии.

Отражением аутоиммунных реакций является выраженная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка лимфоцитами (рис. 12.14) с появлением большого количества интраэпителиальных лимфоцитов в железах с быстрым (в десятки раз быстрее, чем в популяции) развитием атрофии слизистой оболочки тела желудка. Слизистая оболочка антрального отдела остается без изменений, за исключением реактивно, вследствие гипохлоргидрии, развивающейся гиперплазии G-клеток.

Рефлюкс-гастрит

Рефлюкс-гастрит развивается при забросе содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок. Повреждающий эффект оказывают желчные кислоты, растворяющие липиды мембран поверхностного эпителия, что обуславливает выраженную компенсаторную пролиферацию мукоцитов. В покровно-ямочном эпителии встречаются субнуклеарные, оптически пустые вакуоли. Воспалительная инфильтрация минимальна. Как правило, *HP*-колонизация слизистой оболочки не происходит. Отмечена миграция гладкомышечных клеток в собственную пластинку и даже в интерфовеолярную зону.

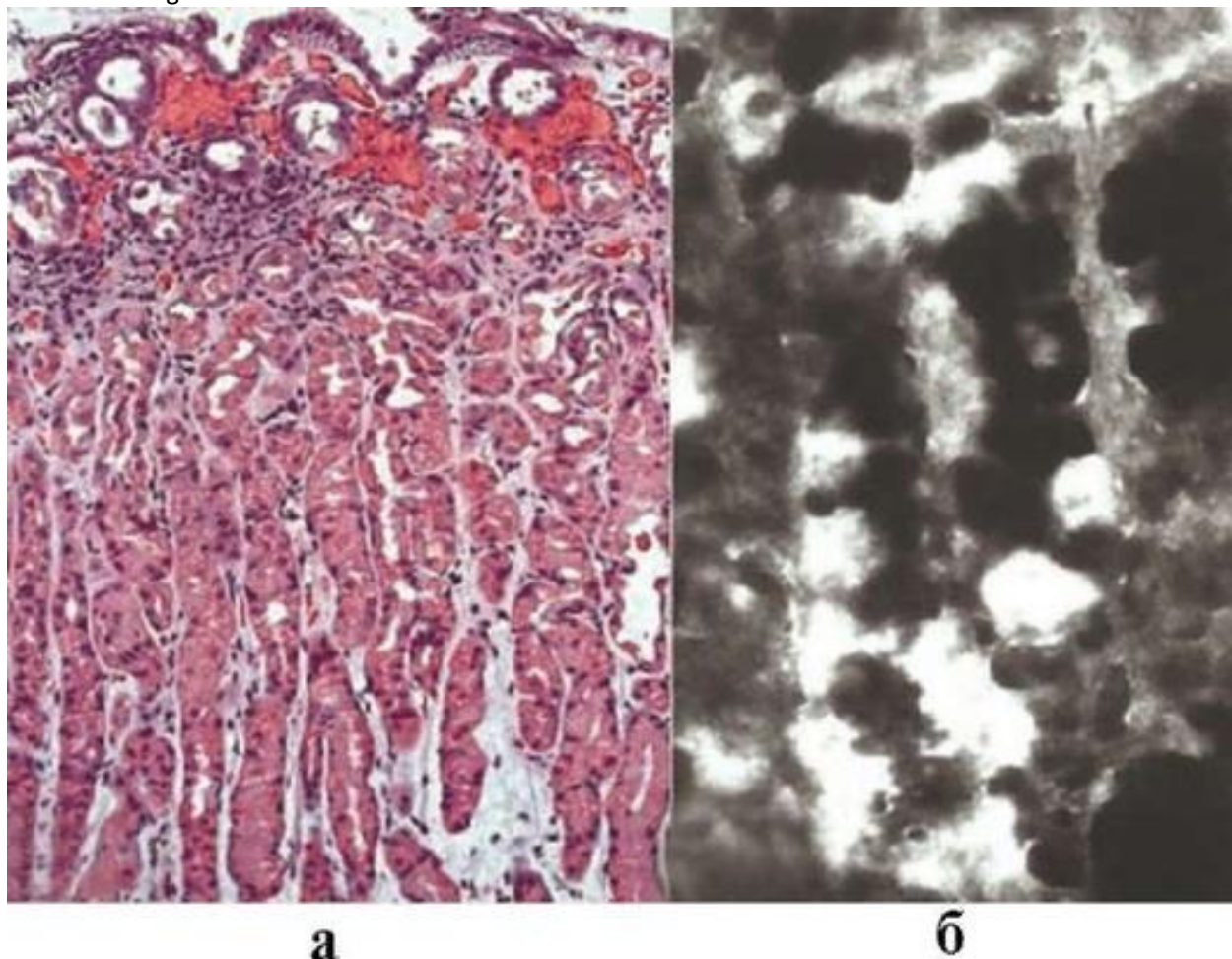


Рис. 12.14. Аутоиммунный гастрит: а - слабая воспалительная инфильтрация интерфовеолярной зоны в теле желудка. Окраска гематоксилином и эозином; б - криостатный срез биоптата тела желудка того же пациента обработан антителами против IgG человека, меченными флюорохромом

Нарушение клеточного обновления приводит к формированию очагов кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии и неоплазии. Полагают, что истинный рефлюкс-гастрит развивается только в культе желудка после резекции части органа.

Хронический гастрит при применении нестероидных противовоспалительных препаратов

Хронический гастрит при применении НПВП возникает в результате подавления фармакопрепаратом полезной циклооксигеназы I типа, обеспечивающей регенерацию слизистой оболочки. В результате страдает наиболее уязвимый поверхностно-ямочный эпителий, возникает деформация желудочных ямок: они удлинены и извиты. Клетки обычной формы, слизиобразование сохранено или уменьшено. Ядра увеличены, гиперхромные, ядерная мембрана тонкая, в отдельных ядрах могут встречаться ядрышки. Выявляются фигуры митоза. Воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки скудный. Это картина **фовеолярной гиперплазии**. Признаком, позволяющим квалифицировать описанные изменения как репаративные, является **градиент созревания клеток**: максимальная атипия обнаруживается в глубоких отделах желез, а поверхностный эпителий полностью созревший.

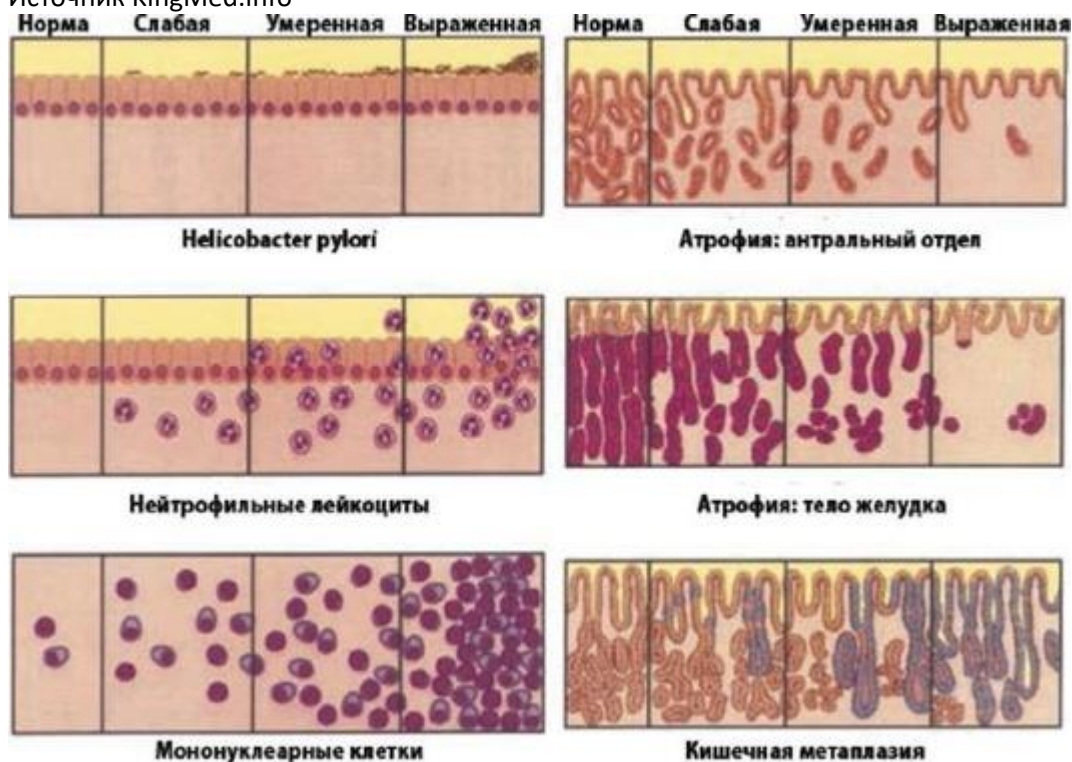


Рис. 12.15. Модифицированная Сиднейская классификация хронического гастрита. Полуколичественная оценка морфологических признаков

Появление в инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов и лимфоидных фолликулов позволяет предполагать инфицирование *HP*. Такой гастрит принято называть **гастритом смешанной этиологии**.

Классификация гастрита

В 1996 г. опубликован вариант классификации, названный Модифицированной Сиднейской системой, которая считается общепринятой. В ней выделяют основные **этиологические** варианты гастрита: хеликобактер-ассоциированный, аутоиммунный, рефлюкс-гастрит и особые формы гастрита; **топографическую** характеристику: гастрит антрального отдела, тела, пангастрит. **Микроскопически** признаки принято ранжировать в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (рис. 12.15), причем определение атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах позволяет выделить: неатрофический (поверхностный), атрофический ан-трум-гастрит, атрофический мультифокальный и атрофический пангастрит.

Колонизация *HP* хорошо оценивается в гистологических препаратах, окрашенных по методу Гимзы, по Граму, толуидиновым синим или серебрением по Вартин-Старри. *HP*-ассоциированным считается хронический гастрит при обнаружении даже слабой степени колонизации хотя бы в одном препарате.

Активность хронического гастрита определяют по наличию инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами собственной пластинки или эпителиального пласта. Нейтрофилы могут инфильтрировать собственную пластинку, покровный и ямочный эпителий, скапливаться в желудочных ямках, формируя ямочные абсцессы. Существует почти абсолютный (в 90% наблюдений) параллелизм между количеством нейтрофильных лейкоцитов в слизистой оболочке и степенью обсемененности *HP*.

Хроническое воспаление оценивают по выраженности лимфоплазмозитной и макрофагальной инфильтрации. Впрочем, среди мононуклеаров ведущая роль в диагностике именно хронического воспаления отводится плазматическим клеткам: наличие более 2 плазматических клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$ считается признаком хронического воспаления.

Кишечная метаплазия является важным морфологическим феноменом. Она свидетельствует об изменении биологии клетки и является ярким маркером уменьшения специализированных клеток в желудочной железе, то есть маркером атрофии. Определение типа кишечной метаплазии основано на идентификации гистохимического фенотипа метаплазированного эпителия. I тип (полная кишечная метаплазия) - присутствие нескольких типов кишечных клеток: каемчатых, клеток Панета, бокаловидных. II тип (неполная кишечная метаплазия) - преобладание одного типа кишечных клеток.

Атрофия слизистой оболочки диагностируется при наличии в биоптате мышечной пластинки слизистой оболочки (репрезентативный объем) и обнаружении менее 3-4 поперечно срезанных желез в поле зрения при увеличении $\times 400$. Утраченные железы замещены соединительной тканью.

Атрофию было принято считать необратимым процессом. *HP* вызывал гастрит, и тот со временем становился атрофическим. При эрадикации возбудителя, в лучшем случае, можно было надеяться на то, что процесс не будет прогрессировать. Однако с конца 1990-х годов начали появляться сообщения о возможности обратного развития атрофии слизистой оболочки желудка после эрадикации инфекта.

Стала очевидной необходимость улучшения существующей Модифицированной Сиднейской системы классификации атрофического гастрита. Это нужно было для того, чтобы ответить на принципиально важные вопросы: какие особенности атрофического гастрита можно связать с перспективой малигнизации, а какие могут свидетельствовать о возможности его обратного развития. Система определения стадий гастрита получила название OLGA - Operative Link for Gastritis Assessment.

В новой классификации OLGA-system уточнено определение атрофии слизистой оболочки желудка. Атрофию определили не только как уменьшение количества желез, но и как уменьшение желез, свойственных данной зоне слизистой оболочки желудка, т.е. кишечная метаплазия - появление в желудочной железе клеток, не принимающих участие в выполнении ее функции, - это тоже атрофия.

Интегральную оценку атрофии слизистой оболочки во всех отделах желудка называли **стадией хронического гастрита**, а оценку воспалительной инфильтрации - **степенью хронического гастрита**. У пациентов, имеющих III-IV стадии хронического гастрита, риск развития рака желудка кишечного типа увеличен в 6 раз.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - групповое понятие, морфологическим выражением которого является дефект слизистой оболочки и подслизистой основы, дном которого является мышечный слой.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра не содержит дефиниции «язвенная болезнь». Ее эквивалент обозначен как пептическая язва (*Peptic ulcer*) с указанием локализации (желудок, его пилорическая часть, двенадцатиперстная кишка, гастроэюнальная язва, пептическая язва неуточненной локализации).

В современной гастроэнтерологии сложились 2 подхода к пониманию феномена хронической язвы гастродуоденальной зоны. С одной стороны, это нозологическая единица (болезнь) с неким обобщенным взглядом на патогенез, клинические проявления и стандартизованную терапию, с другой - это гетерогенная группа заболеваний, объединенных наличием хронического язвенного дефекта в гастродуоденальной зоне, но имеющих при этом различную этиологию. Такое дробление нозологической единицы происходит с целью обеспечения целенаправленной терапии.

Этиология

Обычно выделяют 3 основных причины хронического язвенного дефекта: *HP*, НПВП и стресс. Возможно их сочетание у одного больного. Возможны и редкие причины образования язв.

Патогенез

Патогенез пептической язвы изначально рассматривался как осложнение хронического гастрита, вне зависимости от того, располагается язва в желудке или двенадцатиперстной кишке (см. язвенный фенотип гастрита). С учетом влияний воспалительных цитокинов на регуляцию кислотной продукции получает подтверждение постулат К. Шварца: «Без кислоты нет язвы». С этих же позиций *HP* приобретает роль пускового компонента - «без *HP* нет *HP*-ассоциированной язвы». Однако *HP* - это только наиболее частая причина развития язвы.

HP приводит к существенному снижению защитного слизистого барьера: снижается гидрофобность слизистой оболочки, состав и структура надэпителиального геля и толщина его слоя. Все свойства надэпителиальной слизи восстанавливаются после эрадикации инфекта. *HP* способен через систему сигнальных молекул, например, CagA-протеина, активировать G-клетки к выработке га-стрина, что увеличивает образование соляной кислоты. Липополисахарид наружной мембраны *HP* обладает свойством взаимодействовать с ламинином базальной мембраны эпителиального покрова желудка. В результате эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной, смываются, образуются микродефекты слизистой оболочки. В ходе *HP*-инфекции происходит изотипическое переключение В-лимфоцитов, и доминирующим иммунофенотипом плазматических клеток собственной пластинки становятся IgG. Возникающие иммунные комплексы, содержащие IgG, активируют комплемент и фиксируются в мелких венах слизистой оболочки. Фиксация иммунных комплексов совпадает с микродефектами эпителия, даже очаговыми инфарктами.

Преобладание в слизистой оболочке цитотоксических реакций, характерных для поляризации иммунного ответа, является фактором риска дуоденальной язвы у детей. Наконец специфическая способность *HP* вызывать продукцию ИЛ-8 мукоцитами обуславливает миграцию нейтрофильных лейкоцитов в эпителиальный пласт и вызывает повреждение его продуктами перекисного окисления липидов и гидролитическими ферментами гибнущих лейкоцитов. Не случайно высокая активность гастрита является неблагоприятным прогностическим фактором.

Защиту слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обеспечивает слой прикрепленной слизи - гель с особыми физико-химическими свойствами, который исчезает только в тощей и подвздошной кишках, где основной функцией является всасывание. Этот слой прикрепленной слизи стабилен, не растворяется при разбавлении, резистентен к гипертоническому раствору NaCl, не диспергируется желчными кислотами.

Экскретируемый мукоцитами гидрокарбонатный ион свободно диффундирует в слизистом слое, обеспечивая его резистентность по отношению к кислоте. Сравнительно высокие значения pH слизистого слоя делают его непроницаемым для пепсина, находящегося в просвете желудка.

Установлено, что гелео-бразующие муцины, вырабатываемые клетками слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, существуют в течение 30-120 мин, затем происходит их пополнение, но только при ненарушенном клеточном обновлении.

Острое повреждение слизисто-эпителиального барьера зависит от природы повреждающего фактора. HCl и этанол быстро проникают через прикрепленную слизь, приводя к десквамации эпителия, *HP* повреждает слизистый гель ферментами, запускает апоптоз мукоцитов, пепсин при низких значениях pH вызывает фокальные разрывы в слизистом геле, протеолиз мембран мукоцитов вплоть до капиллярного кровотечения в собственной пластинке слизистой оболочки.

Реакцией на повреждение является формирование в области дефекта сли-зисто-фибриновой «шапочки», под которую проникает регенерирующий эпителий. Резепителлизация происходит в течение 30 мин. Так выглядит репарация неглубокого и сравнительно небольшого по площади дефекта - **эрозии** слизистой оболочки, дном которой является собственная пластинка.

В условиях продолжающегося действия повреждающего фактора проте-олиз распространяется в глубину, достигая мышечного слоя стенки желудка - формируется **острая язва**. Появление в дне язвы зоны фибриноидного некроза, делающего неэффективной репарацию путем напоздания фовеоляр-ного эпителия (он отторгается, не найдя фибриллярной подэпителиальной основы), превращает острую язву в хроническую. **Хроническая язва** персистирует в течение 4-8 нед в результате рубцовых изменений, возникающих под слоем фибриноидного некроза, нарушающих трофику слизистой оболочки и препятствующих репарации.

Восстановление структуры стенки желудка в исходе хронической язвы неполное - субституция. В мышечном и подслизистом слоях выражен фиброз. Склеротические изменения и очаговая пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке вызывают деформацию ее гистоархитектони-ки. Клеточный состав в основном восстанавливается, однако возможны мета-пластические изменения эпителия.

В соответствии с иерархией регуляции защиты клеток (цитопротекции) слизистой оболочки гастродуоденальной зоны можно выделить 4 ведущих компонента патогенеза язвенного дефекта (рис. 12.16).

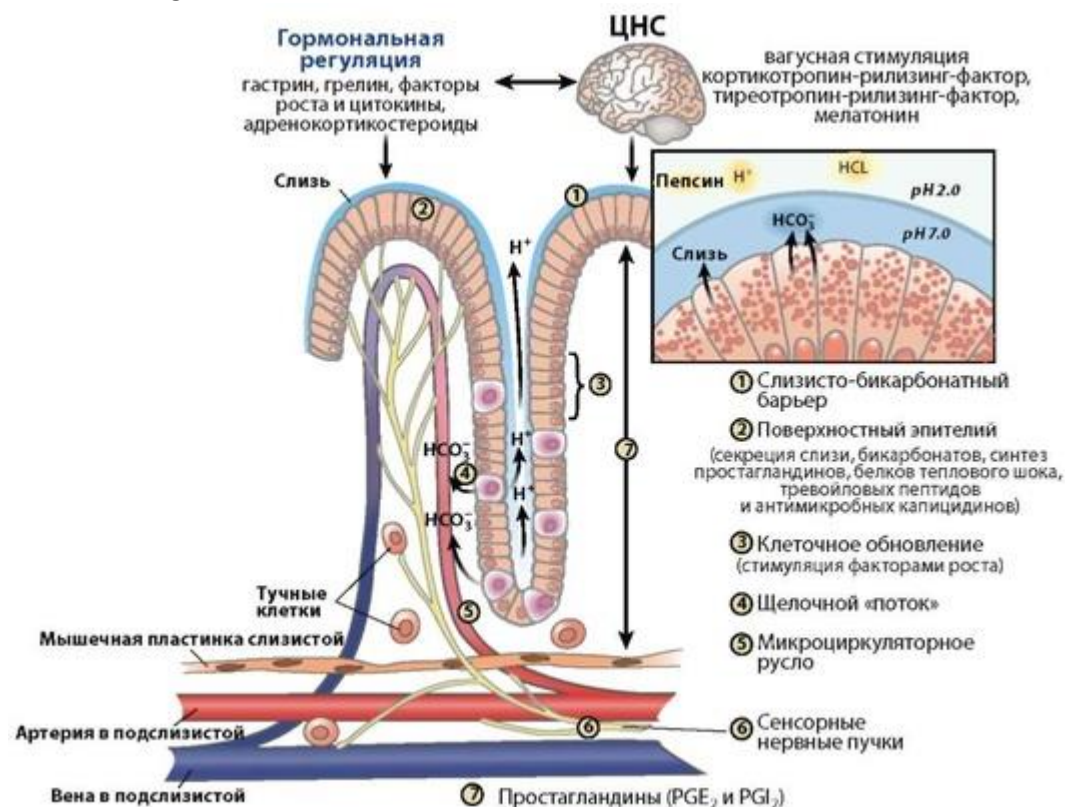


Рис. 12.16. Механизмы цитопroteкции в пищеварительном тракте (по L. Laine и соавт.)

- Резидуально-органический фон - черепно-мозговая травма, кровоизлияния в головной мозг, приводящие к активации парасимпатической системы, что обуславливает гиперсекрецию соляной кислоты и пепсина и изъязвление.
- Выраженная G-клеточная гиперплазия, приводящая к активации париетальных клеток и гиперпродукции соляной кислоты.
- Колонизация НР, вызывающая G-клеточную гиперплазию, или без нее приводящая к гиперсекреции.
- НПВП, ингибирующие полезную циклооксигеназу-1 и вызывающие энергетический дефицит эпителиальных клеток, приводят к повышенной клеточной убыли и делают слизистую оболочку уязвимой для обычного уровня секреции соляной кислоты.

Исходя из концепции язвенного фенотипа хронического гастрита, становится понятна частота локализации язвенных дефектов: большинство язв располагается по малой кривизне в препилорическом и пилорическом отделах. Из них 95% локализуются на границе между зонами фундальных и пилорических желез. Язвы обычно располагаются ближе к пилорическому каналу в области угла желудка. Язвы, обнаруженные в субкардиальном, кардиальном или фундальном отделе, в сочетании с атрофическим пангастритом или атрофическим гастритом тела желудка - скорее всего не проявление язвенной болезни, а изъязвившийся рак.

Язвы, вызванные НПВП, подавляют циклооксигеназу 2-го типа, которая обуславливает выброс воспалительных простагландинов, вызывающих боль, повышение температуры, отек. Но НПВП ингибируют и циклооксигеназу 1-го типа, обеспечивающую регенерацию слизистой оболочки. В результате снижаются регенераторные потенции слизистой оболочки и формируется язвенный дефект. Следует заметить, что новое поколение НПВП не подавляет активность циклооксигеназы 1-го типа.

Истинные стрессорные язвы. Основой патогенеза таких язвенных дефектов является стимулирующее действие блуждающего нерва, адреналина и АКТГ на синтез соляной кислоты в сочетании с ишемией слизистой оболочки, утрачивающей в таких условиях протективные свойства слизисто-эпителиально-го барьера. Несмотря на то что и стресс, и наличие *HP*, и постоянный прием НПВП, как правило, сочетаются у одного пациента, все-таки необходим поиск ведущей причины возникновения язвы у конкретного больного.

Более редкие причины образования язв, часто не учитываемые в клинической практике, могут определить неэффективность стандартной терапии, направленной на эрадикацию инфекта или только на ингибицию образования соляной кислоты. Среди них наибольшее клиническое значение имеют следующие.

Язвы Кушинга встречаются при черепно-мозговых травмах, кровоизлияниях в головной мозг, нейрохирургических операциях. Они, как правило, множественные, связаны с гиперсекрецией соляной кислоты за счет повышения тонуса блуждающего нерва.

Язвы Курлинга появляются при распространенных ожогах и являются га-строинтестинальным проявлением ожоговой болезни. Ишемия и ацидоз ткани приводят к снижению защитных свойств слизи, прежде всего за счет снижения уровня бикарбонатов.

Синдром Золлингера-Эллисона - проявление множественной эндокринной неоплазии I типа (синдром Вермера) с наличием гастринпродуцирующего карциноида (*гастриномы*), соответственно стимулирующего высокую кислотную продукцию.

Гиперкальциемия любого генеза, в том числе и как результат опухоли пара-щитовидных желез, что может являться одним из проявлений множественной эндокринной неоплазии I типа и, соответственно, сочетаться с синдромом Золлингера-Эллисона. При самостоятельном генезе механизм образования язв, предположительно, связан с потенцированием холинергически опосредованной секреции соляной кислоты в желудке.

Полицитемия *rubra vera*. Нарушение тока крови в сосудах слизистой оболочки за счет повышенной вязкости крови и преципитации белков плазмы приводит к нарушению обновления эпителия желудка.

Сахарный диабет снижает репаративные возможности эпителиального пласта в результате полисистемного поражения. *Helicobacter pylori*-гастрит при сахарном диабете характеризуется дополнительным вовлечением аутоиммунных механизмов в повреждения слизистой оболочки.

Почечная недостаточность. Индуцированный психозомоциональный стресс, который сопровождается образованием глюкокортикоидов и сочетается с ги-пергастринемией, ассоциированной с низким почечным клиренсом, а также вторичный гиперпаратиреозидизм, гипоперфузия сосудов слизистой оболочки желудка, белковое голодание и др. снижают резистентность слизисто-эпите-лиального барьера.

Простой вирус герпеса I типа может присутствовать в вагусных ганглиях, изменяя секрецию медиатора. Кроме того, вирус определяется иммуногисто-химически, гибридизацией *in situ* и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах из края язвы, возможно, вмешиваясь в процессы клеточного обновления.

Цитомегаловирус. Инфекция может быть ассоциирована с иммуносупрессией, которая возникает в результате каких-либо воздействий (глюкокортикостероидная терапия или лучевая болезнь), которые сами по себе тоже могут быть ульцерогенны или самостоятельного генеза

(инфекция у иммунологически скомпрометированных лиц). Механизм неясен, имеются лишь косвенные подтверждения: наличие характерных клеток («глаз совы») в эпителии краев язвы.

Образование язвы может быть связано с патогенным действием и других инфекционных факторов - ВИЧ, *Helicobacter heilmannii*, а также с наличием лимфомы (образование гигантских язв).

Аденокарцинома, при которой может быть вторичное изъязвление малигни-зированной участка слизистой оболочки.

Амилоидоз (генерализованный первичный амилоидоз) может быть причиной замедления клеточного обновления, ишемии слизистой оболочки за счет стеноза сосудов при отложении в их стенках амилоида.

Рак поджелудочной железы при прорастании стенки желудка может способствовать образованию язвенного дефекта.

Цирроз печени (ЦП) сопровождается хронической язвой желудка по 2 причинам:

- высокая распространенность НР-инфекции у лиц с ЦП;
- повышение окиси азота (индуктора апоптоза) и свободных кислородных радикалов приводит к повреждению слизистой оболочки желудка на фоне снижения ее резистентности.

Клиническая картина

Основной симптом - появление боли в подложечной области. Боль может возникать сразу после приема пищи или через 2-3 ч после этого, нощак, могут быть ночные боли. Болевой синдром сочетается с диспептическими расстройствами. Характерны сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспептических расстройств.

Морфогенез хронического язвенного дефекта

Отсутствие эпителиального пласта - слизиобразующего эпителия желудка, являющегося барьером для агрессивных факторов среды (пепсина, протонов и ионов хлора) характеризует острую эрозию (рис. 12.17). При этом возникает повреждение соединительной ткани с развитием фибриноидного некроза (рис. 12.18). Наличие грануляционной ткани, а в большей степени фибриноид-да, способствует хронизации дефекта, его персистенции.

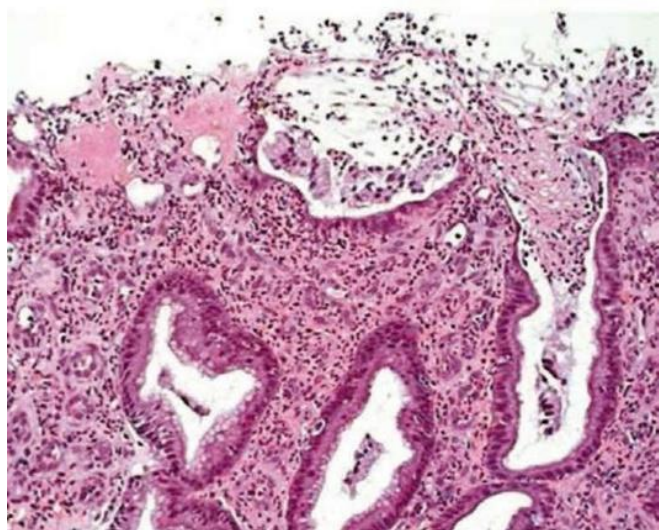


Рис. 12.17. Острая эрозия. Окраска гематоксилином и эозином

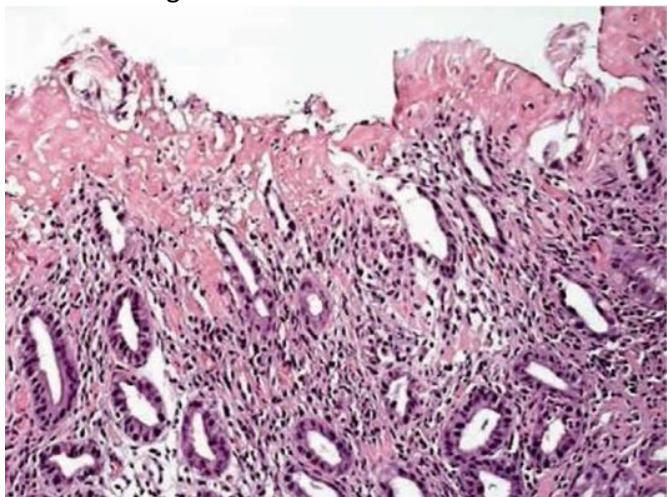


Рис. 12.18. Хроническая эрозия желудка. На поверхности располагается зона фибриноидного некроза. Грануляционной ткани нет. Окраска гематоксилином и эозином

Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка - обязательный компонент морфогенеза язвенного дефекта, является причиной того, что способный к интенсивной регенерации эпителий слизистой оболочки не обеспечивает при повреждении полной репарации, и возникает язвенный дефект. Как только собственная пластинка слизистой оболочки лишается

эпителиального барьера, возникает ее фибриноидный некроз (фибриноид протео-лиза). По краям язвенного дефекта происходит интенсивная пролиферация эпителия, который начинает наползать на зону дефекта и выстилать ее.

Клетки эпителия вырабатывают коллаген IV типа, образующий базальную мембрану, передвигаясь по которой, он выстилает края и дно язвы (рис. 12.19). Процесс наползания эпителия на зону грануляционной ткани напоминает работу рельсоукладчика, который вначале кладет рельсы на насыпь, а затем передвигается по ним. «Насыпь» для эпителия должна состоять из стромальных коллагенов I и III типа, которые молекулы коллагена VII типа сшивают с коллагеном IV типа базальной мембраны. Но в зоне фибриноидного некроза, разумеется, этих молекул нет. Таким образом, одним из условий репарации язвы является освобождение ее от некротических масс для сохранения контакта «базального» и «стромальных» типов коллагена.

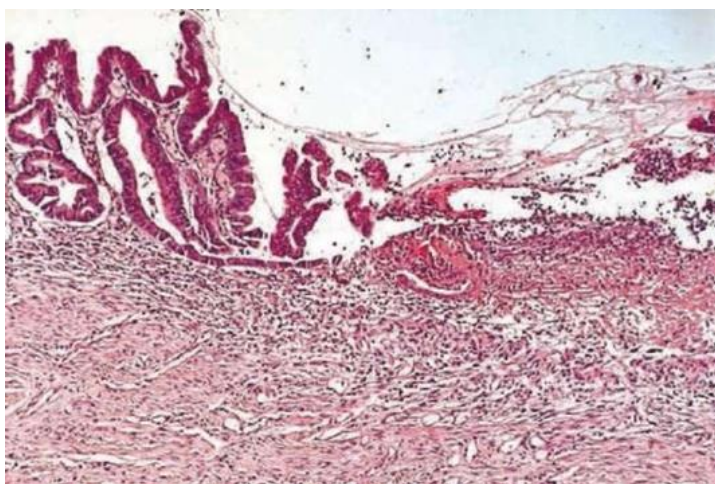


Рис. 12.19. Регенераторный эпителий в крае язвенного дефекта покрывает зону грануляционной ткани в дне язвы, освободившуюся от экссудата и фибриноидного некроза. В правой части

снимка грануляционная ткань покрыта тканевым детритом и инфильтрирована лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином

В периульцерозной зоне из стволовых клеток формируется особый клон клеток, располагающихся в перешейке желез, который дает начало регенерирующему эпителию - так называемая **язвенно-ассоциированная клеточная линия - UACL** (ulcer associated cells lineage). По мере того как язвенный дефект закрывается, этот клон клеток перестает функционировать. Развитие этого клона клеток во многом определяется микроокружением, которое представлено миофибробластами, окутывающими шейный отдел железы. Именно эти миофибробласты и обуславливают те эпителиально-стромальные взаимоотношения, которые являются основой для успешной регенерации.

UACL обнаруживается исключительно при состояниях, связанных с образованием язв в желудке, кишечнике, а также при изъязвлении, возникающем в органах - дериватах энтодермы (протоках поджелудочной железы, билиарной системе, слюнных железах). Это небольшие, интенсивно окрашивающиеся при ШИК-реакции клетки, расположенные в основании крипт, прилежащих к язве.

Структуры, образованные такими клетками, проникают в окружающую строму (собственную пластинку) в виде мелких тубул или ацинусов. Они могут встречаться и в характерной незрелой, богатой гликопротеидами, грануляционной ткани. В клетках UACL отсутствуют фигуры митоза, что подтверждается при оценке индексов Ki-67 и PCNA. При формировании крупных желез единичная тубула, образованная слившимися двумя (или более) аналогичными структурами, начинает распространяться вверх по направлению к ворсинкам кишки или в фовеолярную зону желудка и даже может отодвигать крипты (желудочные ямки) к поверхности. Впоследствии весь поверхностный эпителий оказывается представлен клетками UACL. Ацинарный компонент UACL продуцирует эпидермальный фактор роста и урогастрон - стимуляторы и модуляторы дифференцировки эпителиальных клеток в пищеварительном тракте. В норме эти факторы продуцируются только эпителием слюнных и дуоденальных желез.

Меченные радиоактивной меткой эпидермальный фактор роста и урога-строн связываются только с участками, где есть дефект слизистой оболочки, но не с клетками интактных участков слизистой оболочки. Считается, что эти вещества необходимы для стимуляции репарации и регенерации в локальном микроокружении язвы.

В определенных участках UACL содержатся человеческие спазмолитические пептиды - hSP (TFF2) и pS2 (TFF1). Первый локализован в ацинарных и протоковых клетках, второй - в клетках верхних отделов протоков или во всех протоковых клетках. Эти молекулы - члены семейства трейлоновых пептидов. Они снижают секрецию в желудке и перистальтику кишки, митогенны для клеток линии колоректальной карциномы, стимулируют миграцию клеток.

В норме в желудке pS2 и hSP секретируются и коэкспрессируются фовео-лярными и поверхностными клетками. В UACL экспрессируется, кроме того, третий член семейства трейлоновых пептидов - интестинальный трейло-вый фактор - ITF (TFF3), который в норме секретируется бокаловидными клетками и, попадая вместе с муцинами в слой слизи, покрывающий клетки, выполняет роль цитопротектора при регенерации.

Стромальные клетки, окружающие своеобразным футляром зону стволовых клеток в шейке желудочной железы, вырабатывают следующие макромолекулы: фактор роста гепатоцитов, ТФР-р, фактор роста кератиноцитов, сигнальные молекулы APC, cf-4, Cdx-1, Cdx-2, которые направляют дифференцировку стволовой клетки, превращая ее в коммитированную клетку, дающую клеточную линию только дифферона UACL. Эпителиально-стромальные

взаимоотношения являются двусторонними. Эпителиальные клетки продуцируют дериват тромбоцитарного фактора роста- α , паракринно влияющий на рецепторы к нему на миофибробластах; протеин-2, ассоциированный с ин-сулиноподобным фактором роста, связывающийся с рецепторами миофибро-бластов, что направляет их функциональную активность.

Мутации генов, ответственных за синтез этих молекул в эпителии и стро-мальных клетках, индуцируют опухолевый рост. Таким образом, язва подвергается эпителизации. Однако в результате мутации клон может начать пролиферировать самостоятельно, и это уже клон опухолевых клеток. Таким образом, понятие малигнизации язвы исчезло. Язва закончила свое существование, а опухолевый рост - это новый процесс.

Идентификация в стволовых клетках с помощью гибридизации *in situ* Y-хромосом, а также двух разных X-хромосом (инактивированная и действующая) показала, что пилорические железы гомологичны по каждому локусу, поэтому моноклональны, фундальные - на 50% поликлональны. Вероятно, поэтому язва тела желудка и язва пилорического канала как по клиническим критериям, так и по прогнозу существенно отличаются.

Никто сейчас не пытается оспорить концепцию К. Шварца: «Без кислоты нет язвы». Кислоту образуют париетальные клетки фундальных желез. G-клетки, находящиеся в антральном отделе желудка, выделяют гастрин, который стимулирует париетальные клетки тела к синтезу соляной кислоты. Блуждающий нерв стимулирует G-клетки к гастринобразованию и тормозит D-клетки, которые, в свою очередь, выделяют соматостатин, подавляющий продукцию гастрина G-клетками. Таким представляется участие нервной и энтероэндокринной систем в регуляции продукции соляной кислоты.

Если язва образовалась в пилорическом канале, то это происходит при условии, что париетальные клетки интенсивно продуцируют соляную кислоту в теле желудка. Если в теле желудка хронический гастрит с атрофией слизистой оболочки, а язва в пилорическом канале, то это, скорее всего, не язва, а изъязвившийся рак.

Патоморфология

Язва в большинстве случаев располагается по малой кривизне, в зоне перехода фундальных желез в пилорические, возможна исключительно пилорическая локализация или в области угла желудка, значительно реже встречаются язвы кардиального и субкардиального отделов. Язвы могут быть единичными и множественными. «Целующиеся» язвы, расположены на противоположных стенках антрального отдела. Форма язвы овальная, округлая, размеры от нескольких миллиметров до 1-2 см, встречаются гигантские язвы до 5-8 см в диаметре. Глубина язвы от 5 до 15-50 мм. Складки слизистой оболочки конвергируют к зоне дефекта (рис. 12.20). На разрезе язва может иметь вид кратера симметричной формы или иметь один край подрытый, обращенный к кардиальному отделу, а другой пологий - пилорический. Дно гладкое либо покрыто серым налетом, в дне может располагаться крупный аррозированный или тромбированный сосуд. Рубцовая ткань в дне язвы прерывает мышечный слой стенки желудка, проникая до серозной оболочки, которая в этом участке утолщается, причем площадь субсерозного фиброза может быть значительно больше размеров язвы.

Язвы двенадцатиперстной кишки располагаются в проксимальных отделах луковицы на передней стенке, очень редко - на задней стенке или в нисходящей части двенадцатиперстной кишки выше или ниже большого дуоденального соска. Язвенный дефект имеет плоскую форму, диаметром около 1 см.

Микроскопическая картина

Микроскопическая картина хронической язвы различна в периоды обострения и ремиссии. В период обострения в дне язвы традиционно выделяют

зону экссудации, фибриноидного некроза (тканевой детрит), грануляционной ткани и рубца (рис. 12.21). В период ремиссии преобладают репаративные процессы: исчезают зоны экссудации и фибриноидного некроза, в грануляционной ткани уменьшается количество сосудов, появляется много фибро-бластов и коллагена I типа.



Рис. 12.20. Хроническая язва желудка с типичной конвергенцией складок

Зона экссудации состоит из фибрина, некротических масс, лейкоцитов, эритроцитов, часто встречается ШИК-позитивный мицелий грибов. В зоне фибриноидного некроза выделяют 2 слоя - рыхлый поверхностный, собственно фибриноидный некроз, и глубокий компактный с замурованными в нем мононуклеарами - макрофагами и фибробластами, окруженными характерным светлым ободком. Возможна инверсия слоев фибриноидного некроза. При нарастании деструктивных процессов, связанных с нарушениями микроциркуляции, тромбозом крупных сосудов, нарастанием проте-олитической активности желудочного содержимого, зона фибриноидного некроза расширяется, захватывая края язвы (**центрифугальный рост язвы**), и распространяется в глубину - зону грануляционной ткани и фиброзного рубца, где могут проходить крупные сосуды. Фибриноидный некроз их стенок вызывает аррозивное кровотечение. Перфорация язвы наступает, когда фибриноидный некроз достигает серозной оболочки.

С зоной грануляционной ткани связана репарация язвенного дефекта и ее качество, а нарушение созревания грануляционной ткани, проникновение ее в зону фиброза с разрушением последней ферментами лейкоцитов, является основой хронизации язвенного дефекта.

Рубцовая (фиброзная) ткань в дне язвы остается неполноценной. Причин этому много: от измененной микроциркуляции до нарушения соотношения про-

дукции макрофагами ТФР- α , обеспечивающего клеточную пролиферацию в грануляционной ткани, и ТФР- β , выделяемого тромбоцитами и стимулирующего фибробласты к коллагеногенезу. Неполноценная фиброзная ткань в дне регенерирующей язвы приводит к рецидивам или поддерживает хронизацию дефекта.

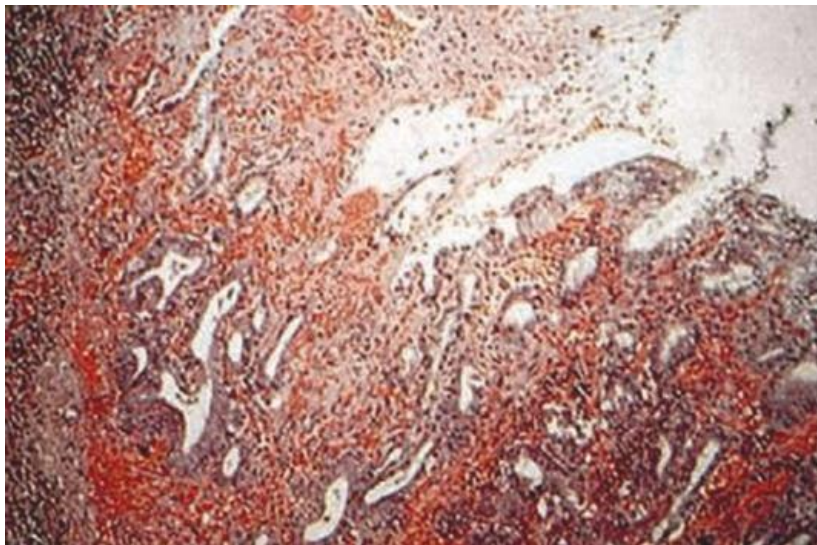


Рис. 12.21. Дно и внутренний край хронической язвы

Осложнения

Выделяют 4 основных осложнения хронической язвы:

- кровотечение из аррозированных сосудов;
- перфорацию (прободение);
- пенетрацию - перфорацию, при которой дном язвы становится стенка соседнего органа;
- стеноз выхода из желудка, декомпенсация которого приводит к хлорги-дропенической уремии.

Рак желудка

Рак желудка занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируют более 800 тыс. новых случаев рака желудка. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин, рак возникает на 4-5-м десятилетии жизни, пик приходится на возраст старше 70 лет. В Российской Федерации от рака желудка ежегодно умирают более 40 тыс. больных.

Предраковые изменения

В соответствии с современными классификациями предраковых изменений пищеварительного тракта центральным понятием является **интра-эпителиальная неоплазия**, которое эквивалентно термину **дисплазия эпителия**.

Накопление мутаций эпителиальной клеткой и ее клональная пролиферация приводят к дисплазии эпителия. Применительно к пищеварительному тракту это изменения эпителия, фенотипически идентичные опухолевому росту, но ограниченные базальной мембраной. **Неоплазия** - термин, применяемый в современных международных классификациях. Буквально, он означает «возникновение и развитие новой ткани» (от

«неоплазма») – клон клеток, отличающихся от других тканей автономным ростом и соматическими мутациями. Понятие эквивалентно дисплазии, поэтому обычно применяют термин «дисплазия/неоплазия». Обоснование термина «неоплазия» как обозначения состояния, которое облигатно переходит в инвазивный рак, необходимо для того, чтобы определить тактику лечения пациента.

Интраэпителиальная неоплазия

Этот термин характеризует изменения, включающие нарушение гистоархитектоники, клеточной дифференцировки и изменение морфологии отдельных клеток. Интраэпителиальная неоплазия является результатом клонального повреждения генов и предпосылкой для дальнейшей прогрессии к инвазивному росту и метастазированию. К категории интраэпителиальной неоплазии низкой степени классификация ВОЗ относит легкую и умеренную дисплазию, а к категории интраэпителиальной неоплазии высокой степени – тяжелую дисплазию и рак *in situ*.

Неинвазивная неоплазия

Это понятие эквивалентно аденоме, выделяют высокую и низкую степени неоплазии. Применительно к пищеварительному тракту такое деление используют в классификации изменений слизистой оболочки при язвенном колите или пищеводе Барретта. Неоплазия высокой степени (высокой степени аденома/дисплазия) эквивалентна понятию *carcinoma in situ* для многослойного плоского эпителия, т.е. по аналогии с плоским эпителием она может быть обозначена как интраэпителиальная или внутрижелезистая неоплазия высокой степени, что имеет значение для определения объема и метода хирургического лечения.

Для неоплазии **низкой степени** характерны многочисленные мелкие, округлой формы железистые структуры, выстланные удлинёнными клетками, утратившими способность к слизееобразованию. Ядра имеют вытянутую, сигароподобную форму, различные размеры. Ядрышки редки. Ядра располагаются большей частью в базальных отделах клеток, хотя возможна небольшая псевдостратификация, то есть расположение ядер на разных уровнях. Клетки с удлинёнными ядрами лежат уже в поверхностных отделах слизистой оболочки, что отличает этот вид неоплазии от так называемой неопределённой неоплазии, являющейся проявлением репаративных изменений эпителия и подвергающейся обратному развитию. Неоплазия *высокой степени* характеризуется нарастанием ядерной и клеточной атипии: слизееобразование утрачено, клеткам тесно на базальной мембране, поэтому их крупные округлые или сигарообразные ядра расположены на разных уровнях, повсеместно встречаются ядрышки. Ядерная мембрана грубая и местами неравномерной толщины. Все эти изменения обнаруживаются в поверхностном эпителии и в железах, располагающихся тесно в собственной пластинке, где можно встретить лишь единичные сохранившиеся железы, выстланные зрелым эпителием.

Аденома

Аденома – доброкачественные изменения слизистой оболочки из тубулярных и/или ворсинчатых структур с интраэпителиальной неоплазией. Неопластические эпителиальные клетки незрелые, имеют увеличенные гиперхромные ядра, расположенные на разных уровнях (псевдостратификация).

Полип

Полип – термин, используемый для экзофитных разрастаний слизистой оболочки. Он обычно имеет ножку и легко выявляется при макроскопическом исследовании или при эндоскопии. Этот

термин характеризует исключительно макроскопический феномен. При появлении в полипе участков неоплазии/дисплазии эпителия следует говорить о сочетании полипа с аденомой. Это обстоятельство следует оценивать как фактор риска развития рака желудка, хотя полип без неопластических изменений не подвергается малиг-низации.

Реактивная фовеолярная гиперплазия

Отражает реакцию слизистой оболочки на митогенные стимулы (*НР*, НПВП) или на повреждение (эрозии и язвы любой природы, исключая изъ-язвившийся рак). Гистоархитектоника поверхностных отделов слизистой оболочки изменена: удлинены и извиты ямки. Клетки обычной формы, слизеобразование сохранено или уменьшено. Ядра увеличены, гиперхромны, ядерная мембрана тонкая, в отдельных ядрах могут встречаться ядрышки. Выявляются фигуры митозов. В строме наблюдаются воспалительная инфильтрация, отек, вазодилатация. Нет оснований квалифицировать такие изменения как предопухолевые.

Кишечная метаплазия

Отражает нарушение дифференцировки эпителия в ответ на повреждение. При полной (тонкокишечной) (тип I) метаплазии слизистая оболочка желудка по клеточному составу наиболее близка к слизистой оболочке тонкой кишки. Характерны правильно построенные бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, абсорбирующие каемчатые клетки, реже встречаются другие типы клеток - панетовские, эндокринные. Прогностическое значение феномена тонкокишечной метаплазии не установлено. Неполная кишечная метаплазия (толстокишечный тип) (тип II) характеризуется появлением бокаловидных клеток, содержащих разных размеров вакуоли со слизью (смесь сиало- и сульфомуцинов) (рис. 12.22). При окраске гематоксилином и эозином переполненные слизью мукоциты могут напоминать бокаловидные клетки. В этом случае их идентификация возможна только с помощью применения специальной окраски. Фокусы полной и неполной метаплазии могут сочетаться. Однако именно неполная кишечная метаплазия часто соседствует с эпителиальной дисплазией и ранним раком.

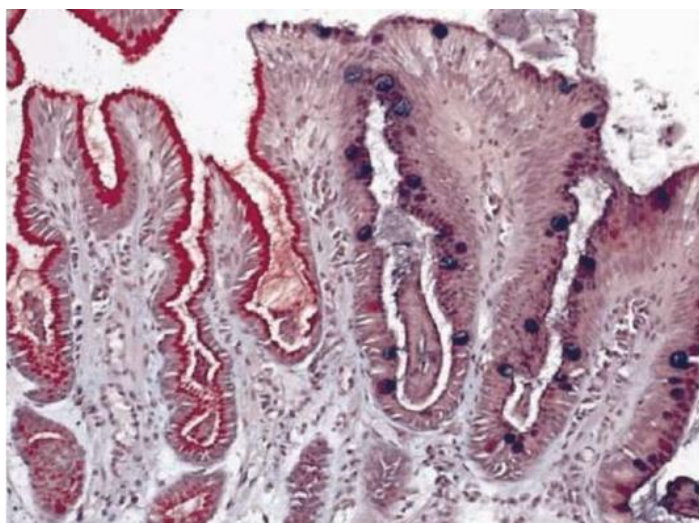


Рис. 12.22. Хронический антрум-гастрит. Неполная кишечная метаплазия (тип II): между бокаловидными клетками расположены цилиндрические муцинпродуцирующие клетки, содержащие смесь нейтральных муцинов и кислых сиаломуцинов (малиновый цвет). В левой части снимка - эпителий желудочного типа. Окраска альциановым синим при pH=2,5 в сочетании с ШИК-реакцией

Предраковые состояния

- Инфекция *H. pylori*, способность которой вызывать рак абсолютно доказана. При этом рак вызывает не сама бактерия, а хроническое воспаление, возникающее в ответ на колонизацию слизистой оболочки *H. pylori*. Последовательность событий, развивающихся в слизистой оболочке желудка, получила название *каскада Пелайо Корреа*: колонизация *H. pylori* → хроническое воспаление → кишечная метаплазия/атрофия → дисплазия/неоплазия эпителия (аденома) → инвазивный рак кишечного типа.
- Все изменения слизистой оболочки желудка, входящие в каскад Пелайо Корреа, можно отнести к предраковым состояниям.
- Хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, приводит к раку желудка на 4-5-м десятилетии жизни у 1-2 инфицированных.
- Атрофия слизистой оболочки - *атрофический гастрит*, не только хелико-бактерный, но и аутоиммунный (ассоциированный с пернициозной анемией) - повышает риск рака желудка в 5-6 раз в сравнении с популяцией.
- Аденома (дисплазия/неоплазия эпителия) является облигатным пред-раком. Неопределенность создает только временной фактор: когда нео-плазия высокой степени перейдет в инвазивную карциному? Обратное развитие дисплазии/неоплазии исключается.

Канцерогенез

Выделяют 2 пути развития рака желудка (рис. 12.23). Первый совпадает с каскадом Пелайо Корреа. Накопление мутаций начинается на уровне нарушений клеточного обновления, фенотипически представленного кишечной метаплазией. Но только на уровне аденомы слизистой оболочки желудка мутация гена *p53* сопровождается снижением гетерозиготности аллелей (*p53LOH*), и это знаменует возникновение инвазивного *рака кишечного типа*.

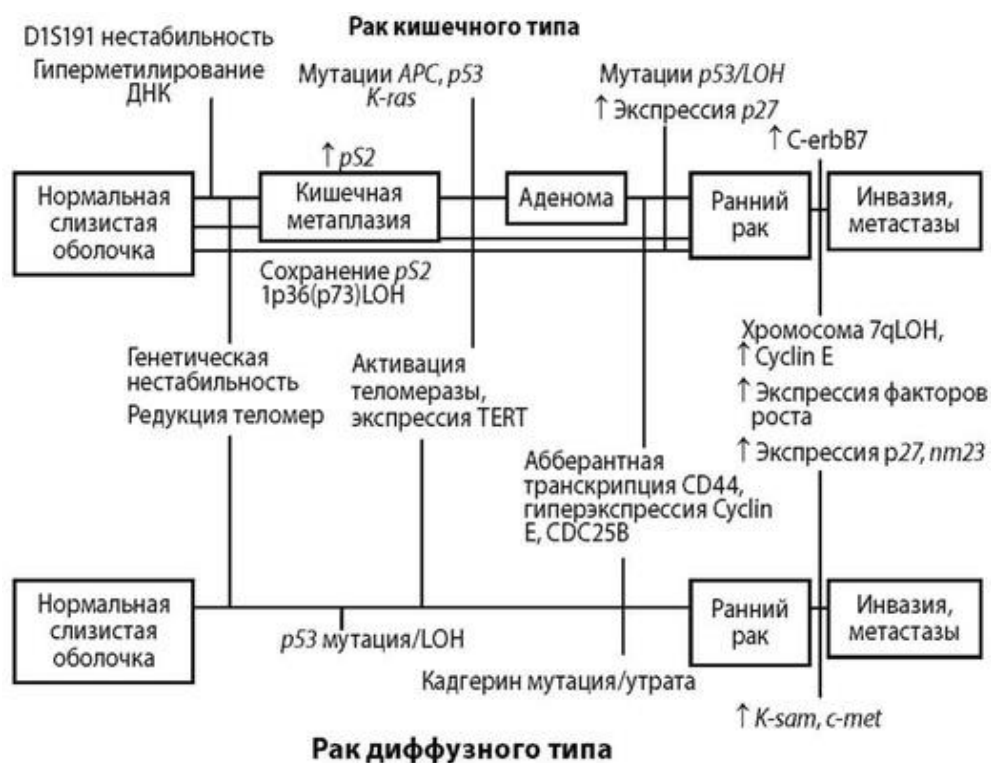


Рис. 12.23. Последовательность молекулярно-генетических изменений в развитии рака желудка кишечного и диффузного типа (Y. Wataru et al., 1999). Обозначения: *D1S191* - локус (участок ДНК)

на длинном плече 1 хромосомы, генетические перестройки в котором ассоциированы с индукцией опухолевого роста; гиперметилование ДНК - процесс присоединения метильной группы к основаниям в составе ДНК, способ регуляции работы гена (генов); APC (adenomatosis polyposis coli) - ген-супрессор опухолевого роста; p53 - ген-супрессор опухолевого роста; K-ras - протоонкоген; pS2 - ген, кодирующий треофоровый фактор-1 (TFF-1), производимый опухолевыми клетками; LOH (loss of heterozygosity, утрата генетической гетерозиготности) - утрата участка хромосомы, несущей соответствующий ген, контролирующей генетические аномалии при патологических митозах; p27 - белок-регулятор клеточного цикла, ингибитор циклинзависимой киназы; C-erbB2 - протоонкоген; 7qLOH - утрата гетерозиготности в генах длинного плеча 7 хромосомы; Cyclin E - циклин E, белок контроля клеточного цикла; p73 - гомолог гена-супрессора опухолевого роста p53, расположен в локусе 1p36; TERT (telomerase reverse transcriptase) - теломеразная обратная транскриптаза; CD44 - поверхностный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции; CDC25B - циклинзависимая киназа; Кадгерин - белок, обеспечивающий межклеточные взаимодействия; Nm-23 - опухолесупрессорный фактор, супрессор метастазирования опухоли; K-sam - протоонкоген; C-met - протоонкоген

Другой сценарий разворачивается при возникновении *рака диффузного типа*, который сразу развивается как рак (см. рис. 12.23). Фенотипические изменения не известны, мутация p53 со снижением гетерозиготности аллелей возникает в клетках неизменной слизистой оболочки.

Международная гистологическая классификация рака желудка (ВОЗ-2000) включает традиционные гистологические формы аденогенного рака и 2 формы рака по классификации Lauren.

Международная гистологическая классификация рака желудка

- Аденокарцинома.
 - Рак кишечного типа (строение опухоли сходно с раком кишки).
 - Рак диффузного типа (перстневидные клетки с большим содержанием муцина, диффузный инфильтративный рост).
 - Папиллярная аденокарцинома.
 - Тубулярная аденокарцинома.
- ◊ Высокодифференцированная. ◊ Умеренно дифференцированная.
- Низкодифференцированная аденокарцинома.
- Муцинозная аденокарцинома.
- Перстневидноклеточная аденокарцинома.
- Аденоплоскоклеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.
- Карциноидная опухоль.
- Недифференцированный рак.
- Другие формы рака.

Патоморфология

Тубулярный рак представлен полиморфными железами, выстланными кубическими клетками с выраженным ядерным полиморфизмом. Встречаются солидные участки.

Папиллярный рак имеет сосочковое строение, возможно сочетание папиллярных и тубулярных структур.

Муцинозная аденокарцинома отражает высокую муциногенную активность опухолевых клеток. Не менее половины объема опухоли должна занимать внеклеточная слизь.

Перстневидноклеточный рак представлен скоплениями клеток, имеющих вид перстня. Слизь заполняет всю опухолевую клетку, оттесняя ядро на периферию и серповидно деформируя его. Такие клетки должны занимать не менее половины опухоли.

Макроскопические формы рака принято идентифицировать по классификации Боррманна (рис. 12.24):

- тип 1 - грибовидный или полиповидный (рис. 12.25);
- тип 2 - язвенный с четко очерченными краями (рис. 12.26);
- тип 3 - язвенно-инфильтративный;
- тип 4 - диффузно-инфильтративный (*linitis plastica*).

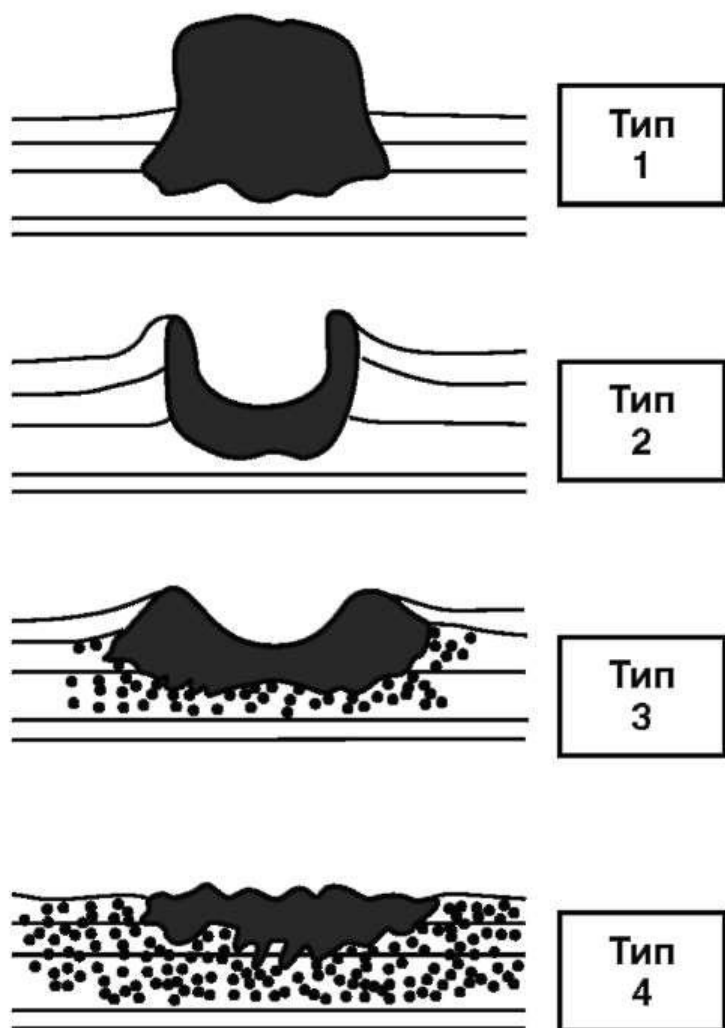


Рис. 12.24. Макроскопическая классификация рака желудка (по Borrmann)

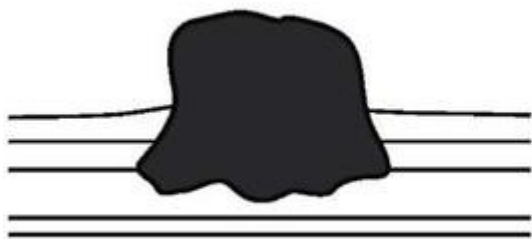


Рис. 12.25. Рак желудка. Тип 1 (полиповидный) по классификации Borrmann

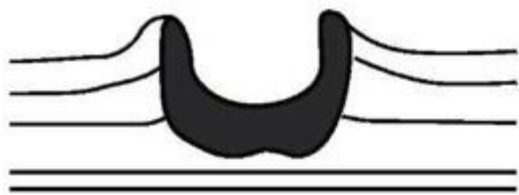


Рис. 12.26. Рак желудка. Тип 2 (язвенный с четко очерченными краями) по классификации Borrmann

Очень важно представление о раннем раке желудка - опухоли, не распространяющейся за пределы слизистой оболочки, в крайнем случае достигающей подслизистого слоя, но не проникающей в мышечный слой стенки органа. Поскольку лимфатические сосуды берут начало в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, при раннем раке возможны метастазы в лимфатические узлы. Гистологические формы раннего рака желудка могут проявляться всеми вариантами, представленными в Международной классификации.

По степени дифференцировки принято выделять высокодифференцированные, умеренно дифференцированные, низкодифференцированные и недифференцированные опухоли. *Высокодифференцированный рак* представлен сформированными железистыми структурами, имеет умеренный клеточный полиморфизм (рис. 12.27). *Недифференцированная опухоль* состоит из диффузно расположенных скоплений клеток или цепочек из них, железы не формируются. *Умеренно и низкодифференцированные* опухоли занимают промежуточное положение (рис. 12.28-12.30).

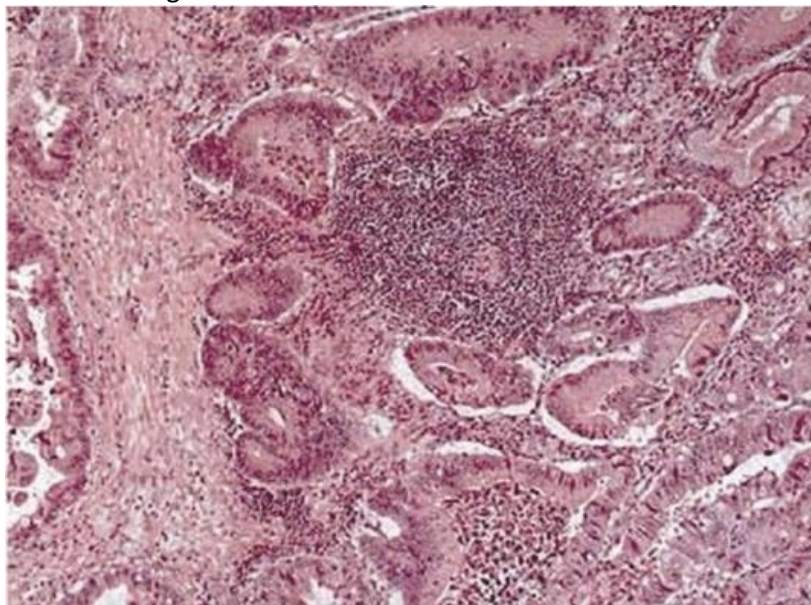


Рис. 12.27. Высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома желудка. Признаки инвазивного роста - атипичные железы проникают в мышечную пластинку слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином

Метастазирует рак желудка лимфогенным, гематогенным и имплантаци-онным (контактным) путями. Преимущественный путь метастазирования - лимфогенный, причем как ортоградный (по току лимфы), так и ретроградный (против тока лимфы). Первые метастазы появляются в регионарных лимфатических узлах вдоль большой и малой кривизны желудка. Диагностическое значение имеют отдаленные ретроградные метастазы рака желудка - в левый надключичный лимфатический узел (*вирховский метастаз*), в яичники (*крукен-берговский рак*), в параректальную клетчатку (*шницлеровский рак*). Гематогенно рак желудка метастазирует в желудочно-печеночную связку, кости, головной мозг, кожу. Имплантационные метастазы приводят к *карциноматозу брюшины*.

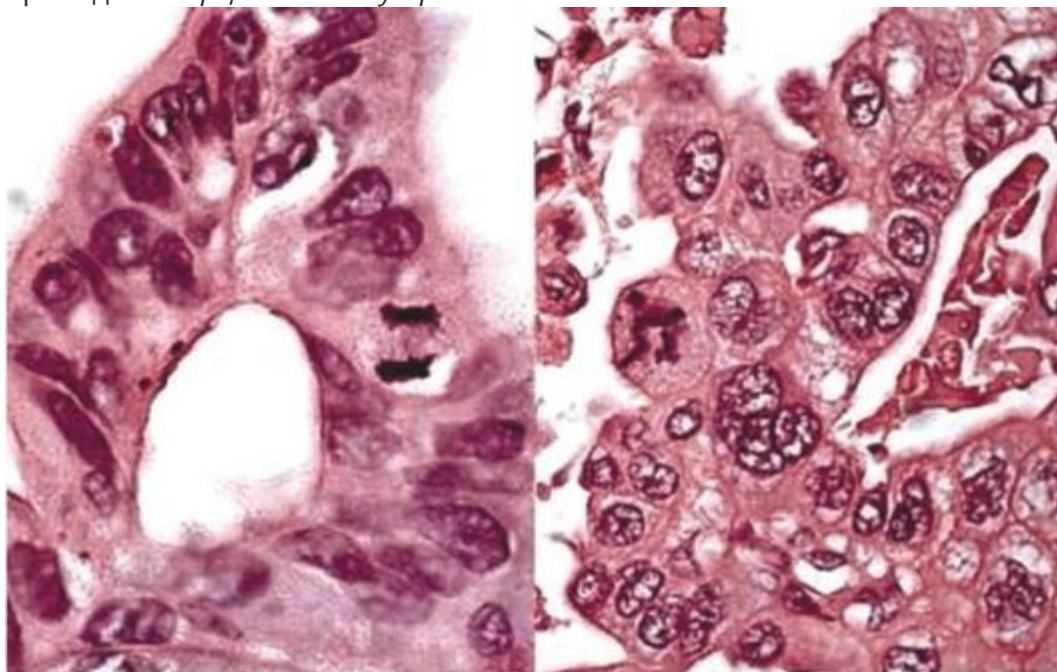


Рис. 12.28. Рак желудка. Клеточный атипизм. Наличие фигуры митоза, атипичного митоза. Окраска гематоксилином и эозином

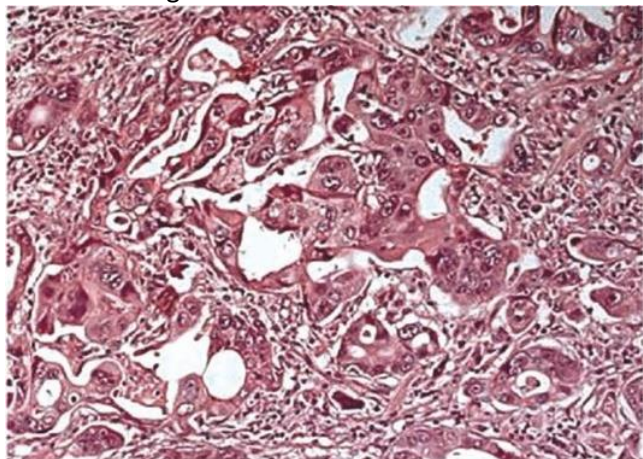


Рис. 12.29. Рак желудка. Признаки утраты железистой дифференцировки: слияние желез, утрата просвета. Выражены признаки клеточной атипии. Окраска гематоксилином и эозином

Мальтома желудка

Первое описание В-клеточной лимфомы низкой степени злокачественности, исходящей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка (mucosal-associated lymphoid tissue), - MALT-лимфомы было сделано 30 лет назад. По мере развития представлений о роли *H. pylori* в патологии желудка сложилось представление о MALT-лимфоме как опухоли, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией и подвергающейся обратному развитию после эрадикации *H. pylori*.

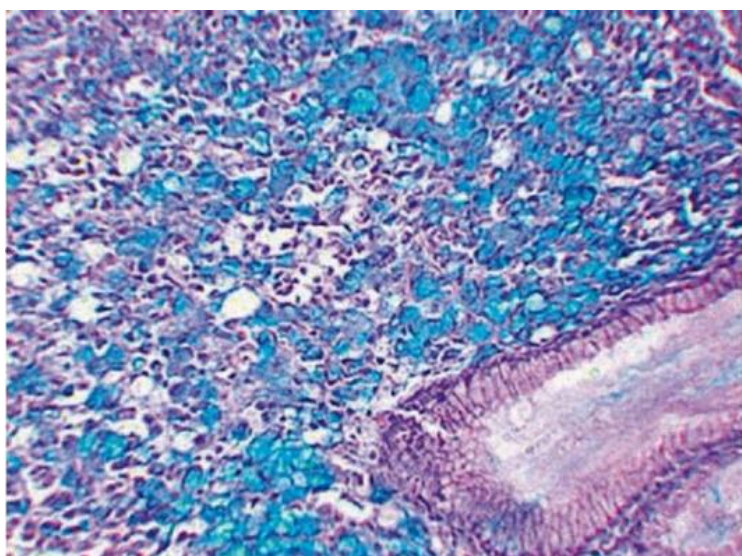


Рис. 12.30. Перстневидноклеточный рак желудка. Окраска альциановым синим при pH=2,5 в сочетании с гематоксилином и эозином

Было установлено, что 15% больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом имеют моноклональные линии В-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Пролиферацию этих клонов регулируют Т-лимфоциты, сенсibilизированные *H. pylori* и несущие молекулу CD40. Клоны В-лимфоцитов постепенно накапливают геномные нарушения: транслокация t (11, 18q21, q21). Они, вероятно, отражают скрытый дефект иммунной системы, проявившийся при длительной антигенной стимуляции *H. pylori*.

Патологическая анатомия. Собственная пластинка слизистой оболочки диффузно инфильтрирована centrocyte-like клетками с примесью плазматических клеток и

иммунобластов. Инфильтрат нередко инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки. Патогномоничным признаком MALT-лимфомы являются лимфоэпителиальные комплексы: лимфоциты разрушают эпителий желудочных желез и их базальную мембрану. Прогрессирование процесса приводит к выраженной лимфоидной пролиферации, диффузному утолщению стенки желудка, появлению узлов и изъязвлений.

Эрадикация *H. pylori* прекращает прогрессирование опухоли. Однако для получения стойкого терапевтического эффекта прибегают к обычной комбинированной противоопухолевой терапии.

БОЛЕЗНИ ТОНКОЙ КИШКИ

Хронический дуоденит

Хронический дуоденит - хроническое воспаление слизистой оболочки начального отдела двенадцатиперстной кишки, характеризующееся сочетанием воспалительной инфильтрации, нарушением гистоархитектоники и клеточного обновления (желудочная метаплазия) эпителия (рис. 12.31).

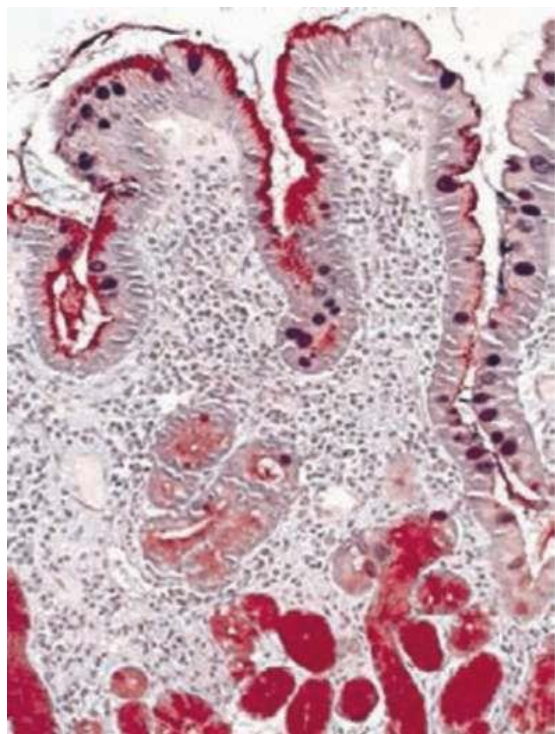


Рис. 12.31. Хронический дуоденит с очаговой желудочной метаплазией. Мукоциты содержат в апикальной части ШИК-позитивную слизь. Хорошо видна ШИК-позитивная щеточная каемка энтероцитов и бокаловидные клетки. Окраска альциановым синим при pH=2,5 в сочетании с ШИК-реакцией

Этиология и патогенез

Факторами, наиболее часто повреждающими слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, являются агрессивное желудочное содержимое при гиперсекреции соляной кислоты (пептический дуоденит), вызванное, например, *HP*-инфекцией или глистной инвазией (лямблиоз, описторхоз).

Собственная пластинка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в норме содержит лимфоциты и плазматические клетки с преобладающим IgA-фенотипом. При хроническом воспалении фенотип меняется на IgG. Комплекс IgG-антиген, образующийся местно, активирует

комплемент, компоненты которого являются мощным хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов. Гибель нейтрофилов, инфильтрирующих собственную пластинку, приводит к повреждению стромы ворсинок, их деформации и атрофии. Синхронно меняется и покровный эпителий - появляются участки желудочной метаплазии, которые могут заселять *HP*. Это обстоятельство является этапом в патогенезе дуоденальной язвы.

Морфология

Морфологически слизистая оболочка неравномерно отечна, имеет чуть выступающие участки гиперемии от 2 см и более. Могут встречаться острые и хронические эрозивные дефекты, чаще множественные - 4 и более. Нарушение микроциркуляции, обусловленное отеком, приводит к формированию эндоскопического феномена «манной крупы» - видны белесоватые зерна диаметром 5-8 мм.

Микроскопическая картина

Принято ранжировать хронический дуоденит по степени выраженности морфологических признаков.

- *1-я степень*: гистоархитектоника слизистой оболочки сохранена. Увеличено число межэпителиальных лимфоцитов в покровном эпителии ворсинок, а в строме плотный лимфо-плазмоцитарный инфильтрат.
- *2-я степень*: укорочение ворсинок и их деформация. В собственной пластинке преобладают лимфоциты.
- *3-я степень*: острые и хронические эрозии, выраженное укорочение ворсинок, углубление крипт, гиперплазия дуоденальных желез, желудочная

метаплазия, в сохранившемся железистом эпителии, покрывающем ворсинки, резко уменьшается количество бокаловидных клеток. Активность хронического дуоденита соответствует выраженности инфильтрации собственной пластинки нейтрофильными лейкоцитами. При аллергических реакциях, глистной инвазии, опухолевом росте появляется много эозинофильных лейкоцитов.

Синдром мальабсорбции

Синдром мальабсорбции характеризуется нарушением транспорта из просвета кишки через абсорбирующий эпителий в лимфатические и кровеносные сосуды кишечных ворсинок нормально переваренных пищевых веществ, электролитов и витаминов.

Выделяют врожденную, первичную и вторичную мальабсорбцию. Врожденная характеризуется ферментопатией, первичная - патологией собственно абсорбирующего эпителия (целиакия, соевая энтеропатия, коллагеновая и тропическая спру), вторичная - развивается при повреждении отдельных слоев или всей стенки тонкой кишки (болезнь Уиппла, болезнь Крона, склеродермия, амилоидоз, туберкулез, селективный дефицит IgA, общий иммуно-дефицит, лимфомы).

Целиакия - глютенная энтеропатия

Заболевание, возникающее в результате недостаточности ферментов, участвующих в метаболизме *глютена* (клейковины) - белка, содержащегося в злаковых растениях (пшеница, рожь, ячмень, овес). Реакция обусловлена индивидуальной чувствительностью к этому белку.

Болезнь проявляется диареей, стеатореей, истощением и иммунологически опосредованными нарушениями гистоархитектоники и клеточного обновления слизистой оболочки тонкой кишки.

Микроскопическая картина

Микроскопическая картина характеризуется атрофией ворсинок (рис. 12.32) в сочетании с массивной инфильтрацией собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью эозинофилов и резким увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов. По мере укорочения ворсинок происходит удлинение и расширение крипт (генеративная зона). Микроворсинки энтероцитов утрачивают регулярность расположения, деформированы, укорочены. Это обуславливает резкое снижение всасывающей способности клетки. Расширяются межклеточные контакты, что свидетельствует о нарушении эпителиального барьера и возможном проникновении в собственную пластинку антигенов просвета кишки. В финале слизистая оболочка утрачивает ворсинки полностью.

Устранение из диеты глютена приводит к восстановлению структуры слизистой оболочки и исчезновению клинических проявлений.

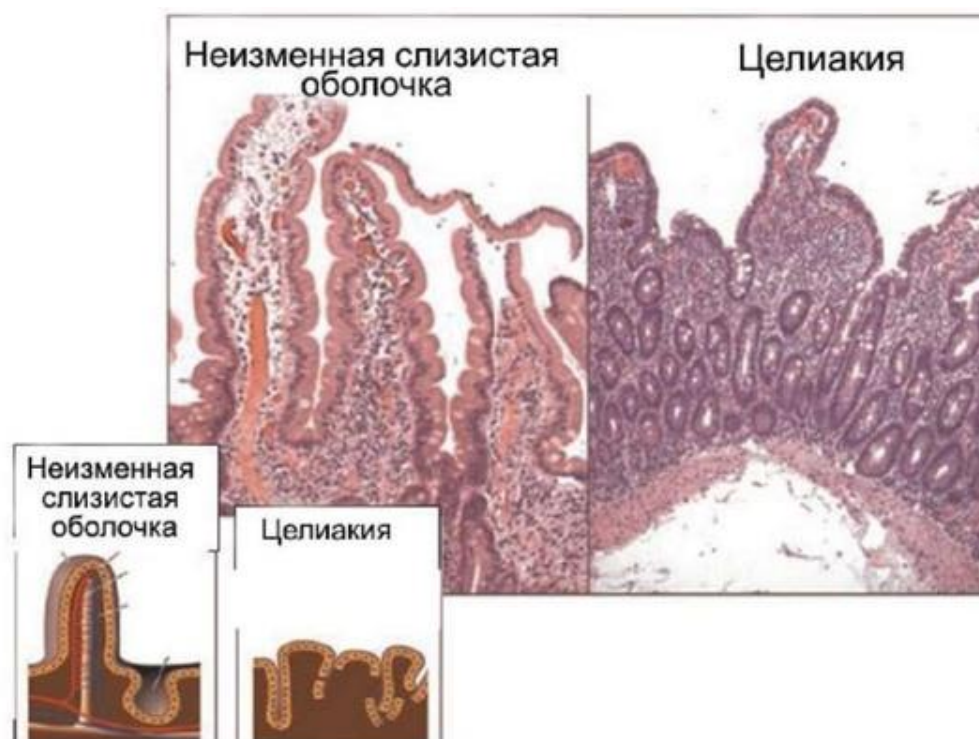


Рис. 12.32. Морфологические признаки целиакии. Сопоставление с нормальной слизистой оболочкой. Гистологические препараты и схема

Болезнь Уиппла

Болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия) - заболевание, предположительно инфекционной этиологии, при котором в собственной пластинке тонкой кишки, регионарных лимфатических узлах, брыжейке появляются скопления макрофагов с пенистой цитоплазмой, содержащей липидные вакуоли. Межклеточно встречаются скопления бактерий *Tropheryma whipplei*, имеющих вид коротких палочек.

Этиология и патогенез

Возбудитель *Tropheryma whipplei* - грамотрицательная бактерия, таксономически близкая к классу актиномицетов, проникает из просвета тонкой кишки в собственную пластинку слизистой

оболочки. Заболевание возникает у пациентов, в макрофагах которых нарушен процесс выявления бактериальных антигенов *Tropheryma whipplei*. В результате не развивается адекватный иммунный ответ. При разрушении макрофагов бактерии проникают в кровь через микроциркуляторное русло собственной пластинки, приводя к бактериемии, следствием чего являются системные поражения: лихорадка, полиаденопатия, полиартрит, эндокардит, миокардит, перикардит, увеит, поражение печени, селезенки, ЦНС (деменция).

Основным симптомом заболевания является синдром нарушенного всасывания. С этим связаны анемия, тяжелая диарея, кахексия, которые объясняют блокадой макрофагами лимфатических капилляров ворсинок и собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, а также субэпителиальные скопления нейтральных жиров, давшие второе название болезни - интестинальная липодистрофия. Потеря белков и электролитов приводит к отекам и судорожному синдрому.

Патоморфология

Диагностическим признаком является инфильтрация собственной пластинки тонкой кишки крупными полигональной формы макрофагами, содержащими ШИК-позитивный материал (рис. 12.33). Однако в макрофагах фагоцитоз незавершенный. Электронномикроскопически в межклеточных пространствах, в отдельных энтероцитах обнаруживают *Tropheryma whipplei*, которые свободно располагаются в собственной пластинке и в макрофагах. Субэпителиально обнаруживаются скопления нейтральных жиров в расширенных лимфатических сосудах.

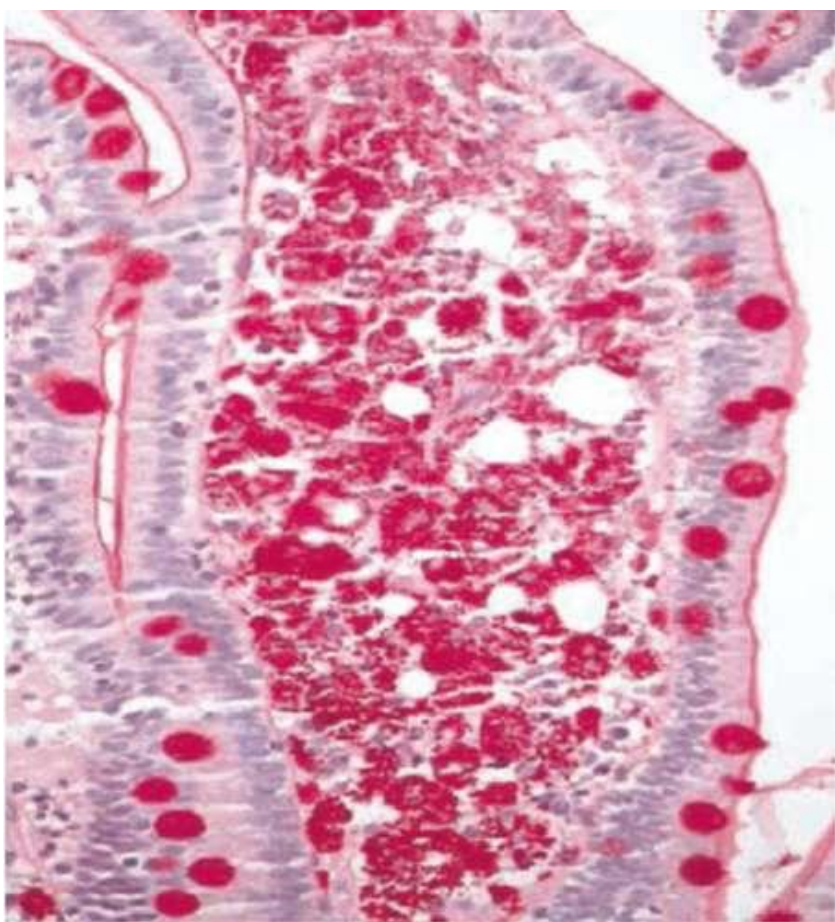


Рис. 12.33. Болезнь Уиппла. Фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки с наличием в собственной пластинке ШИК-позитивных макрофагов. ШИК-реакция

Исход

Заболевание хорошо поддается антибиотикотерапии.

БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Колиты

Сегментарные (самоограничивающиеся) инфекционные колиты

Сегментарные (самоограничивающиеся) инфекционные колиты - заболевания, проявляющиеся преимущественным поражением сегментов толстой кишки, имеющих рецидивирующее или хроническое течение и требующих для диагностики идентификации возбудителя. К наиболее распространенным сегментарным колитам относятся:

- шигеллезный колит;
- кампилобактерный колит (кишечная инфекция, вызванная *Campylobacter jejuni*);
- гонорейный колит;
- сифилитический колит;
- иерсиниозный колит (кишечная инфекция, вызванная *Yersinia enterocolitica*);
- туберкулезный колит (туберкулез кишечника);
- эшерихиозный колит;
- псевдомембранозный колит (колит, вызванный *Clostridium difficile*);
- хламидийный колит;
- герпетический колит;
- цитомегаловирусный колит;
- амебный колит (острая амебная дизентерия; хронический кишечный амебиаз);
- шистосомозный колит.

Хронические воспалительные заболевания толстой кишки

Хронические воспалительные заболевания толстой кишки включают 3 заболевания: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, недифференцируемый колит.

Неспецифический язвенный колит

Неспецифический язвенный колит (язвенный колит) - хроническое (рецидивирующее) воспалительное заболевание с преимущественным поражением слизистой оболочки толстой кишки, неустановленной этиологии. Распространенность достаточно высока: в США (штат Миннесота) 116 на 100 тыс. населения, в России (Московская обл.) - 20 на 100 тыс. населения.

Этиология и патогенез. В развитии хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки выделяют 3 фактора: антигены бактерий, в том числе и нормального биоценоза, особенности иммунного ответа слизистой оболочки и экспрессия или аллельный полиморфизм отдельных генов-кандидатов.

Бактериальные антигены, взаимодействуя с рецепторным аппаратом ко-лоноцита, поступают в собственную пластинку. Следствием их презентации иммунной системе является запуск

провоспалительных цитокинов, среди которых существенное значение имеет ИЛ-23, который, взаимодействуя с соответствующим рецептором, превращает нативный Т-лимфоцит в Th17-клетку, продуцирующую ИЛ-17. Этот цитокин опосредует хронизацию воспалительного ответа и инициацию аутоиммунитета. Кроме того, в длинном плече 16-й хромосомы идентифицирован ген CARD15, который контролирует синтез про-воспалительных цитокинов. Затем развиваются процессы, аналогичные вышеописанным морфологическим изменениям, обусловленным повреждениями ферментами, цитокинами, иммунными комплексами (см. «Хронический гастрит», «Хронический дуоденит», «Целиакия»). Цитокины-хемоаттрактанты привлекают в собственную пластинку нейтрофильные лейкоциты и эозинофилы, ферментные системы которых оказывают выраженный цитотоксический эффект. Например, скопления лейкоцитов в просвете крипт (*крипт-абсцесс*) приводят к их разрушению. Вовлечение нескольких крипт обуславливает углубляющийся эрозивный процесс, трансформирующийся в язвенный дефект. По краям язвы регенерирующий эпителий утрачивает слизеобразование, превращается в низкий, базофильный (неопределенная дисплазия/неоплазия). Накопление мутаций может привести к развитию карциномы. Регенерирующая строма по краям язвы формирует сосочко-вые выросты, покрытые цилиндрическим эпителием, лишенным бокаловидных клеток, воспалительные полипы, которые сохраняются и после эпителизации язвенного дефекта.

По **клиническому течению** выделяют несколько форм неспецифического язвенного колита:

- *острая типичная форма* (дебют заболевания, первая атака с развитием гнойно-геморрагического воспаления в слизистой оболочке сразу в нескольких сегментах толстой кишки, формированием язвенных дефектов);
- *фульминантная* (лат. *fulminis* - молния) *форма* характеризуется тотальным поражением толстой кишки, ее токсической дилатацией (*токсический мегаколон*), перфорацией и кровотечением с летальным исходом;
- *хроническая рецидивирующая форма* (сезонные обострения);
- *хроническая непрерывная форма* (затянувшаяся на срок более 6 мес).

Морфология. В воспалительный процесс всегда вовлекается прямая кишка с тенденцией к проксимальному распространению (*левосторонний тотальный колит*). Тонкая кишка не страдает, за исключением небольшого ее участка у баугиниевой заслонки - *ретроградный илеит*. Поражение возникает исключительно в слизистой оболочке. Она выглядит полнокровной, складки сглажены и отечны. Многочисленные эрозии и мелкие язвы создают зрительный образ ткани, «изъеденной молью» (рис. 12.34). На поздних стадиях формируются крупные язвы, обычно в проекции тени толстой кишки глубиной 1-1,5 см, с подрывными краями, дном, покрытым пленкой фибрина. Вокруг язв формируются полипы (рис. 12.35), достигающие в диаметре 1 см



Рис. 12.34. Язвенный колит. Плоские язвы. Образ ткани, «изъеденной молью»

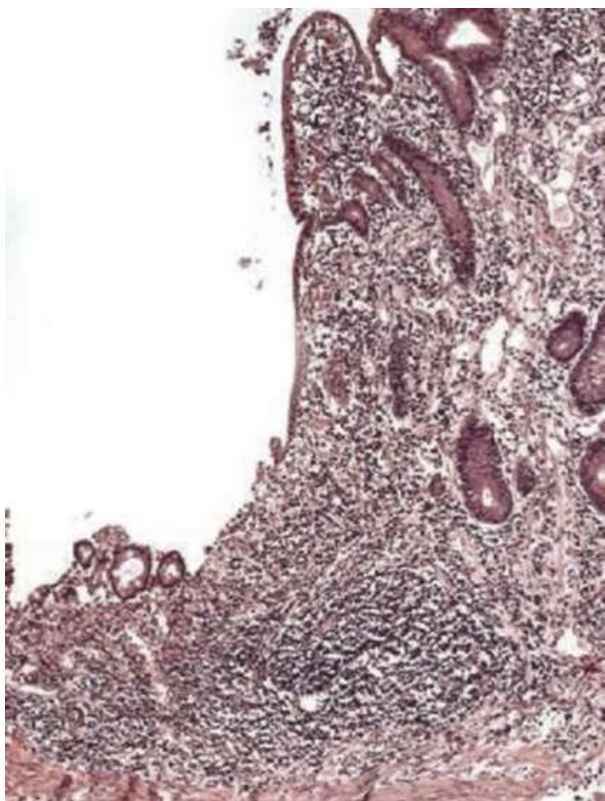


Рис. 12.35. Язвенный колит. Край язвенного дефекта. Начало формирования воспалительного полипа в крае язвы. Воспалительный инфильтрат ограничен мышечной пластинкой слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином и длины 5-7 см. Поскольку язвы сравнительно не глубоки, стриктур кишки в исходе не возникает.

Микроскопически в просвете крипт скапливаются нейтрофильные лейкоциты (*криптит*), формирующие крипт-абсцесс - яркий, но не патогномоничный признак (рис. 12.36). Крипт-абсцессы обнаруживают при различных формах колитов. Отражением длительного воспаления является деформация крипт, не встречающаяся при бактериальных колитах, и замещение типичного эпителия клетками призматической формы с базофильной

цитоплазмой (рис. 12.37). Бокаловидные клетки почти исчезают, а в глубине крипт появляются клетки Панета (панетовская метаплазия). Воспалительный инфильтрат проникает в мышечный слой стенки кишки только в дне язвенных дефектов. Состав инфильтрата меняется в зависимости от активности язвенного колита. Высокую активность связывают не с нейтрофильными, а эозинофильными лейкоцитами, но в воспалительном инфильтрате доминируют лимфоциты и плазматические клетки. Возле разрушенных крипт могут появляться макрофаги, фагоцитирующие слизь и превращающиеся в подобие перстневидных клеток, однако сохраняющих центральное расположение ядра. Эти макрофаги могут формировать скопления типа гранулем, трансформироваться в гигантские многоядерные симпласты. В период ремиссии в собственной пластинке появляется большое количество плазмоцитов с примесью лимфоцитов и эозинофилов.

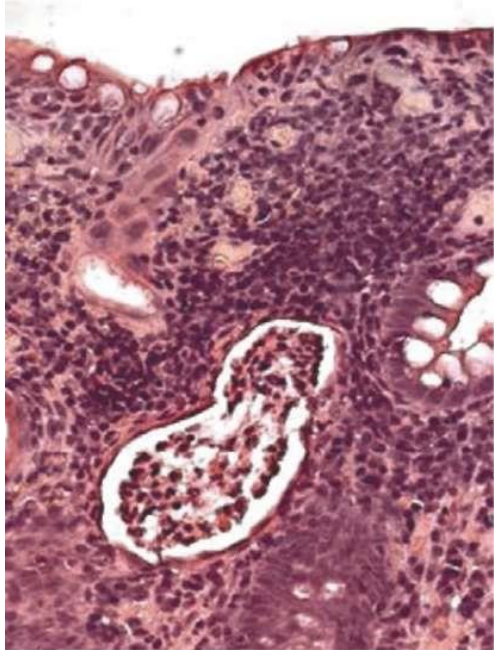


Рис. 12.36. Язвенный колит. Криптабсцесс. Окраска гематоксилином и эозином

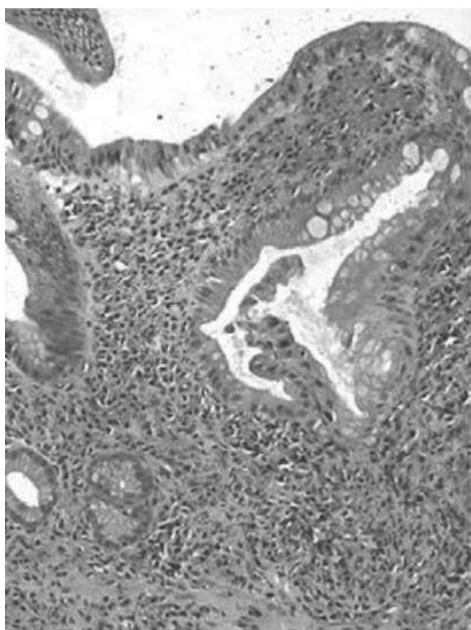


Рис. 12.37. Язвенный колит. Деформация крипты. Регенераторные изменения эпителия, единичные бокаловидные клетки. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. Токсическая дилатация толстой кишки возникает в зоне обширных язв. Стенка кишки резко истончается, происходит гибель эпителия, нарушается барьерная функция слизистой оболочки, бактериальные эндо- и экзотоксины поступают в кровь. В зоне изъязвлений воспалительный инфильтрат распространяется на мышечный слой стенки кишки и повреждает нервные сплетения, вследствие чего возникает атония сегмента кишки, он резко растягивается, что приводит к перфорации и перитониту.

У больных с тотальными формами язвенного колита и многолетним течением болезни может возникнуть колоректальный рак. Молекулярная биология процесса хорошо изучена, фенотипическим проявлением дебюта малигнизации является эпителиальная дисплазия/неоплазия. Риск рака особенно высок при дебюте заболевания в возрасте моложе 18 лет, а также при длительности заболевания свыше 10 лет. Амилоидоз - редкое, но хорошо известное осложнение.

Осложнения язвенного колита, обусловленные нарушением всасывания воды и электролитов: уролитиаз, желчнокаменная болезнь, анемия.

Внекишечные проявления язвенного колита и ассоциированные с ними заболевания, манифестация которых происходит параллельно с язвенным колитом: артриты, узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, поражения глаз (увеит, эписклерит, иридоциклит), первичный склерозирующий холангит, анкилозирующий спондилит.

Болезнь Крона

Болезнь Крона - хроническое воспалительное заболевание с поражением любых отделов пищеварительного тракта, характеризующееся трансмуральным и сегментарным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Этиология и патогенез. Общие принципы развития и поддержания хронического воспаления аналогичны описанным при язвенном колите. Особенностью является гранулематозное воспаление неустановленной этиологии. Гранулемы напоминают саркоидоз или туберкулез, но без казеозного некроза. Встречаются не всегда, иногда не удается обнаружить даже при тщательном исследовании всего удаленного материала. Распространенность заболевания: 50-70 случаев на 100 тыс. населения.

Несмотря на то что при болезни Крона могут быть поражены любые участки пищеварительного тракта - от полости рта до анального канала, историческое название «терминальный илеит» сохраняет значение, поскольку заболевание начинается очень часто именно с поражения подвздошной кишки с последующим распространением на другие отделы пищеварительного тракта. Нередко поражение илеоцекального отдела придает началу заболевания сходство с острым аппендицитом.

В клинической картине выделяют общие, местные симптомы и внекишечные проявления заболевания. *Местные симптомы* обусловлены воспалительным процессом, распространяющимся на всю толщу стенки кишки и проявляющиеся болевым синдромом, диареей. Эти явления сохраняются даже при стихании воспаления. *Общие симптомы* обусловлены нарушением проницаемости слизисто-эпителиального барьера и развитием иммунопатологических процессов - синдромом мальабсорбции, анемией, уменьшением массы тела, лихорадкой.

Внекишечные или системные проявления

- Поражения кожи: узловатая эритема, гангренозная пиодермия, пустулезный дерматоз, экзема и изъязвления в анальной области.
- Поражения полости рта: афтозный стоматит, трещины красной каймы губ.
- Поражения суставов: артриты крупных и мелких суставов без деформаций и анкилоза. Отдельно выделяют воспаление межпозвонковых суставов - анкилозирующий спондилоартрит, возникающее иногда задолго до поражения пищеварительного тракта.
- В печени развивается стеатогепатит как отражение синдрома мальабсорб-ции и лекарственной терапии с исходом в ЦП.
- Заболевания глаз: иридоциклиты, увеиты, склериты и эписклериты.

Патологическая анатомия

Стенка любого органа пищеварительного тракта утолщена в зоне сегмента, вовлеченного в процесс, поскольку воспаление захватывает все его слои. Наиболее сохранна слизистая оболочка, она не имеет гиперемии. Чередование продольно и поперечно расположенных щелевидных язв в стенке толстой и/или тонкой кишок создает картину «булыжной мостовой» (рис. 12.38). В пораженных участках щелевидные язвы, располагающиеся даже до серозной оболочки, имеют ровные, почти отвесные края (рис. 12.39). Но возможно и наличие мелких афтозных язв, имеющих сходство с проявлениями язвенного колита. Сегментарные сужения просвета полого органа носят название «феномена чемоданной ручки». Свищи, развивающиеся при перфорациях щелевидных язв, ведут в соседние органы. Отсутствие перитонита объясняется выраженным серозитом, приводящим к спаечному процессу и изолирующим свищевые ходы. Выделяют 2 вида свищей: наружные - с выходом на брюшной стенке или перианально, и внутренние - открывающиеся в полые органы или петли кишок.

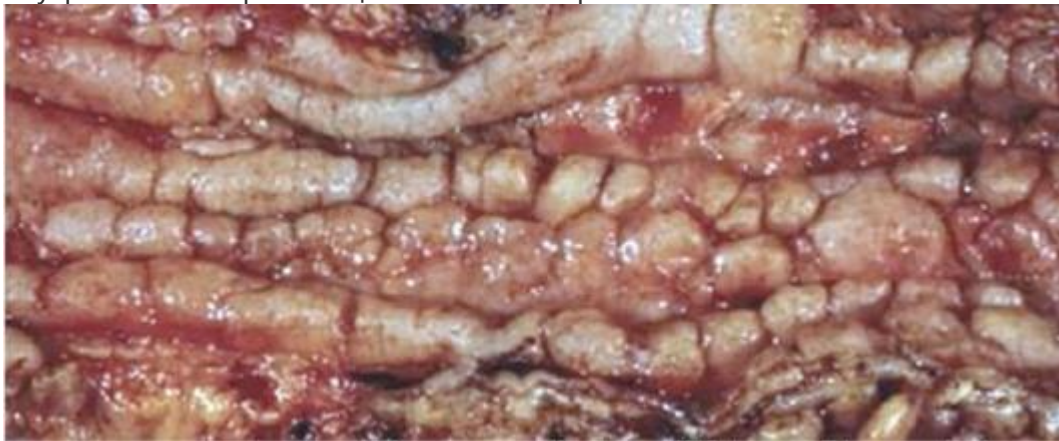


Рис. 12.38. Болезнь Крона толстой кишки. Пересекающиеся щелевидные язвы создают картину «булыжной мостовой»

Микроскопически архитектура крипт и количество бокаловидных клеток в них сохранены. В воспалительном инфильтрате всех слоев стенки кишки преобладают лимфоциты, формирующие скопления, напоминающие лимфоидные фолликулы, но без светлых центров. Эпителиоидноклеточные гранулемы встречаются преимущественно в подслизистом слое (рис. 12.40), значительно реже - в собственной пластинке. Здесь могут располагаться единичные клетки типа Пирогова-Ланганса или типа инородных тел (рис. 12.41).

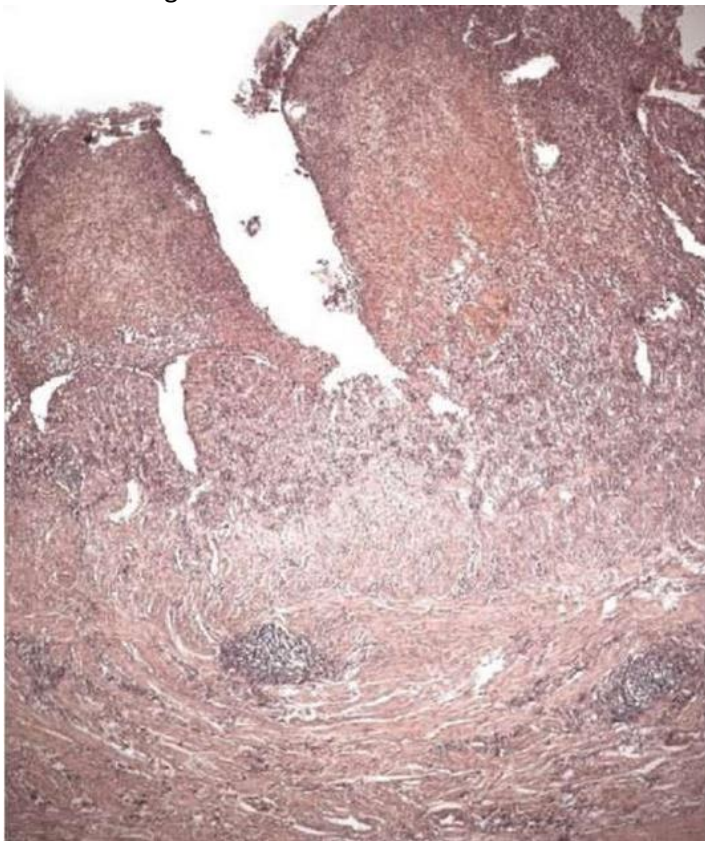


Рис. 12.39. Болезнь Крона. Щелевидная язва в стенке подвздошной кишки. Окраска гематоксилином и эозином

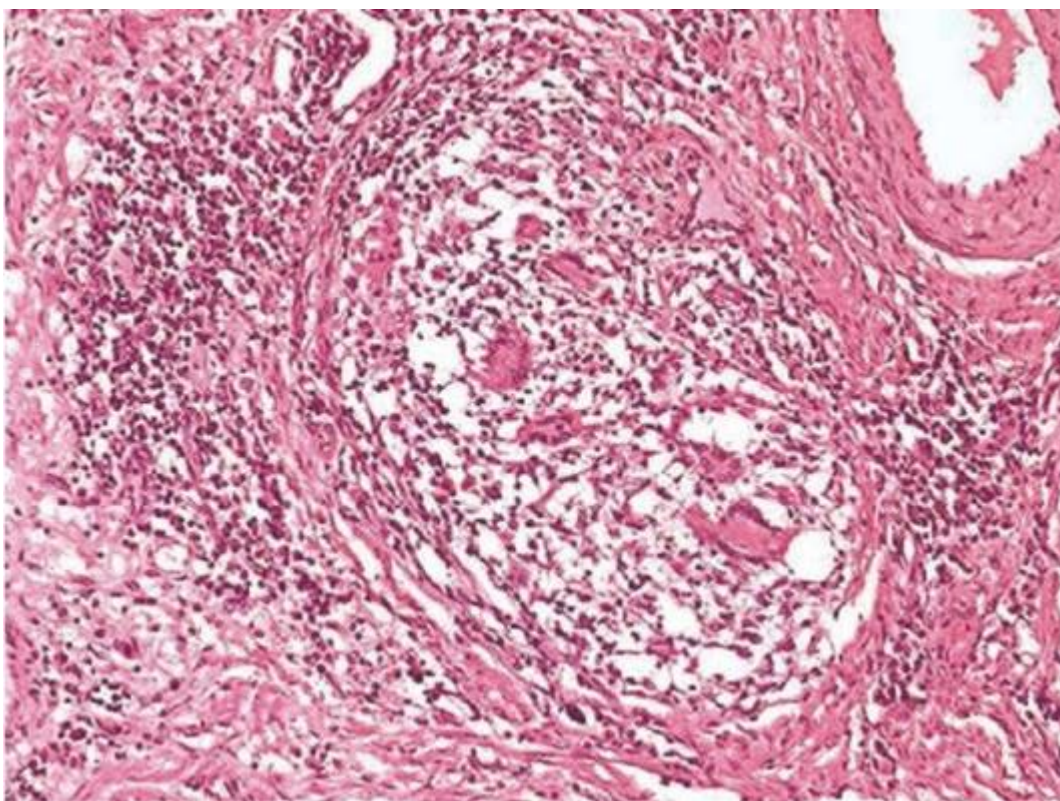


Рис. 12.40. Болезнь Крона. Эпителиоидноклеточные гранулемы в подслизистом слое. Окраска гематоксилином и эозином

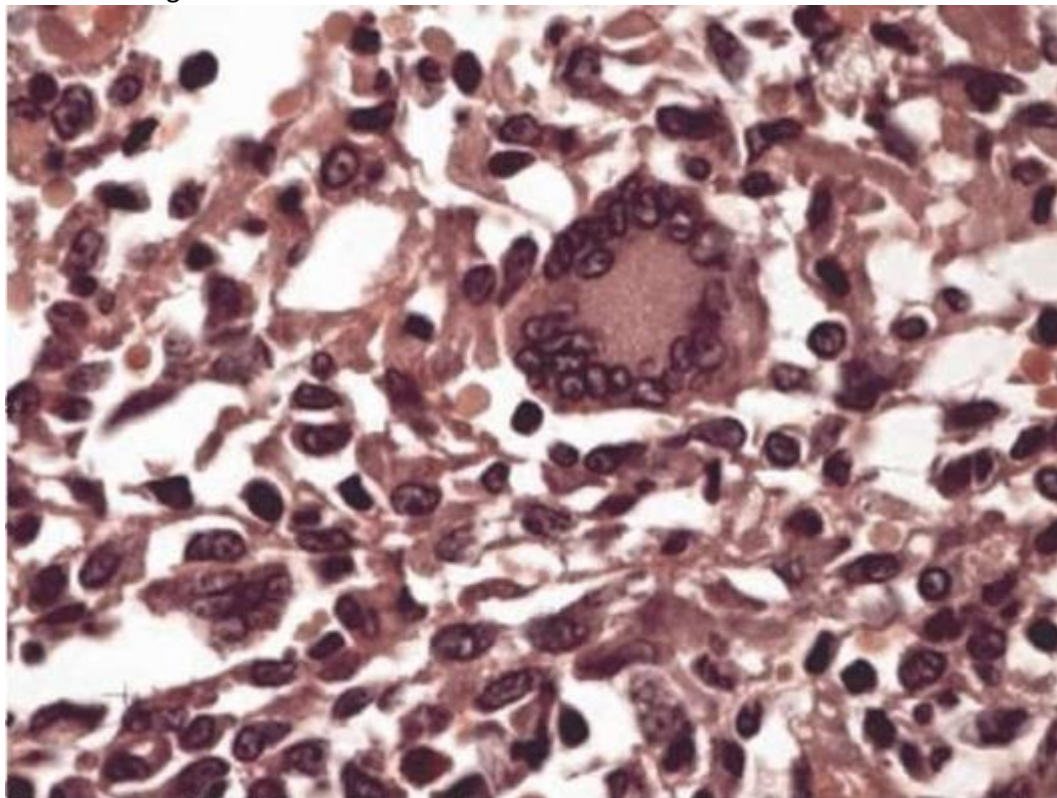


Рис. 12.41. Болезнь Крона. Гигантская многоядерная клетка Пирогова-Лангханса, расположенная вне гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. Наиболее часто (у 30-50% больных) возникают стриктуры тонкой, ободочной и прямой кишок, которые приводят к кишечной непроходимости, хотя полной кишечной непроходимости, как правило, не наблюдается. Поскольку воспалительный инфильтрат разрушает интрамуральные нервные сплетения, возможно развитие токсической дилатации. Кровотечения более характерны для язвенного колита, но и при болезни Крона глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу, могут вызвать кровотечение, особенно массивное при локализации язв в толстой кишке. Воспалительная инфильтрация всех слоев стенки кишки приводит к перфорации или нескольким перфорациям, возникающим на стороне, противоположной брыжеечному краю кишки.

Клинически и морфологически между неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона много общего, прежде всего в развитии воспаления и в образовании язвенных дефектов, однако это разные болезни, и их морфологическая характеристика позволяет провести дифференциальный диагноз между ними (табл. 12.1).

Таблица 12.1. Морфологические признаки язвенного колита и болезни Крона

Язвенный колит	Болезнь Крона
<i>Макроскопическая картина</i>	
Поражение непрерывное	Поражение может прерываться
Прямая кишка поражена всегда	Прямая кишка поражена в 50% случаев
Анальные поражения в 25%	Анальные поражения в 75%
Тонкая кишка поражена в 10%	Тонкая кишка поражена в 30%

Окончание табл. 12.1

Язвенный колит	Болезнь Крона
Крупные и мелкие V-образные язвы, щелевидных язв нет	Язвы щелевидные, образуют «булыжную мостовую»
Серозная оболочка не изменена	Серозит, спайки

Кишка укорочена, стриктуры встречаются редко	Встречаются фиброзные стриктуры, укорочение кишки непостоянно
Свищи отсутствуют	Кишечные или кожные свищи в 10% случаев
Воспалительные полипы встречаются часто	Воспалительные полипы встречаются редко
Малигнизация наблюдается при длительном течении	Малигнизация наблюдается редко
<i>Микроскопические изменения</i>	
Воспалительная инфильтрация преимущественно в слизистой оболочке и под-слизистой основе	Трансмуральная воспалительная инфильтрация
Часто наблюдается значительное полнокровие, небольшой отек	Полнокровие нерезкое, отек выраженный
Очаговая лимфоидная гиперплазия в слизистой оболочке и поверхностных отделах подслизистой основы	Лимфоидная гиперплазия во всех слоях
Часто встречаются крипт-абсцессы	Крипт-абсцессы встречаются редко
Секреция слизи значительно нарушена	Секреция слизи нарушена незначительно
Панетовская метаплазия часто	Панетовская метаплазия редко
Саркоидные гранулемы отсутствуют	Саркоидные гранулемы обнаруживаются в 70-80% случаев, чаще в подслизистом слое
Щелевидные язвы отсутствуют	Щелевидные язвы характерны
Дисплазия эпителия встречается при длительном течении заболевания	Дисплазия эпителия обнаруживается редко

Недифференцируемый колит

Недифференцируемый колит - заболевание, которое невозможно надежно квалифицировать как болезнь Крона или язвенный колит, что обусловлено общностью патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Недифференцируемый колит оценивают как промежуточное состояние, имеющее признаки язвенного колита с обязательным вовлечением прямой кишки и одним или двумя признаками болезни Крона - так называемый «синдром перехлеста».

Принято выделять несколько комбинаций признаков неспецифического язвенного колита и болезни Крона, являющихся формами недифференцируемого колита.

- Типичные клинические и эндоскопические признаки язвенного колита, но с наличием стриктур в толстой кишке, характерных для болезни Крона.
- Сегментарные поражения толстой кишки, типичные для болезни Крона, однако с наличием воспалительных псевдополипов, характерных для язвенного колита.
- Клинические и макроскопические признаки язвенного колита, но поражения локализованы только в проксимальном отделе толстой кишки, что характерно для болезни Крона.
- Клиническая и эндоскопическая картины характерны для язвенного колита, но имеются свищевые ходы на передней брюшной стенке, в анальной и перианальной областях, характерные для болезни Крона.

Другие колиты

Ишемический колит - заболевание, возникающее при нарушении кровоснабжения толстой кишки. Причиной могут быть расстройства кровообращения: атеросклеротические изменения мезентериальных артерий (сосудистая окклюзия), гипотензия или венозный застой. Гиперкоагуляция, вызванная опухолевым ростом или приемом контрацептивов, тоже может приводить к сегментарной ишемии стенки толстой кишки. Крайним проявлением этих ситуаций является артериальный или венозный инфаркт кишечника и гангрена кишки. Хроническая ишемия стенки сегмента толстой кишки проявляется некрозом поверхностных отделов слизистой оболочки (рис. 12.42) с развитием острых эрозий, подвергающихся затем репарации, с очаговым гемосидерозом собственной пластинки или распространением

воспаления в глубокие слои стенки с развитием грануляционной ткани, исходом в фиброз с образованием стриктур.

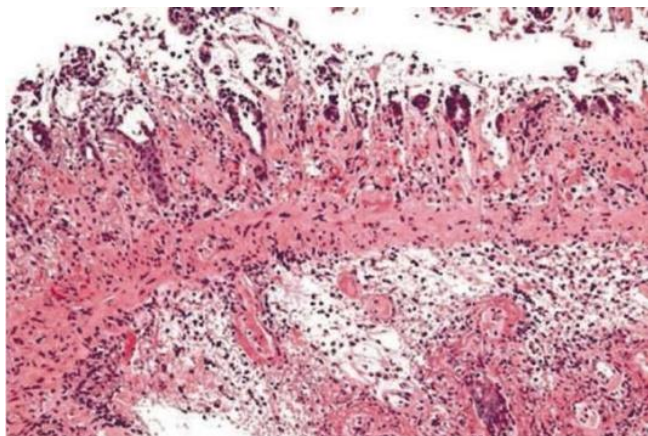


Рис. 12.42. Ишемический колит. Сохранность эпителия глубоких отделов крипт. Отек подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином

Псевдомембранозный колит (энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*) - фибринозное воспаление стенки толстой кишки с формированием поверхностно расположенных бляшек в зоне некроза слизистой оболочки. Сохранен эпителий только в основании крипт (рис. 12.43). В результате нарушения биоценоза (чаще всего вызванного антибиотикотерапией) в кишечнике развиваются анаэробные бактерии *Clostridium difficile*, экзотоксин которых повреждает эпителий, вызывая дифтеритическое воспаление.

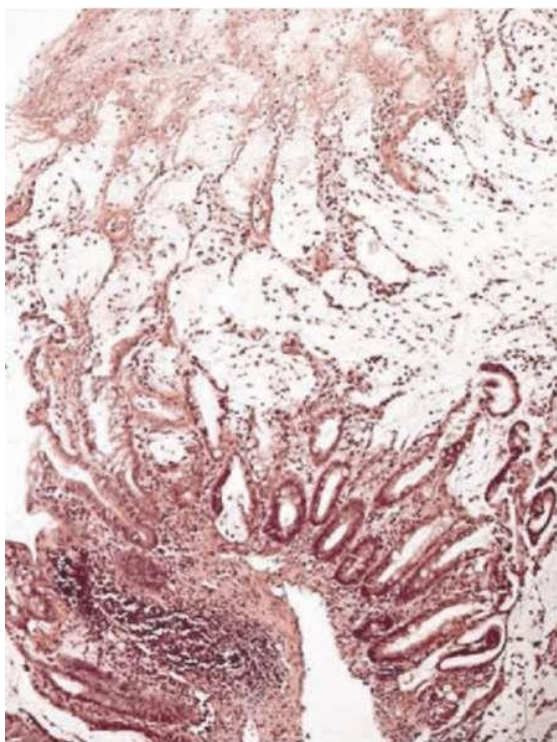


Рис. 12.43. Псевдомембранозный колит. Разрушенный эпителий в верхних отделах крипт замещен экссудатом, содержащим слизь и фибрин. В основании крипт эпителий сохранен. Окраска гематоксилином и эозином

Микроскопические колиты. Для микроскопических колитов характерна сегментарность поражения кишки и отсутствие макроскопических изменений в ней. Этим термином объединяют коллагеновый (коллагенозный) колит и лимфоцитарный колит.

- *Коллагеновый колит* характеризуется образованием субэпителиальных полей коллагена III типа в виде гомогенной полосы толщиной более 10 мкм.
- *Лимфоцитарный колит* проявляется значительным количеством межэпителиальных лимфоцитов - более 30 на 100 эпителиальных клеток

(рис. 12.44). **Дивертикулярная болезнь кишечника**

Дивертикулярная болезнь кишечника - множественные дивертикулы в любых отделах пищеварительного тракта. В отличие от истинного (врожденного) дивертикула (см. Дивертикулы пищевода и желудка), грыжевидное выпячивание представлено только слизистой оболочкой, формирующей карман, который выпячивается за пределы мышечного слоя стенки кишки, располагаясь, например, в ткани жировых подвесков. В собственной пластинке преимущественно плазмноклеточный инфильтрат с примесью эозинофилов, лимфоциты формируют скопления, встречаются эрозии, захватывающие несколько крипт.

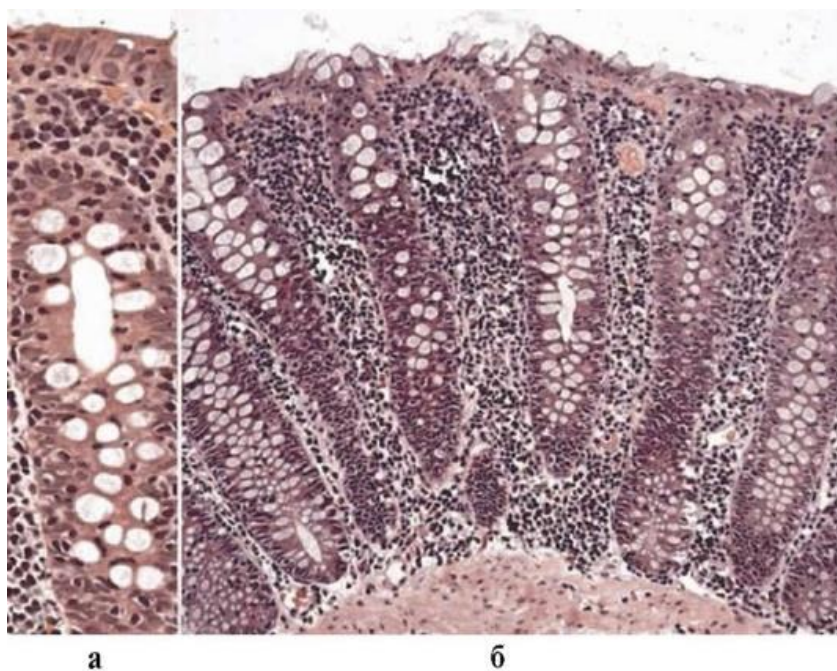


Рис. 12.44. Лимфоцитарный колит: а - массивная инфильтрация поверхностного эпителия и эпителия основания крипты лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 630$); б - в собственной пластинке густая лимфоцитарная инфильтрация, железы сохраняют регулярное расположение, количество бокаловидных клеток не изменено. Окраска гематоксилином и эозином

Болезни червеобразного отростка Дивертикулез

Дивертикулез червеобразного отростка такой же, как и любой другой в ЖКТ (см. Дивертикулы пищевода и желудка). Дивертикулы с перфорацией или без нее могут быть при генерализованном остром гнойном аппендиците, вместе с тем и неосложненный дивертикул, не вовлеченный в воспалительный процесс, может быть найден в воспаленном отростке.

Острый аппендицит

Острый аппендицит - острое экссудативное воспаление червеобразного отростка.

Этиология. Достоверная причина острого аппендицита не установлена. Наиболее приемлемой точкой зрения на этиологию острого аппендицита является его обструкция и вторичная инфекция. Обструкция может произойти из-за внеполостных или внутripолостных спаек,

каловых камней или лимфо-идной гиперплазии в стенке органа. Однако в большинстве случаев при остром аппендиците каловые камни не находят и количество лимфоидной ткани соответствует возрасту больного. Если же определяется реактивная лимфоидная гиперплазия, то это может быть вторичной реакцией в результате первичного воспаления червеобразного отростка.

В генезе аппендицита может играть роль ишемия стенки отростка. Центральная ишемия, приводящая к очагам изъязвления слизистой оболочки аппендикса, способствует проникновению микроорганизмов в слизистую оболочку с возможностью вторичного инфицирования. В редких случаях возникновение аппендицита возможно вследствие гематогенного распространения инфекции из других органов.

Патоморфология. При остром аппендиците вид серозной оболочки может изменяться от внешне нормального, гиперемизированного и синюшного (застойного) до серо-белого с воспалительным выпотом (рис. 12.45). На поверхности разреза слизистая оболочка отечна, красного цвета, а при остром гнойном аппендиците - тусклая, серо-коричневая. При этом в полости аппендикса определяется жидкая смесь гноя и фекального материала. Отмечено образование язв слизистой оболочки, с тенденцией к перфорации стенки червеобразного отростка. Могут определяться фокусы гангрены. При распространении воспаления, в процесс вовлекается брыжейка червеобразного отростка.



Рис. 12.45. Флегмонозный аппендицит

Интраоперационные манипуляции на червеобразном отростке могут вызвать некоторое пропитывание серозной оболочки экссудатом, с точечными травматическими кровоизлияниями. В этих случаях микроскопически определяются минимальные изменения.

Микроскопическая картина. Выделяют 4 морфологические формы острого аппендицита.

Простой аппендицит, который характеризуется полнокровием сосудов, стазом эритроцитов в капиллярах и венах, отеком стенки отростка и диапедезными кровоизлияниями.

Поверхностный аппендицит является результатом прогрессирования простого. Отросток выглядит набухшим, серозная оболочка - тусклой, гиперемизированной, зернистого вида. В слизистой оболочке, начиная с дистального отдела, появляются фокусы гнойного воспаления, иногда с поверхностными очагами некроза.

Флегмонозный аппендицит. Отросток значительно увеличен, его серозная оболочка тусклая, покрыта налетом фибрина, имеются точечные кровоизлияния, стенка утолщена, диффузно пропитана гноем. Иногда в толще стенки видны мелкие абсцессы. При изъязвлении слизистой оболочки говорят о *флегмонозно-язвенном аппендиците*. Микроскопически отмечается диффузная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами всех слоев стенки аппендикса, полнокровие сосудов, кровоизлияния (рис. 12.46).

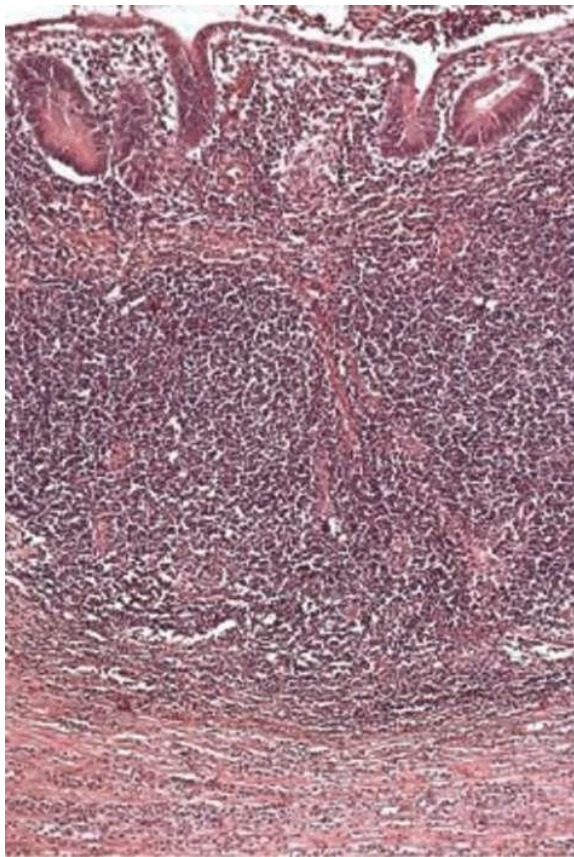


Рис. 12.46. Флегмонозный аппендицит. Диффузная инфильтрация стенки аппендикса нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином

Гангренозный аппендицит является прогрессированием флегмонозно-го при присоединении гнилостной микрофлоры и переходе воспаления на брыжейку (*мезентериолит*) и ее сосуды, прежде всего артерии. При этом возникает тромбоз аппендикулярной артерии.

Макроскопически отросток увеличен в размерах еще больше, чем при флегмонозном воспалении, серозная оболочка его тусклая, с багровыми и синюшными пятнами, покрыта зеленоватыми наложениями фибрина с большим количеством нейтрофильных лейкоцитов. Просвет отростка заполнен гноем или распадающимися грязно-серыми некротическими массами. Микроскопически определяется диффузная инфильтрация стенки нейтрофилами, обширные кровоизлияния, тотальный некроз слизистой оболочки. В некротическом детрите - колонии микроорганизмов.

В случае нарушения кровообращения в сосудах брыжейки аппендикса в результате их облитерации (атеросклероз, сахарный диабет) говорят о *первично-гангренозном аппендиците*, который возникает, как правило, у лиц зрелого возраста или у пожилых больных.

Осложнения острого аппендицита включают перфорацию или разрыв червеобразного отростка с формированием ограниченных абсцессов вокруг очага перфорации, тазовых абсцессов или разлитого перитонита (рис. 12.47). Могут встречаться другие более редкие осложнения: поддиаф-

Источник KingMed.info

рагмальный абсцесс, анаэробная гангрена брюшной стенки после операции аппендэктомии, поясничный абсцесс, кожные и мочепузырные свищи. Инфекционный тромбофлебит может привести к формированию абсцесса печени - **пилефлебический абсцесс**. Септицемия, шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови могут также следовать за острым аппендицитом.



Рис. 12.47. Перитонит. Спаянные петли кишечника

Хронический аппендицит

Термин используется, чтобы описать червеобразный отросток, в котором есть соединительнотканная облитерация просвета, скопления жировой ткани или диффузный мононуклеарный инфильтрат в стенке отростка. Эти признаки, по сути, являются финальной стадией острого воспалительного процесса. Нередко возникают обострения хронического аппендицита.

Другие патологические состояния червеобразного отростка

Инвагинация червеобразного отростка часто сочетается с другой патологией аппендикса: с эпителиальными опухолями; очагами эндометриоза и реактивной лимфоидной гиперплазией. Иногда макроскопически имеется широкое открытие аппендикса в слепую кишку. Инвагинация аппендикса может ос-

ложняться воспалительными изменениями в стенке червеобразного отростка, его гангреной.

Скрученность аппендикса - патологический процесс, который проявляется расширением дистального конца аппендикса из-за карциноида или другой эпителиальной опухоли. Иногда это связано с липомой брыжейки аппендикса. Скрученность может быть причиной самоампутации аппендикса.

Различные **инфекционные факторы** также могут вызывать патологические изменения аппендикса. Так, это может быть инвазия *острицами* (*Enterobius vermicularis*), хотя взаимосвязь остриц с острым аппендицитом незначительна. Воспаление аппендикса вызывает кишечная инфекция, вызванная иерсениями (*Y. enterocolitica*), амебами (*Entamoeba histolytica*), шистосомами, а также вирусная инфекция. Кроме того, червеобразный отросток может вовлекаться в процесс при неспецифическом язвенном колите, в случае панколита. При этом разрыв и перфорация аппендикса не возникают.

Болезни анального канала Анальная язва

Анальная язва (язва заднего прохода и прямой кишки). К анальной эрозии, или язве приводят инфекции, передающиеся половым путем, такие как сифилис и гонорея, но чаще такого рода

поражения вызывают хламидийная инфекция и венерическая лимфогранулема. Инфекционная язва анальной области, вызванная микобактериями туберкулеза, может приводить к формированию анальной фистулы. Герпес-вирусная инфекция приводит к анальной и перианальной ульцерации у иммунологически скомпрометированных лиц. Поражения анальной области встречаются в 18% случаев язвенного колита и 50% случаев болезни Крона. Гистологические изменения неспецифичные. Синдром солитарной язвы ассоциирован с пролапсом слизистой оболочки анального канала и может быть связан с травмой. Прием ректальных суппозиторий также может привести к ульцерации анальной области, например, длительное использование свечей с индометацином. Анальные и перианальные язвы могут быть частью слизисто-кожного синдрома, встречающегося при болезни Бехчета и синдроме Стивена-Джонсона, также могут быть связаны с атрофическими заболеваниями кожи.

Анальная трещина

Анальная трещина (острая трещина заднего прохода; хроническая трещина заднего прохода). Это термин обозначает неспецифическую протяженную язву, которая часто располагается в дистальной части анального канала и пересекает зубчатую линию. Если причину трещины установить не удастся, то ее связывают обычно с травматическим повреждением при растягивании дистальной порции анального канала при пассаже каловых масс, содержащих грубые растительные волокна. Часто трещины возникают в послеоперационном периоде после геморроидэктомии. Хронические воспалительные заболевания кишечника также ведут к появлению анальных трещин.

В начале заболевания анальная трещина - неглубокий дефект. В случае хронического течения, она может пенетрировать более глубокие слои, включая волокна анального сфинктера. Анальная трещина, переходящая на перианальную кожу, приводит к рубцовым изменениям. Проксимальная часть трещины ведет к образованию воспалительного полипа. Трещина может инфицироваться с образованием перианального абсцесса или с формированием подкожной фистулы.

Гистологические критерии анальной трещины неспецифичны: язвенная поверхность содержит фибринозно-гнойный экссудат, по краям имеется лимфогистиоцитарная инфильтрация с фиброзом разной степени выраженности.

Аноректальный абсцесс

Аноректальный абсцесс (абсцесс области заднего прохода и прямой кишки). Очаги нагноения в аноректальной области возникают чаще у мужчин в 3-4-й декаде жизни. Наиболее часто инфекционным агентом при таких поражениях является *Escherichia coli*. Изредка абсцессы аноректальной области связаны с туберкулезом, венерической лимфогранулемой и актиномикозом. Абсцессы могут быть осложнением анальных трещин, гематом или язвенного геморроя.

Локализация аноректальных абсцессов довольно вариабельна. Чаще это интерсфинктерное и перианальное пространство. Реже - проксимальнее зубчатой линии и даже в стенке прямой кишки.

Перианальная фистула

Перианальная фистула (свищ заднего прохода; прямокишечный свищ; аноректальный свищ). Фистула - патологический канал, соединяющий две эпителиальные поверхности. Применительно к перианальной фистуле одной поверхностью является перианальная кожа, второй - нижняя порция прямой кишки или анальный канал. Почти у всех аноректальных фистул имеется общая

этиология. Различные варианты фистул и их возникновение связаны с местами аноректальных абсцессов. Чаще всего встречается интерсфинктерная фистула.

Гистологически при исследовании неспецифических типов перианальной фистулы определяется лейкоцитарный вал, фибрин, грануляционная ткань и фекальные массы. Инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками имеет разную степень выраженности. Эозинофилы также могут встречаться, причем в значительном количестве. На периферии фистулы определяются очаги фиброза. Возможно появление гигантских клеток инородных тел. Похожая картина может встречаться при болезни Крона, но в этом случае присутствуют эпителиоидные клетки совместно с гигантскими. Подобные гранулемы встречаются и при туберкулезе, но их отличает наличие казеозных масс и присутствие кислотоустойчивых микобактерий в биоптате. Актиномикоз также представлен гранулемами с центральным нагноением и необязательным присутствием гистиоцитов. Хламидийная инфекция также характеризуется гранулематозной реакцией в фистуле, но не всегда. Серологические исследования позволяют выявить возбудителя, поскольку гистологически это сделать трудно.

Геморрой

Термин обозначает заболевание, возникающее при патологии клапанного аппарата портальной вены и ее ответвлений - прямокишечных вен, что приводит к повышению гидростатического давления и пролабированию сосудов в виде шаров в просвет анального канала. Геморрой - распространенное заболевание, которым страдают более 10% взрослого населения, в основном мужчины.

Этиология геморроя неизвестна. Провоцирующими факторами считают хронические запоры, повторные беременности, неадекватные физические усилия, злоупотребление алкоголем.

Геморроидальные узлы формируются в тех местах, где в норме проходят так называемые кавернозные вены. Проксимальнее верхней границы анального канала - зоны перехода слизистой оболочки прямой кишки в многослойный плоский эпителий анального канала - располагается внутреннее геморроидальное сплетение - скопление кавернозных вен. В зоне плотного приращения многослойного плоского эпителия к подлежащим тканям (нижняя граница анального канала) локализуется наружное геморроидальное сплетение. Оба геморроидальных сплетения устроены одинаково. Это расширенные вены, в которые впадают оплетающие их тонкие артерии. Поэтому понятно, что кровотечение из геморроидальных вен имеет признаки артериального.

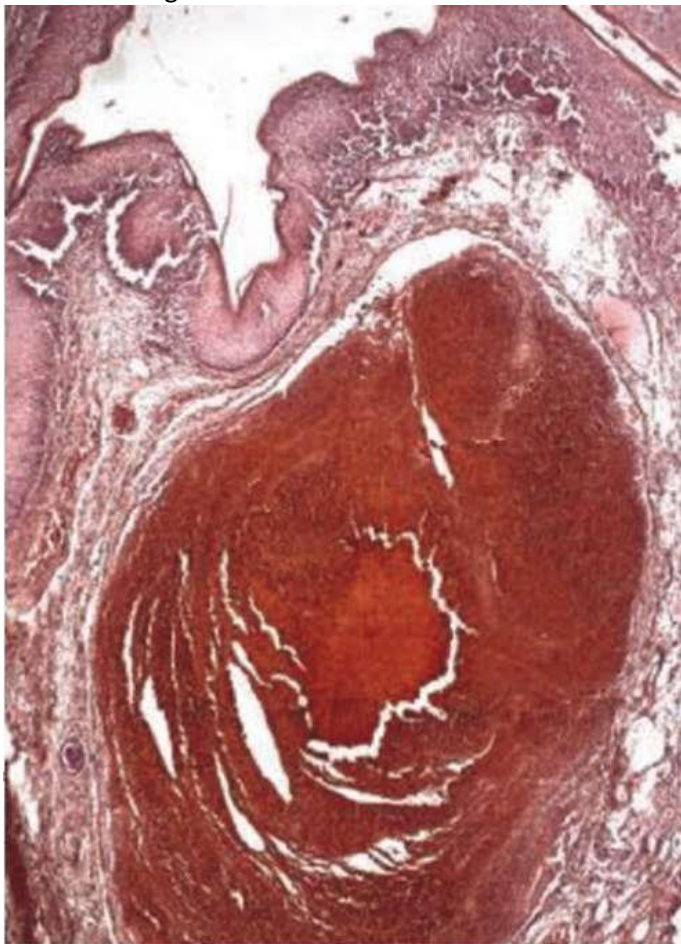


Рис. 12.48. Наружный геморрой. Кавернозная трансформация венозных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином

Увеличивающиеся в размерах кавернозные полости превращаются в геморроидальные узлы, пролабирующие в зоне верхней границы анального канала (покрыты слизистой оболочкой прямой кишки) - **внутренний геморрой**. Аналогичные узлы, покрытые многослойным плоским эпителием анального канала - **наружный геморрой** (рис. 12.48). Присоединение инфекции вызывает геморроидальный тромбофлебит и артериальное кровотечение при механическом повреждении геморроидальных узлов.

Вирусные инфекции

Входными воротами различных вирусов является аноректальная область.

Цитомегаловирусная инфекция встречается при иммунодефиците, например, при СПИДе. Отмечаются перианальные язвы и проктит. Язвы зачастую перфорируют стенку кишки, бывают прикрыты псевдомембранами. Вирус обычно находится в виде включений в эпителиальных клетках и эндотелии, характерен вирусный метаморфоз клеток («глаз совы»).

Остроконечная кондилома (аногенитальные бородавки) специфична для урогенитального тракта, вызвана вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6-го, 11-го, 16-го, 18-го серовариантов. Перианальную область чаще поражает 6-й серотип. Анальный канал поражается чаще у мужчин-гомосексуалистов - изменения вначале имеют вид папулы, а уж затем вегетаций.

Гистологически определяют выраженный акантоз и папилломатоз. Гиперкератоз возможен в эпителии анального канала. Отмечается гиперплазия базальных клеток и койлоцитарная атипия клеток мальпигиева слоя в сочетании с перинуклеарной вакуолизацией. Эпителиальные клетки

могут быть многоядерными, с явлениями дискератоза, содержать эозинофильные включения. Обычно встречается субэпителиальная воспалительная инфильтрация. В некоторых случаях выявляют гиперхромия ядер, плеоморфность и повышенную митотическую активность эпителиоцитов, что дает право диагностировать интраэпителиальную неоплазию или карциному *in situ*.

Специфические инфекции - гонококковая инфекция аноректальной области, сифилитический проктит, хламидийная инфекция, эти заболевания практически всегда передаются половым путем у мужчин-гомосексуалистов. Возникающие морфологические изменения аноректальной области соответствуют характерным признакам этих болезней.

Предраковые заболевания толстой кишки

Предраковые заболевания толстой кишки: единичные и множественные полипы толстой кишки, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона. Морфологическим субстратом рака толстой кишки является эпителиальная дисплазия/неоплазия (аденома). Участки дисплазии/неоплазии эпителия могут формироваться в гиперпластических полипах, которые, не являясь в строгом смысле опухолью, несут злокачественный потенциал. У больных с хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки, особенно неспецифическим язвенным колитом, частота возникновения рака ободочной кишки значительно выше, чем в популяции. Болезнь Крона тоже ассоциирована с высоким риском возникновения рака, но он ниже, чем при язвенном колите.

Колоректальный рак

В соответствии с анатомическим делением толстой кишки принято выделять следующие локализации рака: рак слепой кишки, червеобразного отростка, восходящей ободочной кишки, правого изгиба (печеночный угол), поперечной ободочной кишки, левого изгиба (селезеночный угол), нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, рак прямой кишки и аноректальной зоны.

Эпидемиология

Последние десятилетия во многих странах мира, в том числе в России, наблюдается рост заболеваемости раком толстой кишки. В США и Европе колоректальный рак занимает второе место среди причин смерти у больных злокачественными новообразованиями. В Российской Федерации колоректальный рак по распространенности занимает четвертое место у женщин и третье у мужчин, уступая лишь раку легкого, желудка и молочной железы.

Предрасполагающие факторы

Предрасполагающие факторы: питание, доброкачественные опухоли, хронические заболевания толстой кишки, злокачественные опухоли в анамнезе. Преобладание белковых и жирных продуктов питания, низкое содержание клетчатки способствует формированию полициклических углеводородов, развитию микрофлоры, образованию вторичных желчных кислот, копростазу. Это увеличивает время контакта канцерогенов с эпителием кишки. Преобладание в диете пищи с большим содержанием клетчатки способствует своевременному опорожнению кишечника, снижает концентрацию в нем канцерогенных агентов, препятствует развитию бактерий и накоплению токсических метаболитических продуктов, участвующих в механизме злокачественной трансформации клеток. Эпидемиологические исследования подтверждают существование определенной взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке.

Выделены группы риска колоректального рака, обоснованием для которых являются:

- возраст старше 50 лет;
- хронические колиты (в том числе неспецифические);
- семейный полипоз толстой кишки;
- перенесенные ранее операции по поводу рака толстой кишки или рака молочной железы;
- аденомы и полипы ободочной кишки в анамнезе.

До 5% злокачественных опухолей ободочной кишки составляют наследственные раки, предрасположенность к которым передается по аутосомно-доминантному типу. Выделяют две группы наследственных синдромов.

• **Семейный полипоз толстой кишки**, характеризующийся развитием множественных аденоматозных полипов и микроаденом в толстой кишке. При реализации классического фенотипа полипы выявляют в юности или в третьем десятилетии жизни. Средний возраст таких больных - 30-35 лет, т.е. на 30 лет раньше, чем в общей популяции. У 5% пациентов озлокачествление полипов происходит к 20-летнему возрасту.

• **Синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки** (синдром Линча), при котором рак толстой кишки развивается в возрасте до 40-45 лет у нескольких поколений. Преимущественно поражается правый отдел толстой кишки, высока частота мультифокальных опухолей, характерны сочетания с другими злокачественными опухолями: эндометрия, тонкой кишки, яичников, мочеточников, почечных лоханок, поджелудочной железы.

Макроскопические формы

Макроскопические формы колоректального рака достаточно стереотипны:

- *экзофитные* опухоли, растущие в просвет кишки - бляшковидный, полиповидный и крупнобугристый;
- *эндофитные* опухоли, часто изъязвляющиеся - язвенный и диффузно-инфильтративный рак, обычно суживающий просвет кишки;
- *сочетание* экзо- и эндофитного роста и изъязвления, наиболее часто - блюдцеобразный рак.

Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация включает следующие основные формы колоректального рака.

- Аденокарцинома (рис. 12.49):
 - высокодифференцированная;
 - умеренно дифференцированная;
 - низкодифференцированная.

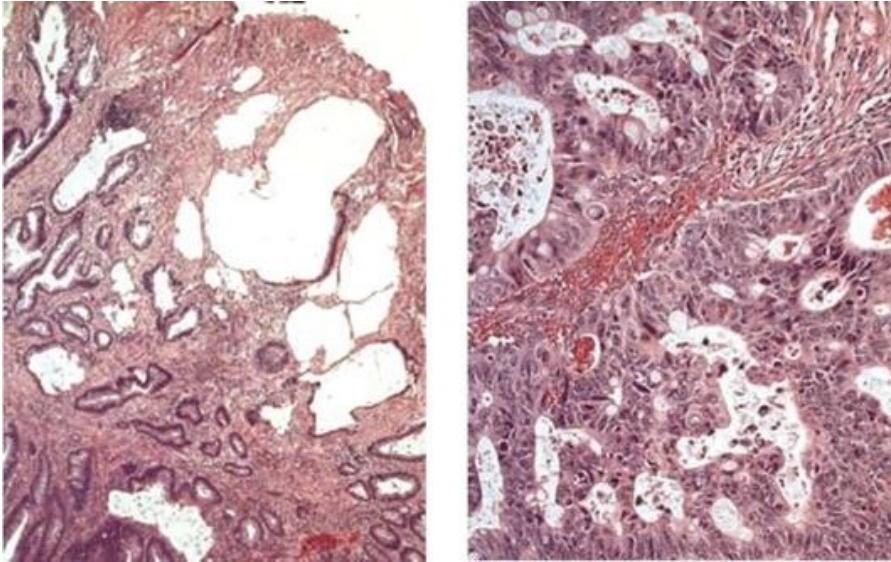


Рис. 12.49. Тубулярная аденокарцинома толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином

- Слизистая аденокарцинома:
 - мукоидный рак;
 - слизистый рак;
 - коллоидный рак.
- Перстневидноклеточный рак.
- Недифференцированный рак.
- Неклассифицируемый рак.

Метастазы

Метастазирует колоректальный рак в регионарные лимфатические узлы, часто - в печень (рис 12.50).

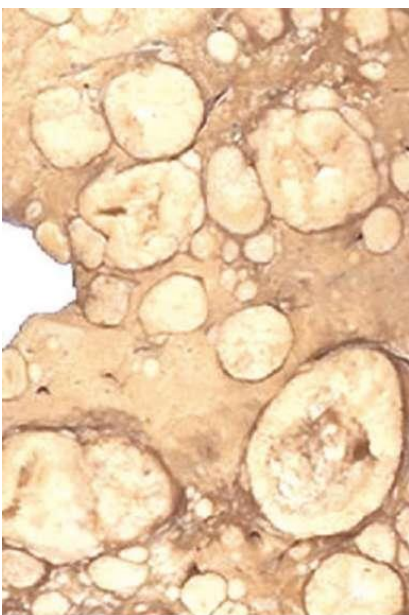


Рис. 12.50. Метастазы колоректального рака в печень. Окраска гематоксилином и эозином

Острая кишечная непроходимость

Кишечная непроходимость - илеус (*ileus* от греч. *eileo* - запирать, свертывать) - нарушение движения содержимого пищеварительного тракта от желудка к анальному отверстию.

Этиология и патогенез

В зависимости от причин возникновения выделяют механическую и паралитическую кишечную непроходимость.

Механическая (обтурационная) кишечная непроходимость является результатом состояний, приводящих к перекрытию просвета кишки.

- Вхождение петли кишки в грыжевое отверстие: паховая, бедренная и пупочная грыжи.
- Инвагинация - внедрение фрагмента кишки в просвет, как правило, дистально расположенного сегмента.
- Стриктура (см. Воспалительные заболевания кишечника), фиброзные спайки, инородное тело, опухоль.
- Заворот кишечника - скручивание петли кишки вдоль оси, образованной брыжейкой кишки.

Механическая непроходимость может проходить без нарушения кровотока или иметь вид странгуляционной обструкции, при которой нарушается кровоснабжение и возникает некроз стенки кишки.

Паралитическая (динамическая) кишечная непроходимость является следствием нейрогенного или мышечного нарушения перистальтики. Возникает в результате абдоминальной хирургической агрессии, воспаления стенки кишки, ее ишемии, переломов костей таза, травмы спины.

Результатом механической и паралитической кишечной непроходимости является расширение (дилатация) кишечника. Выше зоны обструкции (непроходимости) накапливается жидкость, проглоченный воздух, газы, образующиеся в кишечнике. Расширение кишечника распространяется в направлении рта, приводя к рвоте, с которой теряется вода и электролиты.

Содержимое расширенного сегмента кишки оказывает давление на все слои стенки, в результате перекрывается просвет сосудов подслизистого слоя и возникают ишемия и некроз слизистой оболочки, а затем мышечного слоя стенки кишки и ее перфорация. В расширенном просвете происходит быстрый рост грамотрицательной анаэробной микрофлоры, эндотоксины которой попадают в кровь, приводя к тяжелой эндотоксинеми.

Патологическая анатомия

При механической (обтурационной) непроходимости в стенке кишки вначале выше зоны обструкции, а затем и в отводящем сегменте в результате повреждения интрамуральных нервных сплетений происходит резкий спазм с последующим паралитическим расширением просвета кишки и нарушением венозного оттока при одновременном расширении артериальных сосудов. Это приводит к стазу, тромбозу микроциркуляторного русла, ишемическому некрозу сначала слизистой оболочки, а затем всех слоев стенки кишки с развитием перфорации и перитонита.

Паралитическая (динамическая) кишечная непроходимость наиболее часто возникает в результате тромбоза или эмболии мезентериальных сосудов (артерий и вен), что приводит к артериальному или венозному инфаркту, чаще геморрагическому. Резко изменяется цвет

пораженных петель и сегментов кишечника. Это имеет принципиальное значение при оперативном вмешательстве, так как определяет границы резекции некротизированных фрагментов кишки. Петли пораженных отделов кишечника имеют вишнево-синюшный цвет. В брюшной полости нередко обнаруживают перитонит с фибринозно-гнойным или гнилостным экссудатом.

Эндотоксинемия, сопровождающая обе формы острой кишечной непроходимости, обуславливает нарушения микроциркуляции, диапедезные кровоизлияния, отек, жировую дистрофию миокарда, печени, почек.

Контрольные вопросы

Болезни пищевода

1. Назовите, чем врожденный короткий пищевод отличается от пищевода Барретта?
2. Перечислите осложнения острого эзофагита, выделите среди них наиболее опасные для здоровья и жизни больного.
3. Укажите макроскопические признаки рефлюкс-эзофагита и комплекс гистологических признаков, позволяющих диагностировать этот процесс по материалу биопсий слизистой оболочки пищевода.
4. Дайте определение понятия «пищевод Барретта» и укажите наиболее опасное его осложнение.
5. Обозначьте типичные зоны возникновения плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы в зоне пищевода Барретта.

Болезни желудка

1. Назовите основные нозологические формы хронического гастрита.
2. Охарактеризуйте важнейшие факторы патогенности *HP*.
3. Что такое «поляризация иммунного ответа» при *HP*-ассоциированном гастрите, с каким вариантом иммунного ответа связано максимальное повреждение слизистой оболочки желудка при хроническом воспалении?
4. Перечислите признаки язвенного и ракового фенотипов хронического гастрита.
5. Укажите основные микроскопические признаки хронического гастрита, используемые в его классификации (Модифицированная Сиднейская система).
6. Дайте определение понятия «язвенная болезнь».
7. Перечислите основные причины возникновения хронического язвенного дефекта в стенке желудка.
8. Укажите основные компоненты патогенеза хронической язвы в гастро-дуоденальной зоне.
9. Назовите макроскопические признаки хронического язвенного дефекта в стенке желудка.
10. Какие признаки характеризуют обострение хронической язвы желудка?
11. Перечислите важнейшие осложнения хронической язвы желудка.
12. Какие изменения слизистой оболочки желудка принято считать предраковыми?

13. Назовите основные гистологические формы рака желудка в соответствии с международной гистологической классификацией.

14. Перечислите важнейшие лимфогенные метастазы рака желудка.

Болезни тонкой и толстой кишки

1. Охарактеризуйте основные микроскопические изменения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

2. Перечислите диагностические микроскопические признаки болезни Уиппла.

3. Охарактеризуйте синдром мальабсорбции.

4. Укажите основные морфологические признаки неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

5. Перечислите важнейшие осложнения неспецифического язвенного колита.

6. Дайте характеристику осложнений болезни Крона: перфорация, стриктура, наружные и внутренние свищи.

7. Назовите морфологические формы острого аппендицита.

8. Охарактеризуйте осложнения острого аппендицита.

9. Объясните, почему кровотечение из геморроидальных вен имеет признаки не венозного, а артериального.

10. Назовите предраковые состояния толстой кишки.

11. Перечислите макроскопические формы колоректального рака.

12. Что такое кишечная непроходимость и в чем разница между механической и паралитической кишечной непроходимостью?

13. Какие состояния приводят к развитию механической непроходимости?

Список литературы

Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Триада-Х, 1998. - 496 с. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева,

И.Л. Халифа. - М.: Миклош, 2008. - 400 с. Патофизиология: основы. Часть VIII. Желудочно-кишечная и гепатобилиарная

функции/К.М. Порт. - М.: Эксмо, 2011. - С. 623-664. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas/[edited by] Robert D. Odze,

John R. Goldblum. - Saunders Elsevier, 2009. - 2nd ed. - 1368 p. Histology for pathologists. Section VII: alimentary tract/edited by Stacey E. Mills. - Lippincott

Williams and Wilkins, 2012. - 4th ed. - P. 563-762. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. //

Gastroenterology. - 2008. - N 135. - P. 41-60. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine/Gastrointestinal Disease/ed.

by James F. Shanahan, Robert Pancotti. - The McGraw-Hill Medical,- 2010. - 6th ed. -P. 323-371.

Глава 13. БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ЭКСКРЕТОРНОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Печень выполняет большое количество функций: осуществляет трансформацию экзогенных (алиментарных) аминокислот, углеводов, липидов и витаминов; синтезирует сывороточные белки, желчь, проводит детоксикацию и экскрецию в желчь эндогенных продуктов обмена и ксенобиотиков. В печени синтезируется 95-99% альбуминов, почти все α -глобулины и основная часть β -глобулинов плазмы крови. Участие гепатоцитов в жировом и в основном обмене заключается в синтезе ЛП, гликопротеинов, фосфолипидов, холестерина, желчи и высших жирных кислот. Печень поддерживает нормальную концентрацию глюкозы в крови, осуществляя синтез гликогена, а также глюко- и неоглюкогенез. Она содержит звездчатые эндотелиоциты (купферовские клетки), составляющие более половины всех тканевых макрофагов, которые вместе с гепатоцитами и эндотелиоцитами играют ключевую роль в устранении из крови, доставляемой по воротной вене и печеночной артерии, разнообразных токсичных веществ и микроорганизмов. В печени также разрушаются стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены, эстрогены), йодсодержащие гормоны щитовидной железы, вазопрессин, инсулин, серотонин, гистамин. Печень депонирует жирорастворимые витамины A, D, E, K, а также активирует витамин D (25-гидроксилирование). На этапе внутриутробного развития в ней осуществляется гемопоэз.

Структурно-функциональной единицей печени является печеночный ацинус, который образован сегментами прилежащих друг к другу классических гексагональных долек и имеет ромбовидную форму. У его острых углов проходят терминальные печеночные вены, а у тупых углов - триады портальных трактов, от которых внутрь ацинуса распространяются синусоиды (рис. 13.1). Ток крови в ацинусе направлен от первой зоны к третьей. Печеночный ацинус разделяют на 3 зоны:

- **зона 1 (перипортальная)**, в ней гепатоциты получают кровь, богатую питательными веществами и кислородом и являются метаболически более активными, чем паренхиматозные клетки других зон;
- **зона 2 - срединная или промежуточная;**
- **зона 3 (перивенулярная)** находятся дальше других зон от осевых сосудов.

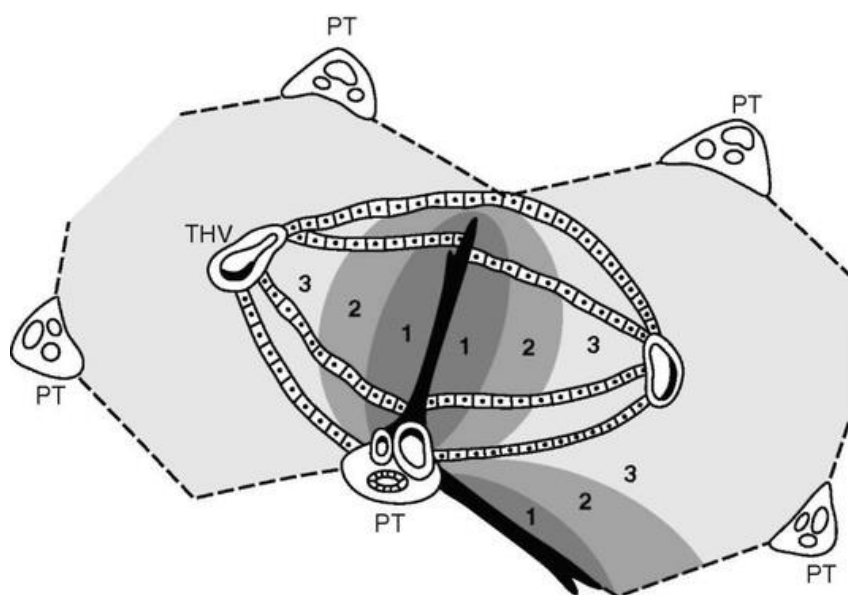


Рис. 13.1. Строение печеночного ацинуса: PT - портальный тракт; THV - терминальная печеночная вена; 1-3 - зоны печеночного ацинуса

Широкий спектр повреждающих воздействий способен нарушить работу печени. К ним относят метаболические, токсические, инфекционные (вирусные и микробные), циркуляторные факторы, а также опухоли. Болезни печени чрезвычайно разнообразны. Они могут быть наследственными и приобретенными, первичными (например, при вирусных гепатитах) и вторичными при генерализованных болезнях (туберкулез, сепсис, алкогольная болезнь, опухоли другой локализации).

Клинико-лабораторные синдромы патологии печени по интенсивности часто не соответствуют выраженности морфологических изменений в ней. Точный диагноз может быть поставлен только с помощью прижизненного морфологического исследования - биопсии печени. Целями проведения такой биопсии являются установление диагноза, определение активности процесса и стадии болезни, оценка эффективности терапии, распознавание и исключение других видов повреждения органа. Для уточнения морфологических изменений и установления этиологии процесса используют ряд специальных окрасок. Так, жировую дистрофию гепатоцитов выявляют с помощью окрашивания замороженных срезов суданом III, накопление железосодержащих веществ определяют при реакции Перлса, включения вирусных антигенов обнаруживают при окраске орсеином по Шиката, а также с помощью иммуногистохимических методов; электронная микроскопия позволяет уточнить механизмы клеточных повреждений. Специальные гистохимические окраски позволяют определить наличие соединительной ткани (пикрофуксин по ван Гизону), амилоида (конго красный), гликогена (ШИК-реакция).

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Нарушение функций печени (**печеночная недостаточность**) является следствием патогенных воздействий, превосходящих адаптационно-компенсаторные возможности органа. Печень располагает значительными резервными возможностями, поскольку для выполнения большинства функций обычно достаточно 3-5% гепатоцитов. Морфологические нарушения часто оказываются обратимыми благодаря уникальной способности органа к регенерации. После хирургической резекции даже 60-70% печени (например, при лечении опухолей) ее масса восстанавливается в течение нескольких недель с сохранением нормальной citoархитектоники ткани. Аналогичная картина наблюдается при стеатозе (жировой дистрофии) печени после прекращения токсических воздействий. Однако полное восстановление происходит не всегда: при циррозах характерна узловатая регенеративная гиперплазия с формированием ложных долек, что приводит к необратимым нарушениям внутрипеченочной гемодинамики и транспорта желчи.

Вместе с тем высокие адаптационно-компенсаторные возможности органа маскируют клинические проявления печеночной недостаточности. Поэтому выделяют **компенсированную** печеночную недостаточность, при которой орган морфологически изменен, однако важнейшие параметры гомеостаза находятся в пределах нормы в условиях обычных нагрузок на печень, и **некомпенсированную** печеночную недостаточность. В зависимости от количества нарушенных функций также выделяют **тотальную, комбинированную и парциальную формы** печеночной недостаточности, проявляющиеся различными клиническими синдромами. Механизмы формирования этих синдромов тесно связаны друг с другом, поэтому изолированное выделение каждого из них условно.

СИНДРОМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Синдром печеночно-клеточной недостаточности (ПН) характеризуется по-вреждением и некрозом гепатоцитов. Различают острую и хроническую формы ПН. Причинами *острой формы* ПН могут быть молниеносная (фульминантная) форма вирусного гепатита, лекарственные поражения печени (цитостатики, антибиотики, сульфаниламины, хлороформ), гепатотропные яды (четырёх-хлористый углерод, яд бледной поганки, алкоголь, афлатоксины, соединения мышьяка и фосфора), переливание иногруппной крови, стеатоз печени, HELLP-синдром у беременных, септические состояния, ишемические повреждения печени (ДВС-синдром, острая сердечная недостаточность). *Хроническая форма* ПН возникает при тяжелом течении вирусного гепатита, цирроза печени (ЦП), опухолях.

Патогенез ПН проходит несколько стадий:

- в **1-й (компенсированной) стадии** ПН отмечается пониженная толерантность организма к токсическим воздействиям (например, к алкоголю);
- **для 2-й стадии** характерны слабость, непереносимость жирной и белковой пищи, кровоточивость, возможны желтуха, гипоонкотические отеки и снижение либидо. В крови падает концентрация альбуминов, α - и β -глобулинов, холестерина, глюкозы, что обычно сочетается с метаболическим ацидозом, гипергаммаглобулинемией, гиперкетонемией и гиперазотемией (за счет аммонийных соединений). Характерны гипер-натриемия и гипокалиемия из-за ослабления внутрипеченочного разрушения альдостерона (гиперальдостеронизма). В крови повышается активность «печеночных» ферментов: аланинаминотрансферазы и аспар-татаминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы;
- в **3-й стадии - терминальной**, формируется тяжелая полиорганная недостаточность, появляются признаки приближающейся печеночно-клеточной комы.

Клинический синдром, развивающийся при тяжелой ПН или печеночной интоксикации, называется **гепатаргия**. Он проявляется нервно-психическими нарушениями, появлением печеночного запаха изо рта, возможным развитием печеночной комы.

Синдром портальной гипертензии

Синдром портальной гипертензии (портокавального шунтирования) обусловлен нарушением кровотока по воротной вене. Выделяют 3 основных варианта:

- *подпеченочный блок кровотока*, вызванный тромбозом или компрессией (рубцами, опухолью, асцитической жидкостью) воротной вены, а также аномалиями ее развития;
- *внутрипеченочный блок*, который наблюдается при ЦП (около 70% всех случаев портальной гипертензии), а также при опухолях, эхинококкозе, саркоидозе и других поражениях печени;
- *надпеченочный блок* характеризуется затруднением венозного оттока от печени из-за компрессии или тромбоза печеночных вен, правожелудочковой недостаточности, перикардита.

Портальная гипертензия вызывает шунтирование крови через портокавальные анастомозы, расположенные в нижней трети пищевода и кардиальной части желудка, в передней брюшной стенке в области пупка (*caput medusae*), а также в нижней части прямой кишки (система геморроидальных вен). Варикозно расширенные вены могут быть источником кровотечений, иногда смертельных. Снижение портального кровотока более чем в 2 раза вызывает *асцит*. Его развитию способствует высокое гидростатическое давление крови, сочетающееся с гипоонкией и повышением проницаемости микрососудов. Ослабление внутрипеченочного разрушения

альдостерона инициирует дополнительные водно-электролитные расстройства (гипернатриемию, гиперволемию, гипокалиемию).

Портокавальное шунтирование приводит к попаданию в системный кровоток токсичных веществ из пищеварительного тракта, а также к нарушению протеинсинтетической и других функций печени. В наиболее тяжелых случаях формируется *шунтовая кома*. Часто ее развитие бывает спровоцировано приемом богатой белками пищи из-за поступления в кровь продуктов гниения, в норме обезвреживаемых в печени.

Синдром гепатоцеребральной недостаточности

Прогрессирующая энцефалопатия вплоть до формирования комы является следствием ПН или портокавального шунтирования. Начальные проявления хронической *печеночной энцефалопатии* характеризуются эмоциональной неустойчивостью, головокружением, тремором и снижением интеллекта. По мере ухудшения состояния наблюдаются периоды психоэмоционального возбуждения вплоть до делирия, сменяющиеся глубокой заторможенностью. Впоследствии сознание становится спутанным (*сopop*). Развиваются дизартрия и атаксия, усиливается тремор, возможны желтуха и кровоточивость. От больных исходит характерный «печеночный» запах, связанный с выделением ме-тилмеркаптана; это вещество образуется из метионина, накапливающегося из-за нарушения процесса деметилирования в печени. По мере ухудшения состояния появляются симптомы приближающейся комы.

Выделяют 2 стадии **печеночной комы**.

- *Неглубокое коматозное состояние* характеризуется потерей сознания с со-хранением реакций на сильные раздражители, произвольным мочеиспусканием и дефекацией, патологическими рефлексам и судорогами, артериальной гипотензией.
- *Стадия глубокой комы* характеризуется арефлексией и полной потерей реакций на раздражения. Непосредственными причинами смерти являются отек головного мозга с ущемлением стволовых структур, отек легких, гнойно-септические осложнения с явлениями острой циркуляторной и почечной недостаточности, кровотечения.

Постепенное нарастание симптомов энцефалопатии вплоть до формирования коматозного состояния наблюдается не всегда. При острых вирусных и лекарственных гепатитах, отравлении гепатотропными ядами возможно быстрое возникновение тяжелых форм церебральных расстройств без выраженной предшествующей симптоматики.

В основе **патогенеза** печеночной энцефалопатии лежит действие нейро-токсических веществ, прежде всего аммиака. В норме аммиак, образующийся в толстом кишечнике из продуктов белкового распада, по воротной вене поступает в печень и преобразуется в мочевины в орнитиновом цикле; часть аммиака, не используемого в орнитиновом цикле, идет на синтез глутамина. Однако разрушение более 80% массы печени и/или портокавальное шунтирование вызывают проникновение аммиака в головной мозг через гематоэн-цефалический барьер. Поступление в нейроны катионов аммония вызывает энергетическое голодание: в митохондриях снижается синтез АТФ, поскольку часть α -кетоглутарата элиминируется из цикла Кребса (аммонийный катион связывается с α -кетоглутаратом с образованием глутамина). Кроме того, связывание избыточных количеств аммиака и восстановительное аминирование предполагают дополнительную трату АТФ.

Гепатоцеребральная недостаточность усугубляется накоплением в крови ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана), метаболизм которых в норме

осуществляется в печени. Их проникновение через гематоэнцефалический барьер снижает внутримозговой синтез дофамина и норадреналина и в то же время способствует накоплению так называемых ложных нейротрансмиттеров. Существенное значение имеет общая интоксикация непрямым билирубином и токсичными веществами, поступающими из кишечника (кадаверин, индол, скатол, фенол, путресцин, низкомолекулярные жирные кислоты). При этом выражены кислотно-основные, водно-электро-литные (гипокалиемия, гипернатриемия) и гемодинамические расстройства.

Геморрагический синдром

Геморрагический синдром может быть обусловлен некрозом паренхимы печени с последующим снижением синтеза факторов коагуляционного гемостаза и повышением активности фибринолитической (плазминовой) системы. В случаях портальной гипертензии кровотечения происходят из варикозно расширенных вен. Кроме того, портокавальное шунтирование обычно сочетается со спленомегалией, одним из проявлений которой является тромбоцитопения. Нарушение микрососудисто-тромбоцитарного гемостаза инициирует кровоподтеки и петехиальные кровоизлияния в коже, носовые и маточные кровотечения.

Гепатолиенальный синдром

Гепатолиенальный синдром в 90% случаев наблюдается при печеночной патологии и характеризуется одновременным увеличением печени и селезенки. Ге-патомегалия является проявлением хронического гепатита (при ЦП увеличение размеров печени может отсутствовать), холестаза, очаговых поражений печени (опухоли, кисты, абсцессы), сердечной недостаточности и системных заболеваний крови.

Сопутствующая спленомегалия объясняется тесной связью кровообращения и ретикулогистиоцитарной ткани двух органов. Благодаря этому в случае портальной гипертензии параллельно повышается давление и застаивается кровь в селезенке, а ретикулогистиоцитарные элементы печени и селезенки реагируют гиперплазией при первичном поражении любого из этих двух органов. Обычно спленомегалия сопровождается гиперспленизмом, т.е. увеличением функций селезенки с формированием панцитопении (анемии, тромбоцитопении, лейкопении).

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром характеризуется острой почечной недостаточностью с олигурией, протеинурией и азотемией на фоне острой ПН или, реже, хронической патологии печени (ЦП, портокавальное шунтирование). Развитие синдрома связывают прежде всего с резким снижением почечного кровотока. В случаях портальной гипертензии это объясняется формированием гиповолемии из-за желудочно-кишечных кровотечений, рвоты, диареи и отеков, что приводит к ишемии коркового слоя и некрозу клубочков почек. Существенное значение имеет токсическое повреждение канальцев почек в условиях тяжелой печеночной недостаточности. В случае алкогольного ЦП повреждение почек связано с отложением в мезангии иммунных комплексов.

Желтуха

Желтуха характеризуется желтушной окраской кожи, склер, серозных и слизистых оболочек, внутренних органов из-за увеличения содержания билирубина в крови (более 30-40 мкмоль/л, что примерно в 2 раза выше нормы). Основным желчным пигментом крови здорового человека является **непрямой (свободный, неконъюгированный) билирубин**, синтезируемый мононуклеарными фагоцитами из гема внеэритроцитарного гемоглобина и, в существенно

меньшей степени, гемопротеинов миоглобина и тканевых ферментов (ци-тохрома, каталазы, пероксидазы). Непрямой билирубин не растворим в воде и переносится кровью только в соединении с транспортным альбумином, из-за чего он не проходит через гломерулярный фильтр и не попадает в мочу даже в случае высоких концентраций в кровеносном русле. В печени непрямой билирубин после трансмембранного переноса в цитоплазму гепатоцитов конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием диглюкуронида билирубина; этот процесс обеспечивается глюкуронилтрансферазой. **Конъюгированный (связанный, прямой) билирубин** растворим в воде, и через протоки желчевыводящей системы в составе желчи попадает в двенадцатиперстную кишку.

В верхнем отделе тонкого кишечника прямой билирубин под действием бактерий превращается в бесцветный **уробилиноген**, некоторое количество которого всасывается в кровь и попадает в воротную вену. Печень разрушает этот уробилиноген не полностью, благодаря чему он в незначительных количествах попадает в системный кровоток и выводится с мочой. Основная часть уробилиногена с пищевыми массами поступает в толстый кишечник и окисляется в **стеркоби-линоген**, который удаляется из организма в составе каловых масс и придает им характерную окраску. Часть стеркобилиногена, всасываясь в нижнем отделе толстого кишечника, через систему геморроидальных вен попадает в общий кровоток и удаляется с мочой, окрашивая ее желтовато-соломенный цвет.

Гипербилирубинемия возникает в результате избыточной продукции непрямого билирубина, уменьшения его захвата гепатоцитами, нарушения процесса конъюгации в печени, а также снижения экскреции и транспорта конъюгированного билирубина по желчевыводящим путям. По **механизму развития** различают 3 вида желтухи: надпеченочную, печеночную и подпеченочную.

- *Надпеченочная (гемолитическая)* желтуха вызвана внутрисосудистым гемолизом эритроцитов при гемолитических анемиях, мегалобластной анемии, переливании инородной донорской крови, гипопропротеинемических состояниях.
- *Печеночная (паренхиматозная)* желтуха обусловлена нарушением метаболизма билирубина в гепатоцитах при гепатитах, а также других болезнях печени, приводящих к поражению паренхимы. Особую группу составляют печеночные желтухи, вызываемые наследственными ферментопатиями: синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона, Ротора.
- *Подпеченочная (обструктивная, холестатическая)* желтуха обусловлена нарушением оттока желчи, обычно вследствие обструкции желчевыводящих путей камнем или опухолью.

Гемолитическая желтуха

Гемолитическая желтуха обычно не сопровождается нарушением функций печени и иногда даже является вариантом нормы (физиологическая желтуха новорожденных из-за функциональной незрелости печени). Кроме того, желтуху может имитировать избыточное употребление в пищу моркови (гиперкаротинемия), при этом функции печени также не нарушаются, а при осмотре больного отсутствует желтушность склер.

Печеночная желтуха

Печеночная желтуха связана с поражением гепатоцитов. При этом могут нарушаться различные этапы пигментного обмена. Наиболее часто желтуха развивается из-за снижения интенсивности процесса конъюгации (тяжелые поражения паренхимы печени при гепатите, ЦП, сепсисе, а также желтуха новорожденных), более редко - вследствие нарушения захвата гепатоцитами непрямого билирубина (правосердечная недостаточность, длительное голодание, сепсис) или

врожденного дефицита глюкуронилтрансферазы (синдром Криглера-Найяра, синдром Жильбера). Обычно печеночные желтухи разделяют на *паренхиматозный* (печеночно-клеточный) и *энзимопатический* варианты.

В динамике развития паренхиматозного варианта печеночной желтухи выделяют 3 стадии.

- *1-я стадия (преджелтушная)* характеризуется наличием в крови и моче повышенных концентраций уробилиногена вследствие недостаточности ферментных систем разрушения этого пигмента. Кроме того, в крови повышается активность «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и др.).
- *На 2-й стадии (желтушной)* наряду с уробилиногемией, уробилино-генурией и высокой активностью «печеночных» ферментов отмечаются признаки холемии, т.е. появление в крови прямого билирубина и желчных кислот. Это объясняется частичным попаданием желчи в кровеносные капилляры вследствие повреждения паренхимы печени (повышенная проницаемость цитоплазматических мембран гепатоцитов, нарушение оттока желчи из-за сдавления желчных капилляров отеками клеток). Моча становится более темной из-за появления в ней прямого билирубина, возможно незначительное обесцвечивание каловых масс.
- *На 3-й стадии*, характеризующейся тяжелым поражением печени, больные обычно находятся в прекоматозном или коматозном состоянии. Из-за резкого ослабления процесса конъюгации, а также повышенного гемолиза на фоне общей интоксикации организма повышается концентрация в крови непрямого билирубина. При этом нарушение синтеза прямого билирубина инициирует снижение его концентраций в крови, а также исчезновение уробилиногемии и обесцвечивание каловых масс.

Энзимопатический вариант печеночной желтухи характеризуется относительно доброкачественным клиническим течением и является наследственно детерминированным.

Синдром Жильбера - наиболее частая патология, встречающаяся у 5% населения и передающаяся по аутосомно-доминантному типу. При этом характерно относительно умеренное повышение содержания в крови непрямого билирубина вследствие снижения его захвата гепатоцитами и последующей конъюгации.

Синдром Криглера-Найяра обусловлен нарушением конъюгации непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой из-за врожденного дефицита глюкуронилтрансферазы. Как и в предыдущем случае, это приводит к повышению концентрации непрямого билирубина в крови; возможно снижение содержания билирубина в желчи.

Синдром Дабина-Джонсона характеризуется нарушением внутриклеточного транспорта и/или экскреции в желчные капилляры прямого билирубина, что инициирует его накопление в гепатоцитах (на разрезе печень окрашена в темный цвет), а также частичное попадание в системный кровоток.

Синдром Ротора обусловлен множественными дефектами захвата и экскреции гепатоцитами билирубина, что обычно инициирует малосимптомную конъюгированную гипербилирубинемию.

Подпеченочная (холестатическая, обтурационная, механическая) желтуха

Причиной ее развития является нарушение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Возможны внутрипеченочный (первичный билиарный цирроз (ПБЦ), фиброз, опухоли) и внепеченочный (желчнокаменная болезнь, опухоль головки поджелудочной железы, рубцовые

спайки) варианты обструкции. Нарушение транспорта желчи вызывает переполнение вышележащих отделов билиарной системы; при этом давление в желчных капиллярах всегда повышается, а их стенки растягиваются и даже разрываются. Длительное повышение давления в желчных протоках инициирует пролиферацию их эпителия, что способствует дополнительному усугублению холестаза. При микроскопии портальных трактов отмечаются их отечность и перидуктальная инфильтрация лейкоцитами, пролиферация эпителия желчных протоков, характерный пенистый вид гепатоцитов из-за накопления в них капель пигмента, разрывы желчных канальцев внутри печеночных ацинусов с фагоцитозом желчи звездчатыми клетками. При неблагоприятном течении со временем возможно развитие вторичного билиарного цирроза. Макроскопически отмечается увеличение размеров печени, на разрезе имеющей зеленый цвет с зеленовато-коричневыми «пробками» в расширенных желчных протоках. Для подпеченочной желтухи характерны холемический синдром и синдром ахолии.

Холемический синдром

Холемический синдром развивается из-за попадания на фоне холестаза в системный кровоток основных компонентов желчи: желчных кислот, прямого билирубина, холестерина и др. Клиническими проявлениями холемии являются желтуха (отложение прямого билирубина придает коже, слизистым и склерам характерный зеленоватый цвет), кожный зуд (из-за наличия в крови желчных кислот), ксантомы (из-за отложений холестерина на фоне гиперхолестеринемии) и высокий уровень щелочной фосфатазы в крови (из-за нарушения нормального процесса экскреции этого фермента гепатоцитами). Желчные кислоты, кроме кожного зуда, инициируют вазодилатацию и брадикардию с соответствующим снижением АД, а также нервно-психическое возбуждение с последующим угнетением ЦНС, сухожильных рефлексов и болевой чувствительности.

Синдром ахолии

Синдром ахолии возникает из-за недостаточного поступления желчи в кишечник, что приводит к обесцвечиванию каловых масс, нарушению внутриполостного пищеварения и стеаторее, дисбактериозу и кишечной аутоинтоксикации, гиповитаминозу А, D, Е, К. Нарушение синтеза печеночных факторов коагуляционного гемостаза, усугубляемое гиповитаминозом К, дополнительно инициирует геморрагический синдром.

Другие печеночные синдромы

Нарушение процесса разрушения гормонов, в норме осуществляемого в печени, инициирует гиперальдостеронизм, гиперкортицизм и избыток эстрогенов (атрофия яичек, гинекомастия, «печеночные» ладони). Часто наблюдается диспептический синдром (непереносимость жирной и белковой пищи) и поливитаминная недостаточность.

Для оценки функции печени в клинической практике используют *печеночные пробы*. Они включают определение билирубина, сывороточного альбумина, протромбина, аминотрансфераз.

Патологическая анатомия

При действии различных повреждающих факторов в печени развиваются стереотипные морфологические изменения. Различают 5 групп таких изменений: дистрофия и внутриклеточные накопления в гепатоцитах, апоптоз и некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, регенерация, фиброз и ЦП.

Дистрофия и внутриклеточные накопления в гепатоцитах

Токсические, инфекционные или иммунные повреждения гепатоцитов приводят к развитию в них баллонной дистрофии - клетки набухают, в них нарастает отек, цитоплазма становится комковатой с большими светлыми пространствами. Задержка желчи в гепатоците может вызвать их набухание, цитоплазма при этом принимает пенистый вид. Железо и медь могут накапливаться в жизнеспособных гепатоцитах. В цитоплазме гепатоцитов третьей зоны ацинуса (центральные отделы долек) часто скапливается липофусцин. Накопление липидов в гепатоцитах (*стеатоз*), как правило, не нарушает функцию печени. Появление множества мельчайших липидных капелек, не смещающих ядро, называют мелкокапельным стеатозом. Он наблюдается при алкогольной болезни, остром ожирении печени у беременных. Появление одной огромной липидной вакуоли, смещающей ядро гепатоцита на периферию цитоплазмы, называют крупнокапельным стеатозом. Он может наблюдаться при алкогольной болезни, ожирении, сахарном диабете, вирусном гепатите С. При болезнях накопления гликогена в гепатоцитах откладывается гликоген.

Апоптоз и некроз гепатоцитов

Любое повреждение печени может индуцировать апоптоз и/или некроз гепатоцитов. Иммунологически опосредованная гибель гепатоцита обычно происходит по механизму апоптоза (путем стимуляции АРО-рецепторов гепа-тоцита). При этом отдельные гепатоциты уменьшаются в размерах, нарастает интенсивность эозинофилии цитоплазмы, ядро сморщивается и фрагментируется. В итоге образуется округлое эозинофильное, иногда с базофильными вкраплениями, апоптозное тельце. Оно выталкивается в перисинусоидальное пространство Диссе и быстро подвергается фагоцитозу макрофагами и гепатоцитами. Воспаление при этом не развивается.

В печени различают ишемический коагуляционный и колликативный некроз гепатоцитов. В первом случае гепатоциты интенсивно окрашены и уменьшены в размере (мумифицированы), ядра часто сморщены. В противоположность этому, при колликативном некрозе развиваются осмотический отек цитоплазмы, набухание и разрушение клеток. Независимо от типа некроза в окружающей ткани печени появляется воспалительная инфильтрация. В зависимости от площади и топографии различают следующие варианты некроза гепатоцитов:

- **центрилобулярный (сливающийся)** - некроз гепатоцитов, располагающихся вокруг центральных печеночных вен;
- **перипортальный (ступенчатый)** - некроз гепатоцитов пограничной пластинки и первой зоны ацинуса (периферические отделы долек);
- **фокальный (пятнистый)** - некроз небольших групп гепатоцитов, разбросанных в разных отделах ацинуса;
- **мостовидный** - некроз большого количества гепатоцитов с образованием перемычек между соседними дольками, возможна центрo-центрaльнaя, порто-центрaльнaя и порто-портaльнaя локализация очагов некроза;
- **субмассивный** - некроз большей части ацинуса;
- **массивный** - некроз большей части паренхимы печени (рис. 13.2). Последние 2 варианта, как правило, сопровождаются развитием острой ПН.

Воспалительная инфильтрация в ткани печени

Повреждение печени, обычно сочетающееся с накоплением в строме клеток гематогенного и гистиогенного происхождения и развитием острого или хронического воспаления, называется **гепатитом**. Хотя воспаление обычно инициируется некрозом гепатоцитов, сопровождающие его накопление и дегрануляция клеток воспалительного инфильтрата, а также выделение ряда цитокинов часто приводят к вторичному некрозу окружающих гепатоцитов. Воспалительный инфильтрат может иметь разный состав в зависимости от этиологии процесса. Бактериальная инфекция сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией, в тяжелых случаях возможно образование абсцессов в печени. Употребление этанола ведет к накоплению лейкоцитарного инфильтрата. При болезнях с иммунным механизмом в инфильтрате обнаруживаются в основном лимфоциты и макрофаги (вирусные гепатиты В и С), а иногда - плазматические клетки (аутоиммунный гепатит). Инфильтрат может локализоваться только в портальных трактах, только в паренхиме печени или повсеместно. В ряде случаев (повреждение, вызванное инородными телами, микроорганизмами или лекарствами) воспаление может приобретать черты гранулематоза.

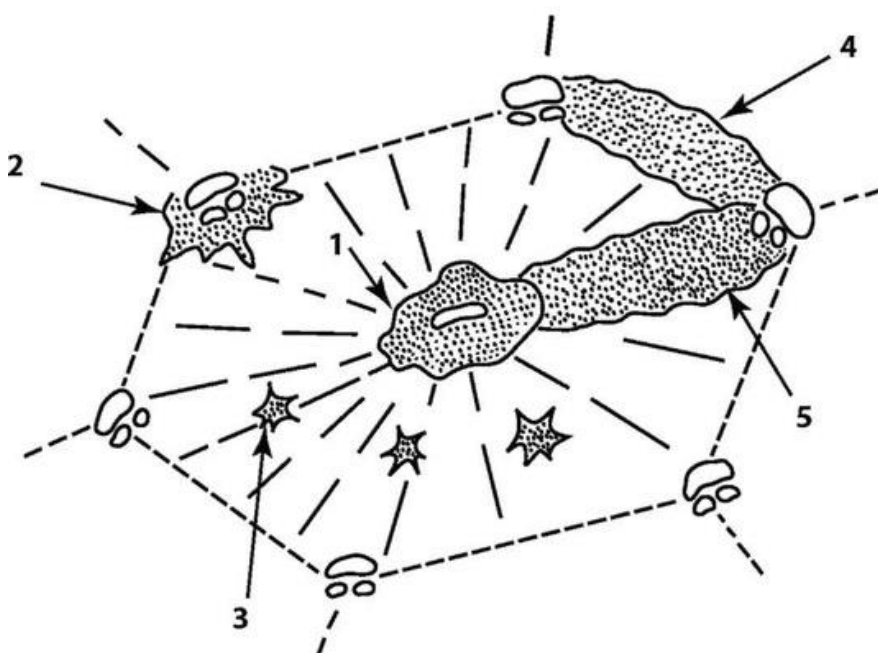


Рис. 13.2. Варианты некроза гепатоцитов: 1 - центрилобулярный; 2 - перипортальный; 3 - фокальный (пятнистый); 4 - мостовидный порто-портальный; 5 - мостовидный портоцентральный

Регенерация

Печень обладает огромным регенераторным потенциалом. Гепатоциты пролиферируют путем митоза. Вследствие этого отмечаются утолщение печеночных балок, иногда очаги дисконфлексии или дезорганизации балок. Регенерация стимулируется некрозом гепатоцитов. Если при некрозе соединительнотканый каркас органа не был поврежден, возможно практически полное восстановление структуры печени. Регенерации и пролиферации могут подвергаться желчные протоки в ответ на повреждение и воспаление. Их пролиферация приводит к увеличению количества срезов желчных протоков в границах портальных трактов.

Фиброз и цирроз печени

Соединительная ткань в печени образуется в исходе некроза, воспаления или прямого токсического действия повреждающего фактора. Фиброз является изначально необратимым изменением. В коллагеногенезе принимают участие фибробласты портальных трактов и

трансформированные в миофибробласты клетки Ито (на территории ацинусов), которые в нормальных условиях накапливают липиды и участвуют в метаболизме витамина А. Накопление коллагена в пространстве Диссе нарушает прерывность стенки синусоида и снижает перфузию гепатоцитов плазмой. Морфологически стенка синусоида приобретает сходство с капилляром. Этот процесс называется капилляризацией синусоидов. Накопление соединительной ткани может происходить в портальных трактах, стенках терминальных печеночных вен (флебосклероз) или вокруг отдельных клеток (перицеллюлярный фиброз). При прогрессирующем фиброзе печень дробится на узелки из регенерирующих гепатоцитов, окруженных соединительной тканью. Это состояние называется ЦП. В условиях ЦП регенерация гепатоцитов извращается и может привести к нестабильности генома и мутациям, что является предпосылкой опухолевой трансформации и развития опухоли печени.

В зависимости от сочетания стереотипных морфологических изменений в печени различают следующие группы болезней: стеатоз и другие виды дистрофий, прогрессирующий некроз гепатоцитов, гепатиты, ЦП, опухоли.

МАССИВНЫЙ ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НЕКРОЗ ПЕЧЕНИ

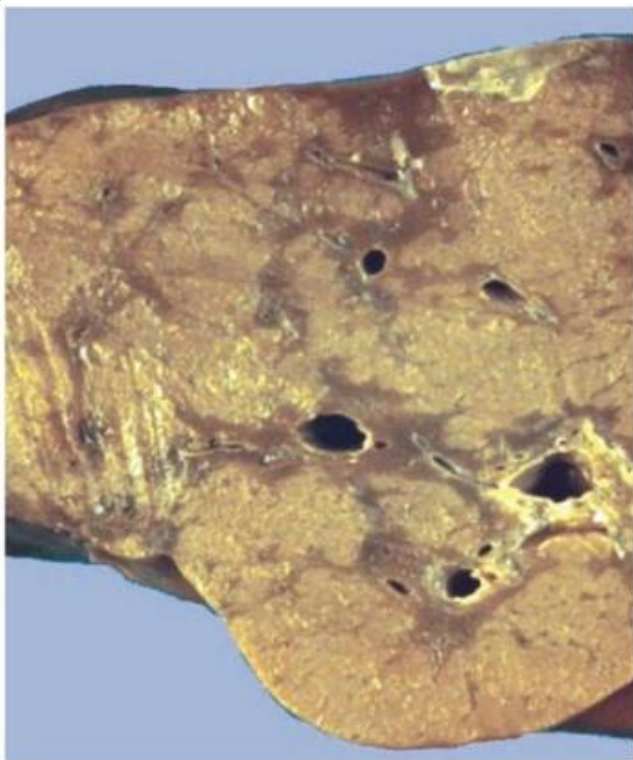
Это тяжелое поражение печени с развитием массивных некрозов и острой печеночной недостаточности развивается, например, при отравлении грибами. **Макроскопически** печень уменьшена в размерах, капсула ее морщинистая, консистенция дряблая, цвет паренхимы в начале болезни желтый, затем становится красным (рис. 13.3 а). **Гистологически** во 2-й и 3-й зонах ацинуса определяются субмассивные некрозы гепатоцитов с образованием жиробелкового детрита и инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами. Гепатоциты 1-й зоны ацинуса содержат в цитоплазме большие оптически пустые вакуоли (рис. 13.3 б). При окраске суданом III в цитоплазме гепатоцитов определяются оранжевые капли липидов. Большинство пациентов погибают от острой печеночной недостаточности. У выживших развивается постнекротический крупноузловой ЦП.

ГЕПАТИТ

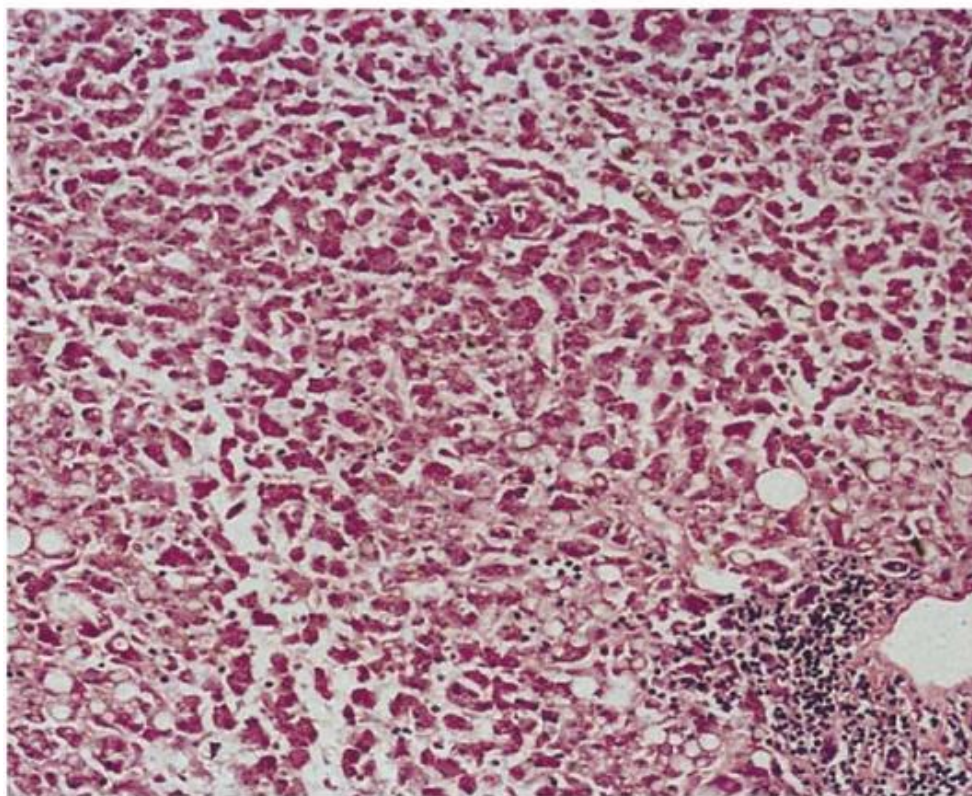
Термином «гепатит» обозначают диффузное воспаление ткани печени различной этиологии, проявляющееся дистрофическими и некротическими изменениями паренхимы и воспалительной инфильтрацией стромы и паренхимы. Среди гепатитов различают:

- первичные (самостоятельные нозологические единицы);
- вторичные (развивающиеся при других заболеваниях).

По этиологии первичные гепатиты чаще бывают вирусными, алкогольными, лекарственными, аутоиммунными. **По течению** различают острые (до 6 мес) и хронические (свыше 6 мес) гепатиты.



а



б

Рис. 13.3. Массивный прогрессирующий некроз печени: а - макропрепарат; б - микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином

Патологическая анатомия

Патологическая анатомия острого и хронического гепатитов различна. **Острый гепатит** может быть экссудативным и продуктивным. При **экссудативном** гепатите экссудат может иметь серозный или гнойный характер. Например, при тиреотоксикозе отмечается серозный гепатит,

экссудат распространяется по строме органа. При гнойном холангите инфильтрат имеет гнойный характер и может располагаться диффузно в портальных трактах или образовывать очаги (абсцессы), что чаще наблюдается как осложнение при гнойном аппендиците, амебиазе, септикопиемии. Острый **продуктивный** гепатит характеризуется дистрофией и некрозом гепатоцитов разных отделов ацинуса, реакцией клеток ретикулоэндотелиальной системы печени. Также при туберкулезе, саркоидозе, ПБЦ в разных отделах паренхимы и стромы возможно образование гранулем разного клеточного состава, который определяется этиологией процесса. Внешний вид печени при остром гепатите зависит от характера воспаления.

Хронические гепатиты вызывают, как правило, различные виды гепато-тропных вирусов, они имеют манифестное или бессимптомное течение, продолжающееся более 6 мес, и морфологически характеризуются диффузным дистрофическим и воспалительным поражением печени с гистиолимфоцитарной инфильтрацией портальных полей, фиброзом междольковой и внутريدольковой стромы, гиперплазией купферовских клеток с сохранением дольковой структуры печени. Печень при хроническом гепатите, как правило, увеличена и уплотнена. Капсула ее очагово или диффузно утолщена, белесовата. Ткань печени на разрезе имеет пестрый вид.

Новая классификация хронических гепатитов рекомендована Международным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г. и учитывает 3 категории оценки: этиологию, степень активности процесса и стадию заболевания. Руководствуясь этиологическим фактором, выделяют хронический гепатит:

- вирусный;
- аутоиммунный;
- лекарственный;
- криптогенный (неустановленной этиологии).

По мнению российских патологоанатомов, перечень этиологических факторов должен быть расширен. К хроническим гепатитам следует отнести также:

- алкогольный гепатит (АГ) (эта точка зрения разделяется не всеми патологоанатомами);
- наследственный (при недостаточности α_1 -антитрипсина и болезни Вильсона);
- гепатит смешанной этиологии.

Этиологический критерий оценки и систематизации хронических гепатитов дополняется двумя клинико-морфологическими - **степенью активности процесса и стадией заболевания**, определенными методом полуколичественного анализа. Все хронические гепатиты считаются активными. Степень активности процесса оценивается с помощью индекса гистологической активности (ИГА - индекса Knodell). В биоптате печени морфологом оцениваются:

- перипортальные и мостовидные некрозы (0-10 баллов);
- внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов (0-4 балла);
- воспалительный инфильтрат в портальных трактах (0-4 балла);
- фиброз (0-4 балла).

ИГА от 1 до 3 баллов соответствует хроническому гепатиту с минимальной активностью. При нарастании активности (ИГА 4-8 баллов) говорят о мягком течении хронического гепатита. ИГА 9-12 баллов соответствует хронический гепатит умеренной активности, а 13-18 баллов - тяжелое течение хронического гепатита.

При определении степени активности процесса обычно учитывают проявления гепатита за пределами печени, особенно при вирусном и аутоиммунном гепатите. Внепеченочные (системные) проявления хронического гепатита, отражающие активность болезни, обусловлены как иммунокомплексными реакциями, так и сочетанием их с реакциями ГЗТ. У больных описаны узелковый периартериит, гломерулонефрит, артралгии, экзантема типа крапивницы, макулопапулезная сыпь. Порой такая разнообразная клиническая картина маскирует патологию печени.

Стадия хронического гепатита или стадия фиброза определяется полуколичественной оценкой выраженности фиброза печени. ЦП рассматривается как необратимая стадия хронического гепатита. Следует также оценивать критерий активности ЦП (см. ниже).

В ряде случаев при хроническом гепатите имеют место выраженный в разной степени холестаз, признаки холангита и холангиолита (воспаление желчевыводящих путей - мельчайших и более крупных желчных протоков) наряду с инфильтрацией и склерозом паренхимы и стромы, дистрофическими и некротическими изменениями гепатоцитов. Такой хронический гепатит называют **холестатическим**.

Этиология и патогенез

Возникновение **первичного** гепатита, т.е. гепатита как самостоятельного заболевания, чаще всего связано с гепатотропными вирусами (*вирусный гепатит*), действием алкоголя (*АГ*) или лекарств (*лекарственный гепатит*). Причиной холестатического гепатита являются факторы, ведущие к внутриили внепеченочному холестазу; иногда это могут быть побочные эффекты лекарственных препаратов (метилтестостерона, производных фенотиозина и др.). Среди первичных гепатитов наибольшее значение имеют вирусный и АГ.

Этиология **вторичного** гепатита, т.е. гепатита как проявления другой болезни (неспецифический реактивный гепатит), чрезвычайно разнообразна. Причиной такого гепатита может быть инфекция (цитомегаловирусная, желтая лихорадка, брюшной тиф, малярия, дизентерия, туберкулез, сепсис и др.), интоксикация (при тиреотоксикозе, контакте и употреблении гепатотропных ядов), поражение ЖКТ (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колиты), системные заболевания и др.

Исход

Исход гепатита зависит от характера и течения, распространенности процесса, степени поражения печени и ее репаративных возможностей. В легких случаях возможно полное восстановление структуры печеночной ткани. При субмассивном и массивном некрозе, как и при тяжелом течении хронического гепатита, возможно развитие ЦП.

Вирусные гепатиты

Вирусные гепатиты являются одной из сложнейших медицинских и социальных проблем, поскольку имеют широкое распространение и неблагоприятный исход. Часто после перенесенной острой инфекции формируется хронический гепатит (особенно часто при гепатите С); возможно развитие ЦП; доказана этиологическая связь между гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и вирусами гепатита В и С.

В настоящее время известно 5 гепатотропных вирусов. Названы вирусы по буквам английского алфавита от А до Е. Ежегодно к этому списку прибавляются новые. Так, недавно были идентифицированы вирусы F, G, TTV, вызывающие парентеральный гепатит. Кроме того, существует группа неуточненных вирусных гепатитов, при которых пока не удастся идентифицировать ни один известный вирус. В таких случаях для обозначения заболевания используется термин «гепатит ни А ни В ни С».

Гепатиты А и Е относят к болезням с фекально-оральным (энтеральным) механизмом передачи, полностью обратимым течением. Носительства и хронического течения, как правило, не формируется.

Все вирусные гепатиты при манифестном течении проходят 4 периода:

- инкубационный (от 2 до 26 нед);
- продромальный (преджелтушный), характеризуется неспецифическими симптомами;
- желтушный или развернутых клинических проявлений;
- реконвалесценции.
- Выделяют несколько **клинико-морфологических форм** острого вирусного гепатита:
- *циклическая желтушная*, классическое проявление вирусного гепатита А (ВГА);
- *безжелтушная*, 80% вирусных гепатитов С (ВГС) и 70% вирусных гепатитов В (ВГВ);
- *субклиническая (инаппарантная)*;
- *молниеносная или фульминантная*, с массивным прогрессирующим некрозом гепатоцитов;
- *холестатическая*, с вовлечением в процесс мелких желчных протоков. **Вирусный гепатит А**

Вирусный гепатит А (болезнь Боткина) - острая энтеровирусная циклическая инфекция с преимущественно фекально-оральным механизмом заражения.

Этиология. Вирус гепатита А (HAV) относится к семейству *Picornaviridae*.

Эпидемиология. Источником инфекции обычно являются больные с бессимптомной (субклинический или инаппарантный варианты) формой,

безжелтушным и стертым течением инфекции. Ведущий механизм заражения - фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовыми путями передачи.

Восприимчивость к ВГА всеобщая. Около 80% заболевших - дети моложе 15 лет. Распространен повсеместно. ВГА имеет сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период.

Патогенез. После заражения HAV из кишечника проникает в кровь и далее в печень, где после фиксации к рецепторам гепатоцитов проникает в них. Репликация вируса происходит в гепатоцитах. На стадии первичной репликации отчетливых повреждений гепатоцитов не обнаруживается. Новые поколения вирусов выделяются в желчные каналцы и далее поступают в кишечник и выделяются вместе с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусов проникает в кровь, приводя к развитию симптомов продромального периода. Повреждения гепатоцитов, возникающие в ходе дальнейшего течения ВГА, обусловлены, по-видимому, не репликацией и прямым цитопатическим действием вируса, а иммунопатологическими механизмами, запускаемыми ими. Активация всех звеньев иммунной системы (усиление продукции ИФН, активация естественных киллеров, продукция антител и активация антителозависимых киллеров)

приводит к быстрому накоплению противовирусных антител, которые способствуют прекращению репликации вируса и очищению от него организма с полным выздоровлением.

Клиническая картина. ВГА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений.

Болезнь обычно имеет легкое циклическое течение, сопровождаясь небольшой желтухой (холурией и ахолией кала - потемнением мочи и осветлением кала) и неспецифическими симптомами (токсическим, гриппоподобным, диспептическим, астеновегетативным).

Печеночные тесты изменены. У большинства инфицированных лиц болезнь протекает в безжелтушной, часто субклинической форме. Молниеносная форма встречается в 0,1% случаев. Диагноз подтверждается при обнаружении в сыворотке крови специфических маркеров - противовирусных антител класса IgM (анти-HAV IgM антитела) с помощью иммуноферментного анализа. Благодаря развитию молекулярно-биологических методов исследования стало возможным определение специфических вирусных нуклеиновых кислот - РНК ВГА, что также подтверждает диагноз. После заболевания остается пожизненный иммунитет, обусловленный анти-HAV IgG-антителами. Иногда течение заболевания может изменяться в случаях коинфекции или суперинфекции другими гепатотропными вирусами.

Патологическая анатомия. В период разгара ВГА при морфологическом исследовании выявляются гидропическая дистрофия гепатоцитов, воспалительные (лимфомакрофагальные) инфильтраты преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах, некробиотические процессы, представленные коагуляционным и колликвационным некрозом гепатоцитов и образованием апоптозных телец. В исходе процесса развивается склероз портальных трактов и очаговый внутридольковый склероз на месте погибших гепатоцитов.

Осложнения в виде рецидивов болезни, обострения, поражения желчевыводящих путей.

Исход обычно благоприятный. В 90% наблюдается полное выздоровление. У остальных отмечаются остаточные явления в виде склероза печени, астено-вегетативного (постгепатитного) синдрома, поражения билиарной системы (дискинезия, холецистит) при неизмененных печеночных тестах.

Профилактика. Необходим комплекс санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий. Большое значение имеет санитарная культура населения. Контактным детям и беременным по эпидпоказаниям вводят донорский Ig. Существуют инактивированные моновакцины и дивакцины (А/В), предназначенные для активной профилактики ВГА.

Вирусный гепатит E

Этиология. Возбудитель вирусного гепатита E (ВГЕ) принадлежит к неклассифицированным вирусам (в прошлом его относили к семейству *Caliciviridae*), геном представлен одной нитью РНК.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные острой формой ВГЕ. Механизм передачи - фекально-оральный. Из путей передачи ведущее место принадлежит водному, когда фактором передачи становится питьевая вода, чаще из открытых водоемов. ВГЕ характеризуется неравномерностью распределения, чаще в виде эпидемий и вспышек. В Москве встречается редко в виде завозных спорадических случаев. Восприимчивость к ВГЕ всеобщая, однако заболевание чаще регистрируется в возрастной группе 15-29 лет.

Патогенез изучен недостаточно. Полагают, что основным звеном патогенеза является цитопатическое действие вируса. Не исключается участие иммунных механизмов в ходе болезни.

Клиническая картина. Болезнь напоминает ВГА. Может протекать как в манифестной (желтушной и безжелтушной), так и в бессимптомной формах. Инкубационный период 15-60 дней, продромальный - 1-10 дней. Желтушный период по сравнению с другими гепатитами достаточно короткий (до 15 дней). Заболевание обычно протекает в легкой форме, характеризуется наличием в первую неделю желтухи, ноющих болей в правом подреберье, признаками холестаза. Спустя 2-4 нед наблюдается обратное развитие симптомов и выздоровление.

Исходы. Хроническое течение не характерно. Смертность составляет 0,5- 3%. Исключением могут быть беременные женщины во II и в III триместрах. У них болезнь может протекать в тяжелой, даже фульминантной форме, смертность достигает 20%. Неблагоприятное течение ВГЕ отмечается также у больных хроническими гепатитами В и С.

Гепатиты В, D и С имеют парентеральный механизм передачи (через кровь, ее продукты, секреты организма).

Вирусный гепатит В (ВГВ)

ВГВ может протекать в форме моноили микст-инфекции, если имеет место одновременное или последовательное заражение несколькими гепато-тропными вирусами.

Этиология. ВГВ вызывает вирус гепатита В (HBV) из семейства *Hepadnaviridae*, диаметром 42-45 нм, содержащим циркулярную двухцепочечную ДНК. В состав полного вириона (*частицы Дейна*) входят наружная липопротеидная оболочка, внутренняя оболочка и нуклеокапсид. Последний включает ДНК, фермент ДНК-полимеразу и несколько протеинов (вирусных антигенов): HBsAg - сердцевинный (ядерный) антиген, HBeAg - антиген репликации или инфекционности, HBxAg - наименее изучен.

HBsAg обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков. Характеризуется высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма при циклическом течении острого ВГВ. HBeAg находится в связи с HBsAg и является маркером активной репликации вируса и высокой ДНК-полимеразной активности. HBxAg активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов. Предположительно, он обуславливает злокачественную трансформацию клеток печени. Наружная оболочка вируса представлена HBsAg - поверхностным (австралийским, так как он впервые был обнаружен у австралийских аборигенов) антигеном. В зоне, предшествующей S-антигену, расположены pre-S1- и pre-S2-протеины. Эти белки ответственны за прикрепление и проникновение вируса в клетки печени. ВГВ обладает мутационной изменчивостью, с чем могут быть связаны некоторые случаи ациклического течения заболевания. Кроме нормального «дикого» HBV-варианта, существуют мутантные формы: *вариант «Сенегал»*, при котором сохраняется продукция HBsAg, но не определяются антитела к HBsAg; HBVe (—), при котором не определяется HBeAg и др.

Только полный вирион (частица Дейна) несет инфекционное начало, именно его присутствие в крови и секретах организма делает их контагиозными. Вирус отличается чрезвычайно высокой устойчивостью к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам, многократному замораживанию и оттаиванию, УФО, длительному воздействию кислой среды.

Эпидемиология. Основными источниками инфекции при ВГВ являются люди с бессимптомными и клинически выраженными острыми и хроническими формами болезни, в том числе с ЦП, у которых вирус присутствует в крови и различных биосубстратах - слюне, моче, сперме,

влагалищном секрете, менструальной крови и др. Однако наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные с хроническим течением ВГВ. Для заражения достаточно 10^{-6} - 10^{-7} мл вирусосодержащей крови.

Гепатитом В, по данным ВОЗ, страдают более 2 млн человек во всем мире, количество носителей - более 350 млн. Заболевание чаще встречается у взрослых людей (пик заболеваемости приходится на 20-49 лет). $\frac{3}{4}$ жителей Земли живет в регионах с высокой заболеваемостью: в развивающихся странах Африки и Азии большинство заболевших гепатитом В инфицируются в детстве. При этом вирусом гепатита В может быть заражено до 10% всего населения. В этих регионах рак печени как следствие гепатита В является одной из причин смертности от онкологических заболеваний. Погибают до 25% заболевших в детстве.

Ежегодно отмечается около 4 млн случаев острого гепатита В, а от последствий хронического гепатита В погибает 1 млн человек (25% носителей HBV). В последние годы благодаря проведению вакцинации от гепатита В наблюдается тенденция к снижению заболеваемости этой инфекцией.

Основной механизм передачи инфекции - парентеральный. Пути передачи могут быть естественными, благодаря которым ВГВ сохраняется в природе, и искусственными.

К **естественным** путям передачи вирусного гепатита В относятся:

- *половой* - при половых контактах, особенно гомо- и бисексуальных (вероятность передачи вируса партнеру 30%);
- *вертикальный* - от матери (с бессимптомной или манифестной инфекцией) плоду (ребенку), инфицирование чаще происходит при прохождении ребенка через родовые пути;
- *бытовое* парентеральное инфицирование через бритвенные приборы, маникюрные принадлежности, зубные щетки, мочалки и др.

Искусственный путь передачи - парентеральный - реализуется при проникновении вируса через поврежденную кожу, слизистые оболочки при лечебно-диагностических и других манипуляциях (инъекции, операции, трансфузии крови и ее препаратов, эндоскопические процедуры, пирсинг, татуаж).

В группу риска по гепатиту В включены:

- лица, имеющие многих половых партнеров или с ранее установленным диагнозом инфекции, передающейся половым путем;
- мужчины, практикующие гомосексуальные контакты;
- половые партнеры инфицированных лиц;
- лица, употребляющие внутривенно наркотики;
- члены семьи больного с хроническим гепатитом В;
- дети, родившиеся от инфицированных матерей;
- работники здравоохранения (хирурги, акушеры-гинекологи, патологоанатомы, специалисты, работающие с кровью);
- больные, находящиеся на гемодиализе или получающие частые переливания крови или ее компонентов.

Восприимчивость людей к ВГВ высокая. Наиболее чувствительны дети первого года жизни. У реконвалесцентов вырабатывается длительный, возможно, пожизненный иммунитет.

Патогенез. При попадании HBV в организм развивается первичная виремия (циркуляция вируса в крови). Вирус накапливается в клетках печени (гепато-цитах и купферовских клетках), клетках системы мононуклеарных фагоцитов костного мозга, крови, лимфатических узлов, селезенки. ВГВ не обладает ци-тотоксичностью. После его внедрения в организм развивается первичный иммунный ответ. В случае адекватной его выраженности происходит элиминация вируса, у больного наблюдается безжелтушная форма ВГВ (в 70%).

При недостаточности иммунного ответа развивается вторичная генерализация процесса. Реализуется тропизм вируса к гепатоцитам. HBV с помощью

белковых молекул HBsAg адсорбируется на гепатоцитах, и ДНК вируса проникает в клетку. В патогенезе ВГВ выделяют две формы течения: репликативную и интегративную. При 1-й форме репликация HBV в гепатоцитах происходит без встраивания генома вируса в геном клетки органа, при 2-й наблюдается встраивание фрагмента или всего генома вируса в геном гепатоцита.

Интеграция генома ВГВ в геном гепатоцита является одним из механизмов, обуславливающих развитие персистирующих (ациклических) форм течения ВГВ и первичной ГЦК.

В патогенезе повреждения гепатоцитов может иметь место перекрестная сенсibilизация клеток иммунной системы на собственные антигены гепатоцитов, как за счет определенной схожести антигенов гепатоцита и вируса, так и за счет реакции клеток иммунной системы, как с вирусным белком, так и с белком гепатоцита, содержащим в себе вирусный белок. Все антигены HBV и образующиеся к ним антитела являются маркерами инфекционного процесса. Их различные сочетания характеризуют стадию течения болезни. Маркерами активно текущей инфекции являются HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, специфическая вирусная ДНК и ДНК-полимераза. При завершившейся инфекции в крови определяются анти-Hbs и анти-HBc IgG. Длительная персистенция HBsAg и HBeAg свидетельствует о возможном развитии хронического процесса.

Патологическая анатомия. Печень становится большой и красной. Гистологически в ней видны некрозы гепатоцитов, которые могут быть пятнистыми, перипортальными, центрилобулярными, мостовидными, субмассивными и массивными. Гепатоциты находятся в состоянии гидропической и баллонной дистрофии (рис. 13.4). Часть гепатоцитов находится в состоянии апоп-тоза с образованием телец Каунсильмена (рис. 13.5). В портальных трактах

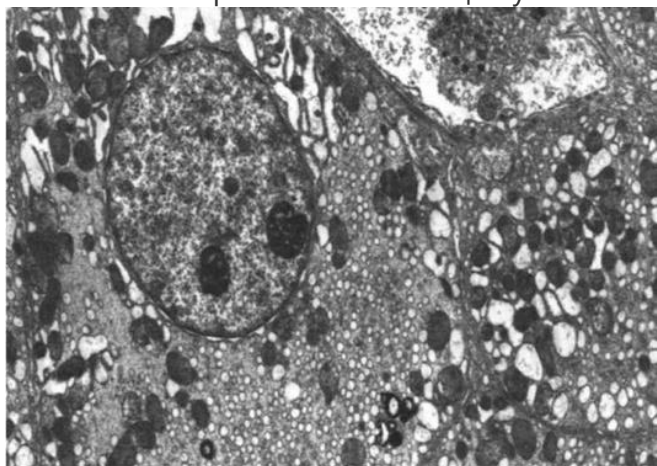


Рис. 13.4. Гидропическая дистрофия гепатоцита при вирусном гепатите В. Электронограмма (×18 000)

и в ацинусах выявляется обильная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами и макрофагами, с примесью небольшого количества лейкоцитов (рис. 13.6). Отмечается гиперплазия и очаговая пролиферация купферовских клеток. Наблюдаются регенерирующие гепатоциты. Возможен холестаз.

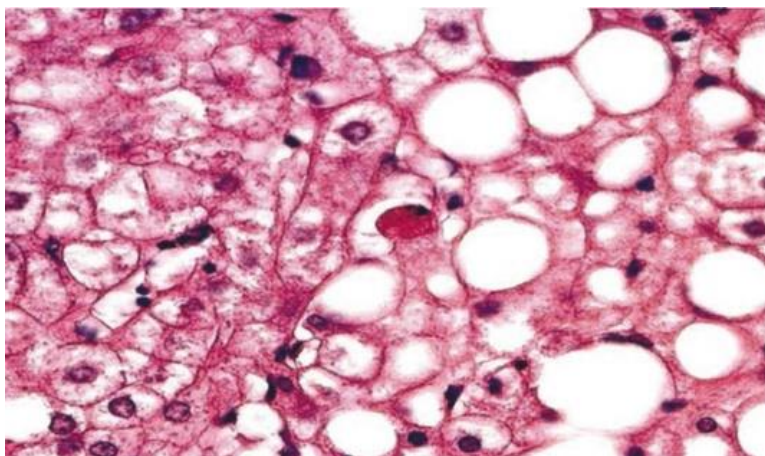


Рис. 13.5. Апоптотное тельце при вирусном гепатите В. Окраска гематоксилином и эозином

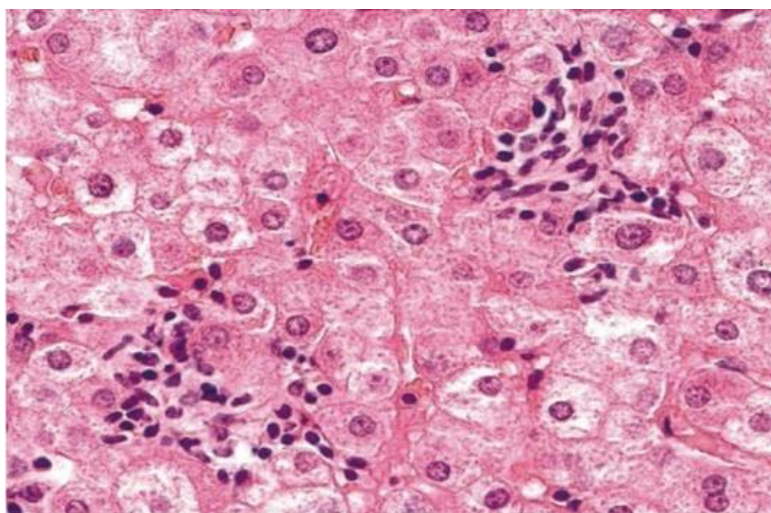


Рис. 13.6. Пятнистые некрозы при вирусном гепатите В с лимфомакрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином

В части случаев в печени при ВГВ развиваются субмассивные и массивные некрозы гепатоцитов. Эта форма болезни называется **фульминантной**, или бы-стро прогрессирующей. Клинически она характеризуется развитием острой

ПН и часто приводит к смерти больного. Если пациент выживает, в дальнейшем у него формируется постнекротический ЦП.

Холестатические варианты ВГВ сопровождаются поражением внутрипеченочных желчных протоков (холангитом) с образованием в них желчных тромбов, накоплением билирубина в гепатоцитах (пенистый вид цитоплазмы). Присутствие вируса в клетке может быть обнаружено с помощью следующих маркеров:

- *иммуногистохимических* (при реакции со специфическими антителами);
- *гистохимических* (орсеин по Шиката) - выявляется HBsAg в цитоплазме инфицированных гепатоцитов;

- *морфологических* (гематоксилин и эозин) - матовостекловидная цитоплазма гепатоцитов при накоплении избытка HBsAg в эндоплазматической сети, «песочные» ядра гепатоцитов - при наличии HBsAg в ядрах определяются вакуоли с мелкими эозинофильными включениями.

Клиническая картина. По цикличности течения различают следующие формы ВГВ:

- циклическую;
- персистирующую;
- прогрессирующую;
- сочетание (микст) с другими гепатотропными вирусами.

К циклической относят формы острого ВГВ: бессимптомную, безжелтушную, желтушную и с холестатическим синдромом. К персистирующей форме относят носительство ВГВ и хронический ВГВ в интегративной фазе. К прогрессирующей форме относят молниеносный (фульминантный) гепатит, подострый гепатит и хронический ВГВ в репликативной фазе, в том числе с ЦП.

Инаппарантный и субклинический варианты диагностируются случайно при обследовании человека по другому поводу. При инаппарантном варианте в крови больных могут быть обнаружены ДНК-ВГВ, антигены ВГВ и антитела к ним. При субклиническом варианте кроме этого могут выявляться биохимические признаки поражения печени.

Осложнения включают обострения, рецидивы, геморрагический и отечно-асцитический синдромы, острую ПН - печеночную энцефалопатию (пре-кому, кому), ассоциированную инфекцию (воспаление желчных протоков, пневмонию, флегмону кишки, сепсис и др.).

Варианты течения HBV-инфекции и исходы вирусного гепатита В

Возможно выздоровление полное или с остаточными явлениями (постгепатитный синдром, дискинезия желчных путей, гепатофиброз). Заболевание принимает хроническое течение у 5-10% больных, преимущественно мужчин. Существует риск развития ЦП и ГЦК. В США ежегодно регистрируют около 1200 случаев ВГВ-индуцированной ГЦК. Факторами высокого риска хронизации ВГВ считаются: легкое течение заболевания, высокая репликативная способность вируса (HBV-ДНК в высоком титре, HBeAg), низкий иммунный ответ ($CD4^+/CD8^+ < 3$).

Профилактика направлена на прерывание естественных и искусственных путей передачи инфекции. Эпидемический процесс можно регулировать только с помощью вакцин (плазменных и генно-инженерных). Вакцинация против ВГВ включена в календарь детских прививок, кроме того, вакцинации подлежат люди, входящие в группы риска.

Хронический гепатит В (ХГВ)

ХГВ наиболее изучен. Он может трансформироваться из острого, клинически выраженного гепатита, продолжающегося длительное время в виде обострений и рецидивов. Однако чаще ХГВ развивается из безжелтушных, стертых и бессимптомных форм болезни, в этих случаях трудно выделить острую фазу инфекционного процесса.

В **патогенезе** ХГВ ведущую роль играют интеграция вируса в геном клетки, его активная репликация в периоде обострения и характер иммунного ответа организма. Больные ХГВ наряду со «здоровыми» носителями HBsAg, которые в большинстве случаев при тщательном обследовании оказываются больными, являются основным источником инфекции.

Клиническая картина. Хронический гепатит В низкой или умеренной активности имеет умеренно выраженную клиническую симптоматику. Заболевание может протекать с

обострениями, когда клинико-лабораторные показатели становятся более выраженными, и ремиссиями, в период которых клинические симптомы отсутствуют или выражены незначительно.

Патологическая анатомия. Хронический гепатит низкой активности и умеренной активности соответствует прежнему определению - хронический пер-систирующий гепатит. Гистологически такой ХГВ характеризуется сочетанием следующих признаков: выраженный полиморфизм гепатоцитов, слабоили умеренно выраженная гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов; немногочисленные апоптозные тельца (тельца Каунсильмена); пятнистые и/или перипортальные некрозы гепатоцитов; слабая или умеренная лимфо-макрофагальная инфильтрация как в паренхиме, так и в портальных трактах; гипертрофия и пролиферация купферовских клеток, а также выраженный в разной степени склероз (фиброз) портальных трактов.

Хронический гепатит высокой активности соответствует устаревшему термину «хронический активный гепатит». Гистологически он характеризуется выраженной гидропической и баллонной дистрофией гепатоцитов; многочисленными апоптозными тельцами; пятнистыми, сливающимися, мостовидными и перипортальными некрозами гепатоцитов; выраженной гипертрофией и пролиферацией купферовских клеток, а также выраженным в разной степени склерозом (фиброзом) портальных трактов.

При всех вариантах течения ХГВ можно обнаружить также прямые маркеры HBV-инфекции (матовостекловидные гепатоциты и «песочные» ядра гепа-тоцитов) (рис. 13.7).

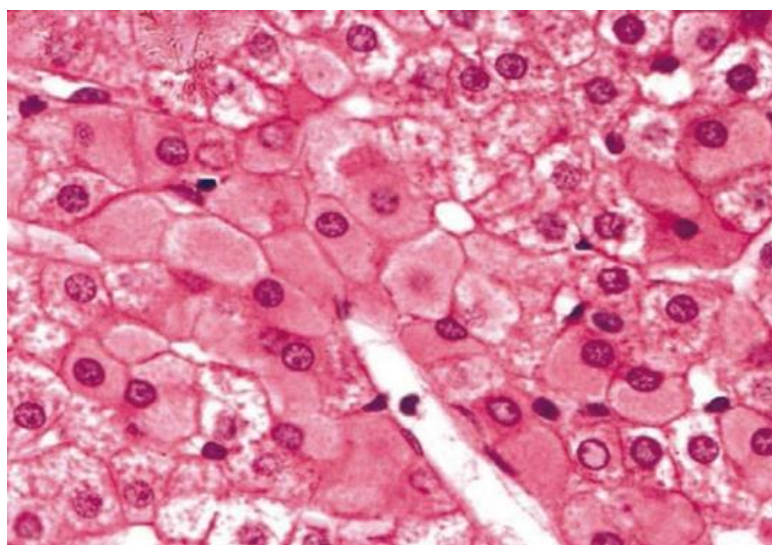


Рис. 13.7. Матовостекловидные гепатоциты и «песочные» ядра при вирусном гепатите В. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. Печеночная энцефалопатия, различные кровотечения (из расширенных вен пищевода, желудочно-кишечное, геморроидальное), флегмона кишки, асцит-перитонит, сепсис и др.

Вирусный гепатит D (дельта)

Этиология. Вирусный гепатит D (ВГД) вызывает мелкий (30-37 нм) сферический вирус (HDV), состоящий из генома (РНК ВГД) и белка, кодирующего синтез специфического дельта-антигена. Уникальность HDV состоит в том, что он дефектен и его репликация зависит от вируса-помощника - HBV, по существу, это вирус вируса. Репродукция HDV и реализация его патогенных свойств осуществляется лишь в организме, инфицированном HBV. Поэтому больные

хроническим ВГВ и носители HBsAg имеют повышенный риск инфицирования HDV. Молекула HDV создается из оболочки HBV (HBsAg) и нити РНК ВГД. При этом активность HBV уменьшается, так как он лишается своих поверхностных компонент.

Эпидемиология. Источниками инфекции являются больные острыми и хроническими формами инфекции, протекающими как в манифестной, так и в субклинической формах. Механизм и пути передачи, по-видимому, такие же, как при ВГВ. Наибольшее количество инфицированных среди наркоманов (52%) и больных гемофилией. Есть сведения о высоком риске заражения при сексуальных контактах.

Патогенез. HDV обладает выраженным цитопатическим действием и разрушает гепатоциты.

Клиническая картина. ВГД встречается только у лиц, инфицированных ВГВ, и протекает в виде острой коинфекции или суперинфекции.

При одновременном инфицировании HBV и HDV развивается **коинфекция**, заболевание протекает тяжелее, чем моноинфекция, преимущественно в среднетяжелой форме. Однако увеличивается риск развития тяжелой и фульминантной форм заболевания. Существенной особенностью является двухфазное течение болезни с клинико-ферментным обострением. Выражен цитолитический синдром. Период реконвалесценции более длительный. Выздоровливают 90% больных, у 10% развивается хронический гепатит В+D.

Острая дельта-вирусная инфекция у вирусоносителя или больного ВГВ называется **суперинфекцией**. При этом развивается наиболее тяжелый и прогностически неблагоприятный гепатит. Характерны отечно-асцитический и геморрагический синдромы, гепатоспленомегалия, нарушение белково-синтетической функции печени, многоволновой характер течения болезни с повторными обострениями, ранние признаки хронизации, которая наблюдается в 70-80% случаев и приводит к быстрому формированию ЦП, в 20% - болезнь имеет фульминантное течение с летальным исходом. Летальность может достигать 5-20%.

Профилактика. Не отличается от профилактики ВГВ. Вакцина против ВГВ защищает и от ВГД. Лица, имеющие антитела к HBsAg в результате перенесенного заболевания или вакцинации, не болеют ВГД.

Вирусный гепатит С

Этиология. ВГС вызывает мелкий вирус семейства *Flaviviridae*, содержащий одну цепочку РНК. Геном вируса гепатита С (HCV) кодирует образование структурных и неструктурных белков вируса. К первым относятся нуклеокапсидный белок С (core protein) и оболочечные (envelope) - E₁ и E₂/NS₁ гликопротеины. В состав неструктурных белков (NS₂-NS₅) входят ферментативно активные протеины. На все эти белки в организме больного вырабатываются антитела (анти-HCV), которые определяются иммунохимическими методами. Согласно существующим классификациям, выделяют 6, 11 и более генотипов HCV и более 100 его субтипов.

Эпидемиология. Источники инфекции, механизм и пути передачи во многом сходны с ВГВ. Источники ВГС - больные острыми и хроническими формами инфекции. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет парентеральный путь передачи. Чаще всего заражение происходит при переливании крови и ее препаратов. Считают, что HCV является одним из основных факторов пост-трансфузионного гепатита. Нередко инфекция встречается у больных гемофилией. Тестирование доноров, консервированной крови и ее препаратов на HCV обязательно.

Особое значение ВГС имеет у наркоманов, использующих наркотики парентерально. В настоящее время это одна из самых многочисленных и эпидемиологически значимых групп риска инфицирования ВГС. В разных регионах России обнаружение анти-НСV среди внутривенных потребителей наркотиков составляет 75-83%.

Передача возбудителя в быту, при гетеро- и гомосексуальных контактах, от инфицированной матери к новорожденному может иметь место, но реализуется значительно реже, чем при ВГВ.

Патогенез. Вирус проникает в организм так же, как и HBV, хотя, по некоторым данным, может проникать через неповрежденную кожу. После проникновения в организм человека HCV, обладая гепатотропностью, реплицируется преимущественно в гепатоцитах. Вирус может оказывать на них прямое цитопатическое действие. Белки HCV могут индуцировать апоптоз гепатоцитов. Повреждение гепатоцитов также может быть связано со специфическим или неспецифическим иммунным ответом организма. Некоторая часть вирусов может реплицироваться, как и при ВГВ, в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, в частности, в мононуклеарных клетках периферической крови.

HCV обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гуморальный ответ иммунной системы на инфекцию. В острой стадии ВГС сероконверсия возникает на 1-2 мес позже появления признаков цитолиза (повышение АЛТ). Лишь через 2-10 нед от начала заболевания в крови больных начинают определяться сначала антитела к ядерному антигену вируса класса М, затем G. Однако они обладают слабым вируснейтрализующим действием. Антитела к неструктурным белкам HCV в острой фазе инфекции обычно не выявляют. В крови в течение острой стадии болезни (и при реактивации - в хронической) определяется вирусная РНК. Антиген HCV - HCAg - в сыворотке крови не обнаруживается. Устойчивость HCV к специфическим факторам иммунитета обусловлена его высокой способностью к «ускользанию» от иммунологического надзора. Одним из механизмов этого является реплицирование HCV с высоким уровнем мутаций, что определяет присутствие в организме множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов вируса (квазивидов). Таким образом, слабость иммунного реагирования и мутационная изменчивость вируса во многом обуславливают высокий хроногенный потенциал данного заболевания. Хронизация болезни отмечается примерно у 50-70% больных, преимущественно женщин.

Патологическая анатомия. Гистологически ВГС характеризуется сочетанием следующих признаков: умеренная гетерогенность (полиморфизм) гепатоцитов, жировая дистрофия гепатоцитов, наряду с гидрической и баллонной, апоптозные тельца, некрозы гепатоцитов выражены слабо, преобладают перипортальные и пятнистые, в портальных трактах и в паренхиме могут определяться лимфоидные агрегаты, иногда со светлыми зародышевыми центрами, гипертрофия и пролиферация купферовских клеток, увеличение количества лимфоцитов в синусоидах, иногда лимфоциты располагаются в виде цепочек (рис. 13.8, 13.9), поражение желчных протоков с их деструкцией и последующей пролиферацией, редко встречаются эпителиоидно-клеточные гранулемы.

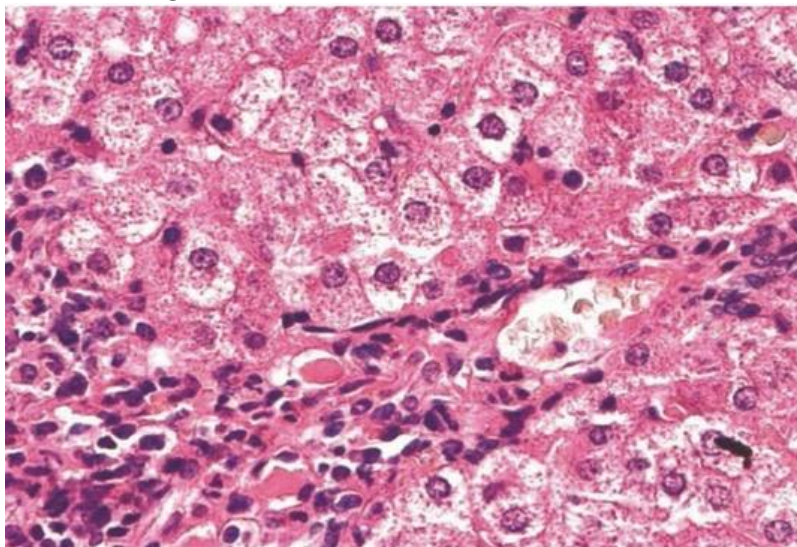


Рис. 13.8. Вирусный гепатит С: апоптотные тельца, лимфомacroфагальный инфильтрат в портальном тракте, ступенчатые некрозы. Окраска гематоксилином и эозином

Клиническая картина. Инкубационный период в среднем 6-8 нед. В течении ВГС выделяют острую и хроническую стадии болезни, причем хроническая стадия включает 2 фазы: латентную и реактивации. Острая стадия ВГС чаще протекает в бессимптомной форме. Манифестное течение острой стадии ВГС наблюдается лишь в 10-20% случаев. Своевременная диагностика ее значительно затруднена. Острая стадия ВГС может закончиться выздоровлением со стабильным исчезновением HCV-RNA. Однако у большинства больных (в 75-80%) развивается хроническая стадия ВГС, при которой латентная фаза чаще всего предшествует фазе реактивации. Продолжительность латентной фазы составляет 10-20 лет. В этот период какие-либо объективные признаки хронического гепатита отсутствуют. В крови больных обнаруживают IgG анти-HCV, анти-HCV NS₄ и периодически - HCV-RNA.

Фаза реактивации обусловлена повышением репликативной активности HCV и клинически соответствует манифестному течению острой стадии болезни. У больных отмечают признаки астеновегетативного синдрома, нередко субфебрилитет. Выявляются гепатоспленомегалия, волнообразное 2-5-кратное повышение активности aminотрансфераз сыворотки крови, в ряде случаев внепеченочные поражения. Так же как и HBV, HCV имеет значение в формировании ЦП и возникновении ГЦК.

Хронический гепатит С

Хронический гепатит С (ХГС) имеет широкий диапазон клинических и морфологических проявлений - от форм с минимальной активностью до тяжелых прогрессирующих форм с развитием ЦП и ГЦК. У 50% пациентов ХГС формируется после перенесенного острого гепатита С. При этом четко прослеживается закономерность: острый гепатит - хронический гепатит - ЦП - рак печени. У 30% больных в анамнезе отсутствует эпизод острой инфекции. ХГС длительное время протекает с минимально выраженными клиническими и биохимическими признаками активности процесса, что является причиной поздней диагностики. Большинство специалистов считают, что от момента заражения до появления первых признаков инфекции проходит длительный латентный период.

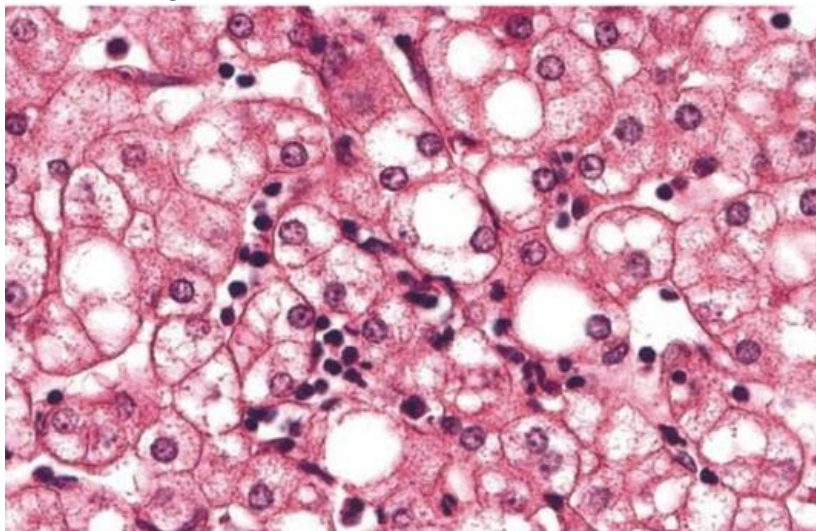


Рис. 13.9. Вирусный гепатит С: жировая дистрофия гепатоцитов, цепочки лимфоцитов в просветах синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином

Клиническая картина и диагностика. Первые клинические и лабораторные признаки хронического гепатита обнаруживают через 10-15 лет после заражения, ЦП - через 20-21 год, ГЦК - через 23-29 лет. Определены факторы, способствующие более быстрому прогрессированию болезни: возраст старше 50 лет, угнетенное состояние иммунной системы, хронический алкоголизм, наркомания, инфекция другими гепатотропными вирусами (В, D, С), вирусом Эпштейна-Барр, ВИЧ. При прогрессировании инфекции заболевание протекает с признаками выраженной гистологической активности. ВГС в 3 раза чаще является причиной гепатоцеллюлярного рака, чем ВГВ. У 50-55% больных наблюдаются признаки хронического поражения печени - гепатомегалия, астенический синдром, периодическое повышение активности АЛТ в 1,5-2 раза. Однако у 40-45% больных отмечаются также внепеченочные проявления.

Морфологические изменения в печени при ХГС нередко не соответствуют клинко-биохимическим, и даже ЦП может протекать бессимптомно. Поэтому для уточнения выраженности гистологической активности и стадии фиброза всем пациентам проводят биопсию печени.

Профилактика. Мероприятия, направленные на прерывание путей передачи, такие же, как при гепатите В. Доноров, у которых обнаружены анти-HCV, отстраняют от донорства пожизненно.

Вакцины против ВГС не разработаны. Эффективность использования специфического Ig изучается.

Вирусный гепатит G

Этиология. Вирусный гепатит G (ВГГ) вызывает вирус гепатита G (HGV), который содержит в геноме одноцепочечную РНК, характеризуется значительно меньшей изменчивостью, чем HCV. Выделяют 5 генотипов HGV.

Эпидемиология. Источниками инфекции являются больные острыми и хроническими формами ВГГ. ВГГ имеет парентеральный путь передачи. ВГГ значительно чаще встречается в сочетании с гепатитами В, С и D (24- 37%), при этом не отягощая течение болезни, чем в виде моноинфекции. К группе повышенного риска относят прежде всего инъекционных наркоманов и лиц, украшающих себя татуировкой. Распространен ВГГ повсе-местно, но для некоторых регионов мира (Западная Африка) эта инфекция эндемична.

Клиническая картина. По клиническим проявлениям ВГГ ближе к ВГС, однако выраженность изменений при нем даже слабее. При манифестном течении преобладают безжелтушные и стерые варианты.

Исходы. Возможно выздоровление с полной элиминацией вируса и формирование хронической формы инфекции. Взгляды на роль HGV в возникновении ЦП и рака печени противоречивы. Предполагают, что сочетание ВГГ с ВГС и ВГВ повышает риск развития этой патологии.

Профилактика. Специфические методы профилактики не разработаны.

Хронический гепатит G

С HGV связывают тяжелые прогрессирующие формы инфекции. Острая суперинфекция HGV в 75% заканчивается формированием хронического гепатита. У больных с тяжелым течением хронического гепатита обнаруживают маркеры активной HGV-инфекции в 79-86% случаев. Возможно, что HBV вызывает хроническую инфекцию с низкой или умеренной активностью процесса, а формы с высокой активностью процесса обусловлены присоединением HGV. HGV, по-видимому, приводит к быстрому формированию ЦП.

Вирусный гепатит, вызываемый малоизученными гепатотропными вирусами

В середине 1990-х гг. группа исследователей во главе с J.N. Simons методом репрезентативного дифференциального анализа с использованием ПЦР выделила новые вирусы GBV-A и GBV-B из крови тамарина, зараженного агентом GB, полученным из крови, сохранявшейся в замороженном состоянии с начала 1960-х гг. и принадлежавшей заболевшему неverifiedированным в то время гепатитом врачу с инициалами GB. В дальнейшем было установлено, что эти

РНК-содержащие вирусы относятся к семейству *Flaviviridae*, к которому принадлежат HCV и HGV, но являются вирусами обезьян.

В 1997 г. японскими исследователями был открыт ДНК-содержащий вирус TTV (*transfusion transmitted virus*). Было описано 5 случаев посттрансфузионного гепатита, развившегося у пациентов через 8-11 нед после переливания им крови, с выделением TTV-DNA. Установлено наличие 3 генотипов и 9 субтипов вируса. Недавно этот тип вируса изолирован и в России (в европейской части и Западной Сибири) от здоровых лиц и больных гепатитом неустановленной этиологии.

В 1999 г. итальянскими исследователями от больного ВИЧ-инфекцией с признаками поражения печени выделен ДНК-содержащий вирус - SEN. По мнению итальянских исследователей, этот вирус может быть изолирован от 3% больных гемофилией, 40-60% инъекционных наркоманов и 60% больных гепатитом неустановленной этиологии.

Изучение этих и вновь открываемых вирусов в патологии человека продолжается.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Возбудителями этих заболеваний могут быть бактерии, спирохеты и простейшие. Бактерии часто вызывают развитие гнойного воспаления. В настоящее время частота **пиогенных поражений** печени уменьшилась благодаря современным методам диагностики и антибактериального лечения. По механизму развития обычно имеет место восходящая инфекция желчевыводящих путей (часто аутоинфекция), т.е. **восходящий холангит**. Самым частым возбудителем заболевания является аутогенная *E. coli*. Наиболее важным предрасполагающим

фактором является обтурация желчевыводящих путей. В итоге развивается гнойный холангит. При распространении воспаления на паренхиму возможно образование **абсцессов** в ткани печени.

В результате тромбоза, возникающего вокруг очага гнойного воспаления в брюшной полости (например, при абсцедирующем аппендиците, инфицированном дивертикулите толстой кишки), могут развиваться множественные *абсцессы печени*. Это происходит в результате микробной эмболии в системе воротной вены или восходящего пилефлебита (воспаление воротной вены). У новорожденных с пупочным сепсисом процесс распространяется через вены пупочного сплетения во внутripеченочные ветви портальной вены.

Лептоспироз

Лептоспироз (*желтушный лептоспироз, болезнь Васильева-Вейля*). Возбудителем является спирохета *Leptospira icterohaemorrhagiae*, проникающая в организм человека через кожу, дыхательный или пищеварительный тракт.

В природе в эндемических очагах резервуаром являются крысы. Болезнь наиболее часто развивается у рабочих на водоочистных сооружениях и полях орошения, у земледельцев и рыболовов. Инкубационный период длится 10-15 дней. Для заболевания характерны конъюнктивит, геморрагический диатез, желтуха, повреждение эпителия почечных канальцев, очаговый некроз миокарда и скелетной мускулатуры, лимфоцитарный менингит. Микроскопически в печени отмечают очаговую жировую дистрофию и повышенную митотическую активность гепатоцитов, очаговые некрозы, холестаз и кровоизлияния.

Смертность при лептоспирозе - 15%. При летальном исходе на 1-й неделе заболевания в легких выявляют геморрагическую консолидацию (уплотнение). Смерть в более поздние сроки наступает от почечной недостаточности.

Туберкулез и сифилис

Специфические **туберкулезные** поражения печени встречаются реже, чем в других органах. Однако при генерализованном туберкулезе в печени в результате гематогенного диссеминирования могут появляться просовидные (милиарные) бугорки желтовато-белого цвета. Крупные очаги с казеозным некрозом в центре появляются крайне редко.

При врожденном и приобретенном **сифилисе** печень страдает нередко. При врожденном сифилисе в печени чаще развивается диффузный перипортальный фиброз, обнаруживаются многочисленные спирохеты. При вторичном сифилисе в печени выявляют милиарные гранулемы, имеющие характерное строение. При третичном сифилисе часто обнаруживают гуммы, после заживления которых формируется обширное рубцевание с деформацией органа, что получило название *дольчатая печень (hepar lobatum)*.

Паразитарные инвазии

Инвазия *Schistosoma mansoni* и *S. japonicum* приводит к фиброзу печени - основной причине портальной гипертензии в эндемических очагах. Амебный абсцесс печени, вызванный *Entamoeba histolytica*, может осложнять амебную дизентерию. *Малярийные плазмодии* первоначально развиваются в гепатоцитах и иногда паразитируют в них многие годы. В эритроцитарную фазу шизогонии клетки красной крови, в которых созревает возбудитель, фагоцитируются купферовскими клетками. Появляется выраженная гипертрофия и гиперплазия этих клеток, в них накапливаются многочисленные темно-коричневые гранулы малярийного пигмента - гемозоина. При **описторхозе** наблюдается инвазия желчевыводящих путей ларвами китайского

печеночного червя *Opisthorchis sinensis*. Характерными изменениями считают вторичную гнойную инфекцию и аденоматозную гиперплазию эпителия желчных протоков, которая расценивается как фоновое изменение для холангиоцел-люлярной карциномы у таких больных. Эта опухоль часто встречается в эндемических очагах описторхоза.

Аскаридоз - результат кишечной инвазии круглого червя *Ascaris lumbricoides*. Чаще он наблюдается у детей в Африке и на Дальнем Востоке. Примерно у каждого третьего отмечают инвазию аскарид в общий желчный проток с его обструкцией и холангитом.

Гранулематозные поражения печени

Гранулематозные поражения печени наблюдаются при многих заболеваниях, сопровождающихся продуктивной гранулематозной реакцией с образованием неказеозных (не содержащих казеозного некроза) гранул. Некоторые из этих заболеваний являются первичными для печени, например, ПБЦ, ши-стосомоз. Однако в большинстве случаев гранулемы в печени являются отражением генерализованных процессов, например, саркоидоза, грибковых инфекций, риккетсиозов, паразитарных инвазий. Описаны также гранулемы аллергического и лекарственного генеза.

Неспецифический реактивный гепатит

Неспецифический реактивный гепатит - вторичный гепатит, развивающийся как симптом при широком спектре заболеваний. Он отражает реакцию печени на воздействие негепатотропных вирусов и токсинов. Термин «неспецифический реактивный гепатит» был предложен в 1950-х. F. Schaffner и H. Popper, которые описали воспалительные изменения в ткани печени при болезнях ЖКТ.

Этиология. Неспецифический реактивный гепатит вызывает ряд эндогенных и экзогенных факторов. Часто он сопровождает заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, демпинг-синдром и другие пострезекционные синдромы, рак желудка, заболевания желчного пузыря, неспецифический язвенный колит, панкреатит), системные заболевания (СКВ, ревматизм, ревматоидный артрит, узелковый периартериит, склеродермию, дерматомиозит), гемолитические анемии; болезни эндокринных желез (тиреотоксикоз, сахарный диабет).

Реактивные изменения печени также наблюдаются при острых и хронических инфекционных заболеваниях, вызываемых бактериями, вирусами, риккетсиями, лептоспирами, гельминтами при токсических повреждениях, ожогах, после операций, гранулематозах. Неспецифический реактивный гепатит описывают также у больных злокачественными опухолями различной локализации до метастазирования их в печень.

Патогенез болезни связывают с нарушением обезвреживающей функции печени по отношению к разнообразным токсинам и антигенам, поступающим с током крови по воротной вене или печеночной артерии.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения характеризуются умеренным полиморфизмом гепатоцитов, очаговой белковой (гидропической и баллонной) и жировой дистрофией гепатоцитов, пятнистыми или (реже) сливающимися некрозами гепатоцитов в 3-й зоне ацинуса с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью небольшого количества нейтро-филов. Портальные тракты отечны, слабо или умеренно инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами с небольшой примесью нейтрофилов, умеренно склерозированы.

Клиническая картина. Клиническое течение неспецифического реактивного гепатита у большинства больных бессимптомное. Могут отмечаться незначительные отклонения печеночных проб (АСТ, АЛТ, билирубин крови, ЩФ).

Прогноз благоприятный.

АУТОИММУННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Аутоиммунные поражения печени - группа заболеваний, которая включает аутоиммунный гепатит, ПБЦ, первичный склерозирующий холангит.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит имеет хроническое течение. Этиология не установлена. Развивается преимущественно (70%) у молодых женщин. Наряду с поражением печени в сыворотке крови определяется широкий спектр аутоантител (антинуклеарные, к микросомальному антигену печени и почек, специфическому печеночному протеину (LSP), гладкой мускулатуре), повышение IgG. В зависимости от набора выявляемых антител выделяют 3 типа аутоиммунного гепатита, которые имеют сходные морфологические проявления. Серологические маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Более чем у половины больных выявляется HLA-B8. Приблизительно в 10% случаев заболевание начинается как острый гепатит, у остальных пациентов начало заболевания стертое, течение постепенное. У 10-20% больных к моменту первичной диагностики имеются признаки декомпенсированного ЦП.

Клиническая картина. У большинства больных аутоиммунным гепатитом наблюдается непрерывное течение болезни от первых симптомов до летально-го исхода. Обострения проявляются желтухой, анорексией, болью в животе, лихорадкой, геморрагическим синдромом, гепатомегалией, иногда спленомегалией.

Патологическая анатомия. Морфологическая картина аутоиммунного гепатита чаще соответствует тяжелому хроническому гепатиту. Выражен полиморфизм гепатоцитов, а также гидропическая и баллонная дистрофия. Часты очаговые (пятнистые) некрозы гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией. Определяются регенерирующие гепатоциты с двумя и более ядрами. Характерно наличие лимфомакрофагальных инфильтратов с примесью большого количества плазматических клеток, а также появление в портальных трактах лимфоидных фолликулов, рядом с которыми могут формироваться макрофагальные гранулемы. Инфильтрат из портальных трактов часто выходит в первую зону ацинуса, разрушая пограничную пластинку, образуя перипортальные (ступенчатые) некрозы. В 1-й зоне ацинуса образуются розетки гепатоцитов (рис. 13.10). Иногда наблюдается пролиферация желчных протоков и холестаз. В портальных трактах отмечается пролиферация фибробластов и склероз. Активное течение аутоиммунного гепатита приводит к развитию мелкоузлового ЦП.

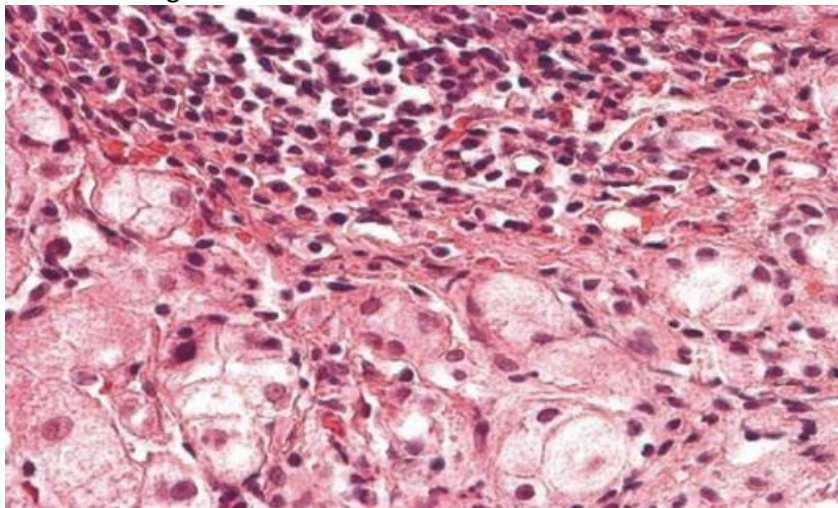


Рис. 13.10. Аутоиммунный гепатит. Выраженный полиморфизм гепатоцитов, их гидропическая и баллонная дистрофия. Лимфомакрофагальный инфильтрат с примесью плазмоцитов в портальном тракте, розетки гепатоцитов в 1-й зоне ацинуса. Окраска гематоксилином и эозином

При аутоиммунном гепатите частота перехода в ЦП выше, а **прогноз** серьезнее, чем у больных хроническим ВГ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ

В связи с употреблением населением большого количества лекарственных препаратов, многие из которых обладают гепатотоксическим действием, а также применением в быту и на работе многочисленных химических препаратов, актуальным становится поражение печени, вызванное лекарствами и токсинами.

Печень является главным органом, в котором происходят метаболизм и де-токсикация большинства лекарственных препаратов и химических веществ, поступающих из окружающей среды, поэтому всегда существует угроза ее повреждения. В качестве механизмов повреждения рассматриваются - прямое токсическое действие на орган (яд бледной поганки), образование активных токсинов в процессе конверсии ксенобиотиков (тетрациклин, салицилаты), иммунные механизмы, включающиеся в случае, если лекарства или метаболиты, действуя как гаптены, превращают обычные белки гепатоцита в иммуногены (галотан).

Повреждение печени может сразу же проявиться печеночной недостаточностью, если морфологически оно представлено субмассивным или массивным некрозом гепатоцитов, холестазом, выраженным воспалением. Также возможно постепенное развитие ПН, имеющей вначале малосимптомное течение. Хронический лекарственный гепатит не отличим клинически и морфологически от хронического вирусного гепатита. Только серологические маркеры вирусной инфекции позволяют разграничить эти болезни. Кроме того, лекарственный гепатит разрешается после отмены препарата.

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Граница между безопасным (полезным) и рискованным потреблением алкоголя, определяется **базальным метаболизмом печени**, т.е. тем количеством этанола, которое может быть метаболизировано печенью до уксусной кислоты и воды и при котором промежуточные продукты метаболизма алкоголя не попадают в кровь. Согласно данным разных экспертных групп, это количество составляет ориентировочно 30 г/день чистого алкоголя для мужчин и 16 г/день для женщин. Однако эти параметры весьма условны, так как базальный метаболизм

печени зависит от активности ферментов, осуществляющих метаболизм этанола (алкогольдегидрогеназа, ацетальдегиддегидрогеназа и др.), а их активность определена генетически и поэтому в значительной степени индивидуальна. Систематическое превышение этой границы с высокой долей вероятности влечет за собой появление соматических заболеваний, прямо или косвенно обусловленных алкоголем. В печени при этом возможно развитие алкогольного стеатоза, АГ, алкогольного фиброза и ЦП.

Алкогольный стеатоз печени

Алкогольный стеатоз печени (жировая дистрофия, ожирение печени). Под действием этанола в гепатоцитах накапливаются жирные кислоты, так как подавляется их окисление в цикле лимонной кислоты и увеличивается концентрация α -глицерофосфата. Одновременно в них накапливаются эфиры холестерина, синтез которого возрастает, а катаболизм снижается. Это вызывает ожирение гепатоцитов, которое обратимо при абстиненции (прекращении употребления алкоголя). Прием даже небольшого количества этанола приводит к развитию мелкокапельного стеатоза. При длительном употреблении значительных количеств алкоголя развивается крупнокапельный стеатоз. Изначально эти изменения локализуются в 3-й зоне печеночной доли, но со временем могут захватывать весь ацинус.

Патологическая анатомия. Печень увеличена (может достигать 4-6 кг), мягкая, желтого цвета, передний край закруглен. На разрезе она имеет серовато-желтый вид и сальный блеск. Образно такую печень называют гусиной.

Гистологически при окраске гематоксилином и эозином во всех зонах аци-нуса в цитоплазме гепатоцитов выявляются крупные, круглые, как бы штампованные, оптически пустые вакуоли на месте липидных капель. Это связано с растворением и удалением липидов из вакуолей при окрашивании ткани.

Ядра гепатоцитов смещены на периферию цитоплазмы, распластаны. Клетки несколько напоминают перстень, поэтому иногда их называют перстневидными (не путать с опухолью!) (рис. 13.11). Для того чтобы выявить жировую дистрофию, необходимо замороженные срезы окрасить суданом III. В этом случае липиды окрашиваются в оранжевый цвет.

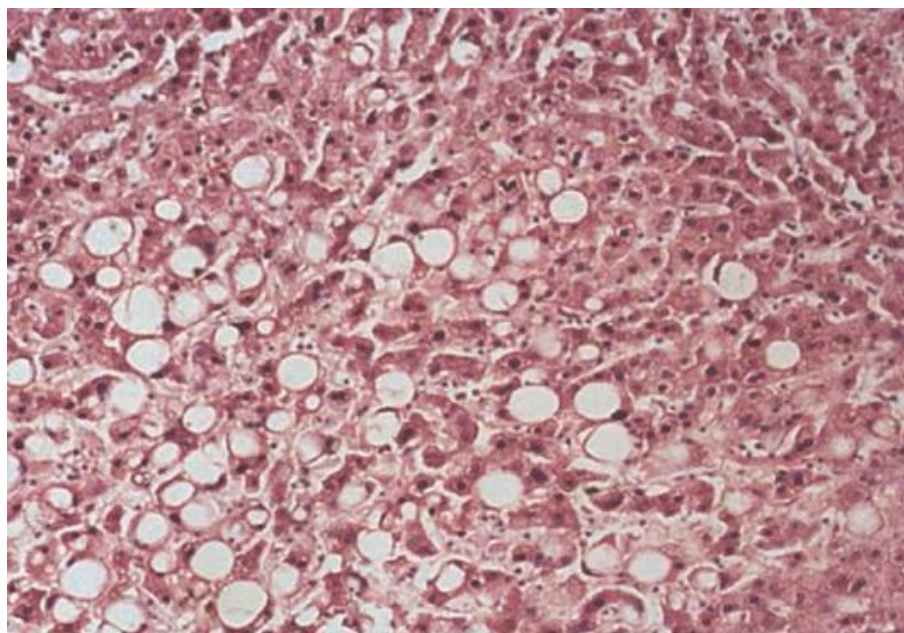


Рис. 13.11. Крупнокапельная жировая дистрофия печени при алкогольном стеатозе. Окраска гематоксилином и эозином

Алкогольный гепатит

АГ - острое или хроническое заболевание печени, обусловленное алкогольной интоксикацией. Как было указано выше, не все гепатологи разделяют точку зрения о существовании хронического АГ как самостоятельной нозологической формы. Они предлагают расценивать изменения в печени как результат повторяющихся атак острого АГ после алкогольных эксцессов.

Этиология и патогенез. АГ развивается в среднем после 3-5-летнего систематического употребления алкоголя, но только у 35% больных алкоголизмом. Одним из механизмов поражения печени является прямое цитопатическое действие ацетальдегида - основного метаболита этанола. Ацетальдегид является химически реактогенной молекулой, способной связываться с гемоглобином, альбумином, тубулином и актином (основными белками цитоскелета гепатоцита), трансферрином, коллагеном I и II типа, цитохромом P450-2E1, формируя стабильные соединения, способные длительно сохраняться в ткани печени, несмотря на завершение метаболизма этанола.

Патологическая анатомия. Печень плотная и бледная, с красноватыми или окрашенными желчью участками, размер ее обычный или несколько увеличен, на разрезе часто видны мелкие узелки и фиброз, указывающие на начало формирования ЦП.

Гистологически **острый АГ** характеризуется сочетанием следующих признаков: очаговые некрозы гепатоцитов, жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов, внутриклеточные эозинофильные включения, что соответствует накоплению цитокератиновых промежуточных филаментов, известных как алкогольный гиалин или тельца Мэллори (эти включения характерны, но не специфичны для АГ, они описаны также при ПБЦ, болезни Вильсона, хроническом холестазе и печеночноклеточных опухолях), преимущественно лейкоцитарная клеточная инфильтрация (нейтрофилы накапливаются, главным образом, вокруг погибающих гепатоцитов, особенно с алкогольным гиалином), развитие соединительной ткани вокруг центральных вен (перивенулярный фиброз), отдельных гепатоцитов (periцеллюлярный фиброз) и в портальных трактах, признаками холестаза.

Хронический АГ чаще имеет минимальную активность или мягкое течение. Морфологическая картина соответствует изменениям при остром АГ, кроме того, наслаиваются выраженные фиброзные изменения, представленные пе-ривенулярным и periцеллюлярным фиброзом и формирующимися порто-центрными септами.

Прогноз. Если острый АГ развивается в неизменной печени, то при от-мене алкоголя и адекватной терапии структура органа может восстановиться или может появиться фиброз стромы. При частых эпизодах острой алкогольной интоксикации АГ прогрессирует в мелкоузловой ЦП, что наблюдается у 30% больных АГ.

Алкогольный фиброз печени

Алкогольный фиброз печени - форма алкогольной болезни, с наличием которой соглашаются не все гепатологи. Однако при повторяющихся алкогольных эксцессах и до формирования цирроза в печени развивается своеобразный по локализации фиброз: вокруг центральных вен (перивенулярный фиброз) и вокруг отдельных гепатоцитов (periцеллюлярный фиброз). Алкогольный фиброз печени обычно трансформируется в **алкогольный ЦП**.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

ЦП - хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание с выраженными в разной степени портальной гипертензией и ПН. ЦП рассматривается как необратимый диффузный

процесс, который характеризуется наличием паренхиматозных узелков, со всех сторон окруженных соединительнотканными септами. Процесс сопровождается перестройкой архитектоники печени (нарушением долькового и балочного строения), сосудистой и лимфатической систем с образованием внутри- и внепеченочных анастомозов, желчевыводящей системы органа. Для постановки диагноза важно вовлечение в процесс всего органа (диффузный характер поражения). По мнению ряда авторов, наиболее характерными признаками ЦП следует считать паренхиматозные узлы и фиброзные перегородки, соединяющие портальные тракты с центральными венами (портоцентральные септы). Термин «ЦП» (от греч. *kirrhos* - рыжий) ввел Р. Лаэннек (1819), когда описывал плотную бугристую печень рыжего цвета у больного алкоголизмом.

Статистические данные о **распространенности** ЦП в разных странах немногочисленны и неполны. Частота хронического гепатита и ЦП в европейских странах увеличивается, и ЦП находится в первой десятке причин смерти в мире. **Смертность** от ЦП, по данным ВОЗ, в Европе за последние 20 лет возросла и достигла 10 на 100 000 в Болгарии, Финляндии, Нидерландах, Норвегии и Англии. В Дании, Греции, Швейцарии смертность выше и колеблется между 10 и 20 на 100 000, а во Франции, Португалии, Австрии, Италии, Люксембурге и Испании - превышает 20 на 100 000. В США за последние 15 лет смертность от ЦП и его осложнений увеличилась больше, чем от какого-либо другого заболевания, а общая смертность от ЦП - 14,8 на 100 000. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти у лиц в возрасте 35-64 лет. В США ЦП по частоте занимает 4-е место среди причин смерти у лиц старше 40 лет. В Германии - 10-е место среди населения в целом. Смертность от ЦП имеет стойкую тенденцию к росту.

Классификация

Трудности классификации ЦП обусловлены тем, что один и тот же морфологический тип ЦП может быть вызван разными причинами, а одна и та же причина может привести к разным морфологическим изменениям. Первая классификация ЦП была принята V Панамериканским конгрессом гастроэнтерологов в 1956 г. Согласно ей, выделяли следующие клинικο-морфологические типы ЦП: постнекротический, портальный, билиарный (с обтурацией внепеченочных желчных путей или без нее) и смешанный. Термины «постнекротический» и «портальный» ЦП характеризуют общие морфогенетические пути формирования ЦП, однако не несут информации о этиологии болезни.

Полная характеристика ЦП у отдельного больного должна отвечать двум клиническим задачам: определению прогноза заболевания и оптимальному лечению. В 1974 г. Всемирная ассоциация по изучению болезней печени (Акапулько), а в 1978 г. ВОЗ рекомендовали морфологическую классификацию, основанную на минимуме критериев, согласно которой выделили следующие формы ЦП:

- мелкоузловую (микронодулярную);
- крупноузловую (макронодулярную);
- неполную септальную;
- смешанную.

Основное требование новой классификации ЦП, поддержанное Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994), - это включение этиологической составляющей в диагноз ЦП во всех возможных случаях.

Этиология

Этиология определяет морфогенез поражения печени. По причине развития ЦП можно разделить на 3 группы: установленной, спорной и неустановленной этиологии. Установление этиологии обычно основывается на эпидемиологических, клинических, лабораторных и морфологических данных.

В зависимости от роли наследственного фактора различают наследственные и приобретенные ЦП. Среди **приобретенных** ЦП установленной этиологии выделяют:

- токсический, чаще алкогольный ЦП (30-35%);
- инфекционный, чаще вирусный ЦП (15-20%);
- билиарный (с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков);
- обменно-алиментарный;
- дисциркуляторный (при застойной сердечной недостаточности);
- смешанный.

К **наследственным** относят ЦП при гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова, недостаточности α_1 -антитрипсина и др.

Этиологические факторы

Алкоголизм считается одной из основных причин ЦП. Это подтверждается увеличением смертности от ЦП на фоне возрастающего потребления алкоголя. Было установлено разное токсическое действие на гепатоциты разных доз алкоголя. Следует учитывать, что количественный и временной пределы потребления алкоголя являются индивидуальными. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению числа больных алкогольным ЦП среди женщин и лиц молодого возраста.

Роль **вирусных гепатитов В, С, D** в развитии ЦП не вызывает сомнений. Описаны случаи как непосредственного перехода острого вирусного гепатита с обширными некрозами паренхимы в ЦП, так и медленного развития ЦП при хроническом гепатите вирусной этиологии. Основная роль в развитии ЦП вирусной этиологии принадлежит хроническому вирусному гепатиту с умеренной или высокой активностью процесса. Если ранее предполагалось, что основная масса вирусных ЦП связана с HBV-инфекцией, то широкое применение методов выявления HCV-инфекции продемонстрировало ведущую роль в развитии ЦП HCV-инфекции. Часто к развитию ЦП приводит сочетание у одного больного нескольких гепатотропных вирусов, например, HBV и HDV, HBV и HCV, а также их сочетание с употреблением алкоголя.

Генетически обусловленные нарушения обмена веществ. Доказана связь между ЦП и α_1 -антитрипсиновой недостаточностью, как у детей, так и у взрослых гомозиготных носителей. Гепатоцитами синтезируется α_1 -антитрипсин - гли-копротеин, который ингибирует трипсин, эластазу, коллагеназу, химотрипсин и плазмин. Механизм развития ЦП при α_1 -антитрипсиновой недостаточности неизвестен. Возможно, недостаточность α_1 -антитрипсина в сыворотке крови и отложение его в гепатоцитах делают печень особенно чувствительной к повреждению другими веществами, например, алкоголем. Для болезни характерна обструкция слизью желчных протоков и панкреатических ходов. ЦП чаще имеет билиарную природу.

Галактоземия. Врожденное отсутствие галактозо-1-фосфат-уридилтранс-феразы - редкое заболевание, проявляющееся галактоземией. Заболевание ведет к раннему детскому ЦП, в

которой обнаруживают выраженную жировую дистрофию, активную регенерацию гепатоцитов и часто крупноузловой ЦП. Клиническая картина представлена симптомами портальной гипертен-зии. Патогенез этого ЦП неясен.

Болезни накопления гликогена. Недостаточность амило-1,6-гликозидазы приводит к развитию гликогеноза IV типа и вызывает ЦП у детей раннего воз-раста.

Химические вещества и лекарственные препараты. Прямое гепатотоксиче-ское действие оказывают четыреххлористый углерод, диметилнитроксолин, метотрексат, растительные яды и др. Из лекарственных препаратов гепато-токсическими свойствами обладают метилдофа, изониазид, ПАСК, ипразид, препараты, содержащие мышьяк, индерал в больших дозах, цитостатики и др. Другие лекарственные средства (некоторые алкалоиды пиролизидина с боковыми цепями аллила, α -метилдопа) могут вызывать тяжелый гепатит, но редко приводят к ЦП. В отдельных случаях у больных, перенесших массивный или субмассивный некроз, может развиваться крупноузловой ЦП.

Обструкция внутри- и внепеченочных желчных ходов. Любой процесс, нарушающий проходимость крупных внутри и внепеченочных желчных протоков, может стать причиной вторичного билиарного ЦП (см. ниже).

Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность. Длительный венозный застой в печени может привести к ЦП. Причиной является хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, особенно при недостаточности трехстворчатого клапана. Реже причиной является констриктивный перикардит или, крайне редко, окклюзия печеночных вен.

Редкой причиной ЦП может быть **алиментарный дисбаланс**, возникающий при наложении еюно-илеального анастомоза для лечения ожирения.

ЦП **неустановленной этиологии**, по разным источникам, составляет от 12 до 40%. К нему относят аутоиммунный, ПБЦ, криптогенный ЦП, ЦП у детей в Индии в возрасте от 6 мес до 5 лет.

В последние десятилетия отвергнуты в качестве самостоятельной причины ЦП приобретенный сифилис, малярия, другие хронические инфекции и интоксикации, алиментарный дисбаланс (кроме обусловленного еюноилеаль-ным анастомозом), которые могут лишь способствовать развитию болезни. Не доказано развитие ЦП при шистосомозе.

Роль **наследственности** в развитии ЦП. Убедительных данных о влиянии наследственности на развитие ЦП нет, но в литературе имеются сообщения о семейных ЦП.

Клиническая картина

ЦП долго может иметь слабовыраженное или даже бессимптомное клиническое течение, что отмечается у 20% больных. В этих случаях ранняя диагностика ЦП представляет сложность в связи с невняtnостью жалоб и объ-ективных симптомов. Однако большинству больных ЦП свойственна яркая клиническая симптоматика и до 60% из них обращаются к врачам. Также существует группа больных (до 20%), у которых ЦП диагностируется только по результатам вскрытия.

Симптоматика развернутой стадии

При ЦП нарушается функция многих органов, что обусловлено многообразием функций, которые выполняет здоровая печень. В рамках одной морфо-логической и этиологической формы возможны разнообразные проявления.

Плохое самочувствие, быстрая утомляемость, слабость, отсутствие аппетита, похудание, боль в животе отмечаются у большинства больных и являются ранними и стойкими симптомами.

Увеличение печени (**гепатомегалия**) и селезенки (**спленомегалия**) - гепато-лиенальный синдром - сопровождает ЦП всех видов. Спленомегалия обусловлена выраженным венозным застоем, диффузным полнокровием и фиброзом красной пульпы, значительным количеством артериовенозных шунтов, способствующих еще большему нарушению портальной гемодинамики. Увеличение органов варьирует от небольшого до выраженного. Консистенция печени и селезенки достаточно плотная, величина колеблется в зависимости от стадии болезни и не всегда отражает тяжесть процесса. При далеко зашедшем ЦП с выраженной ПН печень уменьшается.

Гепатолиенальный синдром при ЦП часто сопровождается гиперспленизмом, под которым понимают снижение в крови форменных элементов (лейкопению, тромбоцитопению, анемию) и увеличение клеточных элементов в костном мозге. У больных в периферической крови отмечается не только тромбоцитопения, но и низкая адгезивность тромбоцитов. Эти изменения являются одной из основных причин развития геморрагического синдрома при ЦП.

Анемия при ЦП наблюдается часто, патогенез ее может быть различным. Повышение температуры тела наблюдается при выраженной активности и декомпенсации ЦП от нескольких дней до нескольких недель.

Один из основных симптомов ЦП - **желтуха**, обусловленная неспособностью гепатоцитов осуществлять метаболизм билирубина, уровень которого в сыворотке отражает степень повреждения клеток печени, а также может служить показателем гемолиза. Однако ЦП с массивными некрозами паренхимы иногда протекает и без желтухи.

Частым симптомом при ЦП печени является **варикозное расширение вен пищевода, желудка, кишечника**, кровотечение из которых в связи с высокой частотой смертельных исходов служит наиболее серьезным осложнением ЦП. Недостаточность кардии желудка приводит к выпадению расширенных вен пищевода и при забрасывании желудочного сока содействует пищеводным кровотечениям.

Хронический гастрит довольно часто наблюдается при ЦП, он обусловлен воздействием токсичных продуктов и рядом факторов, возникающих при портальной гипертензии. Эрозивные и язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки диагностируются у 10-18% больных ЦП. Появление гепатопанкреатического синдрома объясняется тем, что, как правило, при ЦП страдает и поджелудочная железа, что можно объяснить общностью крово-и лимфообращения, гормональной регуляции, а также общими путями оттока желчи и панкреатического сока. Нарушения углеводного обмена развиваются у 50% больных ЦП. Нарушение функции печени и портальная гипертензия, а также сопутствующие изменения желудка и поджелудочной железы нарушают всасывание веществ кишечной стенкой. Синдром недостаточности всасывания обусловлен нарушением эмульгирования жиров из-за ограниченного поступления в кишечник желчных кислот и размножением патогенной микрофлоры в тонком кишечнике, в частности колиформных бактерий, выделяющих экзотоксин.

Давно отмечена взаимосвязь между поражением печени и состоянием сердечно-сосудистой системы, однако механизм ее остается неясным. ЦП сопровождается и многообразными эндокринными нарушениями. Большинство из них выражены нерезко, однако некоторые могут быть отчетливо видны: гинекомастия, тестикулярная атрофия.

При декомпенсированном ЦП часто проявляются нарушения половой функции: нарушаются либидо и потенция, появляется гинекомастия, изменяется тип оволосения туловища. У больных ЦП повышается уровень тестостерона в крови за счет связанной, т.е. гормонально-неактивной его фракции. В декомпенсированной стадии ЦП снижается концентрация тестостерона, а уровень глобулина, связывающего половые гормоны, нарастает.

Повышение продукции эстрадиола служит важным патогенетическим звеном гипогонадизма и феминизации у больных ЦП.

При ЦП всегда отмечаются изменения **ЦНС** в виде психических расстройств, связанных с длительной интоксикацией и развитием токсической энцефалопатии. Чаще при ЦП наблюдается астения, которая может быть первым клиническим симптомом болезни.

Часть перечисленных выше симптомов и синдромов связана с развитием ПН, другие обусловлены синдромом портальной гипертензии, который развивается при повышении давления в портальной вене. При ЦП это связано с повышенной сопротивляемостью току крови в связи с диффузным разрастанием соединительной ткани в органе и нарушением обычной циркуляции крови и лимфы. Клинически синдром портальной гипертензии проявляется асцитом, образованием портокавальных и каво-кавальных анастомозов (нижняя треть пищевода и кардиальный отдел желудка, вены передней брюшной стенки, геморроидальное сплетение), спленомегалией.

Течение болезни обычно хроническое, прогрессирующее. Сроки развития ЦП различной этиологии неодинаковы. Так, при наложении еюноилеального анастомоза, врожденной атрезии желчных путей процесс развивается в течение нескольких месяцев; вирусный и вторичный билиарный ЦП развиваются в течение 1,5-5 лет; алкогольный и первичный билиарный - в течение 5-15 лет; развитие ЦП при гемохроматозе происходит еще медленнее. Обострения болезни чередуются с периодами улучшения состояния больных. Обострения могут быть вызваны интеркуррентными заболеваниями, злоупотреблением алкоголем, нарушением режима и др. В ряде случаев наблюдаются длительные ремиссии и стабилизация процесса.

Морфогенез

Пусковым фактором в развитии ЦП являются **дистрофия и некроз гепатоцитов**, возникающие при воздействии различных факторов. Гибель гепатоцитов стимулирует их пролиферацию и появление узлов-регенератов (ложных долек), окруженных со всех сторон соединительной тканью. Начинается процесс **капилляризации синусоидов** (см. выше), что приводит к нарушению взаимодействия гепатоцитов с клетками стенки синусоида. Так как кровоток в ложных дольках затруднен, основная масса крови устремляется в печеночные вены в обход узлов-регенератов. Этому способствует образование в соединительнотканых прослойках, окружающих ложные дольки, прямых сосудов (шунтов) между разветвлениями воротной и печеночных вен (**внутрипеченочные портокавальные шунты**). Нарушения микроциркуляции в ложных дольках усугубляют гипоксию паренхимы, ведут к нарастанию дистрофии и некроза гепатоцитов. Эти процессы лежат в основе развития ПН.

Морфология

По **макроскопической** картине различают следующие виды ЦП:

- крупноузловой (макронодулярный);
- мелкоузловой (микронодулярный);

- неполный септальный;
- смешанный.

Критериями являются размеры узлов-регенератов и септ. Этот принцип классификации не представляет ценности для клиницистов, так как не отражает этиологию и прогноз процесса.

Крупноузловой (макронодулярный) ЦП - характеризуется узлами-регенератами разной величины, намного превышающими 3 мм в диаметре. Некото-

рые узлы могут достигать 5 см. Неправильной формы перегородки варьируют по ширине, часто бывают широкими и выглядят как рубцы. Они могут включать несколько сближенных триад (ЦП после коллапса стромы). Размеры печени могут быть нормальными, но чаще бывают уменьшенными, особенно после массивных некрозов и при грубых рубцовых деформациях. Эта морфологическая форма ЦП может развиваться после субмассивного и массивного некроза печени токсической этиологии, фульминантной формы вирусного гепатита В, а также в исходе хронического вирусного гепатита В умеренной или высокой активности (рис. 13.12).



Рис. 13.12. Крупноузловой цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В

Мелкоузловой (микронодулярный) ЦП характеризуется узлами-регенератами одинакового размера, диаметром около 1-3 мм. Важно отметить, что мелкие ложные дольки сочетаются с перегородками одинаковой ширины. Печень при мелкоузловом ЦП часто нормальных размеров или даже увеличена, особенно при выраженном стеатозе. Эта морфологическая форма ЦП часто наблюдается при алкоголизме, обструкции желчных протоков, нарушенном оттоке венозной крови от печени, гемохроматозе, индийском детском ЦП (рис. 13.13). Большинство исследователей отмечают, что мелкоузловой вариант характерен для ранней стадии болезни, а крупные узлы появляются на более поздних стадиях.

В дополнение к этим вариантам выделяют *неполный септальный ЦП*, при котором признаки регенерации в узлах не очень четко выражены, между крупными узлами имеются тонкие, иногда неполные фиброзные перегородки, связывающие соседние порталы. Часть таких септ может слепо заканчиваться в паренхиме. Типичных ложных долек не определяется. Эту фор-

му можно рассматривать как один из вариантов крупноузлового ЦП, а можно как формирующийся ЦП, т.е. одну из ранних его стадий.

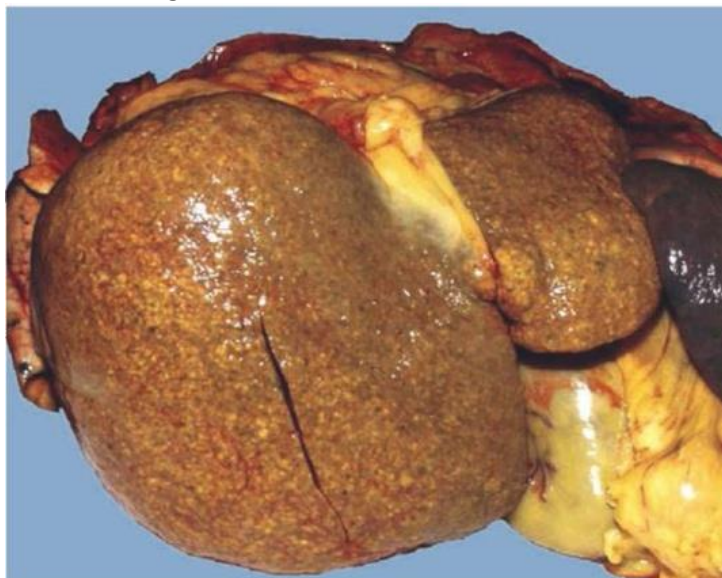


Рис. 13.13. Мелкоузловой цирроз печени при алкоголизме

Смешанный вариант или *крупно-мелкоузловой ЦП* диагностируют в том случае, когда количество мелких и крупных узлов приблизительно одинаково.

Гистологически критерием монолобулярного, мультилобулярного и мо-номультилобулярного (смешанного) ЦП являются особенности строения узлов-регенератов. При монолобулярном ЦП узлы-регенераты состоят из части одной раздробленной на фрагменты доли. Макроскопически ему соответствует мелкоузловой ЦП. При мультилобулярном ЦП в состав узлов-регенератов входят фрагменты нескольких долек. Макроскопически ему соответствует крупноузловой ЦП. Мономультилобулярный ЦП характеризуется сочетанием первых двух видов. Макроскопически ему соответствует смешанный ЦП.

По **морфогенезу** различают постнекротический, портальный и смешанный ЦП.

- *Постнекротический ЦП* развивается в результате массивных некрозов гепатоцитов (сливающиеся центрилобулярные, мостовидные порто-портальные и порто-центральные). В участках некроза после резорбции детрита происходят спадение (коллапс) стромы и разрастание соединительной ткани с образованием широких фиброзных полей (септ). В результате коллапса стромы происходит сближение портальных триад друг с другом и центральными венами. В одном поле зрения в микроскопе может обнаруживаться *более трех триад*, что считается патогномичным морфологическим признаком постнекротического ЦП. Узлы-регенераты состоят из делящихся гепатоцитов (крупных с несколькими ядрами), возможно развитие дистрофии гепатоцитов (белковой при ВГВ, жировой при токсическом поражении). Нередко отмечается пролиферация холангиол, холестаз (рис. 13.14). Постнекротический ЦП развивается быстро (иногда в течение нескольких месяцев), он связан с разнообразными причинами, чаще всего это фульминантная форма ВГВ, массивный некроз печени при токсическом повреждении. *Макроскопически* печень уменьшена в размерах, плотной консистенции. Поверхность крупноузловая. На разрезе паренхима образована узлами разных размеров, превышающими 3 мм в диаметре, разделенными плотными широкими сероватыми прослойками соединительной ткани. *Гистологически* нормальное строение печени нарушено, определяются узлы-регенераты разных размеров, окруженные со всех сторон соединительной тканью, радиальная ориентация балок нарушена, центральная вена отсутствует или смещена к периферии. Узлы-регенераты разделены широкими соединительнотканнвыми прослойками, в которых наблюдаются сближенные триады, а также лимфомакрофагальная инфильтрация и

пролиферирующие желчные протоки. Гепатоциты в состоянии гидropической и баллонной дистрофии, много регенерирующих клеток. Для постнекротического ЦП *клинически* характерны ранняя ПН и поздняя портальная гипертензия.

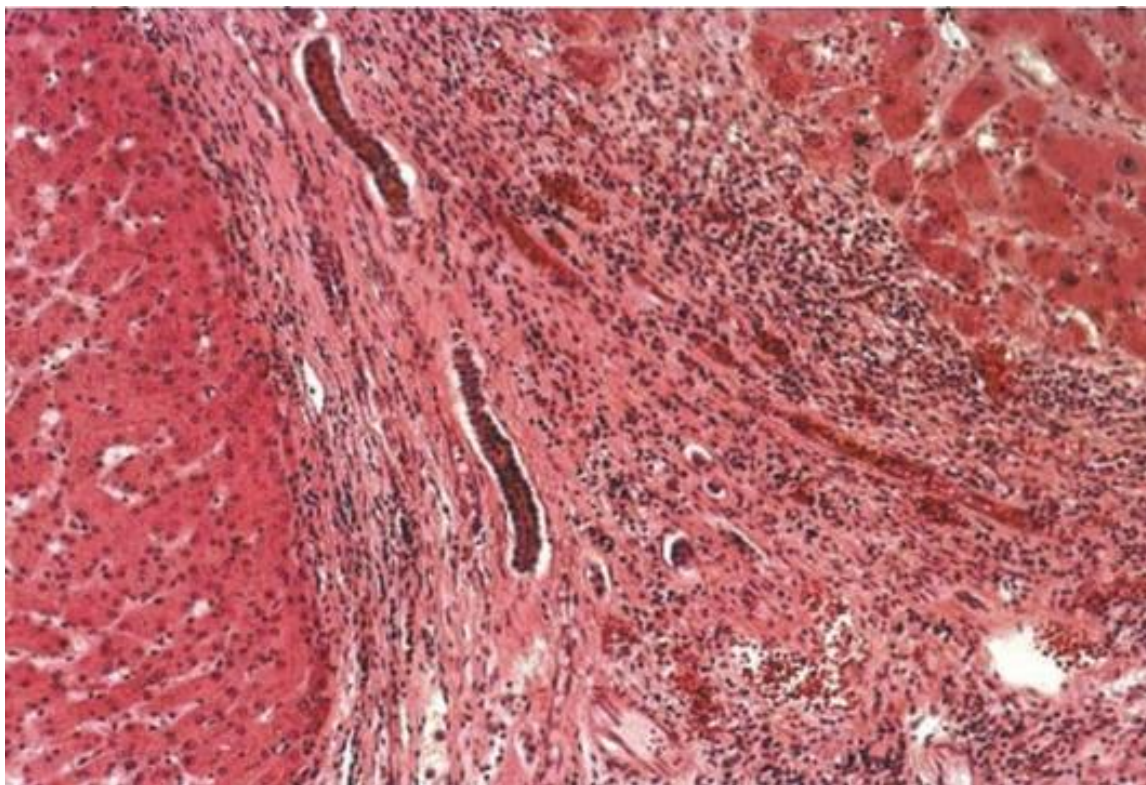


Рис. 13.14. Постнекротический мультилобулярный цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В. Окраска гематоксилином и эозином

- *Портальный ЦП* формируется вследствие внедрения в дольки фиброзных септ из портальных трактов и/или центральных вен, что ведет к соединению центральных вен с портальными полями и появлению мелких ложных долек. Характеризуется однородностью микроскопической картины - тонко петливстой соединительнотканной сетью, малыми размерами ложных долек. ПЦ обычно развивается в финале хронического гепатита алкогольной или вирусной (ВГС) этиологии, что определяет жировую дистрофию гепатоцитов и характер инфильтрата (рис. 13.15). На ранних стадиях болезни макроскопически печень увеличена в размерах, плотной консистенции, поверхность мелкоузловая, размеры узлов не превышают 3 мм, узлы ярко-желтого цвета, разделены тонкими прослойками сероватой плотной соединительной ткани. В финале заболевания печень может уменьшаться в размерах, приобретать коричнево-красный цвет, размеры узлов могут варьировать от 3 до 10 мм. *Микроскопически* нормальное строение печени нарушено, видны мелкие мономорфные узлы-регенераты (ложные дольки), разделенные узкими прослойками соединительной ткани. Гепатоциты в состоянии жировой и белковой дистрофии. В септах определяется инфильтрат, состав которого определяется этиологией, пролиферация желчных протоков. Портальный ЦП развивается медленно (в течение ряда лет). Для него характерны ранние признаки портальной гипертензии и поздняя ПН. Истинным портальным циррозом считают ПБЦ, морфологическую основу которого составляют негнойный деструктивный холангит и холангиолит.

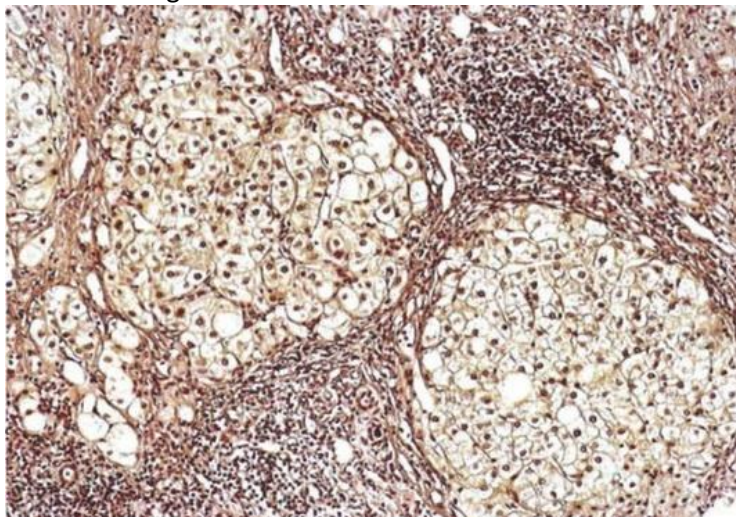


Рис. 13.15. Портальный монолобулярный цирроз печени при алкоголизме. Окраска пикрофуксином по ван Гизону

- *Смешанный ЦП* обладает признаками как постнекротического, так и портального ЦП.

Следует помнить, что хотя в парах терминов макронодулярный/постнекротический и микронодулярный/портальный есть корреляции, они не являются синонимами.

Клинико-морфологические особенности

Особенности цирроза печени вирусной этиологии

Вирусный ЦП встречается у людей всех возрастов, но значительно чаще в молодом и среднем возрасте. Среди больных преобладают мужчины. Вирусный ЦП может стать непосредственным исходом острого вирусного гепатита и проявиться спустя 2-15 лет после острого гепатита.

Клиническая картина в периоды обострений по симптоматике напоминает острую фазу вирусного гепатита: желтуха, астеновегетативный и диспептический синдромы, лихорадка. Желтуха при вирусном ЦП умеренная, но стойкая, гипербилирубинемия сохраняется, несмотря на проводимую терапию. Функциональная недостаточность печени при этой форме ЦП развивается рано и совпадает с периодами обострений процесса. Расширенные вены пищевода, кровотечения наблюдаются в стадии сформировавшегося ЦП значительно чаще, чем при алкогольной этиологии. Асцит появляется на поздних этапах болезни и реже, чем при алкогольном ЦП. У большинства больных обнаруживают спленомегалию и гиперспленизм.

Из лабораторных данных характерен высокий уровень белка плазмы, ги-попротеинемия наблюдается лишь в конечной стадии. Значительно уменьшено содержание альбуминов, резко повышен уровень глобулиновых фракций, особенно γ -глобулинов. Уровень общего холестерина, холестерин-эстеров, протромбина, мукополисахаридов сыворотки крови обычно понижен. В развернутой стадии болезни высоких цифр достигают аминотрансферазы сыворотки, резко повышается активность специфических печеночных ферментов.

Течение вирусного ЦП бывает непрерывно прогрессирующим и медленно прогрессирующим с периодами длительной стабилизации. В развернутой стадии вирусных ЦП с системными проявлениями обнаруживают кожные высыпания, серозиты, аменорею, гипоплазию половых органов, гирсутизм, симптомы сахарного диабета. Заболевание сопровождается желтухой, лихорадкой, болями в животе, сосудистыми звездочками, гепато- и спленомегалией, гиперспленизмом. Переход в терминальную стадию характеризуется нарастанием ПН, развитием асцита, присоединением бактериальной инфекции.

Причиной смерти большинства больных становится печеночная кома, реже - осложнения портальной гипертензии.

Особенности алкогольного цирроза печени

Алкогольный ЦП - лаэннековский, мелкоузловой, монолобулярный. Развивается у 8-20% людей, злоупотребляющих алкоголем, в сроки от 5 до 20 лет. Чаще заболевают мужчины. Болезнь характеризуется прогрессирующим фиброзом печени, при котором тонкие прослойки соединительной ткани (септы) вторгаются в ацинус как со стороны центральных вен, так и со стороны портальных трактов, дробя паренхиму на мелкие, одинаковых размеров (морморфные) фрагменты. Эти фрагменты со всех сторон окружены соединительной тканью, в них нарушена радиальная ориентация балок, отсутствует центральная вена, отмечается узловая регенерация гепатоцитов. Их называют ложными дольками или узлами-регенератами. ЦП формируется быстро и протекает наиболее злокачественно при сочетании алкоголизма и вирусного гепатита. Установить алкогольный ЦП только на основании анамнестических данных трудно, так как многие больные скрывают свое пристрастие к алкоголю. Существенное значение имеют неврологические и соматические проявления алкоголизма, а также заключение психиатра.

Начальная стадия алкогольного ЦП чаще протекает бессимптомно, однако при осмотре выявляют увеличение печени, часто значительное. В клинике у больных алкогольным ЦП ведущим является синдром портальной гипертензии. Селезенка у больных алкогольным ЦП увеличивается позднее, чем при вирусном; у части больных даже в развернутой стадии болезни она не увеличена. Асцит наблюдается значительно раньше, чем при вирусном поражении. По некоторым данным, он встречается у 77% больных уже на стадии ЦП. У ряда больных асцит является причиной первого обращения к врачу.

Значительно раньше, чем при вирусном ЦП, присоединяются дистрофические явления, признаки гиповитаминоза, недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, нарушение всасывания в кишечнике и резкое похудание. ЦП при алкоголизме часто сочетается с полиневритом, миопа-тией, атрофией мышц, контрактурой Дюпюитрена, увеличением околоушных желез, выпадением волос, атрофией яичек, что обусловлено воздействием хронической алкогольной интоксикации на многие органы и системы.

Терминальная стадия алкогольного ЦП, как правило, характеризуется крайним истощением больных (кахексией), развитием тяжелой ПН с желтухой, геморрагическим синдромом, лихорадкой. Асцит приобретает постоянный характер и плохо поддается терапии. Серьезное осложнение алкогольного ЦП - кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, после которого часто развивается печеночная кома. В терминальной стадии также возможно развитие гепаторенального синдрома, присоединение пневмонии или перитонита. Функциональные пробы печени обычно изменяются незначительно. Отмечают гипопроотеинемию, умеренную гипергаммаглобулинемию, повышение по сравнению с нормой не более чем в 3-4 раза активности аминотрансфераз. Характерно повышение уровня IgA.

Частым признаком алкогольного ЦП является анемия. Причины ее многообразны: кровопотери, обусловленные эрозивным гастритом, геморроем; токсическое действие алкоголя на кроветворение в костном мозге (гипопла-стический тип); нарушение всасывания, метаболизма и алиментарный дефицит фолиевой кислоты (мегалобластический тип); нарушение обмена пиридоксина и связанная с ним недостаточность синтеза гема (сидероахрести-ческий тип); повышенный гемолиз.

Прогноз. Течение алкогольного ЦП может быть относительно благоприятным, особенно после прекращения приема алкоголя, налаживания адекватного питания и приема витаминов. 5-летняя выживаемость больных после диагностики алкогольного ЦП в значительной степени зависит от продолжения пьянства. Среди продолжающих злоупотреблять алкоголем 4-летняя выживаемость составляет менее 50%, а среди прекративших употребление алкоголя - более 70-75%. Однако даже в далеко зашедшей стадии болезни возможна компенсация тяжелых функциональных нарушений печени. Возможна также трансформация алкогольного ЦП в цирроз-рак с частотой от 5% до 15%.

Причиной смерти может быть кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или желудка, тромбоз воротной вены, печеночная кома, вторичная инфекция.

Клинико-функциональная характеристика ЦП учитывает степень ПН, портальной гипертензии, активность процесса, характер течения заболевания. Учитывая первые два параметра, говорят о компенсированном и декомпенсированном ЦП. Об активности ЦП судят по данным гистологического исследования, клиническим проявлениям, результатам биохимического исследования. Активация ЦП обычно ведет к его декомпенсации.

Морфологические признаки активности ЦП выражаются в преобладании деструктивных процессов: появляется большое количество ступенчатых, пятнистых, сливающихся и мостовидных некрозов, значительно выражены гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, определяются розетки ге-патоцитов, появляется большое количество очаговых и/или диффузных лим-фогистиоцитарных инфильтратов, как в ложных дольках, так и в фиброзных септах. Возможно утолщение трабекул в результате регенерации гепатоцитов. Появляются новые соединительнотканые септы, дробящие ложные дольки на более мелкие фрагменты.

Осложнения

Осложнениями ЦП считают ПН, печеночную энцефалопатию и кому, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, кишечника, тромбоз в системе воротной вены, гепаторенальный синдром, развитие ГЦК. Нередко, особенно при алкогольном ЦП, наблюдаются инфекционные осложнения: пневмония, спонтанный перитонит при асците, сепсис.

Желудочно-кишечные кровотечения (у 45% больных ЦП) и печеночная энцефалопатия (у 67%) - самые частые осложнения ЦП. Источником кровотечения чаще становятся варикозно расширенные вены нижней трети пищевода или кардиального отдела желудка, реже - эрозивный гастрит, эзофагит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Существенное значение имеют нарушения свертывающей системы крови и резкие повышения давления в системе воротной вены. У 34% больных смертельный исход может наступить после первого кровотечения.

Инфекционные осложнения наблюдаются на фоне гиперспленизма с гра-нулоцитопенией и метаболических нарушений. Синдромы течения инфекций обычно смазанные, атипичные. При появлении упорной лихорадки у больных ЦП следует помнить о возможности развития пневмонии, сепсиса, бактериального эндокардита или, в редких случаях, туберкулеза.

В последнее десятилетие увеличилась частота развития рака печени на фоне ЦП. По данным ряда исследователей, такая трансформация была выявлена у 29% больных, причем в 75% случаев был выявлен гепатоцеллюлярный, а в 25% - холангиоцеллюлярный рак (ХЦР).

Прогноз

Прогноз при ЦП определяется функциональным состоянием печени, этиологией процесса, наличием осложнений. ЦП принято считать необратимым заболеванием, однако в последнее время появились работы о возможности регрессии фиброзных септ, особенно у больных гемохроматозом. При деком-пенсированном ЦП через 3 года остаются в живых 11-40% больных. Продолжительность жизни больных с асцитом редко превышает 3-5 лет. Летальность при развитии печеночной комы 80-100%, при перитоните - 50%.

Прогноз при ЦП в исходе вирусного гепатита В: 5-летняя выживаемость составляет около 55%, а в случаях бессимптомного неактивного течения может превышать 70%.

Причинами *смерти* обычно являются ПН (80%) и/или ГЦК (40%). Прогноз обычно ухудшается при присоединении HDV-инфекции.

Прогноз при ЦП в исходе вирусного гепатита С неопределенный. Прогрессирование происходит медленно. Летальность (2-5% в год) связана с развитием портальной гипертензии, печеночной недостаточности или ГЦК (частота опухоли - 3-4% в год). Декомпенсированный HCV-цирроз является одной из частых причин трансплантации печени (до 40% всех трансплантаций).

Прогноз при алкогольном ЦП. Средний срок выживаемости составляет 5 лет. Алкогольная абстиненция продлевает выживаемость на ранних стадиях заболевания у больных без кровотечений и резистентного асцита.

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

При длительном холестазе (как внутрипеченочном, так и внепеченочном) возможно развитие ЦП. Различают два варианта болезни:

- **первичная билиарная болезнь**, для которой характерно прогрессирующее разрушение желчных протоков с уменьшением их количества (дуктопении). К ней относят:

- ПБЦ;

- первичный склерозирующий холангит;

- **вторичный билиарный цирроз**, который развивается в результате длительной или повторяющейся обтурации крупных желчных протоков.

Первичный билиарный цирроз

ПБЦ - хроническое гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков аутоиммунной природы, приводящее к развитию длительного холестаза и на поздних стадиях к формированию ЦП.

Распространенность болезни невелика - 23-50 больных на 1 млн взрослого населения. Удельный вес ПБЦ составляет 6-12% среди всех ЦП, но данные последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости ПБЦ в развитых странах. Заболевание встречается преимущественно у женщин старше 35 лет. Мужчины заболевают редко - 10-15% от общего числа случаев. Средний возраст больных 53 года.

Этиология ПБЦ неизвестна. В настоящее время доказана неинфекционная природа заболевания. Определенную роль играют генетические факторы. Описаны случаи семейных заболеваний, но частота их невелика - 1-7%. У больных ПБЦ отмечено преобладание генотипов HLA-DR3, DR4 или DR2. Существует мнение о предрасположенности к этому заболеванию лиц с недостаточностью иммуносупрессорной системы.

Патогенез. Ведущее значение в патогенезе ПБЦ имеют аутоиммунные клеточные реакции по типу «трансплантат против хозяина». В качестве мишени иммунной агрессии выступают антигены главного комплекса гисто-совместимости (HLA) эпителия внутрипеченочных желчных протоков. В результате происходит их повреждение, а также развиваются перекрестные аутоиммунные реакции с антигенами других тканей и органов. Это предположение подтверждается данными о чрезвычайно высокой плотности антигенов гистосовместимости на мембранах билиарного эпителия, а также сходстве многих клинико-лабораторных и морфологических проявлений ПБЦ и болезни «трансплантат против хозяина».

В патогенезе ПБЦ придают значение нарушениям в субпопуляциях Т-лимфоцитов: концентрация и активность хелперов повышены, супрес-соров - понижены. Степень этих нарушений коррелирует с выраженностью воспалительного инфильтрата в печени. Особенно велико содержание Т-хелперов в области пролиферации холангиол портальных трактов, где наблюдается большое количество В-лимфоцитов, секретирующих Ig. ПБЦ часто сочетается с другими хроническими заболеваниями, преимущественно аутоиммунной природы: склеродермией (3-18%), СКВ, ревматоидным артритом (10%), тиреоидитом Хашимото (18-32%), миастенией, целиакией взрослых, поперечным миелитом и другими. С развитием иммунодефицитного состояния, особенно в случаях иммуносупрессивной терапии, связывают высокую частоту возникновения злокачественных опухолей внепеченочной локализации у больных ПБЦ.

Клиническая картина. Ранние клинические проявления включают кожный зуд, пигментацию кожи, желтуху, ксантелазмы, внепеченочные знаки, гепато-и/или спленомегалию, неспецифические симптомы. Кожный зуд - наиболее характерный ранний симптом ПБЦ, наблюдающийся у большинства больных. Вначале он имеет перемежающийся характер, затем становится постоянным, усиливаясь после теплой ванны и ночью. Если зуд не сопровождается желтухой, это может явиться причиной длительного лечения больного по поводу неустановленного кожного заболевания. В крови выявляют повышение ГЦФ и АМAM₂.

На начальных стадиях болезни, особенно у женщин, появляется темно-коричневая пигментация кожи, вначале в области лопаток, а затем распространенная. Ее связывают с отложением меланина в эпидермисе.

Развернутые стадии болезни характеризуются прогрессирующим ухудшением состояния больного, нарастанием желтухи, лихорадкой, уменьшением кожного зуда, нарастанием пигментации и огрубеванием кожи. Могут появляться очаги депигментации, сходные с витилиго, сыпь. Печень становится очень большой, занимает оба подреберья. Появляются признаки портальной гипертензии, но асцит бывает редко и только в терминальной стадии болезни.

Для ПБЦ характерны многочисленные **системные поражения**, проявляющиеся изменением экзокринных желез: слезных, слюнных, поджелудочной железы, а также почек (тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит) и сосудов (васкулит). Синдром Шегрена выявляют у 70-100% больных ПБЦ. Поражение глаз может долго существовать без вовлечения слюнных желез и наоборот. Проявлением полигландулярного синдрома служит секреторная недостаточность поджелудочной железы, что является причиной стеатореи. Эндокринные нарушения у большинства больных женщин заключаются в нарушениях функции яичников (аменорея, дисменорея). Поражения ЖКТ представлены дуоденитом и па-пиллитом. Изменения костей заключаются в резорбции костной ткани с системным остеопорозом, остеомалацией. В легких выявляют избыточное развитие соединительной ткани, что связывают с поражением печени (недостаток α_1 -антитрипсина).

Патологическая анатомия. Печень несколько увеличена, зеленоватого цвета, на поздних стадиях с мелкогранулярной поверхностью. Лимфатические узлы в воротах печени увеличены. Морфологически выделяют 4 стадии ПБЦ:

- I стадия: негнойный деструктивный холангит и дуктопия (уменьшение количества желчных протоков);
- II стадия: пролиферация желчных протоков и перипортальный склероз;
- III стадия: септальный фиброз с нарушением долькового строения;
- IV стадия: цирроз печени.

Осложнения. К осложнениям ПБЦ относят развитие ПН, кровотечения, переломы костей, образование камней в желчном пузыре, развитие холангио-целлюлярной карциномы, которое чаще наблюдается у мужчин.

Исход зависит от стадии болезни. С момента появления первых клинических признаков ПБЦ характеризуется постепенным, на протяжении 10-12 лет прогрессированием патологического процесса. В терминальной стадии нарастает ПН, появляются асцит, гепаторенальный синдром, энцефалопатия. **Летальный исход** чаще связан с кровотечением из варикозно расширенных вен, печеночной комой, септициемией.

Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит - хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующими воспалительными и фиброзными изменениями желчных протоков, приводящими к их стенозу и облитерации. Могут быть поражены как внутрипеченочные, так и внепеченочные желчные протоки. Заболевание диагностируют чаще к 30-40 годам, 90% больных - женщины. Известно несколько наследуемых форм. У больных выявляют гликопротеины HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw 52a.

Клиническая картина формируется постепенно, в течение ряда лет: боли в правом верхнем квадранте живота, подпеченочная желтуха, кожный зуд. Позже присоединяется ПН и/или портальная гипертензия. У 30% выявляется болезнь Крона, язвенный колит. Подтвердить диагноз можно с помощью холангиографии, при которой у больных первичным склерозирующим холангитом обнаруживают множественные небольшие участки стеноза или мешковидные расширения по ходу внутри- и внепеченочных желчных протоков, которые приобретают четкообразный вид.

Морфология. Гистологически выявляется облитерация желчных протоков, перидуктальный фиброз, воспаление и исчезновение протоков. Изменения приводят к мелкоузловому монолобулярному ЦП.

Прогноз неопределенный. У 10-15% больных развивается холангиокарцинома.

Вторичный билиарный цирроз

Чаще вторичный билиарный цирроз развивается при длительном холестазе на уровне крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков.

Этиология. Этиологическими факторами считают желчнокаменную болезнь, послеоперационные и воспалительные сужения (стриктуры) желчных путей, индуративный панкреатит, первичные и метастатические опухоли гепатопанкреододуоденальной зоны, паразитарные заболевания печени и желчных путей (эхинококкоз печени, аскаридоз, описторхоз). Реже вторичный билиарный цирроз развивается при кистах внутрипеченочных

желчных протоков, вторичном склерозирующем холангите, у детей - при врожденной билиарной атрезии и кисте общего желчного протока и других врожденных пороках развития желчных путей. Наиболее благоприятным фоном для развития ЦП является неполная обструкция желчного протока. Формирование ЦП происходит в среднем в течение 3-18 мес после нарушения проходимости желчных протоков.

Клиническая картина. Клинически вторичный билиарный цирроз может проявляться эпизодами желтухи, кожного зуда, однако часто его развитие маскируется проявлениями основного заболевания.

Морфогенез. В морфогенезе вторичного билиарного цирроза важную роль играет расширение внутрипеченочных желчных протоков. Вначале возникает извитость мелких желчных протоков, выстланных цилиндрическим билиарным эпителием. Очаговые некрозы гепатоцитов в начальных стадиях отмечаются в центральных областях, а затем в периферических отделах долек. Перипортальные некрозы имеют большое протяжение с образованием озер желчи. Они возникают вследствие заброса желчи из внутрипеченочных желчных протоков и имеют большое диагностическое значение, так как не встречаются при внутрипеченочном холестазе. Инфицирование (восходящая инфекция из двенадцатиперстной кишки или гематогенное) сопровождается полиморфноклеточной (с примесью значительного количества нейтрофильных лейкоцитов) инфильтрацией портальных трактов. Развивается гнойный холангит, который может осложняться острыми абсцессами печени. При развитии холангита и абсцессов перипортальные некрозы могут быть значительными. Прогрессирование процесса сопровождается фиброзом и формированием соединительнотканых септ, соединяющих портальные зоны с центрами долек. Очаговая или узловая регенерация гепатоцитов нарушает дольковую структуру, формируется билиарный мелкоузловой монолобулярный цирроз.

Причиной смерти часто является ПН или вторичная инфекция (двусторонняя бронхопневмония, абсцедирование, сепсис и др.).

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз был впервые описан Труссо в 1871 г. как симптомокомплекс, характеризующийся сахарным диабетом, пигментацией кожи, ЦП, связанным с накоплением железа в организме. Термин «гемохроматоз» был введен Реклингхаузенем (1890) и отражает одну из черт болезни - бурую окраску кожи и органов вследствие отложения в них меланина и гемоглобиногенных пигментов. Современная концепция гемохроматоза включает многообразные заболевания, которые имеют в основе ЦП или фиброз печени с повышенным накоплением железа в организме.

Идиопатический гемохроматоз

Идиопатический гемохроматоз (сидерофилия, первичный гемохроматоз, наследственная болезнь накопления железа) - прежние названия болезни - бронзовый диабет, пигментный ЦП. В Великобритании и Скандинавских странах идиопатический гемохроматоз (ИГ) выявляется очень редко, в странах Средней Европы значительно чаще и составляет от 0,01 до 0,07%. В США частота его колеблется от 0,001 до 0,1% от всего населения. Мужчины болеют приблизительно в 10 раз чаще, чем женщины, обычно в возрасте между 40 и 60 годами, женщины - в большинстве случаев после менопаузы.

Идиопатический гемохроматоз - наследственно обусловленная болезнь нарушения обмена веществ с высоким поглощением железа в кишечнике и первичным отложением в гепатоцитах. Повышенное депонирование железа в гепатоцитах ведет к фиброзу, нарушению архитектоники

печени, вплоть до ЦП. В других органах, особенно эндокринных железах, сердце, коже, слизистых оболочках, поджелудочной железе, также обнаруживают морфологические изменения, связанные с отложением железа.

Патогенез. Основным звеном патогенеза ИГ является, по-видимому, генетический дефект ферментных систем, регулирующих всасывание железа в кишечнике при нормальном поступлении его с пищей. Заболевание передается аутосомно-рецессивным путем.

Клиническая картина. Начало болезни постепенное, характерные симптомы появляются лишь через 1-3 года. В развернутой стадии болезни ИГ характеризуется классической триадой: пигментацией кожи и слизистых оболочек, ЦП и диабетом. Диагностика ИГ основана в основном на лабораторных и морфологических критериях. Лабораторным подтверждением ИГ служат показатели обмена железа: гиперферремия, повышение насыщения железом трансферрина (более 50%, при норме 16-45%), повышенный уровень ферритина в сыворотке крови. Используется также тест на экскрецию железа с мочой (десфераловая проба). Выделение железа с мочой в норме не превышает 1,5 мг/сут, у нелеченных больных ИГ после в/м введения 0,5 г десферала выделение железа возрастает до 10 мг.

Патологическая анатомия. Кожа и внутренние органы имеют ржаво-бурый или шоколадный цвет. В коже пигмент выявляют в макрофагах дермы и фибробластах, также увеличивается количество меланина в меланоцитах. Особенно сильно пигментирована печень. Выявление в биоптате печени выраженного отложения гемосидерина, дающего положительную реакцию Перлса, является подтверждением диагноза. Однако гистологическое исследование не позволяет четко отграничить ИГ от вторичного сидероза печени. Это разделение проводится только на основании количественного определения железа в ткани печени при сжигании (спектрофотометрический метод). При этом содержание железа у больных ИГ составляет выше 1,5% от сухой массы печени.

При *микроскопическом* исследовании гепатоциты, особенно перипортальные, заполнены гемосидерином, который дает положительную реакцию Перлса. Гемосидерин выявляют также и в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах, но в значительно меньших количествах. Постепенно количество пигмента в гепатоцитах нарастает, уменьшается активность их окислительно-восстановительных ферментов, развиваются некробиотические и некротические процессы. На поздних стадиях болезни гемосидерин появляется в эпителиальных клетках желчных протоков и канальцев, в соединительной ткани. На месте погибших гепатоцитов разрастается фиброзная ткань, образуя септы, которые с течением времени рассекают паренхиму на небольшие фрагменты, приводя к образованию мелких монолобулярных ложных долек. В исходе процесса развивается картина преимущественно микронодулярного ЦП, который может переходить в макронодулярный. Характерной особенностью ЦП при ИГ являются широкие перегородки из зрелой соединительной ткани, окружающие ложные дольки.

В поджелудочной железе, помимо значительного отложения пигмента, обнаруживают межуточное воспаление и фиброз, а также атрофию островково-го аппарата. Изменения селезенки развиваются в результате ЦП. Кроме того, в ней определяется отложение пигмента, так же как и в миокарде, гипофизе, надпочечниках, щитовидной и паращитовидной железах, яичниках, синовиальных тканях суставов.

Прогноз. Течение болезни длительное, особенно у пожилых людей. Своевременно начатая терапия продлевает жизнь на несколько десятилетий. Выживаемость в течение 5 лет у леченных больных ИГ в 2,5-3 раза выше, чем у нелеченных. Наиболее часто смерть наступает от ПН или от пищеводно-желудочного кровотечения при ЦП. Частота развития первичного рака печени

колеблется от 6 до 42%. В связи с этим важен контроль α -фетопротеина и проведение УЗИ-исследования печени у таких больных. Другие возможные причины летальных исходов включают сердечную недостаточность, диабетическую кому, интеркуррентные заболевания.

ЦИРКУЛЯТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПЕЧЕНИ

Печень имеет обильное двойное кровоснабжение, интенсивный внутриорганый кровоток и мощный венозный отток. Нарушение гемодинамики в любом из этих участков отражается на структуре органа, хотя клинически может какое-то время оставаться мало заметным или бессимптомным.

Нарушение притока крови к печени

Обструкция и тромбоз печеночной артерии

Инфаркты в печени развиваются редко, однако, нарушение кровотока во внутripеченочных ветвях *a. hepatica* вследствие тромбоза, эмболии или сдавливания опухолью может привести к развитию инфаркта печени. Инфаркт имеет неправильную форму, бледно-желтый или темно-красный (из-за пропитывания венозной кровью) цвет. Нарушение кровотока в стволе *a. hepatica* не сопровождается ишемическим некрозом всего органа. При не измененной другой болезнью печени при нарушении кровоснабжения часть артериальной крови поступает в орган благодаря ретроградному артериальному кровотоку по добавочным сосудам.

Тромбоз и обструкция портальной вены

Тромбоз и обструкция портальной вены клинически проявляются болью в животе, массивным асцитом и другими признаками портальной гипертензии. Часто развиваются инфаркты кишечника. Причинами внепеченочного нарушения кровотока в *v. porta* могут быть перитонит с пилефлебитом в бассейне портальной вены (дивертикулит, аппендицит), метастазы опухоли в лимфатические узлы ворот печени со сдавлением *v. porta*, панкреатит с тромбозом селезеночной вены и ростом тромба в *v. porta*, тромбоз после хирургических операций на органах брюшной полости, пупочный сепсис новорожденных.

Нарушение циркуляции крови в печени

Нарушение циркуляции крови в печени наиболее часто является причиной ее перестройки. Механическая окклюзия синусоидов возможна также при ряде болезней, например: серповидноклеточной анемии, ДВС-синдроме, лимфомах и лейкозах. В результате механической окклюзии синусоидов тромбами или опухолевыми клетками нарушается ток крови, гепатоциты подвергаются некрозу, развивается фульминантная ПН.

Циркуляторные повреждения печени системного характера

Циркуляторные повреждения печени системного характера развиваются при острой и/или хронической сердечно-сосудистой недостаточности. **Пра-желудочковая недостаточность** сопровождается венозным застоем в центральных отделах долек (в третьей зоне ацинуса). При этом печень увеличена в размерах, цианотическая, края ее закруглены, с поверхности разреза стекает много темной венозной крови. *Микроскопически* определяется застой крови вокруг терминальных печеночных вен. Со временем гепатоциты третьей зоны ацинуса подвергаются атрофии, печеночные балки истончаются. **Левожелудочковая недостаточность** может привести к снижению кровотока в печени и гипоксии, с развитием некрозов гепатоцитов третьей зоны ацинуса - центрилобулярные некрозы. Недостаточность обоих желудочков может развиваться одновременно, особенно в терминальном периоде. В этом случае морфологические изменения в печени накладываются, приводя к формированию так

называемой мускатной печени. Печень увеличена в размерах, плотная, с гладкой поверхностью, закругленными краями. На разрезе паренхима имеет пестрый вид вследствие чередования мелких темно-красных слегка западающих участков с желтовато-коричневыми, что напоминает рисунок мускатного ореха. *Микроскопически* в центральных отделах долек определяется атрофия и некроз гепатоцитов, резкое полнокровие центральных вен, синусоидов центральных отделов долек. На периферии долек кровенаполнение синусоидов нормальное, гепатоциты в состоянии жировой дистрофии, иногда отмечается компенсаторная узелковая гиперплазия гепатоцитов. Клинически может отмечаться небольшая желтуха, умеренное повышение уровня транс-аминаз в сыворотке крови.

Нарушение оттока крови от печени

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари) включает острую, подострую и хроническую окклюзию печеночных вен, проявляется гепатомегалией, увеличением веса, асцитом, болями в животе. Синдром Бадда-Киари наблюдается с убывающей частотой при истинной полицитемии, беременности, в послеродовом периоде, при использовании оральных контрацептивов, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и опухолях брюшной полости (особенно ГЦК). У 30% больных причина остается невыясненной. При остро развившейся окклюзии печень отечная, пурпурно-красная, капсула напряжена.

Гистологически выявляется резчайшее венозное полнокровие в центральных отделах долек, некрозы гепатоцитов. При постепенной окклюзии в центральных отделах долек развивается фиброз. В просвете печеночных вен или нижней полой вены можно обнаружить либо свежие обтурирующие, либо пристеночные, либо организуемые тромбы. Смертность у нелеченных больных очень высока.

Веноокклюзионная болезнь впервые была описана на Ямайке у лиц, употреблявших чай с травами, содержащими алкалоиды пиразолидиновой группы. В настоящее время эта болезнь является причиной смерти 30% реципиентов костного мозга (после операции пересадки костного мозга). Диагноз в этой группе больных ставится на основании клинических симптомов: болезненная печень, асцит, увеличение веса, желтуха. *Гистологически* болезнь характеризуется облитерацией бассейна печеночных вен (терминальных печеночных вен) вследствие отека и отложения тонковолокнистого коллагена в субэндотелиальном пространстве, с появлением нагруженных гемосидерином макрофагов. При хроническом течении болезни перивенулярный фиброз распространяется в паренхиму дольки, часто наблюдается полная облитерация центральных вен с очаговым гемосидерозом паренхимы органа.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Среди первичных опухолей печени доброкачественные опухоли составляют 5%, остальные 95% составляют злокачественные опухоли эпителиального и мезенхимального происхождения.

Доброкачественные новообразования

Среди доброкачественных новообразований наиболее часто встречается кавернозная гемангиома, реже встречаются гепатоцеллюлярные аденомы и аденома внутрипеченочных желчных протоков.

Кавернозная гемангиома

Кавернозная гемангиома развивается чаще у женщин, принимающих оральные контрацептивы. Опухоль обычно состоит из отдельных синюшно-красных мягких узлов, обычно не превышающих 2 см в диаметре, часто локализуется непосредственно под капсулой печени, на

разрезе имеет губчатый вид. *Гистологически* опухоль образована сосудистыми полостями разного размера, выстланными эндотелием, заполненными кровью или тромбами. Строма представлена тонкими соединительнотканными перегородками. Опухоль имеет фиброзную капсулу.

Гепатоцеллюлярная аденома

Гепатоцеллюлярная (печеночно-клеточная) аденома (гепатома) - редкая опухоль. Чаще развивается у молодых женщин, использующих оральные контрацептивы, однако при отмене препарата подвергается обратному раз-

витию. Опухоль состоит из множественных узлов, заключенных в капсулу, они часто располагаются на ножке вне печени. Могут иметь разные размеры (до 30 см) и цвет на разрезе (пестрый вид, желто-коричневый цвет с зелеными очагами).

Гистологически опухоль построена из пластов и балок гепатоцитов, иногда напоминает нормальную печень, но часто имеет трабекулярное или тубулярное строение. Отмечается некоторый полиморфизм ядер и клеток. В цитоплазме клеток возможно накопление большого количества гликогена, что придает ей просветленный вид. Портальные тракты отсутствуют. Внутри аденомы желчные капилляры сохранены, но желчные протоки отсутствуют. Опухоль хорошо снабжается кровью. Может манифестировать внутрибрюшинными кровотечениями, особенно при травме живота.

Аденома внутрипеченочных желчных протоков

Аденома внутрипеченочных желчных протоков встречается еще реже. Опухоль располагается под капсулой, выглядит как четко отграниченный узел диаметром до 1 см. *Гистологически* представлена мелкими желчными протоками, располагающимися в фиброзной строме.

Злокачественные новообразования

Первичные злокачественные опухоли печени в 85% случаев представлены гепатоцеллюлярным раком. В 5-10% случаев выявляется холангиоцеллюлярная аденокарцинома (ХЦК). Оставшиеся наблюдения представлены редкими мезенхимальными опухолями (гемангиосаркома, гепатобластома).

Гепатоцеллюлярная карцинома

ГЦК - злокачественная опухоль, развивающаяся из гепатоцитов. Заболеваемость имеет географические различия, что объясняют употреблением в пищу зерна и другого сырья, зараженного афлотоксинами (продукты обмена плесневого гриба *Aspergillus flavus*), а также носительством HBsAg, HBV- и HCV-инфекцией. Подавляющее большинство (70-80%) заболевших - мужчины. У 70-80% больных опухоль возникает на фоне ЦП, преимущественно крупноузловой. В настоящее время получены убедительные данные о связи между ВГВ и ГЦК. Клинически при ГЦК отмечается внезапное ухудшение состояния, боли в правом верхнем квадранте живота, там же иногда прощупываются опухолевые массы, прогрессирует ПН. У 85% больных уровень α -фетопротейна в сыворотке крови превышает 10 нг/мл. **Прогноз** неблагоприятный: 90% пациентов погибают в течение 6 мес.

Выделяют узловую, массивную и диффузно-инфильтративную формы ГЦК. Опухоль состоит из одного или множества узлов бледно-коричневого или зеленого цвета (так как клетки ГЦК могут продуцировать желчь) (рис. 13.16). Все формы ГЦК могут приводить к увеличению массы печени

Источник KingMed.info

до 2000-3000 г. *Гистологически* в большинстве случаев ГЦК имеет трабекулярное строение. Опухолевые клетки более крупные, чем гепатоциты, с обильной эозинофильной цитоплазмой и выраженным в разной степени клеточным атипизмом. Иногда обнаруживаются внутриклеточные включения - тельца Маллори, гранулы α_1 -антитрипсина. Клетки образуют двух-, трехили многослойные трабекулы и тяжи. Между ними встречаются синусоиды, иногда желчные капилляры. В ГЦК постоянно обнаруживаются участки некроза, кровоизлияния, иногда холестаза (рис. 13.17).



Рис. 13.16. Узловая форма гепатоцеллюлярной карциномы на фоне крупноузлового цирроза печени вирусной этиологии

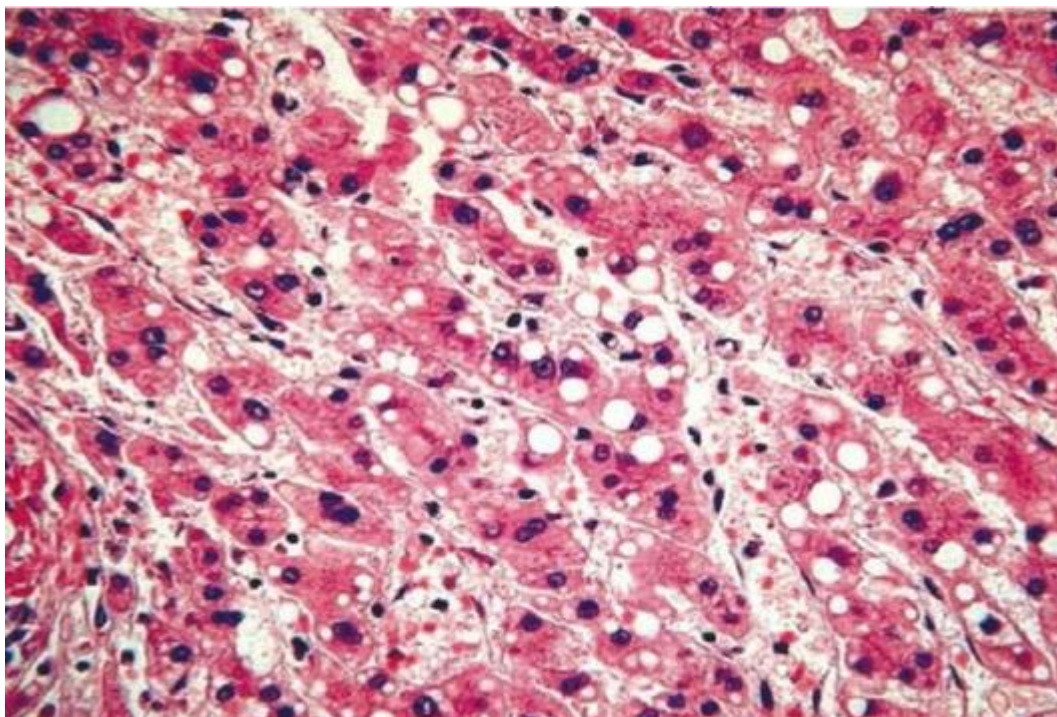


Рис. 13.17. Гепатоцеллюлярная карцинома трабекулярного строения. Окраска гематоксилином и эозином

ГЦК также может иметь железистое, ацинарное (псевдожелезистое), компактное (солидное) строение. В некоторых случаях опухоль имеет низкую дифференцировку с признаками анаплазии и гигантскими многоядерными атипичными клетками. ГЦК растет инвазивно, особенно характерно прорастание в вены, часто сопровождающееся тромбозом воротной вены. Метастазирует гематогенно в 50% случаев, в том числе в пределах печени.

По системе TNM уровни распространения гепатоцеллюлярного рака обозначают следующим образом:

- T₁ - имеется одиночный раковый узел диаметром менее 2 см, не прорастающий в сосуды;
- T₂ - определяется либо то же, что и при T₁, но с инвазией в сосуды, либо одиночный узел без инвазии в сосуды, но диаметром более 2 см, либо множественные узлы в одной доле, менее 2 см, без прорастания сосудов;
- T₃ - обнаруживается одиночная опухоль более 2 см или множественные, инвазивные новообразования в одной доле, каждое из которых меньше или равно 2 см;
- T₄ - имеются множественные раковые узлы, проникающие в крупные ветви портальной или печеночной вены.

Холангиоцеллюлярная карцинома

ХЦК (*холангиокарцинома, рак желчных протоков*) - злокачественная опухоль, возникает из эпителия желчных протоков, чаще у пациентов старше 60 лет. Встречается реже, чем ГЦК. Чаще наблюдается на Востоке, что связывают с глистной инвазией (*Opisthorchis sinensis*). Описаны случаи ХЦК после применения торотраста (контрастное вещество для рентгенологического обследования). *Макроскопически* имеет вид плотного белесоватого узла (возможен мультицентрический рост). *Гистологически* в опухоли определяются железистые, сосочковые и тубулярные структуры, выстланные атипичным кубическим или высоким цилиндрическим эпителием. ХЦК присуще слизео-образование. Строма обычно хорошо развита: широкие соединительнотканые прослойки разделяют железистые элементы. ХЦК гистологически напоминает аденокарциному других органов, поэтому для постановки диагноза следует исключить метастатическое поражение печени (тщательный поиск аденокарциномы других органов). Метастазирует лимфо- и гематогенно.

Гепатобластома

Гепатобластома - опухоль раннего детского возраста, по-видимому, врожденная, так как сочетается с разными врожденными пороками, сопровождается повышением уровня α -фетопротеина в крови. Чаще всего локализуется в правой доле печени, имеет на разрезе пестрый вид из-за сосудистых полостей с кровью, зон некроза и кровоизлияний. Различают эпителиальный и эпителиально-мезенхимальный варианты гистологического строения опухоли. В первом случае паренхима представлена мелкими овальными (эмбриональными) элементами и/или гепатоцитоподобными светлыми и темными (фетальными) клетками. Во втором случае наряду с паренхимой имеется развитая строма, содержащая островки остеοидной, хондрοидной и даже мышечной ткани.

Гемангиосаркома

Гемангиосаркома - чаще встречается у мужчин пожилого возраста. Фоном для развития опухоли нередко становится ЦП, контакт с торотрастом, мышьяком или мономером

винилхлорида. *Макроскопически* в печени выявляются несколько красноватых узлов, не имеющих четких границ и напоминающих

кавернозную гемангиому. *Гистологически* видны многочисленные сосудистые полости, образованные вытянутыми клетками, образующими участки солидного строения. Выражен атипизм и полиморфизм клеток, встречаются клетки причудливой формы с большим количеством ядер, фигурами митоза.

Вторичное метастатическое поражение печени

Вторичное метастатическое поражение печени встречается значительно чаще, чем других органов. Наиболее часто в печень метастазируют опухоли ЖКТ, легких, молочной железы, почек. При этом печень увеличена в размерах (может весить несколько килограммов), имеет бугристую поверхность. Паренхима замещена множеством округлых узлов серо-белого цвета разного размера с четкой границей. Даже при замещении значительной (до 80%) площади печени опухолевой тканью ПН развивается редко.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Заболевания желчного пузыря и желчных протоков (желчнокаменная болезнь, холецистит, холангит) встречаются у 3038 человек на 100 000 населения России, преимущественно у женщин 55-70 лет.

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)

Камни в желчном пузыре обнаруживаются у 10-20% взрослого населения в развитых странах. У подавляющего большинства (>80%) носителей камней в течение десятилетий отсутствуют какие-либо жалобы. Остальные пациенты отмечают чувство тяжести, постоянные или спастические боли (колику) в правом подреберье, тошноту, горечь во рту, эпизоды желтухи (при закрытии просвета - обтурации - камнем желчного протока).

Факторами риска камнеобразования считают пожилой возраст, женский пол, повторные роды, сахарный диабет, ожирение, использование оральных контрацептивов, резекцию подвздошной кишки, наследственные факторы. К *предрасполагающим факторам* относят изменение состава желчи, застой желчи в желчном пузыре, инфекции желчевыводящих путей. Механизм камнеобразования складывается из двух этапов: образования органической матрицы и кристаллизации солей. По составу различают холестериновые (в 80%) (чисто холестериновые и смешанные), пигментные и кальциевые камни. Холестериновые камни на 50-100% состоят из кристаллического моногидрата холестерина.

Наиболее часто встречаются смешанные холестериновые камни. При этом желчный пузырь увеличен, стенка его утолщена, уплотнена, слизистая оболочка имеет зернистый вид. В просвете пузыря располагается большое количество некрупных, редко превышающих 1 см, светло-коричневых камней (рис. 13.18). На распиле отчетливо видно слоистое строение: чередование темно-коричневых (желчные пигменты) и бледно-коричневых (холестерин) слоев. Чистые холестериновые камни обычно одиночны, округлой формы, диаметр их может превышать 3 см. Они имеют бледно-желтый цвет, плавают в воде. На распиле видна кристаллическая структура из радиально расположенных кристаллов холестерина. Пигментные камни, как правило, множественные, темно-коричневые или черные, неправильной многоугольной формы, с фасетированными поверхностями. Могут быть хрупкими или иметь плотную консистенцию.



Рис. 13.18. Камни желчного пузыря

Холецистит

Холецистит - это острое или хроническое воспаление желчного пузыря. **Острый холецистит**

В его развитии играют роль камни желчного пузыря и инфекция (как восходящая из просвета кишки, так и нисходящая по лимфатическим или кровеносным сосудам).

Клиническая картина. Клинически проявляется болями в животе, тошнотой, рвотой, непереносимостью жирной пищи. Различают следующие морфологические варианты острого холецистита:

- катаральный;
- фибринозный;
- гнойный (флегмонозный).

Морфология. *Гистологически* при гнойном холецистите в стенке пузыря появляется нейтрофильная инфильтрация (иногда с формированием абсцессов), отек, кровоизлияния, на поверхности слизистой оболочки может формироваться фибринозный экссудат, очаги некроза. *Макроскопически* стенка пузыря утолщена, отечна, с мелкоточечными кровоизлияниями, в просвете пузыря появляется гнойный экссудат.

Осложнения острого холецистита заключаются в прободении стенки пузыря и развитии желчного перитонита, в случае закрытия пузырного протока и скопления гноя в полости пузыря - эмпиеме пузыря, желчной колике, гнойном холангите и холангиолите, желтухе, перихолецистите с образованием спаек.

Хронический холецистит

Развивается как следствие острого холецистита. Стенка желчного пузыря утолщена, уплотнена, слизистая оболочка имеет тяжистый вид.

Морфология. *Микроскопически* в стенке определяются явления атрофии слизистой оболочки, лимфомакрофагальная инфильтрация, склероз собственной пластинки слизистой оболочки, гипертрофия или склероз мышечной оболочки желчного пузыря, синусы Рокитанского-Ашоффа. При обострении в инфильтрате появляются лейкоциты.

Осложнения связаны, как правило, с обострением (см. выше).

Опухоли желчного пузыря и желчевыводящих протоков

Доброкачественные новообразования встречаются исключительно редко, представлены эпителиальными (аденома) и мезенхимальными (фиброма, липома) опухолями. Злокачественные опухоли представлены карциномой желчного пузыря и желчных протоков.

Карцинома желчного пузыря

Карцинома желчного пузыря - редкая опухоль, возникает из эпителия желчного пузыря. Зона малигнизации чаще всего находится в дне или шейке пузыря. Встречается после 50 лет, преимущественно (в 3-4 раза чаще) у женщин. В более раннем возрасте (ранее 40 лет) развивается у лиц с язвенным колитом или семейным аденоматозным полипозом. Клинические проявления не специфичны, напоминают хронический холецистит, поэтому чаще имеет место поздняя диагностика. Опухоль может образовывать бугристые или со-сочковые массы или расти диффузно в стенку пузыря. В этом случае она будет неотличима от хронического холецистита. Опухоль рано прорастает стенку пузыря и может врастать в соседние органы (печень).

Морфология. *Гистологически* в большинстве случаев имеет строение адено-карциномы, но иногда - плоскоклеточного рака. Это возможно в результате предшествовавшей плоскоклеточной метаплазии эпителия желчного пузыря.

Карцинома желчных протоков

Карцинома желчных протоков возникает из эпителия желчных протоков. Развивается у лиц старше 70 лет, незначительно чаще у женщин. У пациентов с язвенным колитом риск развития карциномы повышается в 10 раз, причем в более раннем возрасте (40-50 лет). Опухоль имеет вид узла, сосочковых разрастаний или диффузный рост. Часто прорастает в окружающие ткани. Растет медленно, но в силу стратегической локализации рано манифестирует подпе-ченочной желтухой, болями, часто отмечается быстрое снижение веса. Возможна локализация в дистальной трети общего желчного протока (в области Фатерова соска) или в зоне слияния правого и левого печеночных желчных протоков.

Морфология. *Микроскопически* имеет строение аденокарциномы.

БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее часто в поджелудочной железе развиваются воспалительные и опухолевые процессы. Воспаление поджелудочной железы обозначают термином «панкреатит», оно имеет острое или хроническое течение.

Острый панкреатит

Острый панкреатит развивается при нарушении оттока панкреатического сока (при дискинезии протоков), проникновении желчи в выводной проток поджелудочной железы (**билиопанкреатический рефлюкс**), отравлении алко-го-лем, алиментарных нарушениях (переедание) и др.

Морфология

Макроскопически железа отечна, в разных отделах железы и в окружающей жировой клетчатке выявляются бело-желтые участки некрозов (ферментные или жировые некрозы), точечные и сливающиеся кровоизлияния, абсцессы, секвестры, могут образовываться ложные кисты. *Микроскопически* преобладают деструктивно-воспалительные процессы. Острый панкреатит может быть геморрагическим (при преобладании и диффузном характере

кровоизлияний), гнойным (при выраженном гнойном воспалении) или в виде панкреонекроза (при массивных некрозах железы).

Хронический панкреатит

Хронический панкреатит может быть результатом повторяющихся рецидивов острого панкреатита. Причинами его также являются инфекции, интоксикации, нарушения обмена веществ, неполноценное питание, болезни печени, желчного пузыря, желудка, двенадцатиперстной кишки.

Морфология

При хроническом панкреатите *микроскопически* преобладают склеротические и атрофические процессы в сочетании с регенерацией ацинарных клеток и образованием регенераторных аденом. Склеротические изменения ведут к нарушению проходимости протоков, образованию кист. Рубцовая деформация железы сочетается с обызвествлением ее ткани. Железа уменьшается в размерах, приобретает хрящевую плотность. Возможно появление признаков сахарного диабета II типа.

Смерть

Смерть больных острым панкреатитом наступает от шока, перитонита.

Опухоли экзокринной части поджелудочной железы

По международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 1979) выделяют следующие опухоли поджелудочной железы:

- эпителиальные:
 - доброкачественные: ◇ аденома;
 - ◇ цистаденома;
 - злокачественные: ◇ аденокарцинома;
 - ◇ плоскоклеточный рак;
 - ◇ цистаденокарцинома;
 - ◇ ацинарный рак;
 - ◇ недифференцированный рак;
- опухоли панкреатических островков;
- неэпителиальные опухоли;
- смешанные опухоли;
- неклассифицированные опухоли;
- гемопоэтические и лимфоидные опухоли;
- метастатические опухоли.

Цистаденома

Цистаденома поджелудочной железы - редкая доброкачественная опухоль, часто достигает крупных размеров, бывает многокамерной. Эпителий выстилки полостей опухоли не

вырабатывает слизь, однако содержит гликоген. При ангиографии определяется как хорошо васкуляризированное образование в артериальной фазе и дает неоднородную тень (из-за наличия кист) в паренхиматозной фазе.

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы может локализоваться в любом отделе органа, но чаще обнаруживается в головке, где имеет вид плотного серо-белого узла с нечеткой границей. Узел сдавливает, а затем и прорастает протоки поджелудочной железы и общий желчный проток, что вызывает нарушение функции как поджелудочной железы (панкреатит), так и печени (холангит, подпеченочная желтуха). Опухоли тела и хвоста поджелудочной железы нередко достигают значительных размеров, так как долгое время растут, не вызывая серьезных расстройств работы окружающих органов.

Рак поджелудочной железы может развиваться из эпителия протоков (аденокарцинома) или из ацинусов экскреторной паренхимы (ацинарный или альвеолярный рак). Первые метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах, расположенных около головки поджелудочной железы. Гематогенные метастазы появляются позже и обнаруживаются в печени и других органах.

Смерть наступает от кахексии, множественных метастазов рака или присоединившейся пневмонии.

Контрольные вопросы

1. Перечислите функции печени и стереотипные морфологические изменения, развивающиеся в печени в ответ на повреждение.
2. Дайте определение и классификацию гепатита.
3. Дайте определение и морфологическую характеристику вирусным гепатитам, вызванным гепатотропными вирусами.
4. Назовите группы риска и меры профилактики в отношении вирусных гепатитов, передающихся парентеральным путем.
5. Дайте определение и классификацию ЦП.
6. Назовите и опишите варианты поражения печени при алкогольной болезни.
7. Назовите и дайте характеристику холестатическим болезням печени.
8. Приведите классификацию опухолей печени, охарактеризуйте ГЦК.
9. Дайте определение и морфологическую характеристику желчнокаменной болезни.
10. Перечислите болезни экзокринной части поджелудочной железы.

Список литературы

Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 2005. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук-во,

пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. -

864 с.

Underwood J.C.E. General and Systemic Pathology, Fourth Edition. - Toronto, 2004. -Р. 401-432.

Глава 14. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Почки - парный непрерывно функционирующий орган. Постоянно образуя мочу, они выводят метаболические шлаки, регулируют водно-солевой обмен между кровью и другими тканями, участвуют в регуляции АД и кислотно-щелочного равновесия крови, выполняют эндокринные функции.

Заболевания почек занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности, они распространены в разных географических регионах и у различных этнических групп. Среди заболеваний мочеполовой системы преобладают инфекции как самих почек, так и нижних отделов мочевыводящих путей, а также камни почек и обструктивные заболевания мочеточников.

Болезни почек можно разделить на 4 группы в зависимости от того, какая их структура поражена в большей степени - клубочки, канальцы, строма (интерстиций) или кровеносные сосуды. При этом этиология поражения разных структур почек не одинакова. Так, гломерулярные заболевания чаще обусловлены иммунопатологическими причинами, а канальцевые (тубулярные) и интерстициальные обычно связаны с токсическими или инфекционными воздействиями. Вместе с тем все структуры почек неразрывно связаны друг с другом, и эта взаимозависимость приводит к тому, что повреждение одной из них почти всегда вторично вызывает поражение других. Например, первичное заболевание сосудов приводит к повреждению всех структур, зависящих от почечного кровотока. Тяжелое повреждение клубочков переключает кровоток на перитубулярную сосудистую систему. Наоборот, разрушение канальцев вызывает повышение давления внутри клубочков, что может быть причиной их атрофии. Таким образом, вне зависимости от этиологии, при заболеваниях почек, особенно хронических, имеется тенденция к повреждению всех основных структурных компонентов почки, что приводит к хронической почечной недостаточности. Вместе с тем компенсаторные резервы почек велики. Поэтому, прежде чем разовьется выраженная функциональная недостаточность органа, в нем обычно развиваются отчетливые компенсаторные и приспособительные изменения.

Следует подчеркнуть, что широкое использование биопсии почек изменило представление о почечных заболеваниях и их морфологии. Для чего используют светооптические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические методы, которые позволяют выявить детали повреждений почек на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях.

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Гломерулярные (клубочковые) болезни составляют основной раздел современной нефрологии. Наибольшее значение среди гломерулярных болезней имеет **гломерулонефрит** - двустороннее диффузное воспаление почек с преимущественным поражением клубочков. Причиной поражения клубочков могут быть различные факторы, их повреждения развиваются также при ряде системных заболеваний. Иммунные болезни, такие как СКВ, заболевания сосудистого (гипертензия), метаболического (сахарный диабет) генеза, а также некоторые врожденные заболевания, например, болезнь Фабри, как правило, сопровождаются воспалением и склерозом клубочков.

Различают:

- *первичный гломерулонефрит*, при котором почки являются единственным или преимущественно поврежденным органом;

- *вторичный гломерулонефрит*, при котором почки повреждаются в результате какого-либо общего заболевания.

Различные типы гломерулонефрита характеризуются одной из основных тканевых реакций или их сочетанием.

- *Увеличение количества клеток клубочков* возникает при их воспалении. Увеличение количества клеток связано либо с пролиферацией мезанги-альных, эндотелиальных, а в некоторых случаях и париетальных эпителиальных клеток, либо с инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, моноцитами, а при некоторых заболеваниях и лимфоцитами, либо сочетанием этих процессов.

- *Утолщение базальной мембраны*. При световой микроскопии это изменение проявляется увеличением толщины стенок капилляров, что лучше всего видно в срезах, окрашенных с помощью ШИК-реакции. Наиболее распространенный тип утолщения обусловлен появлением субэпителиальных, субэндотелиальных и интрамембранных депозитов иммунных комплексов.

- *Гиалиноз и склероз*. Гиалиноз клубочков связан с накоплением вещества, которое под световым микроскопом выглядит гомогенным и эозино-фильным. При электронной микроскопии видно, что это вещество расположено вне клеток и состоит из преципитированных белков плазмы. Наблюдается также утолщение базальной мембраны капилляров клубочков и увеличение мезангиального матрикса (склероз). Эти изменения приводят к облитерации капиллярных петель почечных клубочков и развиваются, обычно, в исходе различных гломерулярных повреждений.

Дополнительные повреждения клубочков вызывают: отложение фибрина, интрагломерулярный тромбоз, отложение аномальных веществ (амилоида, липидов).

По масштабу и локализации поражения клубочкового аппарата разделяют на: ♦ *тотальные*, вовлекающие целый клубочек; ♦ *сегментарные*, поражающие лишь часть клубочка;

♦ *диффузные*, захватывающие все клубочки почек;

♦ *фокальные*, повреждающие часть почечных клубочков.

Патогенез гломерулярных повреждений

В основе большинства случаев первичного гломерулонефрита и многих вторичных гломерулопатий лежит иммуноопосредованное воспаление, механизмы которого описаны в гл. 6.

Острое воспаление в почечном клубочке характеризуется гиперклеточностью, набуханием клеток, некрозом и отложениями фибрина в капиллярных петлях, инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами. Некроз гломерулярных клеток выражается кариорексисом и пикнозом ядер, накоплением фибрина вместо разрушенных клеток и лизисом матрикса (фибриноидный некроз). В основе этих изменений лежит выделение целого комплекса медиаторов, включая компоненты комплемента, факторы коагуляции, метаболиты кислорода, протеазы, эйкозаноиды, цитокины и многие другие.

Помимо этого, воспаление сопровождается появлением в почечных клубочках отложений иммунных комплексов. Отложение иммунных комплексов в стенке гломерулярных капилляров было первым механизмом иммуноопосредованного поражения, который был идентифицирован.

Существует 2 формы иммунных повреждений почечных клубочков.

- Отложение *циркулирующих иммунных комплексов* долгое время рассматривалось как наиболее важный фактор иммунокомплексного гломеруло-лонефрита. Гранулярное свечение Ig и комплемента в клубочках, стенках сосудов и базальной мембране канальцев при иммунофлуоресцентной микроскопии свидетельствует об участии иммунных комплексов в патогенезе гломерулонефрита, васкулита и тубулоинтерстициального нефрита.

- В основе другого механизма, вызывающего повреждения в почечном клубочке, лежит осаждение *иммунных комплексов in situ*. При этой форме повреждения антитела реагируют непосредственно с постоянными компонентами клубочка (например, коллагеном IV типа в гломерулярной базальной мембране - ГБМ), или антигенами, внедренными в гломе-рулярный фильтр (связывание катионных гетерогенных белков с ГБМ). Линейное свечение Ig вдоль ГБМ при иммунофлуоресцентной микроскопии указывает на связывание *in situ* антител к ГБМ с компонентами ГБМ. В настоящее время этот механизм рассматривается как ведущий в патогенезе большинства форм гломерулонефрита.

Нередко антитела к ГБМ перекрестно реагируют с другими базальными мембранами, особенно легочных альвеол, вызывая одновременное повреждение легких и почек (синдром Гудпасчера, см. ниже). Антительный нефрит встречается менее чем в 5% случаев гломерулонефрита человека. Большинство случаев антительного нефрита характеризуется тяжелыми гломерулярными повреждениями и развитием быстро прогрессирующей почечной недостаточности.

Клеточно-обусловленный иммунитет при гломерулонефрите. Хотя антитело-опосредованные механизмы могут инициировать многие формы гломерулонеф-рита, существуют неопровержимые доказательства, что сенсibilизированные нефритогенные Т-лимфоциты могут вызывать повреждение почечных клубочков и участвуют в прогрессировании многих форм гломерулонефрита. Ключом к объяснению этого феномена служит наличие моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов в почечных клубочках при некоторых формах гломерулонеф-рита (см. гл. 5).

Медиаторы повреждения почечного клубочка. Лейкоциты, инфильтрирующие почечный клубочек, как и клетки самого почечного клубочка, выделяют медиаторы, вызывающие как повреждения, так и реактивные изменения, характерные для острого и хронического воспаления (см. гл. 4). При иммуно-логически обусловленном повреждении происходит агрегация тромбоцитов в почечных клубочках, являющихся источником эйкозаноидов и ростовых факторов. Резидентные гломерулярные клетки, особенно мезангиальные, после стимуляции также способны к образованию воспалительных медиаторов - свободных радикалов кислорода, цитокинов, факторов роста, эйкозаноидов, оксида азота и эндотелина. В отсутствие лейкоцитарной инфильтрации они могут инициировать воспалительный ответ в почечных клубочках.

Многие виды гломерулонефрита сопровождаются появлением воспалительных клеток - лимфоцитов и макрофагов - в интерстиции. В некоторых случаях, например, при антительном гломерулонефрите, появление инфильтрата индуцируют перекрестно-реагирующие антитела к базальной мембране канальцев. В других случаях развитие инфильтрата связано с ГЗТ.

Клинико-морфологически выделяют следующие формы гломерулонеф-рита:

- острый (до 1 года);
- быстропрогрессирующий (до 1,5 лет);
- хронический (свыше 1 года).

В зависимости от **клинического течения** заболевания выделяют:

- нефротический синдром;
- нефритический синдром;
- сочетание нефротического и нефритического синдромов.

Острый гломерулонефрит

Острый гломерулонефрит характеризуется острым воспалением и повреждениями почечных клубочков. Клинически у больных обычно обнаруживаются гематурия, цилиндры из эритроцитов в моче, азотемия, олигурия и слабая или умеренно выраженная гипертензия. Выделяют несколько типов острого гломерулонефрита.

Острый постстрептококковый (пролиферативный) гломерулонефрит

Острый постстрептококковый (пролиферативный) гломерулонефрит - диффузное заболевание гломерул, которое развивается обычно через 1-4 нед после стрептококковой инфекции глотки или кожи и чаще встречается у детей в возрасте 6-10 лет, однако могут болеть и взрослые в любом возрасте.

Этиология и патогенез. Возбудителем являются лишь некоторые штаммы β -гемолитического стрептококка группы А. Постстрептококковый гломерулонефрит - это иммунологически обусловленное заболевание. Наличие гранулярных иммунных депозитов в клубочках позволяет предполагать включение иммунокомплексного механизма. Идентифицированы антигенные компоненты стрептококка, ответственные за развитие иммунной реакции. ГБМ и Ig, поврежденные стрептококковыми ферментами, одновременно выступают в роли антигенов.

Патологическая анатомия. Морфологическая картина заболевания характеризуется увеличенными в размерах, многоклеточными, относительно малокровными клубочками. Увеличение количества клеток связано с пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток, отложением иммунных комплексов на эпителиальной стороне ГБМ, наличием нейтрофилов в просвете капиллярных петель, пролиферацией мезангиальных клеток (рис. 14.1). Пролиферация и лейкоцитарная инфильтрация носят диффузный характер и вовлекают все дольки всех клубочков. Сочетание пролиферации, набухания и лейкоцитарной инфильтрации ведет к облитерации просвета капилляров. В их просвете и в мезангии видны мелкие депозиты фибрина. Помимо этого в строме (интерстиции) нередко возникают отек и воспаление, а каналцы с признаками дистрофии эпителия содержат в просвете цилиндры из эритроцитов. При иммунофлюоресцентной микроскопии в мезангии и вдоль ГБМ обнаруживаются гранулярные депозиты IgG (рис. 14.2), IgM и комплемента C₃. При электронной микроскопии электронноплотные депозиты на эпителиальной стороне мембраны часто имеют вид «горбов» (рис. 14.3).

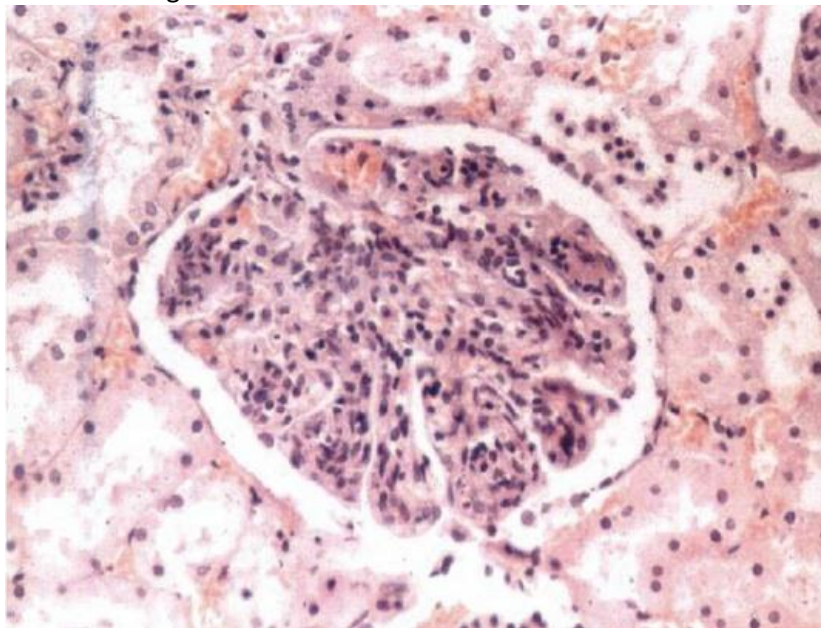


Рис. 14.1. Интракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

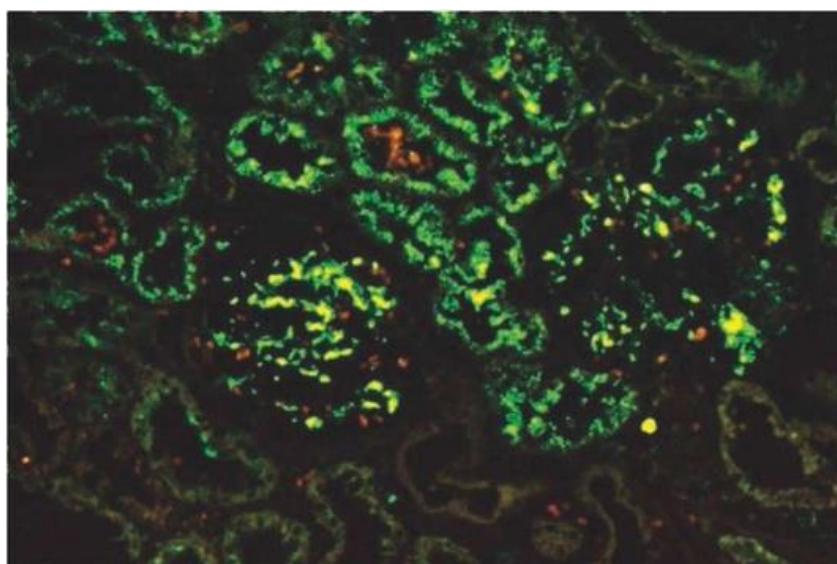


Рис. 14.2. Иммунные комплексы (IgG) на базальной мембране клубочков при гломерулонефрите

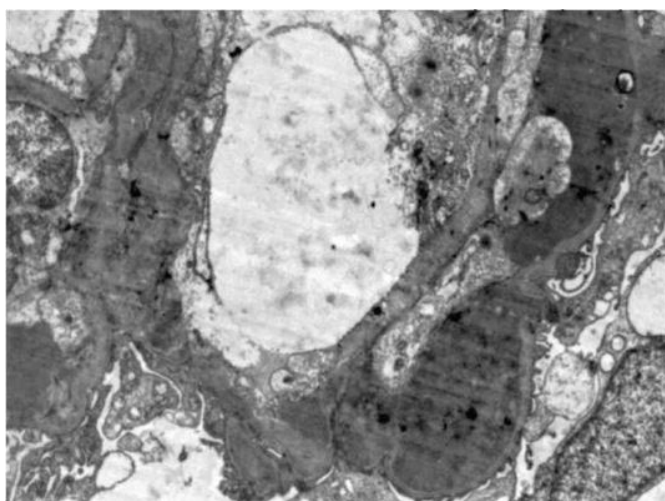


Рис. 14.3. Субэпителиальные депозиты на базальной мембране гломерулярного фильтра. Электронная микроскопия, $\times 21000$

Нестрептококковый острый гломерулонефрит

Сходная со стрептококковой форма гломерулонефрита спорадически возникает в связи с другими инфекционными заболеваниями - бактериальными (стафилококковый эндокардит, пневмококковая пневмония, менингококковая), вирусными (гепатит В, свинка, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз и др.) и паразитарными инфекциями (малярия, токсоплазмоз).

Подострый гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий (полунный) гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий (полунный) гломерулонефрит (БПН) проявляется в быстром и прогрессирующем снижении функции почек, нередко с тяжелой олигурией и анурией, в течение нескольких недель или месяцев приводящем к необратимой острой или хронической почечной недостаточности. Все случаи БПН сопровождаются формированием эпителиальных полунных в большинстве почечных клубочков.

Классификация и патогенез

Указанный гломерулонефрит подразделяют на 3 группы:

- постинфекционный (постстрептококковый) БПН;
- БПН при системных заболеваниях;
- идиопатический БПН (так называемый первичный БПН).

Не существует единого патогенетического механизма, который мог бы объяснить все случаи БПН. При СКВ и при постстрептококковых формах БПН патогенез связан с иммунными комплексами.

БПН, связанный с синдромом Гудпасчера (см. ниже), - классический пример антительного гломерулонефрита, при котором циркулирующие антитела против ГБМ обнаруживаются в более чем 95% случаев. Эти антитела перекрестно реагируют с базальными мембранами легочных альвеол, что клинически проявляется легочными кровоизлияниями, сочетающимися с почечной недостаточностью. Линейные депозиты IgG и во многих случаях - комплемента C₃ можно обнаружить вдоль ГБМ и альвеолярной базальной мембраны с помощью иммуногистохимических методов.

Идиопатический БПН встречается примерно в половине наблюдений всех форм гломерулонефрита и может быть вызван различными патогенетическими механизмами: иммунными комплексами, антителами к ГБМ, АНЦА. Во всех случаях в почечных клубочках находят наиболее выраженные гломерулярные повреждения.

Патологическая анатомия. Почки увеличены в размерах, бледные, часто с петехиальными кровоизлияниями на поверхности. В зависимости от причины повреждения в клубочках может развиваться фокальный некроз, диффузная или очаговая пролиферация эндотелия и пролиферация мезангиальных клеток. Однако, в гистологической картине доминирует образование характерных клеточных фигур - «полунный» (рис. 14.4). Они образуются в результате пролиферации париетальных клеток и миграции моноцитов и макрофагов в пространство, между капсулой и капиллярным тельцем клубочка. «Полунный» окончательно облитерирует указанное пространство и сдавливают почечный клубочек. Между слоями клеток в полунных обнаруживаются полосы фибрина. С помощью электронной микроскопии у

некоторых пациентов выявляются субэпителиальные депозиты (рис. 14.5), однако во всех случаях наблюдаются отчетливые разрывы ГБМ. Со временем большинство «полулуний» склерозируется.

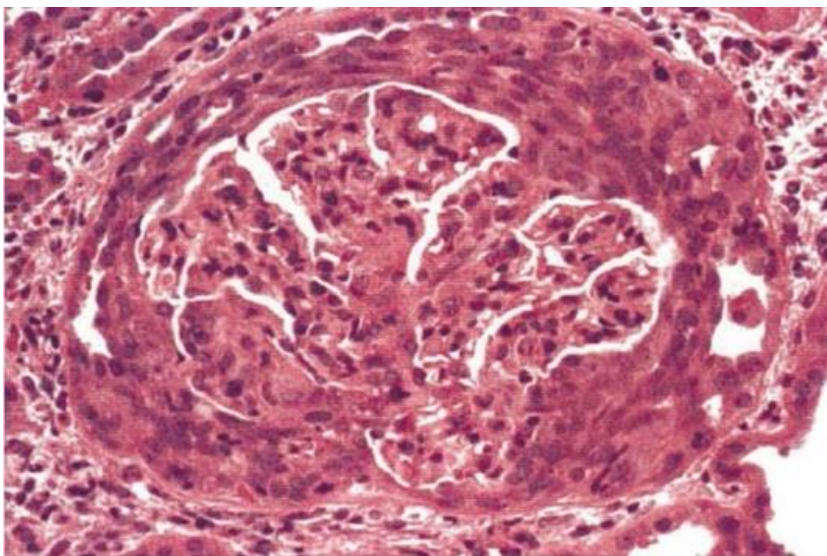


Рис. 14.4. Экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

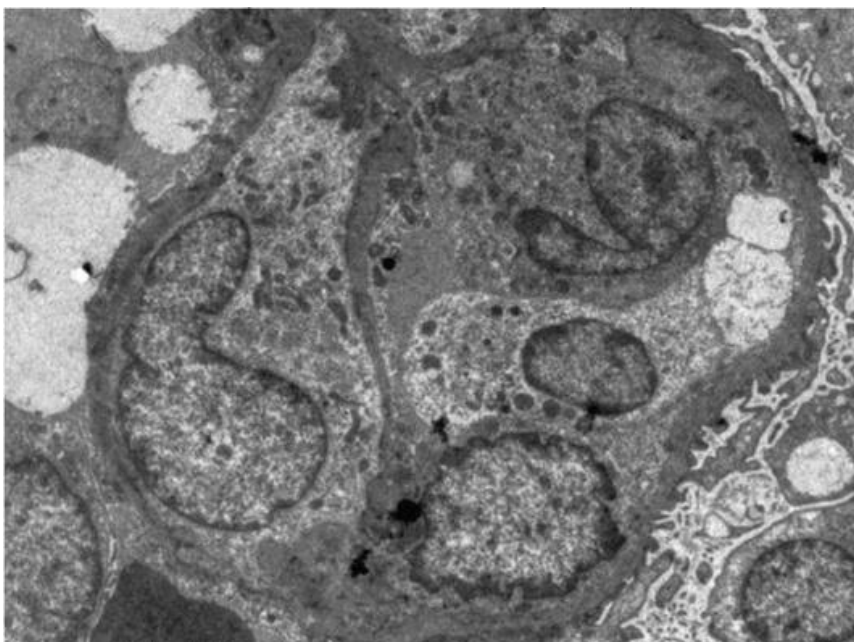


Рис. 14.5. Иммунные депозиты в мезангии и базальной мембране клубочка. Электронная микроскопия, $\times 21000$

Нефротический синдром

Нефротический синдром характеризуется массивной **протеинурией, ги-поальбуминемией, генерализованным отеком и гиперлипидемией**. Он всегда сопровождает такие гломерулярные заболевания, как мембранозная гломеру-

лопатия, болезнь малых отростков подоцитов (минимальные изменения), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).

У детей нефротический синдром почти всегда связан с первичным поражением почек, а у взрослых - часто с системными заболеваниями. Как правило, нефротический синдром развивается при СКВ, сахарном диабете и амилоидозе. Наиболее распространенными первичными поражениями почечного клубочка, приводящими к нефротическому синдрому,

являются мембранозная нефропатия и болезнь малых отростков подоцитов (минимальные изменения). Последняя чаще встречается у детей, а мембранозная нефропатия - у взрослых. ФСГС также приводят к развитию нефротического синдрома.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия характеризуется наличием электронноплотных депозитов, содержащих Ig и расположенных вдоль эпителиальной стороны (субэпителиально) базальной мембраны. Мембранозная нефропатия сопровождает течение ряда распространенных заболеваний: злокачественных эпителиальных опухолей, особенно карцином легких, толстой кишки, а также меланом, СКВ, воздействия неорганическими солями (золото, ртуть), лекарствами (пе-рицикламин, каптоприл), инфекций (гепатита В, сифилиса, шистоматоза, малярии), метаболических заболеваний (сахарного диабета, тиреоидита). Вместе с тем примерно у 85% больных заболевание считается идиопатическим.

Патогенез

Из-за того что в субэпителиальных депозитах одновременно встречаются Ig и комплемент, полагают, что мембранозная нефропатия представляет собой форму хронического процесса, обусловленного реакцией антиген-антитело. Циркулирующие антитела взаимодействуют *in situ* с антигенным комплексом на подоцитах. Образующиеся иммунные комплексы связываются с компонентами ГБМ и как бы погружаются в нее из-за активного накопления компонентов ГБМ между депозитами иммунных комплексов. Образованные иммунные комплексы активируют мембраноатакующий комплекс ($C_{5b}-C_9$) (см. гл. 5), индуцирующий протеазы и метаболиты кислорода, частично растворяющие иммунные комплексы.

Патологическая анатомия

В раннюю стадию заболевания под световым микроскопом клубочки выглядят нормальными, либо в них обнаруживается некоторое утолщение стенки гломерулярных капилляров (рис. 14.6). В электронном микроскопе видно, что утолщение капиллярной стенки вызвано депозитами, расположенными между базальной мембраной и слоем эпителиальных клеток, которые утрачивают отростки (рис. 14.7). Вещество базальной мембраны расположено между этими депозитами и выглядит под световым микроскопом в виде шпиков, пронзающих ГБМ. Шпики (скопления вещества ГБМ) наиболее четко выявляются при серебрении срезов. В дальнейшем скопления вещества ГБМ, образуя куполообразные выступы, окутывают иммунные депозиты и погружают их в сильно утолщенную базальную мембрану. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается, что зернистые депозиты содержат как Ig, так и комплемент (рис. 14.8).

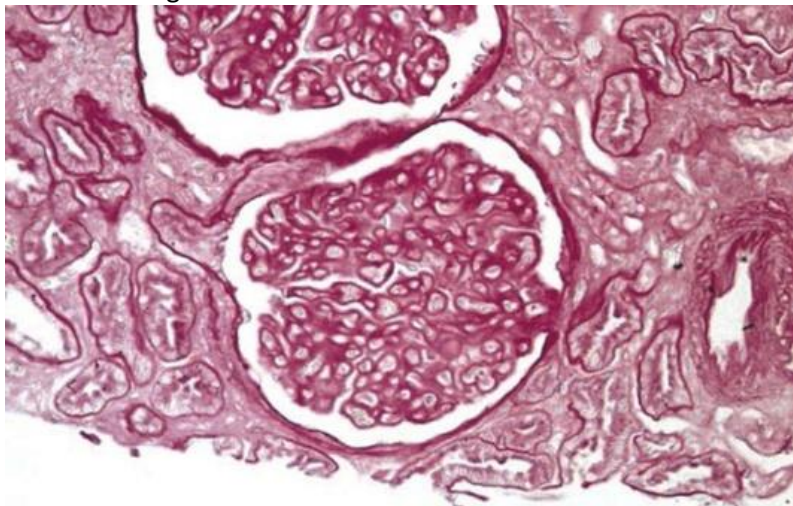


Рис. 14.6. Мембранозная нефропатия. ШИК-реакция

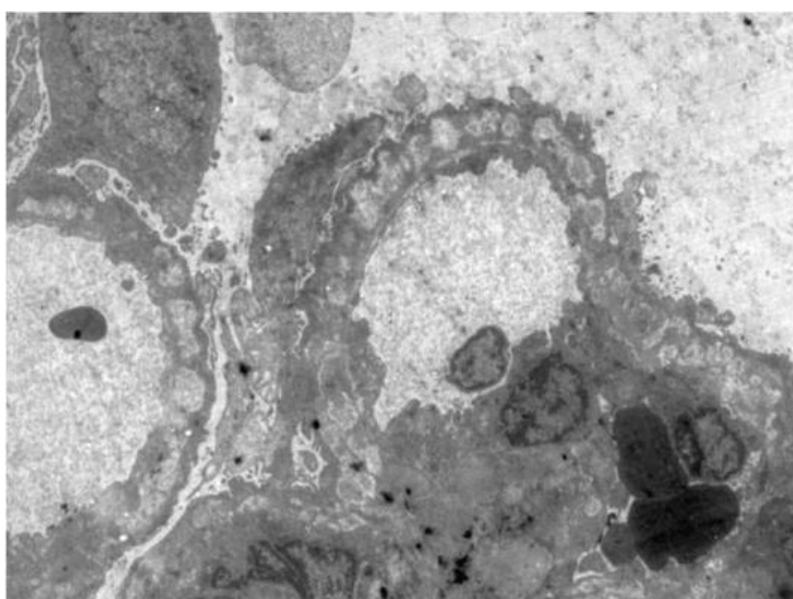


Рис. 14.7. Субэпителиальные иммунные депозиты на базальной мембране клубочка.
Электронная микроскопия, $\times 8000$

При идиопатической мембранозной нефропатии депозиты иммунных комплексов локализуются в ГБМ и в мезангии. По мере прогрессирования заболевания происходят утолщение базальной мембраны и сужение просвета капилляров, а также склероз мезангия. Активация протеаз в подоцитах и мезангиальных клетках ведет к полному или частичному растворению депозитов иммунных комплексов, и утолщенная ГБМ приобретает «кружевной вид». В дальнейшем почечные клубочки полностью гиалинизируются. Эпителиальные клетки главных отделов нефрона находятся в состоянии гиалиново-капельной и гидропической дистрофии. Кроме того, возможна массивная мононуклеарная инфильтрация интерстиция.

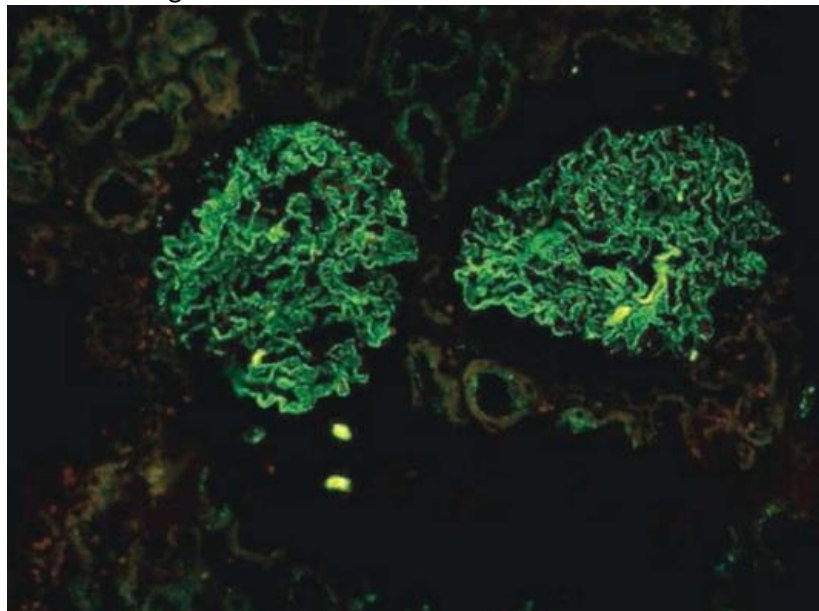


Рис. 14.8. Диффузное гранулярное расположение иммунных депозитов на гломерулярной базальной мембране

Болезнь малых отростков подоцитов

Болезнь малых отростков подоцитов (болезнь минимальных изменений, липоидный нефроз) - относительно доброкачественное заболевание, которое чаще является причиной нефротического синдрома у детей.

Этиология и патогенез

Несмотря на отсутствие иммунных депозитов в клубочке, что исключает иммунокомплексный механизм, некоторые особенности заболевания указывают на его иммунологическую основу. В их числе: клинически выявляемая связь с респираторными инфекциями и профилактической иммунизацией; связь с другими atopическими заболеваниями (например, экземой, ринитом); преобладание некоторых гаплотипов HLA, связанное с atopией (возможная генетическая предрасположенность); с дефектом Т-клеточного иммунитета; рецидив протеинурии после трансплантации почек у больных с ФСГС, развившимся после болезни малых отростков подоцитов. Эти особенности позволили выдвинуть гипотезу об участии в патогенезе болезни малых отростков подоцитов иммунной дисфункции, проявляющейся продукцией цитокино-подобных циркулирующих веществ, которые поражают висцеральные эпителиальные клетки (подоциты) и вызывают протеинурию. Ультраструктурные изменения отчетливо указывают на первичность повреждения висцеральных эпителиальных клеток.

Патологическая анатомия

Под световым микроскопом клубочки выглядят нормальными. При электронной микроскопии базальная мембрана также не изменена. Основные повреждения развиваются в висцеральных эпителиальных клетках, ножки отростков которых сливаются (рис. 14.9). Эти изменения, часто неправильно называемые слиянием ножек отростков подоцитов, на самом деле представляют распластывание и набухание ножек отростков эпителиальных клеток клубочков. Следует отметить, что такое исчезновение ножек отростков наблюдается также и при других протеинурических состояниях (например, мембранозной нефропатии, сахарном диабете). Диагноз минимальных изменений может быть поставлен лишь в том случае, когда слияние ножек отростков происходит в гистологически нормальных клубочках (рис. 14.10). Изменения

Источник KingMed.info

подоцитов полностью обратимы и исчезают после кортикостероидной терапии и ремиссии протеинурии. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев часто загружены липидами, отражающими реабсорбцию канальцами ЛП, проходящих сквозь поврежденные клубочки (отсюда название «**липоидный нефроз**»). При иммуногистохимическом исследовании не удается выявить ни Ig, ни комплемента.



Рис. 14.9. Минимальные изменения клубочка. Серебрение по Мовату

Несмотря на массивную протеинурию, функция почки сохраняется. Протеинурия обычно высокоселективная. Гипертензия и гематурия отсутствуют. Подавляющее большинство детей (более 90%) быстро поддается кортикостероидной терапии.

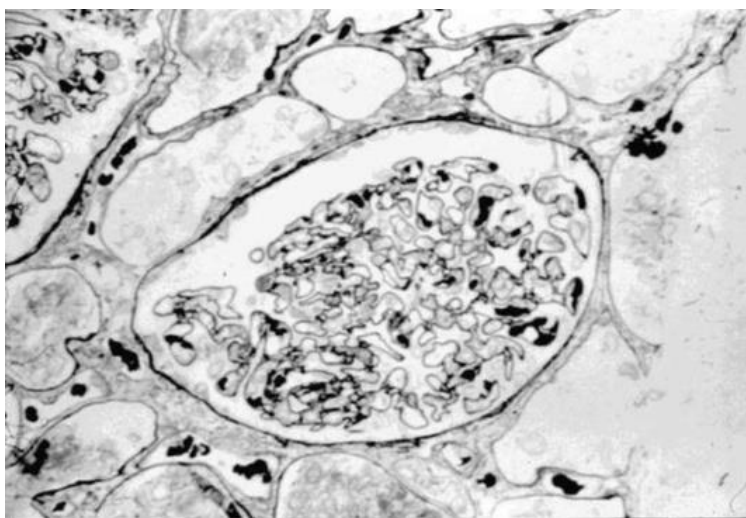


Рис. 14.10. Исчезновение ножек подоцитов при минимальных изменениях. Электронная микроскопия, $\times 21000$

Фокальный сегментарный гломерулосклероз

ФСГС характеризуется склерозом отдельных клубочков, а в пораженных клубочках - вовлечением лишь части капиллярных петель. Это заболевание можно разделить на 4 формы:

- **идиопатический ФСГС**, встречается в 10 и 15% заболеваний нефротического синдромом у детей и взрослых соответственно;

- **ФСГС, наслаивающийся на другое первичное гломерулярное заболевание**, например, IgA-нефропатию, мембранозную нефропатию, синдром Альпорта;
- **ФСГС, связанный с уменьшением массы почечной ткани**, что наблюдается на поздних стадиях других заболеваний почек, таких как рефлюкс-нефропатия, анальгетическая нефропатия, односторонняя агенезия почек;
- **вторичный ФСГС**, связанный с другими известными заболеваниями или этиологическими факторами (ВИЧ-инфекцией, употреблением героина).

Патогенез

Идиопатический ФСГС представляет собой самостоятельное заболевание или фазу эволюции болезни малых отростков подоцитов (липоидного нефроза). Полагают, что характерные фокальные повреждения подоцитов (их отслойка от ГБМ) представляют заключительную стадию диффузных изменений висцеральных эпителиальных клеток, типичных для липоидного нефроза. В связи с этим в основе ФСГС лежат повреждения подоцитов. Гиалиноз и склероз развиваются вследствие отложения белков плазмы в зонах спадения капиллярных петель с оголением ГБМ, что чрезвычайно усиливает их проницаемость в этих участках, а также реакции мезангиальных клеток на осаждение белков и фибрина. Возникновение рецидива протеинурии у больных с фокальным склерозом уже через 24 ч после пересадки почки позволяет думать о наличии некоего системного фактора.

К основным патогенетическим механизмам развития ФСГС, учитывая возможность перехода части случаев липоидного нефроза в ФСГС, в настоящее время относят: нарушение клубочковой проницаемости, гиперфильтрацию, липидные нарушения, гипертрофию клубочков.

Патологическая анатомия

В процесс вовлекаются отдельные клубочки (**фокальные изменения**), в них склерозируются отдельные сегменты сосудистого пучка (**сегментарные изменения**), остальные клубочки на первых этапах заболевания интактны. Внутри клубочка изменения могут располагаться в различных его частях, однако чаще - в области близко расположенной к входу и выходу артериол рукоятки клубочка, а также в месте выхода S1-сегмента проксимального канальца из Боумановской капсулы. Первоначально страдают юкстамедуллярные клубочки, затем повреждение становится более распространенным. В склерозированных сегментах наблюдается коллапс капиллярных петель, увеличение мезангиального матрикса и накопление гиалиновых масс (гиалиноз), часто с липидными каплями (рис. 14.11). При световой микроскопии клубочки выглядят нормальными на ранней стадии заболевания, но в них можно наблюдать незначительное увеличение зоны мезангия и потерю тургора в ряде капиллярных петель - первых признаков их коллапса. При электронной микроскопии участков клубочков без признаков склероза наблюдается диффузное исчезновение ножек отростков, характерное для болезни с минимальными изменениями. Однако, кроме этого, происходит выраженная фокальная отслойка подоцитов с обнажением подлежащей ГБМ. Появляются нежные синехии (**адгезия**) между периферическими капиллярными петлями клубочка и капсулой Боумена, возникающие в результате охвата (покрытия) части капиллярных петель, лишенных подоцитов, рядом расположенными париетальными клетками капсулы Боумена. При иммуногистохимическом исследовании в гиалиновых массах склерозированных участков выявляются IgM (рис. 14.12) и C₃. Помимо фокального склероза, часто встречается выраженное утолщение афферентных артериол за счет отложения гиалина, а также обнаруживаются полностью склерозированные клубочки (глобальный склероз). По мере прогрессирования

заболевания вовлекается все большее количество клубочков, а склероз затрагивает каждый клубочек, происходит увеличение мезангиального матрикса. Со временем развивается тотальный склероз клубочков, выраженная атрофия канальцев и интерстициальный фиброз. В настоящее время в рамках «классического» ФСГС, опираясь на данные клинко-морфологических исследований, выделяют ряд гистологических вариантов:

- «клеточный» вариант с выраженной пролиферацией клеток почечного клубочка;
- «концевой» тип повреждений, развивающихся в зоне выхода проксимального канальца;
- «коллабирующую» гломеруллопатию с выраженными признаками коллапса почечных клубочков и быстрым развитием хронической почечной недостаточности.

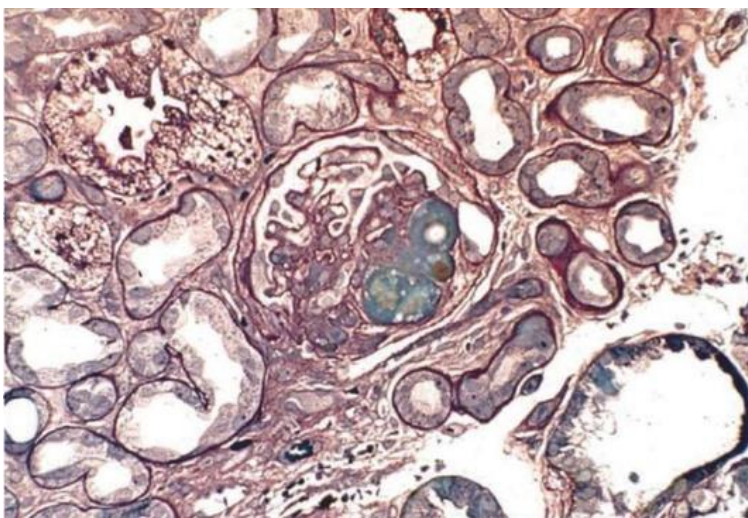


Рис. 14.11. Фокальный сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз

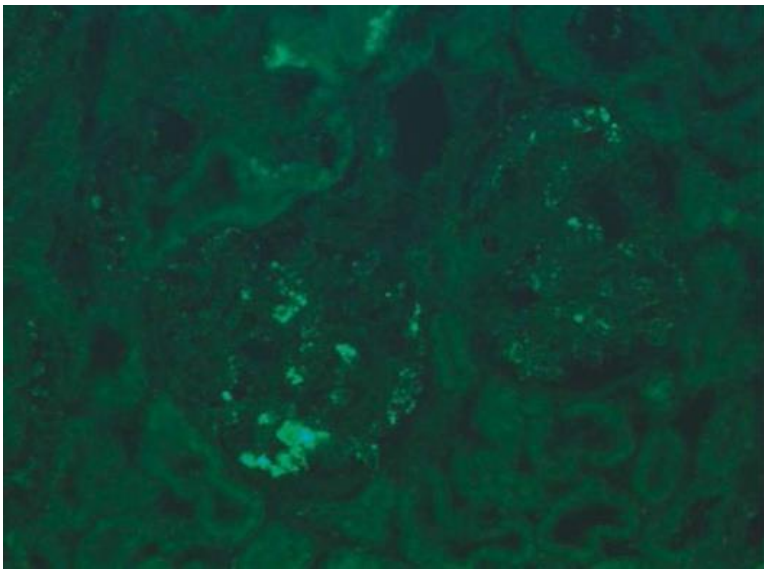


Рис. 14.12. Иммунные депозиты (IgM) в области рукоятки клубочка при фокальном сегментарном гломерулосклерозе

Хронический гломерулонефрит

Эта сборная группа ряда заболеваний и патологических процессов почек. Клинически она проявляется следующими формами: латентной, гематурической, гипертонической, нефротической, смешанной (нефротически-гипертонической). Морфологически чаще всего

выявляют два типа: мембранопролиферативный (МПГН) и мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

МПГН включает в себя группу заболеваний, характеризующихся утолщением ГБМ и пролиферацией мезангиальных клеток. Так как клеточная пролиферация наблюдается наиболее часто в мезангии, используют синоним МПГН - **мезангиокапиллярный гломерулонефрит**. МПГН встречается в 5-10% наблюдений идиопатического нефротического синдрома у детей и взрослых, вызванного повреждениями ГБМ. Выраженная клеточная пролиферация часто сопровождается гематурией. Как и во многих других случаях гломерулонефрита, это поражение может быть связано с другими системными заболеваниями и известными этиологическими факторами (например, вторичный МПГН при СКВ). На основе ультраструктурных, иммуногистохимических и, возможно, патогенетических признаков различают три типа МПГН:

- I тип МПГН - с субэндотелиальными депозитами;
- II тип МПГН - с плотными депозитами внутри ГБМ - «болезнь плотных депозитов»;
- III тип МПГН - с субэндотелиальными и субэпителиальными депозитами.

Патогенез. В большинстве случаев МПГН I типа обнаруживаются иммунные комплексы в клубочках, а также активация системы комплемента по классическому пути. И, наоборот, у большинства больных со II типом МПГН обнаружены признаки активации комплемента по альтернативному пути. У этих больных постоянно снижено содержание C_3 -комплемента в сыворотке крови. III тип МПГН занимает промежуточное место.

Патологическая анатомия. При световой микроскопии морфология всех типов гломерулонефрита похожа. Почечные клубочки - крупные, многоклеточные, имеют дольчатый (лобулярный) вид (рис. 14.13), что связано с про-

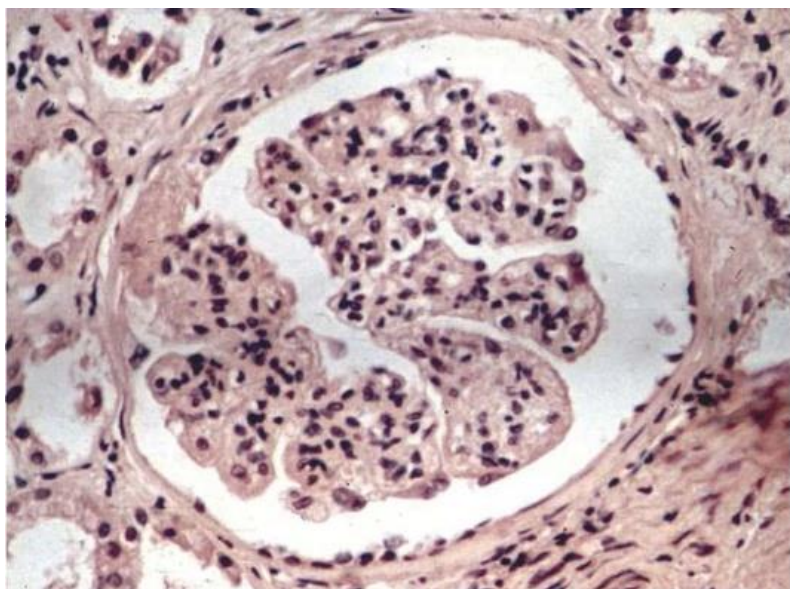


Рис. 14.13. Мембранопролиферативный гломерулонефрит

лиферацией мезангиальных клеток и увеличением мезангиального матрикса, хотя в ряде случаев обнаруживается инфильтрация почечных клубочков лейкоцитами, а также полулуния из париетального эпителия. ГБМ диффузно утолщена, особенно - на периферии капиллярных петель. При окрашивании серебром и при ШИК-реакции стенка гломерулярных капилляров

часто имеет двухконтурность, которую называют «трамвайными путями», расщеплением, удвоением ГБМ. Этот эффект связан с проникновением отростков мезангиальных клеток на периферию капиллярных петель (интерпозиция мезангия) под эндотелием и синтезом ими компонентов внеклеточного матрикса. В результате между мезангиальными клетками и эндотелием формируется как бы дополнительная мембрана.

Разные типы МПГН имеют ультраструктурные и иммуногистохимические отличия. I тип МПГН в $\frac{2}{3}$ случаев характеризуется наличием субэндотелиальных электронноплотных депозитов. Встречаются также мезангиальные депозиты (рис. 14.14). Иммуногистохимически часто обнаруживаются гранулярные депозиты C_3 и IgG (рис. 14.15). При II типе МПГН *lamina densa* ГБМ трансформируется в неправильную лентовидную электронноплотную структуру, появление которой связано с осаждением плотного вещества неизвестного происхождения. В связи с этим такой тип гломерулонефрита получил название «**болезни плотных депозитов**». При II типе МПГН комплемент C_3 встречается на любой стороне неровных гломерулярно-линейных участков базальной мембраны, но не в плотных депозитах. C_3 -фракция комплемента определяется также в мезангии в виде характерных округлых включений (**мезангиальные кольца**). IgG обычно отсутствует. III тип МПГН характеризуется сочетанием субэпителиальных и субэндотелиальных депозитов.

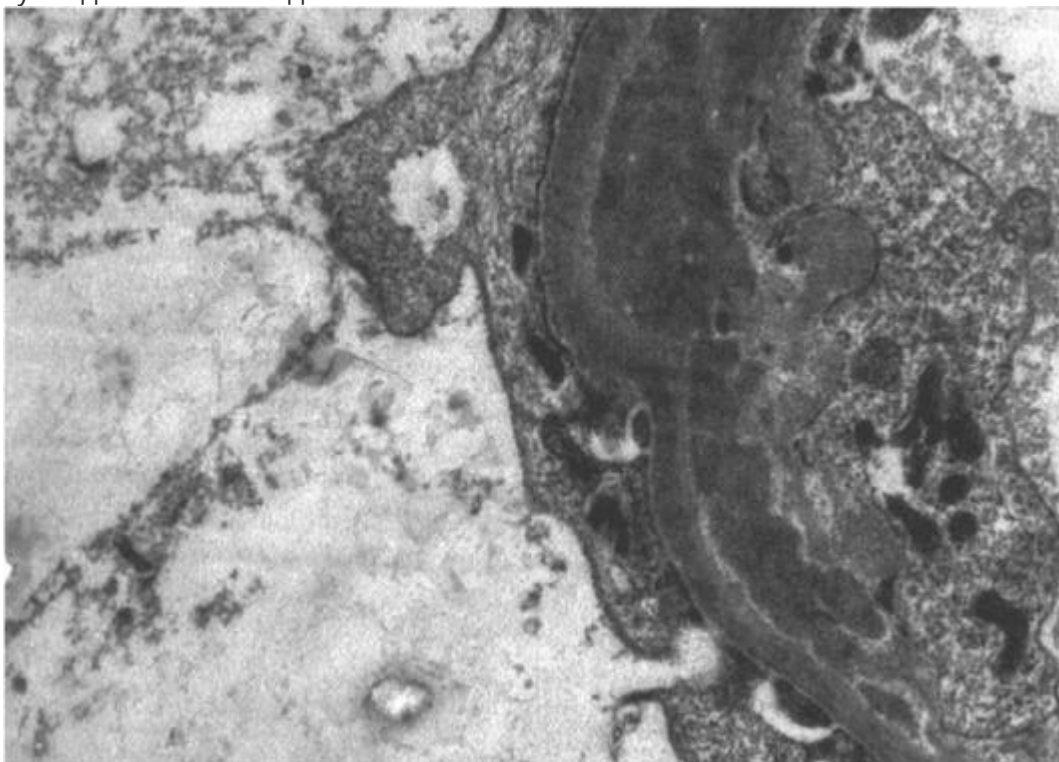


Рис. 14.14. Иммунные комплексы на базальной мембране и мезангии клубочков, $\times 18000$

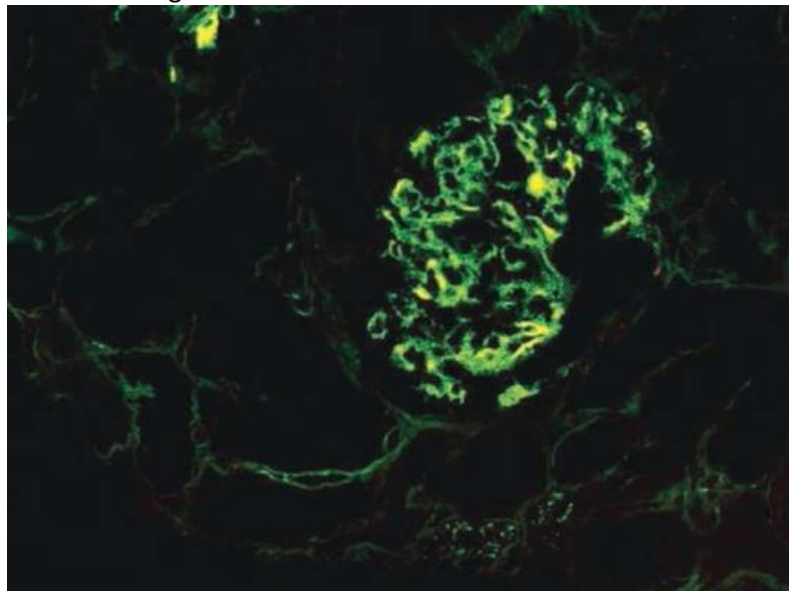


Рис. 14.15. Субэндотелиальные и мезангиальные депозиты иммунных комплексов в клубочке

Вторичный МПГН обычно представлен I и III типами. Болезнь развивается при СКВ, гепатите В и С, идиопатической криоглобулинемии, инфицированных желудочково-предсердных шунтах, шистосомиазе, дефиците α_1 -антитрипсина и некоторых злокачественных новообразованиях.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит как самостоятельное заболевание в настоящее время не рассматривается. Это скорее групповое понятие, объединяющее ряд заболеваний, в частности первичный затянувшийся острый гломерулонефрит, СКВ (мезангиальная форма), синдром Шенлей-на-Геноха, инфекционный эндокардит, ревматоидный артрит, гепатит А, IgM-нефропатию, заболевания печени и некоторые другие.

IgA-нефропатия

IgA-нефропатия (болезнь Берже; J. Berger) входит в группу мезангио-пролиферативного гломерулонефрита и характеризуется депозитами IgA в мезангии, выявляемыми с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии. Болезнь можно заподозрить и при светооптическом исследовании биоптатов почек, однако поставить диагноз можно только с помощью иммуногистохимической техники. IgA-нефропатия - частая причина рецидивирующей макро- и микрогематурии и, возможно, является самым распространенным типом гломерулонефрита. Обычно выявляется и слабая протеинурия, может появиться нефротический синдром. В редких случаях в исходе IgA-нефропатии развивается БПГН. Хотя IgA-нефропатия является изолированным почечным заболеванием, депозиты IgA встречаются и при системных заболеваниях у детей, например, при пурпуре Шен-лейна-Геноха (Schoenlein J.L., Genoch E.H.), которая имеет много общего с IgA-нефропатией. Кроме того, вторичная IgA-нефропатия наблюдается при заболеваниях печени и кишечника.

Патогенез. IgA - основной Ig, который встречается в секрете слизистых оболочек. В норме IgA выявляется в сыворотке крови в незначительных количествах, где он находится главным образом в мономерной форме, так как полимерные формы катаболизируются в печени. У больных с IgA-нефропатией содержание полимерного IgA₁ (но не IgA₂) в сыворотке крови увеличивается. Кроме того, у некоторых больных обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы IgA₁. Выраженное отложение IgA в мезангии позволяет предполагать захват иммунных комплексов

IgA, а отсутствие C_{1q} и C_4 в клубочках свидетельствует об активации альтернативного пути активации комплемента. Все это позволяет думать о врожденной или приобретенной аномалии иммунной регуляции, приводящей к усилению синтеза IgA слизистой оболочкой в ответ на экспозицию в дыхательной системе или ЖКТ факторов окружающей среды (например, вирусов, бактерий, пищевых белков).

Патологическая анатомия. Гистологически в клубочках очень часто расширена зона мезангия за счет пролиферации мезангиальных клеток (рис. 14.16). В некоторых клубочках встречается сегментарная пролиферация (по типу фокального пролиферативного гломерулонефрита), в других - диффузная пролиферация мезангиальных клеток (по типу мезангиопролиферативного гломерулонефрита) или, реже, полулунный гломерулонефрит. Рубцевание фокальных пролиферативных изменений может привести к фокальному склерозу. Для заболевания характерна им-муногистохимически картина мезангиальных депозитов IgA (рис. 14.17), нередко вместе с комплементом C_3 , пропердином и небольшими количествами IgG или IgM. Другие компоненты комплемента обычно не встречаются. При электронной микроскопии, в большинстве случаев, встречаются электронноплотные депозиты в мезангии (рис. 14.18).

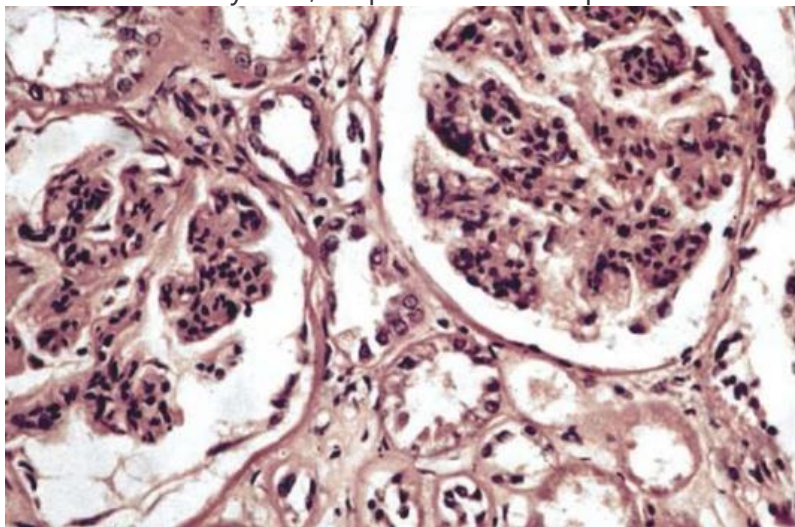


Рис. 14.16. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

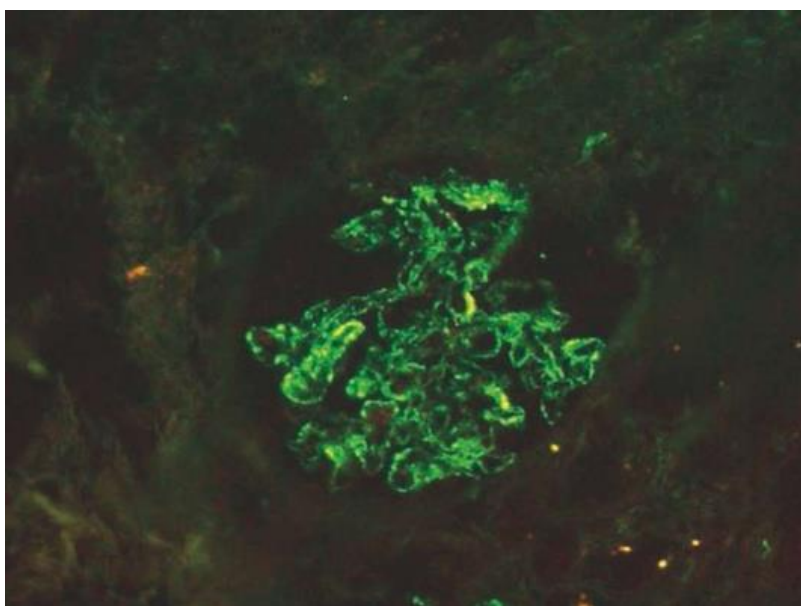


Рис. 14.17. IgA-нефрит. Иммунные комплексы (IgA) в мезангии клубочка

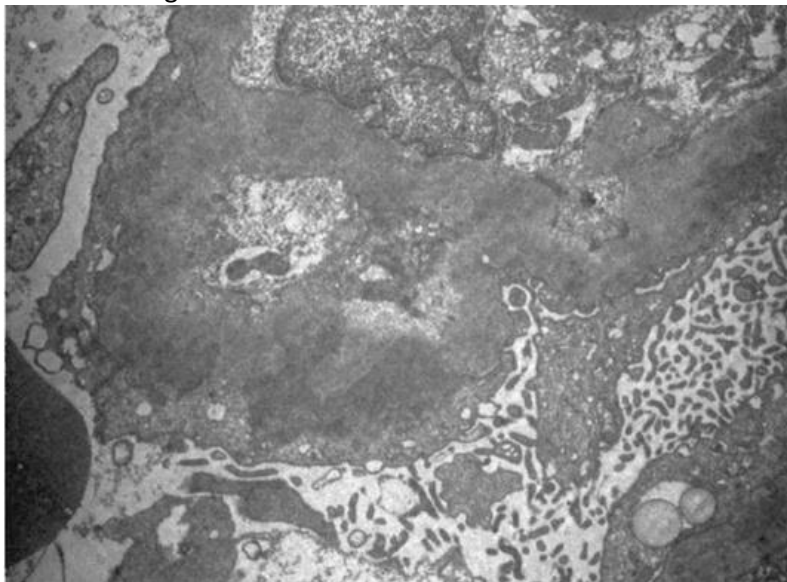


Рис. 14.18. Мезангиальные депозиты в клубочке. Электронная микроскопия, $\times 18000$

Фокальный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит

Фокальный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит представляет гистологический вариант заболевания, при котором пролиферация захватывает сегменты отдельных клубочков, вовлекая лишь часть почечных клубочков. Повреждение носит преимущественно пролиферативный характер и отличается от такового при фокальном склерозе. Часто встречается фокальный некроз и выпадение фибрина в зоне повреждения. Фокальный гломерулонефрит характеризуется тремя особенностями:

- он может быть ранним проявлением системного заболевания, при котором в процесс вовлечены все клубочки (СКВ, узелковый периартериит, пурпура Шенлейна-Геноха, синдром Гудпасчера, подострый бактериальный эндокардит, гранулематоз Вегенера);
- способен становиться компонентом известных гломерулярных заболеваний, таких как IgA-нефропатия;
- может представлять собой форму первичного идиопатического фокального гломерулонефрита.

НЕФРОСКЛЕРОЗ (ВТОРИЧНО СМОРЩЕННАЯ ПОЧКА)

Под нефросклерозом понимают терминальную стадию заболеваний почек, которой заканчивается большинство из указанных выше болезней. Острый гломерулонефрит обычно предшествует хроническому гломеруло-нефриту с последующим развитием нефросклероза. Если больные быстро прогрессирующим гломерулонефритом переживают острый эпизод, то обычно у них вскоре развивается нефросклероз. Мембранозная нефро-патия, МПГН и IgA-нефропатия медленно прогрессируют в хроническую почечную недостаточность, тогда как при фокальном сегментарном склерозе хроническая почечная недостаточность развивается быстрее. Однако иногда не удается определить форму гломерулонефрита, предшествовавшую нефросклерозу. Такие случаи представляют собой конечный результат относительно бессимптомных форм гломерулонефрита, которые заканчиваются уремией.

Патологическая анатомия. Почки симметрично сморщены и имеют диффузно зернистую поверхность. На разрезе корковое вещество истончено, вокруг лоханок разрастается жировая ткань. Гистологические изменения в клубочках зависят от стадии заболевания. На ранних стадиях клубочки могут сохранять признаки первичного заболевания, например, мембранозного или

МПГН. Возможна облитерация клубочков в результате отложения гиалина, приводящая к образованию бесклеточных эозинофильных ШИК-положительных масс. Так как нефросклероз нередко сопровождается гипертензией, здесь может быть выражен склероз артерий и артериол. Наблюдают также выраженную атрофию канальцев, неравномерный склероз интерстиция и лимфоцитарную инфильтрацию (рис. 14.19).

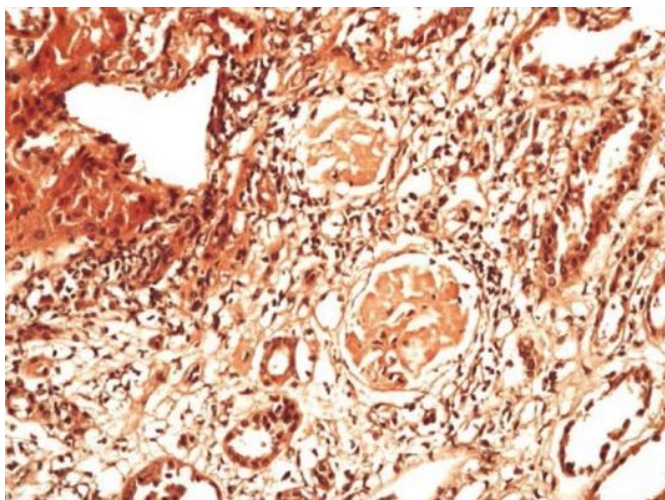


Рис. 14.19. Нефросклероз. Окраска пикрофуксином по ван Гизону

В почках больных с терминальной стадией заболевания при длительном гемодиализе развиваются своеобразные диализные изменения, которые не связаны с первичным заболеванием. Они заключаются в утолщении внутренней оболочки артерий, вызванном накоплением гладкомышечных клеток и богатой протеогликанами стромы; кальцификацию, наиболее заметную в почечном клубочке и в базальной мембране канальцев; выраженное выпадение кристаллов оксалата кальция в канальцах и интерстиции; приобретенной кистозной болезни, возрастает также частота аденом и аде-нокарцином почек.

Осложнения

У больных нефросклерозом развиваются патологические изменения и вне почек. Они связаны с уремией и встречаются также при других формах хронической почечной недостаточности. Эти изменения весьма важны и выражаются в виде уремического перикардита, уремического гастроэнтерита, вторичного гиперпаратиреоза, сопровождающегося нефро-кальцинозом и почечной остеодистрофией, гипертрофии левого желудочка сердца, обусловленной гипертензией. Могут быть также изменения в легких - связанные с уремией диффузные повреждения альвеол (уремический пневмонит).

ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКОВ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Многие иммунологически обусловленные метаболические или врожденные системные заболевания сопровождаются повреждениями клубочков почек, а в некоторых случаях, например, при СКВ и сахарном диабете, повреждение клубочков является одним из основных клинических проявлений заболевания.

Системная красная волчанка

Клинические проявления СКВ заключаются в развитии рецидивирующей микроили макрогематурии, острого нефрита, нефротического синдрома, хронической почечной недостаточности и гипертензии. Гистологически гло-мерулярные изменения могут соответствовать мезангиальному волчаночному нефриту, фокальному гломерулонефриту,

диффузному пролиферативному гломерулонефриту и диффузному мембранозному гломерулонефриту.

Пурпура Шенлейна-Геноха

Пурпура Шенлейна-Геноха (Schoenlein J.L., Genoch E.H.). Этот синдром заключается в изменении кожи, повреждении разгибательных мышц верхних и нижних конечностей, а также ягодиц; в абдоминальных проявлениях в виде болей в области живота, рвоты и кишечного кровотечения; немигрирующей ар-тралгии (боли в суставе). Поражения почек встречаются у $\frac{1}{3}$ больных и выражаются макро- и микрогематурией, протеинурией и нефротическим синдромом.

Гистологические изменения в почках могут соответствовать мезангиопро-лиферативному, МПГН вплоть до развития типичного гломерулонефрита с полулуниями, который развивается у некоторых взрослых больных. Кроме того, при люминесцентной микроскопии самой заметной особенностью поражения почек является выпадение депозитов IgA, иногда одновременно с IgG и C₃ в мезангии. Депозиты распределены так же, как при IgA-нефропатии. Поэтому существует предположение о том, что IgA-нефропатия и пурпура Шен-лейна-Геноха - одно и то же заболевание. Кожные проявления представлены субэпидермальными кровоизлияниями и некротизирующим васкулитом, захватывающим мелкие сосуды дермы. Васкулит может развиваться и в других органах, например, в ЖКТ, но редко возникает в почках.

Бактериальный эндокардит

Гломерулярные повреждения при бактериальном эндокардите представляют собой разновидность иммунокомплексного гломерулонефрита, вызванного бактериальными комплексами антиген-антитело. Клинически для этого заболевания характерны разной выраженности гематурия и протеинурия. Однако развитие острого нефрита нетипично, и лишь в редких случаях развивается быстро прогрессирующий гломерулонефрит. При более легких вариантах течения возникают фокальный или сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, тогда как в более тяжелых случаях встречается диффузный про-лиферативный гломерулонефрит, а при БПГН наблюдается много полулуний.

Диабетический гломерулосклероз

Одним из основных осложнений сахарного диабета является поражение почек. Терминальная стадия поражения почек встречается у 30% больных I (инсулинзависимым) типом сахарного диабета и является причиной смерти 20% больных моложе 40 лет. Термин «**диабетическая нефропатия**» используется для обозначения группы изменений, которые часто встречаются в диабетически измененной почке.

Патогенез

Патогенез диабетического гломерулосклероза тесно связан с генерализованной диабетической микроангиопатией. Основными причинами ее являются следующие изменения:

- **метаболический дефицит**, вызванный недостаточностью инсулина или развивающейся гипергликемией;
- **биохимические нарушения** в виде усиления синтеза коллагена IV типа и фибронектина, а также снижения синтеза протеингликан-гепаран-сульфата;
- **неферментное гликозилирование белков**, приводящее к увеличению количества конечных продуктов гликозилирования и иногда к гломерулопатии;

- гипотетическое участие **гемодинамических изменений** в развитии диабетического гломерулосклероза;
- **повышение скорости клубочковой фильтрации** при I типе сахарного диабета, при этом увеличивается площадь гломерулярной фильтрации, повышается давление в гломерулярных капиллярах и развивается гипертрофия клубочков.

Таким образом, в развитии диабетических нарушений играют роль два процесса:

- *метаболический дефект*, возможно, обусловленный усиленным гликози-лированием конечных продуктов, с чем и связано утолщение ГБМ и увеличение мезангиального матрикса;
- *гемодинамические нарушения*, которые вызывают гипертрофию клубочков, которые приводят к гломерулосклерозу у 40% больных.

Морфология

Морфологические изменения в клубочках заключаются в утолщении ба-зальной мембраны капилляров, диффузном диабетическом гломерулосклерозе, узелковом гломерулосклерозе. Распространенное **утолщение базальной мембраны** гломерулярных капилляров встречается у всех больных сахарным диабетом. Оно не связано с протеинурией и является проявлением диабетической микроангиопатии. Истинное утолщение базальной мембраны капилляров можно обнаружить только при электронной микроскопии. Одновременно наблюдается утолщение базальной мембраны канальцев.

Диффузный гломерулосклероз

Диффузный гломерулосклероз представляет собой диффузное утолщение мезангиального матрикса с умеренной пролиферацией мезангиальных клеток и всегда сопровождается распространенным утолщением ГБМ. Изменения почти всегда начинаются с сосудистой «рукоятки» почечного тельца и вначале представлены гиалинозом артериол. По мере прогрессирования заболевания мезангий продолжает расширяться и замуровывает мезангиальные клетки, постепенно заполняя весь клубочек - развивается облитерирующий диабетический гломерулосклероз.

Узелковый гломерулосклероз

Узелковый гломерулосклероз известен как **интеркапиллярный гломерулосклероз, или болезнь Киммельстиля-Вильсона** (Kimmelstiel P., Wilson C). Клубочки приобретают овальную или сферическую форму. Они нередко имеют пластинчатый вид из-за гиалиновых масс, расположенных на периферии клубочка, локализуются в центре мезангиальных зон отдельных долек клубочка и окружены по периферии капиллярными петлями. Обычно в этот процесс вовлечены не все клубочки. В незатронутых долях и клубочках подчас развивается диффузный гломерулосклероз. Склерозированные узелки ШИК-позитивны, дают положительную ШИК-реакцию (красно-малиновый цвет), содержат липиды и фибрин. Узелковый гломерулосклероз развивается у 15- 30% больных диабетом и сопровождается почечной недостаточностью.

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

Общий амилоидоз может сопровождаться отложением масс амилоида в почечных клубочках. Типичные амилоидные фибриллы встречаются в мезангии и под эндотелием капилляров, а также в субэпителиальном пространстве. Они могут полностью облитерировать почечные клубочки. Отложения (депозиты) амилоида обнаруживаются также в стенке кровеносных сосудов, по ходу базальной мембраны эпителия канальцев и в интерстиции почек. Амилоид

Источник KingMed.info

можно выявить при световой микроскопии с помощью специальных красителей [конго-рот (рис. 14.20)], особенно посредством выявления эффекта двойного лучепреломления в поляризационном микроскопе после окрашивания конго красным (рис. 14.21). У больных с амилоидом в почечных клубочках может развиваться тяжелая протеинурия, а позже и нефротический синдром, заканчивающийся разрушением почечных клубочков и смертью от уремии. Клинически выделяют следующие стадии амилоидоза почек:

- латентную;
- протеинурическую;
- нефротическую;
- азотемическую.

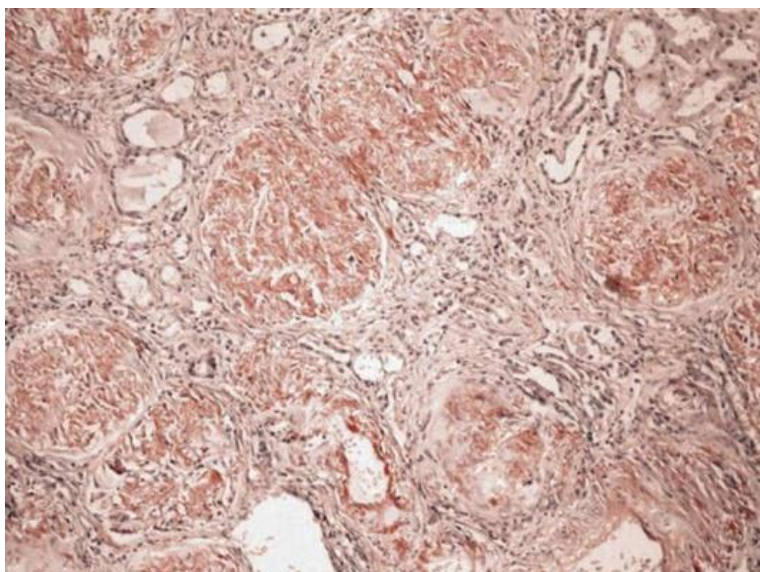


Рис. 14.20. Амилоидоз почек. Окраска конго-рот

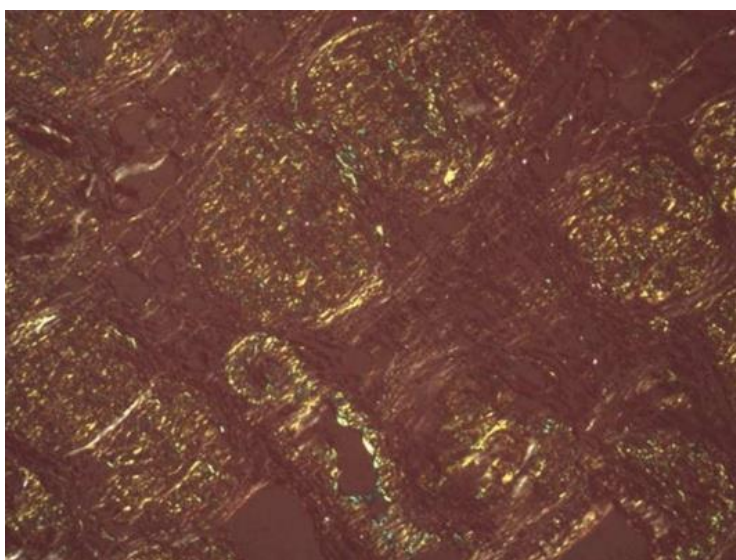


Рис. 14.21. Поляризация амилоида в почках

ДРУГИЕ СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром Гудпасчера (Goodpasture E.W.), узелковый полиартериит и грану-лематоз Вегенера (Wegener E.) также сопровождаются повреждениями почек. Причем изменения в

почках при этих трех заболеваниях очень похожи. В начале заболеваний или при их легком течении развивается фокальный и сегментарный, а иногда некротизирующий гломерулонефрит. У большинства больных наблюдаются гематурия и незначительное уменьшение скорости клубочковой фильтрации. В более тяжелых случаях, сопровождающихся быстро прогрессирующим гломерулонефритом, также наблюдаются выраженный некроз и выпадение фибрина с образованием эпителиальных полулуний.

Однако эти заболевания имеют различные патогенетические механизмы. Синдром Гудпасчера связан с появлением антител против ГБМ, при этом синдроме обнаруживается линейное свечение Ig и комплемента, при узелковом полиартериите обнаруживаются иммунные комплексы, а при грануломатозе Вегенера образуются АНЦА.

Идиопатическая смешанная криоглобулинемия - редкое заболевание, при котором отложения криоглобулинов, состоящих главным образом из комплексов IgG-IgM, вызывают васкулиты в коже, синовиты и фокальный или диффузный гломерулонефрит. Криоглобулинемия, вторичная по отношению к инфекции (например, гепатиту С), может сопровождаться гломерулонефритом, обычно типа мезангиопролиферативного.

Плазмоклеточные дискразии (здесь дискразия - расстройство) также могут вызывать изменения в почечных клубочках.

Множественная миелома сопровождается амилоидозом, выпадением моно-клональных криоглобулинов в клубочках, узелковыми изменениями в клубочках, связанными с осаждением нефибриллярных легких цепей.

Нефропатия легких цепей встречается также и без миеломы и проявляется выпадением κ-цепей в клубочках почек. Клубочки при этом содержат ШИК-позитивные узелки в мезангии. Характерна подчеркнутость дольковой структуры и слабо выраженная мезангиальная клеточность. Светооптически морфологическая картина соответствует морфологии мезангиопролиферативного или МПГН. У этих больных развиваются протеинурия или нефротический синдром, гипертензия и прогрессирующая азотемия.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ

Под этим заболеванием понимают группу гетерогенных наследственно-семейных расстройств, проявляющихся повреждениями клубочков. Наиболее известным состоянием в этой группе является **синдром Альпорта** (Alport A.C.), при котором нефрит сопровождается глухотой и различными заболеваниями глаз, включая дислокацию хрусталика, заднюю катаракту и дистрофию роговиц. Мужчины болеют чаще и тяжелее женщин, у них раньше развивается почечная недостаточность. Наиболее частым проявлением заболевания является макроили микрогематурия, нередко сопровождающаяся образованием эритроцитарных цилиндров. Можно также наблюдать протеинурию и реже нефротический синдром. В основе заболевания лежит нарушение синтеза ГБМ.

Гистологически почечные клубочки поражены всегда. Чаще всего речь идет о мезангиопролиферативном гломерулонефрите. В некоторых случаях гломерулярные и канальцевые эпителиальные клетки имеют пенистый вид из-за скоплений нейтрального жира и мукополисахаридов (пенистые клетки). По мере прогрессирования заболевания развивается нефросклероз, происходит сужение сосудов, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз. При электронной микроскопии у некоторых больных выявляются характерные изменения ГБМ. В ней появляются неправильной формы участки утолщения и истончения с выраженным расщеплением и расслоением *lamina densa*. Сходная картина имеет место и в базальной

мембране канальцев. Хотя такие изменения базаль-ной мембраны встречаются и при других заболеваниях, наиболее выраженный и распространенный характер они имеют при синдроме Альпорта.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ КАНАЛЬЦЕВ И ИНТЕРСТИЦИЯ

Большинство форм повреждения канальцев распространяется и на интер-стиций почек. Различают ишемические или токсические повреждения канальцев, приводящие к их острому некрозу и острой почечной недостаточности, а также воспалительные изменения канальцев и интерстиция (тубулоинтер-стициальный нефрит).

Острый некроз канальцев

Острый некроз канальцев морфологически характеризуется разрушением эпителиальных клеток канальцев, а клинически - острым подавлением функции почек. Это наиболее частая причина острой почечной недостаточности, которая проявляется острым подавлением функции почек и мочевого выделения (выводится менее 400 мл мочи в течение 24 ч). Острая почечная недостаточность развивается в связи с обтурацией внутрпочечных сосудов, вызванных их вовлечением в патологический процесс при таких заболеваниях и процессах, как узелковый полиартериит, злокачественная гипертензия и гемолитико-уре-мический синдром, а также при тяжелых гломерулярных заболеваниях - быстро прогрессирующем гломерулонефрите, остром тубулоинтерстициальном нефрите, чаще связанном с гиперчувствительностью к лекарствам. Кроме того, обтурация сосудов может развиваться при массивной инфекции (пиелонефрит), особенно сопровождающейся папиллярным некрозом, ДВС-синдроме, обтурации мочевыводящих путей опухолями, стенозе уретры гипертрофированной предстательной железой или сгустками крови; остром некрозе канальцев. Выделяют три стадии острой почечной недостаточности:

- шоковая;
- олигоанурическая;
- восстановления диуреза.

Острый некроз канальцев является обратимым повреждением почек и связан с периодом неадекватного кровотока в периферических органах, обычно сопровождающихся выраженной гипотензией и шоком. Разновидностью острого некроза канальцев, развивающейся при шоке, является **ишемический острый некроз канальцев**. Переливание несовместимой крови и другие гемолитические кризы, вызывающие гемоглобинурию, а также тяжелые повреждения скелетных мышц, сопровождающиеся миоглобулинурией, приводят к развитию изменений, напоминающих ишемический острый некроз канальцев. Это так называемый **острый некроз канальцев, связанный с пигментами**. Другая разновидность ишемического острого некроза канальцев - **нефротокси-ческий острый некроз канальцев**, связанный с применением многочисленных лекарств, таких как гентамицин и другие антибиотики, рентгеноконтрастных веществ, ядов, в том числе тяжелых металлов (например, ртуть) и органических растворителей (четырёххлористый углерод и др.).

Патогенез

Критическим моментом как при ишемическом, так и при нефротоксиче-ском остром некрозе канальцев является их повреждение. Эпителиальные клетки канальцев особенно чувствительны к аноксии, они также подвержены действию токсинов. Ишемия вызывает многочисленные структурные и функциональные нарушения в эпителиальных клетках. Функционально важным

событием является потеря клетками полярности. Так как мозговое вещество получает меньшую часть кровотока, оно особенно чувствительно к ишемии. Повреждение канальцев приводит к развитию острой почечной недостаточности путем одного из следующих механизмов: повреждение канальцев вызывает спазм приносящих артериол, приводя к снижению скорости клубочковой фильтрации посредством гломерулярно-тубулярного механизма обратной связи. Спазм сосудов активирует ренин-ангиотензиновую систему. Кроме того, имеет значение потеря активности сосудорасширяющих факторов.

Повреждение канальцев может само по себе приводить к олигурии, так как остатки канальцев могут блокировать пути оттока мочи и вызывать повышение внутриканальцевого давления и одновременно уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Жидкость из разрушенных канальцев может проникать в интерстиций, приводя к повышению интерстициального давления и коллапсу канальцев. Имеются данные о прямом воздействии токсинов на коэффициент ультрафильтрации стенки гломерулярных капилляров.

Какой из этих механизмов наиболее важен в развитии олигурии, неясно, но очевидно, что для ее развития необходима их комбинация. Один из этих механизмов может быть преобладающим, в зависимости от повреждающего фактора.

Патологическая анатомия. Ишемический острый некроз канальцев характеризуется их фокальным некрозом во многих участках по ходу нефрона и часто сопровождается разрывами базальных мембран (тубулорексис) и окклюзией просвета канальцев белковыми цилиндрами. Некроз канальцев часто едва заметен, но иногда бывает выражен отчетливо. Прямая часть проксимального канальца и восходящая толстая часть петли Генле в мозговом веществе почек обычно наиболее уязвимы, но местные некротические изменения встречаются и в дистальном канальце, часто наряду с цилиндрами. Эозинофильные гиалиновые цилиндры, так же как и пигментированные зернистые цилиндры, весьма распространены, особенно в дистальных канальцах и собирательных трубках. Эти цилиндры состоят, главным образом, из белка Тамма-Хорсфалла (Tamm E., Horsfall A.) - специфического мочевого гликопротеина, связанного с гемоглобином, миоглобином и другими белками плазмы, который в норме секретируется клетками восходящего толстого отдела петли нефрона и дистальных канальцев. Другими наиболее распространенными признаками ишемического острого некроза канальцев является интерстициальный отек и накопление лейкоцитов в расширенных прямых сосудах, продолжающих выносящие артериолы юкстамедуллярных клубочков (*vasa recta*). Часто видны также признаки регенерации эпителия: уплощенные эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и фигурами митоза. С течением времени восстановительные процессы в канальцах могут быть настолько выражены, что от повреждения подчас не остается следа.

Токсический острый некроз канальцев

Токсический острый некроз канальцев начинается с их острого повреждения, наиболее заметного в проксимальных извитых канальцах. Гистологически этот некроз может быть неспецифическим, но иногда бывает отчетливо связан с некоторыми повреждающими агентами. Так, при отравлении хлоридом ртути отдельные клетки могут содержать крупные ацидофильные включения. Позже такие клетки некротизируются и сливаются в просвет канальцев, а также могут подвергаться кальцификации. Воздействие четыреххлористым углеродом, наоборот, характеризуется накоплением нейтральных липидов в поврежденных клетках. Этиленгликоль вызывает заметное набухание и гидропическую или вакуольную дистрофию проксимальных извитых канальцев. Кристаллы оксалата кальция часто обнаруживаются в просвете канальцев при воздействии ядов.

Тубулоинтерстициальный нефрит

Тубулоинтерстициальный нефрит характеризуется гистологическими и функциональными нарушениями, затрагивающими преимущественно канальцы и интерстиций. Гломерулярные и сосудистые повреждения здесь также встречаются, хотя они слабо выражены и развиваются лишь в период развернутой клинической картины болезни. Тубулоинтерстициальный нефрит имеет разные причины и патогенетические механизмы. Он классифицируется в зависимости от причины или характера первичного заболевания (например, анальгетический нефрит, лучевой нефрит). В последнем случае тубулоинтер-стициальный нефрит приобретает статус осложнения.

Заболевание может быть острым или хроническим. **Острый тубулоинтерстициальный нефрит** клинически имеет острое начало, а гистологически характеризуется интерстициальным отеком, часто сопровождающимся лейкоцитарной инфильтрацией и фокальным некрозом канальцев. При **хроническом интер-стициальном нефрите** наблюдается инфильтрация стромы мононуклеарными клетками, выраженный интерстициальный фиброз, а также распространенная атрофия канальцев. Клинически это заболевание в обеих формах отличается от гломерулярных поражений отсутствием на ранних стадиях таких главных признаков повреждения клубочков почек, как нефритические и нефротические синдромы, а также наличием нарушенных функций канальцев. Функциональные нарушения могут быть слабыми и характеризуются нарушением способности к концентрации мочи, выявляемой клинически благодаря полиурии, потерей соли, снижением способности выделять кислоты (метаболический ацидоз), изолированными дефектами канальцевой реабсорбции или секреции. Выраженные формы такого нефрита, однако, бывает трудно клинически отличить от других заболеваний, приводящих к почечной недостаточности.

ПИЕЛОНЕФРИТ

Пиелонефрит - это одно из наиболее распространенных заболеваний почек, сопровождающееся поражением канальцев, интерстиция и почечных лоханок. По течению пиелонефрит может быть острым и хроническим. **Острый пиелонефрит** характеризуется повреждением почек, связанным с инфекционным поражением мочевыводящих путей. **Хронический пиелонефрит** является более сложным заболеванием: бактериальная инфекция здесь также играет доминирующую роль, однако в патогенезе заболевания участвуют и другие факторы (ве-зико-уретеральный рефлюкс, обструкция мочеточников). Следует отметить, что термин **«инфекция мочевыводящих путей»** включает вовлечение в воспалительный процесс мочевого пузыря (цистит), мочеточников и/или почек - почечных лоханок и чашечек (пиелонефрит). Инфекционные поражения мочевыводящих путей широко распространены, причем бактериальный процесс может протекать бессимптомно (бессимптомная бактериурия) или поражать только мочевой пузырь без вовлечения почек. Однако инфекция мочевыводящих путей всегда опасна из-за возможности распространения воспаления на почку.

Этиология и патогенез

Доминирующими этиологическими факторами, встречающимися более чем в 85% случаев инфекции мочевыводящих путей, являются грамотрица-тельные бактерии, которые и в норме присутствуют в ЖКТ. Наиболее распространенными возбудителями являются *E. coli* (самая частая причина пиелонефрита), а также *Proteus*, *Klebsiella* и *Enterobacter*.

Имеются 2 пути распространения микробов, посредством которых они достигают почек: через кровеносное русло (гематогенная инфекция) и через нижние отделы мочевыводящих путей (восходящая инфекция). Хотя гематогенный путь встречается относительно редко, острый

пиелонефрит все же может возникнуть как следствие инфекции, рассеянной из отдаленных очагов при септицемии и инфекционном эндокардите. Чаще гематогенная инфекция развивается при обтурации мочеточника камнем, у ослабленных больных, при иммуносупрессивной терапии, а также под воздействием бактерий не энтерогенного происхождения, таких как стафилококк и некоторые грибы.

Восходящая инфекция - наиболее распространенная причина пиелонефрита. Обычно микробы, попадающие в мочевой пузырь, выводятся с помощью перистальтики стенок мочевыводящих путей и антибактериальных механизмов. Однако стеноз уретры или атония мочевого пузыря приводят к его неполному опорожнению и появлению остаточного объема мочи. При задержке мочи, бактерии, попавшие в мочевой пузырь, могут размножаться в его поврежденной стенке. Кроме того, инфекция мочевыводящих путей особенно часто встречается у больных с нарушением тока мочи в нижних отделах мочевого тракта, например, при доброкачественной гиперплазии (аденоме) простаты, опухолях и камнях в мочеточнике или мочевом пузыре.

Хотя стеноз мочеточников и является важным предрасполагающим фактором в патогенезе восходящей инфекции, все же именно недостаточность вези-ко-уретерального отверстия служит причиной того, что бактерии поднимаются по мочеточникам в лоханки почек. Кроме того, инфекция мочевого пузыря сама по себе, видимо, в результате воздействия бактериальных и воспалительных продуктов на сократительную способность мочеточника может вызвать или усиливать везикоуретеральный рефлюкс, особенно у детей. Воздействие вези-коуретерального рефлюкса сходно с действием частичной обструкции мочеточника, в результате которой появляется остаточная моча, способствующая росту бактерий. Кроме того, вези-ко-уретеральный рефлюкс представляет механизм, с помощью которого инфицированная моча забрасывается в почечные лоханки и проникает в паренхиму почек через открытые протоки на сосочках (**интраре-нальный рефлюкс**). Интраренальный рефлюкс характерен для верхних и нижних полюсов почки, где сосочки имеют плоские или вогнутые кончики.

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит - это острое гнойное воспаление почек, вызванное бактериальной инфекцией, которая попадает в почку гематогенным или восходящим путем и связана с везико-уретеральным рефлюксом.

Патологическая анатомия. В основе острого пиелонефрита лежат интерсти-циальное гнойное воспаление и некроз канальцев (рис. 14.22, 14.23). Нагноение встречается в виде ограниченных абсцессов, поражающих одну или обе почки, или крупных клинообразных участков нагноения (карбункул). Локализация очагов поражения носит случайный характер, однако при пиелонефрите она связана с рефлюксом, и повреждения обычно встречаются в нижних или верхних полюсах почек. На самых ранних стадиях процесса нейтрофильная инфильтрация ограничивается пределами интерстициальной ткани. Вскоре, однако, воспаление распространяется на канальцы и приводит к образованию характерных абсцессов с разрушением канальцев. Характерно, что клубочки

резистентны к инфекции. Вместе с тем в крупных участках некроза в процесс могут быть вовлечены и клубочки, а при грибковом пиелонефрите (например, кандидозном) клубочки поражаются часто.

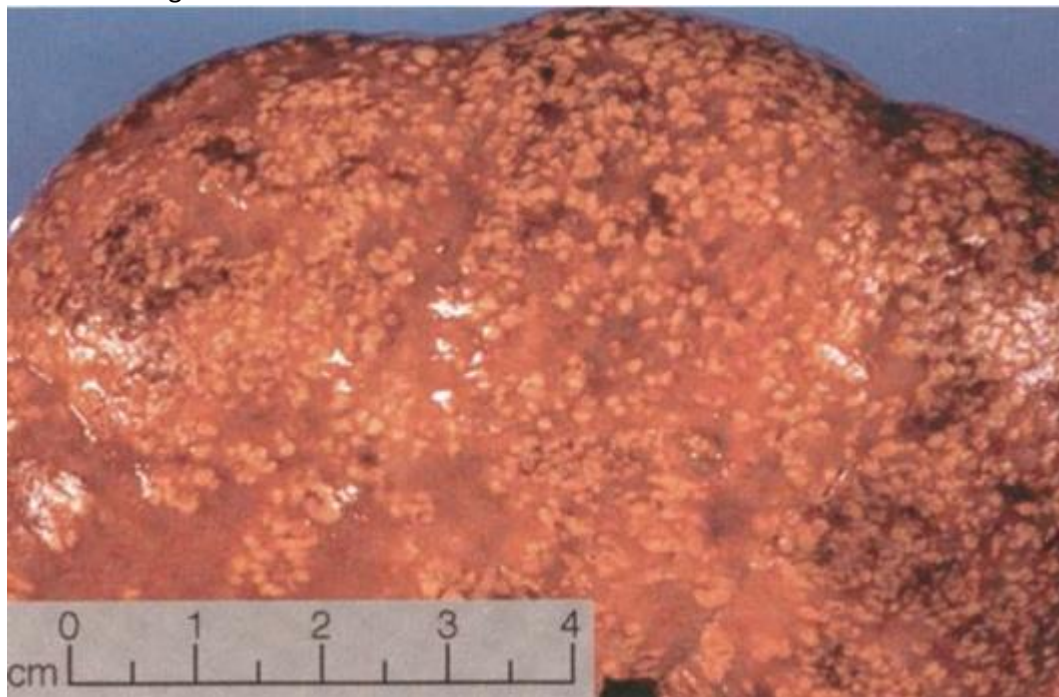


Рис. 14.22. Острый пиелонефрит, множественные мелкие абсцессы в ткани почки. Окраска гематоксилином и эозином

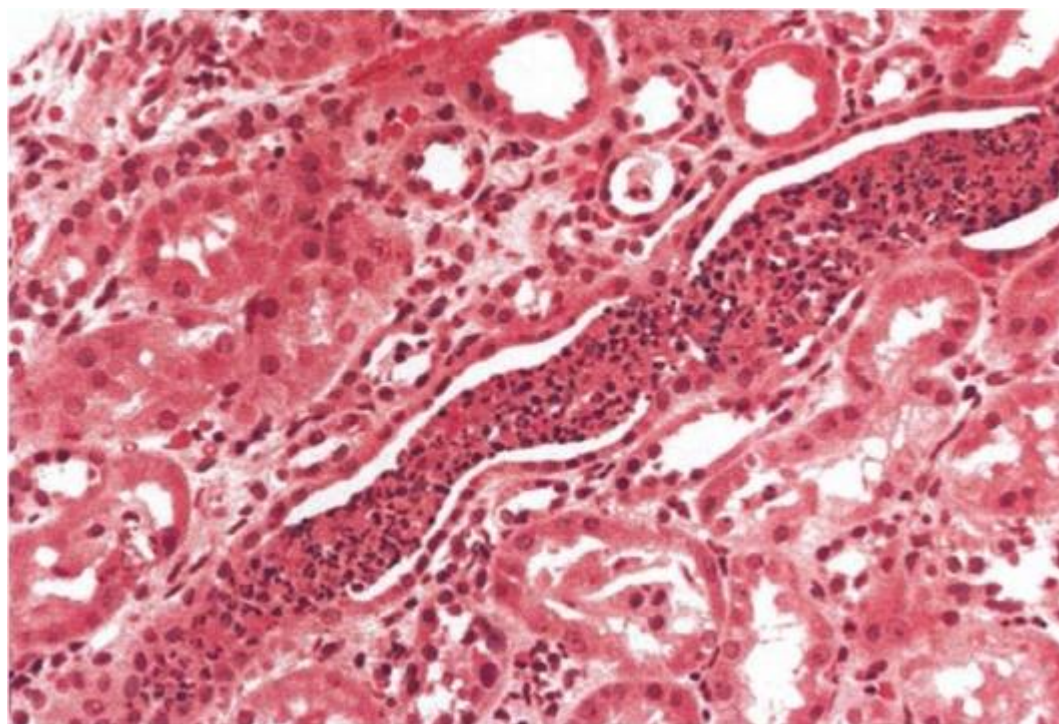


Рис. 14.23. Острый пиелонефрит. Некроз эпителия канальцев почек. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. Известны 3 основных осложнения острого пиелонефрита: папиллярный некроз, пионефроз и перинефритический абсцесс. **Папиллярный некроз** возникает при сахарном диабете и при заболеваниях, сопровождающихся закупоркой мочевыводящих путей. Он бывает двусторонним, иногда односто-

ронным. Обычно поражена одна, реже все пирамиды почки. На разрезе некротизированные кончики или дистальные $\frac{2}{3}$ пирамид имеют серо-белый или желтый цвет и напоминают

изменения при инфаркте почки. Микроскопически некро-тизированная ткань имеет вид, характерный для инфарктного коагуляционного некроза с сохраненными контурами канальцев. Лейкоцитарный инфильтрат располагается на границе сохранившейся и разрушенной ткани. **Пионефроз** развивается при полной или почти полной обструкции мочевыводящих путей, особенно при закупорке мочеточника на высоком уровне. Так как дренирование гнойного экссудата невозможно, он скапливается в почечных лоханках, чашечках и мочеточниках, вызывая пионекроз. При **околопочечном абсцессе** гнойное воспаление сквозь капсулу почки распространяется в паранефральную ткань.

Хронический пиелонефрит и рефлюксная нефропатия

Хронический пиелонефрит представляет собой тубулоинтерстициальное заболевание почек и проявляется хроническим тубулоинтерстициальным воспалением и рубцеванием почечной ткани, сопровождающимся вовлечением чашечек и лоханок (рис. 14.24, 14.25). Это заболевание служит частой причиной терминального поражения почек и обнаруживается у 11-20% больных с пересаженной почкой и находящихся на гемодиализе. Различают 2 формы хронического пиелонефрита: хронический обструктивный и хронический рефлюксный пиелонефрит (рефлюксная нефропатия).

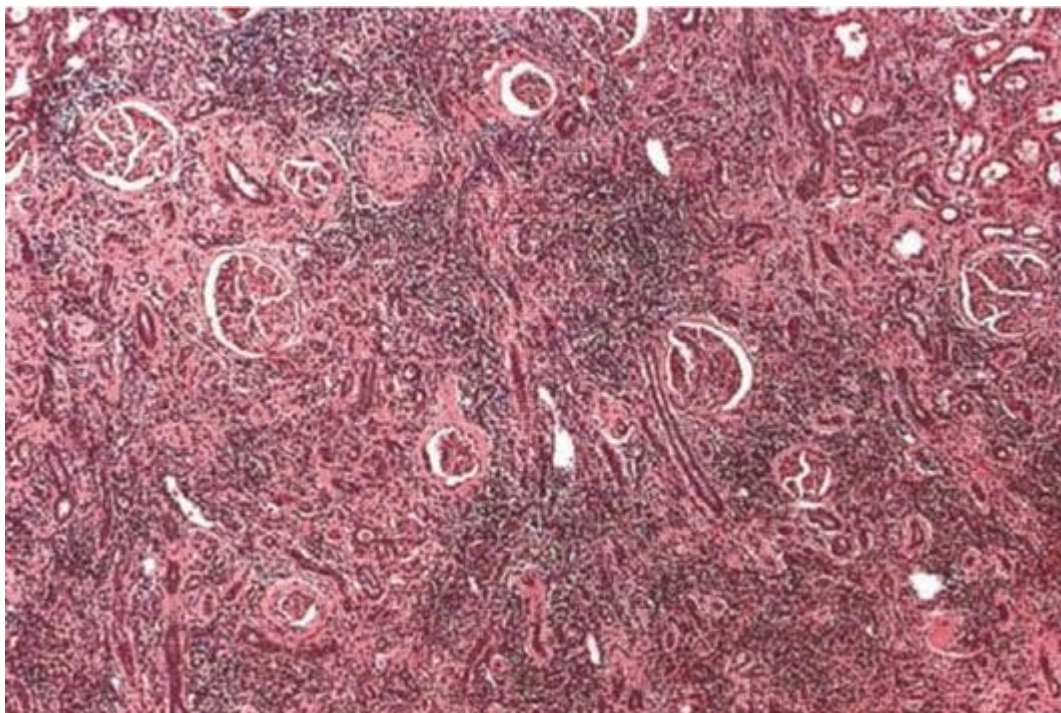


Рис. 14.24. Хронический пиелонефрит. Окраска гематоксилином и эозином

Хронический обструктивный пиелонефрит

При этой форме хронического пиелонефрита закупорка мочевыводящих путей предшествует инфекции, которая накладывается на диффузные или

местные обструктивные повреждения и приводит к рецидивирующему воспалению и рубцеванию паренхимы почек, сопровождаясь клиническими признаками хронического пиелонефрита.

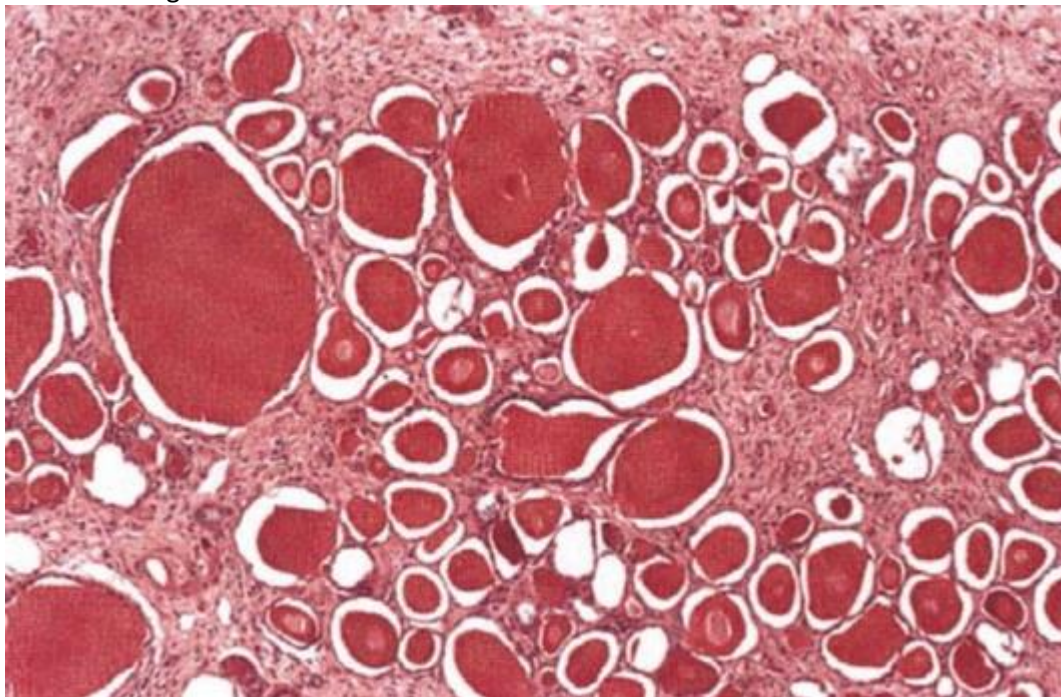


Рис. 14.25. Хронический пиелонефрит - щитовидно-сморщенная почка

Рефлюксная нефропатия

Рефлюксная нефропатия - наиболее распространенная форма хронического пиелонефритического рубцевания. Рефлюксная нефропатия обнаруживается в раннем детском возрасте как результат наложения мочевого инфекции на врожденный везикоуретеральный и внутривидпочечный рефлюкс.

Патологическая анатомия. Как правило, почки неравномерно сморщены, а при двустороннем поражении асимметричны, в отличие от хронического гломерулонефрита, при котором этот орган диффузно и симметрично сморщен. В основе указанного заболевания лежит образование грубых, дискретных, кортикомедуллярных рубцов, связанных с расширенными и деформированными чашечками. Количество рубцов колеблется от одного до нескольких, они могут встречаться в одной или обеих почках. Большинство из них находят в верхних и нижних полюсах почек, что совпадает с частотой рефлюкса в этих местах.

Микроскопические изменения возникают в основном в канальцах и интерстиции в виде атрофии одних и гипертрофии других канальцев, либо их дилатации. Расширенные канальцы могут быть заполнены коллоидными цилиндрами («тиреоидизация» канальцев, т.е. превращение их в структуры, напоминающие фолликулы щитовидной железы, заполненные эозинофильным коллоидом). Наблюдается разная степень выраженности хронического интерстициального воспаления и фиброза в корковом и мозговом веществе. При активной инфекции в интерстиции появляются нейтрофилы, а в канальцах - гнойные цилиндры. В участках рубцевания в дуговых и междольковых артериолах развивается облитерирующий эндартериит, а при гипертонии - гиалиноз и артериолосклероз. Вокруг слизистой оболочки чашечек часто развивается фиброз и появляется обильный хронический воспалительный инфильтрат. Клубочки могут выглядеть нормальными, хотя имеет место перигломерулярный фиброз. У больных хроническим пиелонефритом и рефлюксной нефропатией в позднюю стадию заболевания развивается вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Токсины и лекарства могут вызывать повреждение почек тремя способами:

- путем интерстициальной иммунологической реакции, вызванной такими препаратами, как метицилин;
- при острой почечной недостаточности;
- при незначительном, но кумулятивном (прогрессирующем) повреждении канальцев, которое проявляется через годы и приводит к хронической почечной недостаточности. К таким случаям относится анальгетическая нефропатия, которую обычно удается распознать лишь после развития хронической почечной недостаточности. Наибольшее значение в практике имеют две формы ятрогенного, в частности, лекарственного поражения почек: острый лекарственный интерстициальный нефрит, в том числе и анальгетическая нефропатия.

Острый лекарственный интерстициальный нефрит

Острый лекарственный интерстициальный нефрит чаще всего развивается после применения синтетических пенициллинов (метициллина, ампициллина), других синтетических антибиотиков (рифампицина), диуретиков (тиазидов), НПВП (бутадиона) и некоторых других лекарств (циметидина).

Многие особенности заболевания свидетельствуют об иммунном механизме его развития. У некоторых больных увеличивается содержание IgE в сыворотке крови, а IgE-содержащие плазматические клетки и базофилы иногда оказываются в месте повреждения, что позволяет предполагать IgE-связанный механизм развития гиперчувствительности. Мононуклеарный или гранулема-тозный инфильтрат одновременно с положительным кожным тестом на лекарственные гаптены позволяют думать о реакции ГЗТ.

Почки слегка увеличены. Гистологически изменения обнаруживаются в интерстиции, в котором наблюдаются выраженный отек и инфильтрация мононуклеарными клетками, главным образом, лимфоцитами и макрофагами. Встречаются также эозинофилы и нейтрофилы, часто в большом количестве, а также плазматические клетки и базофилы - в малых количествах. Под действием некоторых веществ (например, метициллина, тиазидов) образуются интерстициальные гранулемы с гигантскими клетками. Наблюдаются также некроз и регенерация канальцев разной степени выраженности. Клубочки не изменены за исключением повреждений, вызванных НПВП, когда как конкурирующие заболевания развиваются болезнь с минимальными изменениями и некротический синдром.

Повреждения почек, вызванные лекарственными препаратами, распознавать важно, так как после удаления повреждающих факторов наступает выздоровление. И хотя в течение нескольких месяцев функция почек возвращается к норме, у пожилых больных наблюдаются обычно необратимые повреждения.

Анальгетическая нефропатия

Анальгетическая нефропатия связана с чрезмерным использованием анальгетиков, и морфологически она представлена хроническим тубулоинтерстициальным нефритом с некрозом почечных сосочков (т.е. вершин пирамид). Эта нефропатия широко распространена. Ее частота отражает традиции употребления анальгетиков в разных популяциях. В Западной Европе это заболевание является одной из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности.

Макроскопически почки выглядят нормальными или слегка уменьшенными в размерах. В корковом веществе чередуются участки западения и выбухания. Участки западения представляют атрофию коркового вещества над некротизированными вершинами пирамид

(сосочками). В сосочках наблюдаются разные стадии некроза, кальцификации, фрагментации и отторжения. Такой внешний вид отличается от некроза сосочков при сахарном диабете, при котором все сосочки находятся на одной и той же стадии острого некроза. Микроскопически: изменения в сосочках представлены участками некроза, однако при тяжелых формах заболевания сосочки некротизируются полностью и часто выглядят как бесструктурные массы, содержащие контуры канальцев и фокусы дистрофического обызвествления. Сегменты сосочков в дальнейшем могут сливаться и выделяются с мочой.

Изменения коркового вещества представлены исчезновением и атрофией канальцев, интерстициальным фиброзом и воспалением. Эти изменения обычно обусловлены главным образом обструктивной атрофией, вызванной повреждением канальцев в сосочках, однако могут присоединиться и пиело-нефритические изменения. Мелкие сосуды сосочков и подслизистой оболочки мочевыводящих путей характеризуются утолщением ШИК-положительной базальной мембраны (анальгетическая микроангиопатия).

АРТЕРИОЛОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ НЕФРОСКЛЕРОЗ

Термин «**доброкачественный нефросклероз**» используется для обозначения поражения почек при доброкачественной гипертензии, сопровождающейся гиалинозом артериол. В результате возникает мелкоочаговая ишемия почечной паренхимы, связанная с сужением утолщенных артериол (мелкозернистая поверхность почек).

Почки обычно нормальных размеров с умеренно уменьшенным средним весом (до 110-130 г). Кортикальная поверхность почек под капсулой имеет слабовыраженную мелкую зернистость. Уменьшение массы почек обусловлено главным образом сужением коркового вещества, толщина которого на разрезе становится 0,5-0,6 см (вместо 0,7-0,8 см в норме).

Гистологически наблюдается сужение просвета артериол и мелких артерий, вызванное утолщением и гиалинозом стенок. Одновременно с сужением сосудов из-за отложений гиалина наблюдается неоднородная ишемическая атрофия, которая представлена фокусами атрофии канальцев и интерстициального фиброза, а также множественным повреждением клубочков. Последние претерпевают коллапс ГБМ, выпадение коллагена в просвете капсулы клубочка, перигломерулярный склероз и тотальный склероз. Кроме гиалиноза артериол, характерные повреждения представлены удвоением эластической пластинки и усиленным образованием фиброзной ткани в средней оболочке, встречаются в более крупных междольковых и дуговых артериях и сопровождаются сужением их просвета. Эти изменения, названные фибро-эластической гиперплазией, часто сопровождают гиалиноз ар-териол. Выраженность этих изменений увеличивается с возрастом после развития гипертензии.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕФРОСКЛЕРОЗ

Злокачественный нефросклероз - форма заболеваний почек, связанная со злокачественной или ускоренной фазой гипертензии. Этот тип гипертензии развивается обычно у ранее нормотензивных больных, однако часто - у страдавших ранее эссенциальной доброкачественной гипертензией, вторичными формами гипертензии или хроническими почечными заболеваниями, особенно гломерулонефритом, рефлюксной нефропатией. Она является также частой причиной уремии и смерти больных, страдающих склеродермией. Злокачественная гипертензия - это относительно редкое заболевание и наблюдается лишь у 1-5% всех лиц с повышенным АД. Заболевание поражает обычно более молодых пациентов и характеризуется более высокой предрасположенностью к нему мужчин.

Злокачественная гипертензия связана с высокими уровнями ренина, ан-гиотензина и альдостерона. Любой стимул, вызывающий гиперренинэмию, приводит к спазму сосудов и увеличению кровяного давления с последующим некрозом сосудов почек и других органов.

Патологическая анатомия

Размеры почек зависят от предрасположенности больного к заболеванию и тяжести гипертензии. Мелкие петехиальные кровоизлияния, имеющие вид блошиных укусов, встречаются на кортикальной поверхности почек и связаны с разрывами артериол или капилляров клубочков. Описаны 2 типа повреждений кровеносных сосудов при злокачественной гипертензии:

- фибриноидный некроз артериол проявляется в виде эозинофильных гранулярных изменений в стенке кровеносных сосудов, которые положительно окрашиваются на фибрин. Кроме того, в стенке сосудов часто встречается воспалительный инфильтрат, свидетельствующий о развитии некроза артериол;
- концентрический артериолит, а также луковичный артериолит - утолщение интимы междольковых артерий и артериол, связанное с пролиферацией вытянутых, концентрически расположенных клеток, гладкомышечных клеток и тонких слоев концентрически расположенных коллагеновых волокон. Эти изменения хорошо коррелируют с почечной недостаточностью при злокачественной гипертензии. Иногда клубочки некротизированы и инфильтрированы нейтрофилами, капилляры клубочков тромбированы (некроти-зирующий гломерулонефрит). Повреждения артерий и артериол приводят к злокачественному сужению просвета сосудов с ишемической атрофией и инфарктом, развивающимся дистальнее пораженных сосудов.

УРОЛИТИАЗ (КАМНИ ПОЧЕК)

Камни могут образовываться на любом уровне мочевыводящих путей, но чаще всего они встречаются в почках. Уролитиаз поражает 5-10% населения. Предпочтительнее поражаются мужчины. Заболевание начинается в возрасте 20-30 лет. Известна семейная и генетическая предрасположенность к образованию камней. Многие страдают врожденными нарушениями метаболизма, такими как подагра, цистинурия, первичная гипероксалурия, представляющими собой состояния, сопровождающиеся избыточным выделением камнеобразующих веществ. Различают 4 основных типа камней. Большинство камней (около 75%) содержит кальций, представленный, главным образом, чистым оксалатом кальция или оксалатом кальция, смешанным с фосфатом кальция. Другие 15% камней состоят из фосфата магния (струвиты). Еще 6% камней построены из солей мочевой кислоты, а 1-2% камней содержат цистин. Органический матрикс камней состоит из мукопротеина. Хотя существует много причин для начала образования камней, наиболее важной из них является повышение концентрации в моче солей, входящих в состав камней.

Камни из оксалата кальция находят приблизительно у 5% больных как с ги-перкальциемией, так и гиперкальциурией, развивающихся при гиперпаратире-оидизме, диффузных заболеваниях костей (остеопорозе), саркоидозе и других кальциемических состояниях. Примерно у 55% больных гиперкальциурия развивается без гиперкальциемии. Примерно у 20% населения повышена секреция мочевой кислоты (гиперурикозурический кальциевый нефролитиаз) с или без гиперкальциурии. Механизм камнеобразования состоит в обволакивании оксалата кальция кристаллами мочевой кислоты в собирательных трубках. У 5% больных образование камней связано с гипероксалурией, а также врожденным (первичная оксалурия) или, чаще, приобретенным повышенным всасыванием кальция в тонкой кишке у больных, страдающих

болезнями тонкой кишки. У последних развивается так называемая энтеральная гипероксалурия. Она встречается также у вегетарианцев, так как их диета богата оксалатами. Ги-поцитратурия, связанная с ацидозом и хронической диареей неизвестного происхождения, также может привести к образованию камней. У большой группы больных с кальциевыми камнями причины их образования остаются неизвестными.

Камни из фосфата магния обычно образуются после инфекций, возбудители которых расщепляют мочевины (например, *Proteus* и некоторые разновидности стафилококков), превращая ее в аммоний. В результате, щелочная моча вызывает преципитацию фосфата магния. Затем образуются крупные камни. Мочекислые камни встречаются у больных с гиперурикемией, в том числе при подагре и лейкозах. Однако, более чем у половины больных с уратными камнями нет гиперурикемии. Полагают, что предрасположенность к выделению мочи с pH=5,5 может приводить к образованию мочекислых камней, так как мочева кислота не растворяется в относительно кислой моче. В отличие от рентгенопозитивных кальциевых камней мочекислые камни рентгенонегативны. Образование цистиновых камней связано с генетически детерминированным дефектом транспорта через почки некоторых аминокислот, в том числе цистина.

Таким образом, повышенная концентрация веществ, идущих на образование камней, в моче, изменение pH мочи, уменьшение объема мочи и наличие бактерий влияют на образование камней. Однако многие камни появляются и без воздействия этих факторов и, наоборот, у больных с гиперкальциурией, гипероксалурией и гиперурикозурией камни часто не образуются вовсе. Показано также, что образование камней усиливается при дефиците ингибиторов кристаллообразования в моче. К этим ингибиторам относят множество веществ, в том числе пирофосфат, дифосфат, цитрат, гликозаминогликаны и гликопротеин, который называют нефрокальцином.

У 80% больных встречаются односторонние камни. Излюбленными местами для их формирования служат чашечки и лоханки почек, а также мочевого пузыря. Камни, сформированные в почечных лоханках, остаются мелкими, в среднем диаметром 2-3 мм. Они могут иметь гладкие контуры или неправильную форму с массой шипов. Часто много камней находят в одной почке. Обычно прогрессирующее выделение солей ведет к развитию ветвящихся структур, известных как камни в виде оленьих рогов. Они повторяют форму чашечно-лоханочной системы (коралловые камни). При обтурации мочевыводящих путей конкрементами часто развивается гидронефроз в сочетании с хроническим пиелонефритом.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Вовлечение в процесс почек при множественной миеломе служит неблагоприятным признаком, так как проявляется почечной недостаточностью, которая развивается у этих больных в половине случаев. Основная причина дисфункции почек связана с протеинурией и наличием в моче Ig с легкими цепями (т.е. белка Бенс-Джонса; Bence-Jones H.). Различают 2 механизма реализации нефротоксичности при протеинурии Бенс-Джонса. Во-первых, некоторые из указанных легких цепей белка, видимо, обладают прямым токсическим действием на эпителиальные клетки. Во-вторых, белок Бенс-Джонса связывается с мочевым гликопротеином (белок Тамма-Хорсфалла) в кислой среде, образуя крупные, выявляемые гистологически канальцевые цилиндры, которые закрывают просвет канальцев, а также вызывают перитубулярную воспалительную реакцию.

Почки обычно имеют нормальный вид, но иногда они сморщены и бледны из-за выраженного развития соединительной ткани в интерстиции. Более характерны гистологические изменения.

Цилиндры в канальцах встречаются в виде розово-голубых аморфных масс, иногда состоящих из концентрически расположенных пластин, заполняющих и растягивающих просвет канальцев. Некоторые из цилиндров окружены гигантскими многоядерными клетками, образующимися из эпителия канальцев или мононуклеарных фагоцитов. Эпителий, окружающий цилиндры, часто некротизирован, а в интерстициальной ткани, расположенной по соседству, развивается неспецифическое воспаление. Обычно цилиндры разъедают стенку канальцев до интерстиция и вызывают гранулематозную воспалительную реакцию. Кроме описанной каст-нефропатии при миеломе может развиваться AL-амилоидоз, гломерулопатия легких цепей и мембранозная нефропатия. Перечисленные процессы не являются такими уж редкими.

Клинически различают несколько типов почечных проявлений заболевания. В большинстве случаев хроническая почечная недостаточность развивается незаметно и медленно прогрессирует за период от нескольких месяцев до нескольких лет. Другая форма возникает внезапно и проявляется в виде острой почечной недостаточности с олигурией. Протеинурия встречается у 70% больных миеломой. Наличие выраженной протеинурии с нелегкими цепями в моче (например, альбумином) свидетельствует о развитии вторичного амилоидоза или гломерулопатии легких цепей.

ОПУХОЛИ ПОЧЕК

В почках встречаются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. Первые из них чаще всего обнаруживаются случайно на вскрытии и редко имеют клиническое значение. Злокачественные опухоли, напротив, играют очень важную роль. Наибольшее значение имеют почечноклеточная карцинома, опухоль Вильмса, характерная для детского возраста, а также уротелиальные опухоли чашечек и лоханок.

Почечноклеточная карцинома (гипернефрома, гипернефроидный рак, аде-нокарцинома почки). Почечноклеточные аденокарциномы составляют 1-3% всех наблюдений висцерального рака у взрослых. Чаще всего они встречаются у больных пожилого возраста, обычно, на 6-7-м десятилетии жизни, причем мужчины болеют в 3 раза чаще женщин. Из-за желтого цвета и преобладания клеток, напоминающих светлые клетки коркового вещества надпочечников, эти опухоли называют также гипернефромами. В настоящее время известно, что почечноклеточный рак происходит из эпителия канальцев и его относят к аденокарциномам. Показано, что аденокарцинома почек чаще всего встречается у больных, злоупотребляющих курением сигарет, трубок и сигар. Важную роль играют генетические факторы. Приблизительно у $\frac{2}{3}$ больных с синдромом Гиппеля-Линдау (von Hippel E., Lindau A.) развиваются гемангиобластомы ЦНС или сетчатки. Кроме того, у таких лиц возникают двусторонние, часто множественные почечноклеточные карциномы. Последние исследования свидетельствуют об участии в канцерогенезе гена синдрома Гиппеля-Линдау или гена, связанного с синдромом Гиппеля-Линдау и расположенного на хромосоме 3.

Макроскопически опухоли имеют характерный вид. Они могут располагаться в любой части почки, однако чаще всего обнаруживаются в области полюсов, особенно верхних. Обычно эти новообразования встречаются в виде односторонних и одиночных узлов сферической формы, диаметром 3-15 см. Они состоят из светлой желто-серо-белой ткани, строение которой отличается от почечной ткани. Как правило, обнаруживаются крупные участки ишемического серо-белого некроза, фокусы кровоизлияний и участки размягчений. Это создает пеструю картину. Границы опухоли могут быть четкими, благодаря наличию капсулы у основного узла. Однако в окружающей ткани часто обнаруживаются мелкие добавочные узелки, это свидетельствует об агрессивном характере опухолевого роста. По мере роста опухоли она может

проникать в чашечки и лоханки, а также прорастать стенки мочевыводящей системы, включая мочеточник. Одной из особых характеристик почечноклеточного рака является его тенденция к проникновению в почечные вены и росту в виде солидных столбцов клеток внутри вен. Дальнейший рост опухоли может приводить к прорастанию в нижнюю полую вену и даже попаданию раковой ткани в правые отделы сердца.

Гистологически паренхима почечноклеточного рака имеет вид папиллярной, солидной, трабекулярной (тяжеподобной) или тубулярной (похожей на канальцы) структуры. В одной и той же опухоли могут быть представлены все варианты опухолевой дифференцировки. Наиболее распространенной разновидностью раковых клеток (70% случаев) здесь являются крупные клетки округлой или полигональной формы с обильной светлой цитоплазмой. В их цитоплазме с помощью специальных красителей выявляются гликоген и липиды. 15% случаев занимают папиллярные новообразования, состоящие из светлых или гранулярных клеток (папиллярно-клеточная карцинома). Клетки таких раков содержат умеренно эозинофильную цитоплазму. Гранулярно-клеточный рак имеет саркоматозный тип роста и плохой прогноз. Большинство почечноклеточных карцином имеют довольно высокую гистологическую дифференцировку, но некоторые из них обладают выраженной клеточной атипией в виде ядер причудливой формы и гигантских клеток. Строма опухоли, обычно, скудная, но хорошо васкуляризирована.

Метастазирует почечноклеточный рак лимфогенно и гематогенно.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Болезни мочевого пузыря, особенно воспаление (цистит), составляют значительную урологическую проблему. Эти заболевания практически не бывают смертельными, но вызывают длительное снижение трудоспособности. Цистит чаще всего встречается у молодых женщин репродуктивного возраста, но также у лиц обоего пола, пожилого возраста. Что касается опухолей мочевого пузыря, то это - важная причина заболеваемости и смертности.

Воспалительные заболевания мочевого пузыря

Острый и хронический цистит

Основными этиологическими агентами цистита является кишечная флора - *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* и *Enterobacter*. Вирусы (например, аденовирус), а также *Chlamidia* и *Mycoplasma* тоже могут быть причиной цистита. Туберкулезный цистит почти всегда приводит к туберкулезу почек. Инфекции мочевого пузыря часто являются причиной бактериального пиелонефрита, развивающегося в результате ретроградного попадания микроорганизмов в почку и ее собирательную систему. У больных, получающих цитотоксические противоопухолевые препараты, такие как циклофосфан и миелосан, иногда развивается геморрагический цистит. Наконец, облучение области мочевого пузыря подчас приводит к развитию радиационного цистита.

В большинстве случаев цистит протекает в форме неспецифического острого или хронического воспаления мочевого пузыря. Под микроскопом наблюдают гиперемию слизистой оболочки, иногда сопровождающуюся появлением воспалительного экссудата. Если в экссудате появляется геморрагический компонент, процесс называют геморрагическим циститом. Такая форма цистита нередко развивается после лучевой или противоопухолевой химиотерапии.

Аденовирусная инфекция тоже способна индуцировать геморрагический цистит. Скопление гнойного экссудата может привести к развитию флегмонозного цистита. Когда (под воздействием гноеродной флоры) развивается изъязвление больших участков слизистой оболочки или всей слизистой оболочки мочевого пузыря, то возникает язвенный цистит. Длительная персистенция

инфекции приводит к хроническому циститу, который отличается от острого только характером воспалительного инфильтрата. Хронизация воспаления сопровождается фиброзным утолщением собственной пластинки слизистой оболочки с одновременным утолщением и потерей эластичности стенки мочевого пузыря.

Гистологические изменения в большинстве вариантов острого и хронического неспецифического цистита такие же, как при любом неспецифическом воспалении. Специфической формой хронического воспаления можно считать фолликулярный цистит, при котором происходит накопление лимфоцитов в лимфоидных фолликулах, расположенных в слизистой оболочке и подлежащих слоях стенки мочевого пузыря. Эозинофильный цистит характеризуется инфильтрацией подслизистого слоя эозинофилами одновременно с развитием фиброза и появлением гигантских клеток.

Опухоли мочевого пузыря

Несмотря на существенные успехи в исследовании причин возникновения опухолей, а также в совершенствовании методов диагностики и лечения новообразований мочевого пузыря, они продолжают оставаться частой причиной заболеваемости и смертности. Около 95% таких новообразований имеют уро-телиальное переходноклеточное происхождение, остальные относятся к ме-зехимальным опухолям.

Переходноклеточный рак

Этот тип опухолей составляет до 90% карцином мочевого пузыря. Чаще бывает поражена зона треугольника Льюто или заднебоковые части стенки органа. **Макроскопически** все формы рака мочевого пузыря выглядят как грубо-ворсинчатые или бляшковидные, экзофитные или инвазивные. Папиллярный рак представляет собой экзофитную опухоль, связанную ножкой со слизистой оболочкой мочевого пузыря. Инвазия раковых клеток за пределы базальной мембраны встречается здесь не всегда. Бляшковидный рак представляет собой то или иное утолщение слизистой оболочки без образования отчетливых папиллярных структур. Такое новообразование гистологически может быть карциномой *in situ*, но чаще инвазивным раком, причем эти новообразования, в отличие от папиллярных, обычно имеют тенденцию к постепенному развитию анаплазии.

Для оценки степени гистологической дифференцировки (G) переходноклеточного (уротелиального) рака мочевого пузыря приняты критерии морфологической градации, исходя из степени его дифференцировки, стадий инвазии и распространения.

- При **степени дифференцировки G₁** (т.е. высокой степени) раковые клетки в уротелии, покрывающем грубые ворсины опухоли, обладают минимальными признаками атипии. В выстилке ворсин, как правило, насчитывается более 7 слоев клеток и отсутствуют присущие норме различия между базальным слоем и слоями промежуточной зоны уротелия. Фигуры митоза отсутствуют.
- При **степени дифференцировки G₂** в умеренно дифференцированной выстилке ворсин стирается разница между покровной, промежуточной и базальной зонами уротелия. При бляшковидном типе роста тоже нет зональной дифференцировки ракового эпителия. Признаки клеточной атипии и полиморфизма более отчетливы. Имеются очажки плоскоклеточной и/или железистой метаплазии опухолевой паренхимы. Встречаются фигуры митоза.

• **Степень G₃** характеризуется отчетливо выраженными атипией и полиморфизмом беспорядочно расположенных раковых клеток с гиперхромными ядрами и высокой митотической активностью. Сохраняются указанные признаки метаплазии.

Около половины всех форм переходноклеточного рака мочевого пузыря имеют высокую степень гистологической дифференцировки (G₁) и низкую степень злокачественности. Таким опухолям присущ преимущественно экзо-фитный рост. По системе TNM стадии распространения (инвазии) рака мочевого пузыря обозначают следующим образом: —T_a - опухоль не имеет инвазии;

- T₁ - ткань опухоли распространяется не глубже подслизистого слоя органа;
- T₂-T₃ - имеется инвазия через мышечные слои или за пределы стенки мочевого пузыря, при этом опухолевый рост смешанный;
- T₄ - опухоль из несмещаемой ткани распространяется на органы и ткани, соседние с мочевым пузырем.

Метастазы обозначаются следующим образом:

- N₁ - поражен один региональный лимфатический узел;
- N₂ - поражены узлы на обеих сторонах мочевого пузыря, но эти узлы смещены;
- N₃ - несмещаемые метастазы в региональных узлах;
- N₄ - метастазы в отдаленных лимфатических узлах;
- M₁ - имеются отдаленные гематогенные метастазы.

Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак составляет 3-5% опухолей мочевого пузыря. Образуется преимущественно в участках плоскоклеточной метаплазии уротелия мочевого пузыря. Смешанные переходноклеточные карциномы с очагами плоскоклеточной метаплазии (см. выше) встречаются чаще, чем чистые плоскоклеточные раки. Хотя плоскоклеточные карциномы могут быть *in situ*, большинство из них обладают инвазивным, инфильтрирующим ростом с изъязвлением. Папиллярная форма роста здесь почти никогда не встречается. Уровень гистологической дифференцировки опухолевой паренхимы может сильно варьировать - от высокодифференцированного, представленного многочисленными «раковыми жемчужинами» из кератогиалина, до очень ана-плазированных опухолей, почти лишенных плоскоклеточной дифференцировки. Плоскоклеточный рак часто покрывает большие участки мочевого пузыря и обладает выраженным инвазивным ростом.

Контрольные вопросы

1. Дайте определения термина «гломерулонефрит».
2. Назовите виды гломерулонефрита в зависимости от длительности заболевания.
3. Перечислите основные нефрологические синдромы.
4. Назовите наиболее частую морфологическую форму острого гломеруло-нефрита.
5. Назовите самую частую морфологическую форму подострого гломеруло-нефрита.
6. Перечислите морфологические формы хронического гломерулонефрита.

7. Какие изменения почек развиваются в исходе хронического гломеруло-нефрита?
8. Назовите причины смерти при вторично сморщенной почке.
9. Перечислите заболевания, при которых развивается первичный нефро-тический синдром.
10. Что называется пиелонефритом?
11. Назовите формы пиелонефрита в зависимости от длительности заболевания.
12. Какова наиболее частая морфологическая форма острого пиелонефрита?
13. Назовите морфологические проявления хронического пиелонефрита.
14. Как называется почка, развивающаяся в исходе хронического пиелонефрита?
15. Какова наиболее характерная причина смерти больных хроническим пиелонефритом?
16. Назовите самую частую злокачественную опухоль почки.
17. Дайте определение цистита.
18. Укажите наиболее частые виды воспаления при цистите.
19. Назовите самую частую злокачественную опухоль мочевого пузыря.
20. Каковы местные причины образования камней в почках?
21. Перечислите виды камней в почках в зависимости от их состава.

Список литературы

Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек. - М.: Медицина, 1983. - 170 с. *Шулутко Б.И.* Патология почек. - М.: Медицина, 1983. - 295 с. *Шулутко Б.И.* Нефрология. - изд. Ренкор, 2002. - 779 с.

Agati V.D., Jennette J.C., Silva F.G. Non-Neoplastic Kidney Distases/Ed. K. A. Sguazzo. - Arp Press. - 2005. - 721 p.

Jennette J.C., Olson J.L., Schwartz M.M. Heptinstalls Pathology of the Kidney. - Ed. Lippincott Williams & Wilkins. - 2007. - 1491 p.

Глава 15. РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Ревматические болезни - группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся преимущественно системными поражениями соединительной, сосудистой, хрящевой, костной, мышечной ткани, патогенетически нередко связанными с иммунными нарушениями. В соответствии с Международной классификацией болезней и причин смерти 10-го пересмотра к ревматическим болезням относят более 120 патологических состояний. В основе теоретического обоснования объединения этих многочисленных болезней в одну группу лежит преимущественное поражение соединительной ткани, включая как строму внутренних органов, так и опорно-двигательного аппарата.

К общим признакам всей группы ревматических болезней относят:

- хронический инфекционный очаг;
- нарушения иммунного гомеостаза в виде реакций ГНТ и ГЗТ;
- системное поражение соединительной ткани;
- генерализованный васкулит;
- хроническое течение заболеваний с обострениями.

К наиболее распространенным ревматическим болезням относят:

- ревматизм;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит;
- системную красную волчанку (СКВ);
- системную склеродермию;
- узелковый полиартериит;
- дерматомиозит;
- синдром Шегрена.

Применительно к ревматоидному артриту, СКВ, системной склеродермии, узелковому полиартерииту и дерматомиозиту применяют термин «**диффузные болезни соединительной ткани**».

Поражения соединительной ткани при этих заболеваниях заключаются в ее системной прогрессирующей дезорганизации. Различают 4 последовательные фазы дезорганизации:

- мукоидное набухание;
- фибриноидные изменения;
- воспалительные клеточные реакции;
- склероз.

В фазе **мукоидного набухания** возникает обратимое и поверхностное повреждение соединительной ткани, характеризующееся очаговым накоплением и/или перераспределением кислых гликозаминогликанов (прежнее название - мукополисахариды). Гликозаминогликаны входят в состав основного вещества внеклеточного матрикса соединительной ткани. Молекулы

глико-заминогликанов гидрофильны, связывают большое количество молекул воды и ионов (в частности Na^+), входящих во внеклеточную жидкость. При повышении сосудистой проницаемости возникает набухание основного вещества и волокнистого компонента соединительной ткани. Накопление гликозами-ногликанов в основном веществе при окраске гематоксилином и эозином дает базофилию. При окраске толуидиновым синим, очаги мукоидного набухания приобретают сиреневый или красный цвет. Такое явление изменения окраски называется **метахромазия**. Коллагеновые волокна обычно набухают, при этом снижается их устойчивость к действию коллагеназы. Помимо изменений основного вещества и коллагеновых волокон отмечают клеточную реакцию - появление лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Наиболее хорошо мукоидное набухание выражено в стенках сосудов, клапанах сердца, эндокарде (рис. 15.1), которые являются мишенями иммунопатологических процессов. При мукоидном набухании внешний вид органов мало изменен, но его функция страдает в той или иной степени. Выявление очагов мукоид-ного набухания указывает на начало или на обострение заболевания. В этой фазе процесс повреждения соединительной ткани может быть обратимым, однако обычно он прогрессирует в фибриноидные изменения.

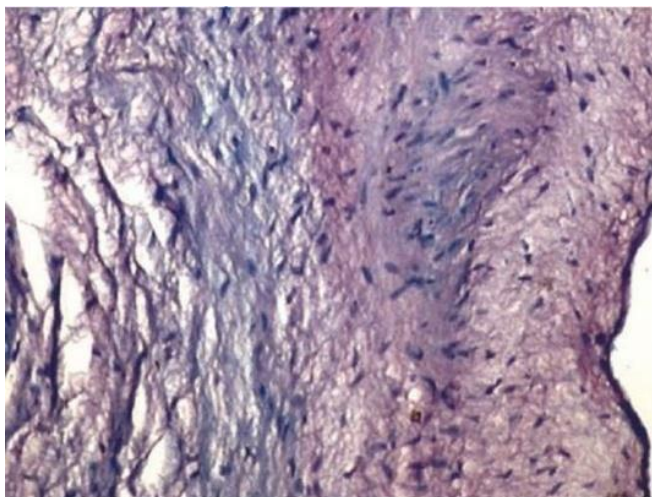


Рис. 15.1. Мукоидное набухание эндокарда при ревматизме. Окраска толуидиновым синим

Фибриноидное набухание - следующая фаза дезорганизации соединительной ткани, при которой возникает глубокое и необратимое повреждение ее внеклеточного матрикса. Эта стадия характеризуется деструкцией основного вещества и волокон, сопровождается значительным повышением сосудистой проницаемости и образованием фибриноида. Повреждения видны как в строме органов, так и в стенке сосудов. **Фибриноид** - сложное вещество, в состав которого входят белки и полисахариды распадающихся коллагеновых волокон, основного вещества и плазмы крови, а также клеточные нуклеопротейны. Состав фибриноида variabelен, но обязательным компонентом его является фибрин, образующийся из фибриногена под действием тканевой тромбокиназы. При окраске гематоксилином и эозином фибриноид обычно представлен эозинофильными, гомогенными массами. Однако, например, при СКВ высокая примесь хроматинового материала к фибриноиду придает ему оттенок базофилии. При электронномикроскопическом исследовании масс фибриноида выявляют деструкцию коллагеновых фибрилл без характерной поперечной исчерченности и скопления фибрина.

Исход фибриноидных изменений при ревматических болезнях, как правило, неблагоприятный. В очаге деструкции соединительной или сосудистой ткани возникает склероз или гиалиноз.

При выраженных необратимых и распространенных изменениях возникает **фибриноидный некроз**, сопровождающийся снижением, а нередко и прекращением функции органа (например, острая почечная недостаточность при волчаночном нефрите).

В ответ на повреждение соединительной ткани и сосудов возникает **воспалительная реакция**, особенности которой при ревматических болезнях зависят от патогенеза заболевания, локализации повреждения, стадии болезни.

Склероз - заключительная фаза дезорганизации соединительной ткани.

Поскольку течение ревматических болезней носит хронический рецидивирующий характер, в пораженных органах можно выявить практически все фазы дезорганизации соединительной ткани с ответной воспалительной реакцией экссудативного и пролиферативного характера, а также участки склероза и гиалиноза.

Принимая во внимание важность иммунопатологических процессов в патогенезе ревматических болезней, следует отметить поражение сосудов, особенно артериол, капилляров, венул. Сосудистые поражения при ревматических болезнях отличаются разнообразием патологии (альтеративные изменения, васкулиты и др.) и морфологическая пестрота даже при одном заболевании в одном и том же биоптате. При преобладании **реакции ГНТ** возникают альтеративные и сосудисто-экссудативные изменения. Они представлены плазматическим пропитыванием, мукоидным и фибриноидным набуханием, фибриноидным некрозом, инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами, возможны тромбозы и кровоизлияния. При преобладании **реакции ГЗТ** возникают клеточные реакции в виде лимфогистиоцитарных инфильтратов, гранулем, продуктивных васкулитов с пролиферацией клеток интимы и адвентициальных клеток, что стирает границы сосудистой стенки. Важно, что при большинстве ревматических болезней происходит смена типов реакций гиперчувствительности в соответствии со стадиями заболевания. Обычно в начале или при обострении болезни возникают реакции ГНТ, затем сменяющиеся реакциями ГЗТ. Морфологическая диагностика той или иной ревматической болезни учитывает характер патологических изменений тканей с обязательным использованием данных клинического обследования (симптоматика, лабораторные показатели, давность заболевания, проводимое лечение и т.д.).

При полиорганности поражений при ревматических болезнях клинико-морфологические особенности каждой из них обусловлены преимущественными изменениями того или иного органа. Однако исходя из того что при этом поражена вся система соединительной ткани, биопсии для исследования можно иссекать из любого участка тела. Наиболее часто взятие диагностических биопсий при ревматических болезнях выполняют из кожи, почек, слизистых оболочек верхних дыхательных путей, синовиальных оболочек, скелетных мышц.

РЕВМАТИЗМ

Ревматизм (болезнь Сокольского-Буйо, острая ревматическая лихорадка) - хроническое инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся системной дезорганизацией соединительной ткани аутоиммунной природы с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, развивающейся у пациентов, sensibilizированных гемолитическим стрептококком группы А. В настоящее время острый ревматизм или ревматизм в активной фазе обозначают термином «острая ревматическая лихорадка», а понятие «ревматизм в неактивной фазе» включает группу хронических ревматических болезней сердца.

Этиология

Этиология возникновения ревматизма связана с гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*) преимущественно ревматогенных М-серотипов 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, которые вызывают фарингит, нередко протекающий хронически и создающий сенсibilизацию организма. Для этиологии ревматизма характерны определенные особенности, связанные как с возбудителями болезни, так и с самими пациентами.

- Стрептококки образуют ряд ферментов и веществ, обладающих патогенным действием на ткани и клетки организма-хозяина. К ним относят *C5a-пептидазу*, разрушающую соответствующий хемотаксический фактор, *пневмолизин*, повреждающий мембрану клеток-мишеней, *стрептолизины* О и S, активирующие плазминоген-стрептокиназу, что приводит к образованию плазмينا и растворению фибрина, а также облегчающую перемещение бактерий по соединительной ткани *гиалуронидазу*, *ДНКазу* и другие.
- Персистенцию стрептококка связывают с образованием *L-форм*, реверсия которых вызывает атаку и рецидивирование ревматизма.
- Вспышки ревматизма объясняют также возможными мутациями в геноме стрептококков генов *emm*, кодирующих М-белок клеточной стенки, предохраняющий бактерии от фагоцитоза.
- В связи с тем, что ревматизм развивается лишь у 1-3% людей, инфицированных стрептококком, считают, что существует генетическая предрасположенность к этому заболеванию. Так, установлено более частое развитие ревматизма в семьях, в которых кто-либо из родителей болен ревматической лихорадкой. Не исключено значение HLA-антигенного профиля. У больных с черным цветом кожи чаще встречаются антигены HLA-DR2, у больных с белой кожей - HLA-DR4.
- Заболеваемость ревматизмом среди женщин и мужчин одинаковая, но хорея и митральный стеноз чаще возникают у женщин, а аортальный стеноз - у мужчин.

Патогенез

Патогенез заболевания нельзя считать полностью изученным. Болезнь обычно начинается в возрасте 6-20 лет, изредка - в 4-5 лет. Редко первая атака ревматизма развивается в возрасте после 30 лет.

Четко установлена связь иммунного ответа на антиген стрептококка с развитием реакций ГНТ и ГЗТ. Фарингеальная инфекция β -гемолитическим стрептококком группы А вызывает формирование антител против стрептококковых антигенов. При этом существенное значение имеет антигенное сходство (мимикрия) М-протеина стрептококка с кардиальным миозином и сарколем-мальными мембранами, гиалуроната стрептококка с протеогликанами соединительной ткани. Поэтому персистирующая инфекция может привести к образованию перекрестно-реагирующих антител и к преодолению толерантности Т-клеток по отношению к соединительной ткани и прежде всего сердца, что индуцирует **аутоиммунизацию**. Ее механизм связан с образованием иммунных комплексов и их фиксацией на базальной мембране сосудов микроциркуляторного русла. Возникает реакция ГНТ, для которой характерна морфология острого иммунного воспаления. В динамике васкулитов стенка сосудов и пери-васкулярная соединительная ткань подвергаются мукоидному и фибриноидно-му набуханию, затем в периваскулярной строме формируются **специфические «цветущие» ревматические гранулемы**. Входящие в их состав макрофаги и другие активированные клетки вырабатывают цитокины и факторы роста, стимулирующие образование соединительной ткани. Реакция ГНТ

сменяется реакцией ГЗТ, ревматические гранулемы «увядают», и развивается склероз сосудов и периваскулярной соединительной ткани, в том числе сердца и суставов.

Таким образом, изменения при ревматизме и его хроническое волнообразное течение определяются сочетаниями и сменой реакций гиперчувствительности. С вовлечением в процесс иммунных реакций при всех формах ревматизма связаны плазмоклеточная трансформация, гиперплазия лимфоидной ткани, а также полисерозиты.

Критерии клинической диагностики

Исследовательская группа ВОЗ (1989) рекомендует использовать для диагностики ревматизма **«большие» (основные) критерии.**

- *Ревматический кардит (ревмокардит)*, который встречается у 70-85% детей, впервые заболевших ревматизмом и чаще при повторных атаках ревматизма.
- *Ревматический мигрирующий полиартрит* крупных суставов, развивающийся у 70-80% детей при первой атаке ревматизма и примерно у по-

ловины больных при обострении заболевания. Течение артритов может быть персистирующим, ведущим к развитию *синдрома Жакку* (безболезненная деформация кистей рук с ульнарной девиацией без воспаления и без нарушения функций сустава). Классический полиартрит встречается редко, чаще наблюдают преходящий олигоартрит или моноартрит. Их основные признаки:

- поражение крупных суставов;
- симметричность поражения;
- летучесть болей;
- отсутствие изменений на рентгенограммах, восстановление функций суставов.

- *Хорея Сиденхэма*, развивается у 10-15% больных детского возраста, преимущественно у девочек в возрасте от 6 до 15 лет. Хорея характеризуется ги-перкинезами, дискоординацией движения, снижением мышечного тонуса.

- *Подкожные узлы* в последние годы встречаются крайне редко. Их размеры от нескольких миллиметров до 1-2 см, безболезненные, плотные, чаще расположены в периартикулярной ткани.

- *Кольцевидная эритема* (аннулярная сыпь) в последние годы встречается крайне редко. Она возникает на коже туловища и конечностей примерно у 10% больных в виде розовых или красных пятен с бледным центром и с четко отграниченными неровными краями (рис. 15.2). Кольцевидная эритема бывает преходящей, но может рецидивировать. Их размеры от нескольких миллиметров до 1-2 см, безболезненные, плотные, чаще расположены в периартикулярной ткани.



Рис. 15.2. Кольцевидная эритема

Кроме того, учитываются **«малые» критерии:**

- лихорадка;
- артралгии;
- увеличение СОЭ, С-реактивного белка, лейкоцитоз, удлинение интервала P-R.

Для подтверждения диагноза необходимо выявить развитие у больного 2 «больших» критериев или 1 «большого» и 2 «малых». Кроме того, большое значение имеют повышенный титр противострептококковых антител и высеивание из зева стрептококка группы А. К противострептококковым антителам относят антистрептолизин О, антидеоксирибонуклеазу В, антистрептокиназу, антигиалуронидазу и анти-ДНКазу. Наибольшей чувствительностью в диагностике ревматизма обладают антистрептолизин О в комбинации с антидеоксирибонуклеазой В или антигиалуронидазой.

Течение ревматизма может быть острым, подострым, затяжным и латентным. Продолжительность ревматической атаки около 12 нед.

Морфогенез

Морфогенез ревматизма характеризуется прогрессирующей системной дезорганизацией соединительной ткани и изменениями сосудов микроциркуляторного русла, наиболее выраженными в строме сердца. Стадия **мукоидного набухания** и стадия **фибриноидных изменений** являются морфологическим выражением реакций ГНТ. Клеточная воспалительная реакция проявляется в основном образованием специфических **ашофф-талалаевских гранул**.

Ревматические гранулемы открыл в миокарде Л. Ашофф (1904), они получили название ашоффских узелков. После того как В.Т. Талалаев описал гистогенез этих гранул, их стали называть ашофф-талалаевскими гранулемами. Специфическая ашофф-талалаевская гранулема

при ревматизме формируется в ответ на фибриноидный некроз стенки сосуда микроциркуляторного русла и околососудистой соединительной ткани. Назначение ашоф-талалаевской гранулемы - фагоцитоз некротических масс, содержащих остатки иммунных комплексов. Ревматическая гранулема представляет собой разноразмерные узелки кругловатой, овальной или более вытянутой веретенообразной формы. Самые мелкие, субмилиарные, узелки имеют в диаметре 15-20 мкм; крупные, обычно вытянутой формы, бывают размером 60×300 мкм и даже больше. Граница узелка нерезкая, часто от него отходят как бы отростки в окружающую соединительную ткань.

Выделяют 3 стадии в формировании гранулемы. На 1-й стадии после фазы серозно-фибринозного воспаления вокруг очага фибриноидного некроза появляются макрофаги-гистиоциты, которые трансформируются в крупные эпителиоидные клетки. Эти клетки называют *клетками Аничкова*, они патогномоничны для ревмокардита. Гистиоциты имеют базофильную цитоплазму и круглые или овальные ядра с центральным расположением хроматина («совиный глаз» или «гусеница» в зависимости от угла среза ядра). Иногда встречаются многоядерные гистиоциты - гигантские клетки Ашоффа. Характерно палисадообразное или веерообразное расположение клеток вокруг центрально расположенных масс фибриноида. Ревматическую гранулему при этом называют «цветущей», или зрелой (рис. 15.3 а). Макрофаги богаты РНК, содержат в цитоплазме глыбки гликогена, секретируют цитокины. В дальнейшем реакции ГНТ сменяются на реакции ГЗТ, в гранулемах появляются фибробласты, количество фибриноидного детрита уменьшается (увядающая гранулема); затем фибриноид полностью рассасывается, и область гранулемы склерозируется (рубцующаяся гранулема). Во всех фазах развития ревматической гранулемы участвуют Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки.

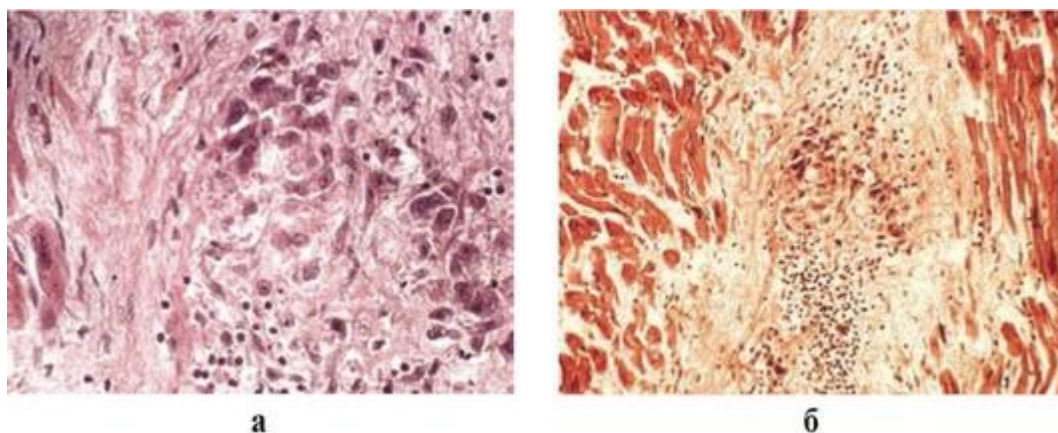


Рис. 15.3. а - «цветущая» ревматическая гранулема; б - увядающая ревматическая гранулема. Лимфоидная инфильтрация и склероз стромы миокарда вокруг гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином

По **частоте локализации** гранулем на первом месте стоит задняя стенка левого желудочка, далее следуют верхняя часть перегородки желудочков, задняя стенка правого желудочка, сосочковые мышцы левого желудочка, передняя стенка правого желудочка, передняя стенка левого желудочка, задняя стенка левого желудочка, верхушка сердца. Ревматические гранулемы появляются также в суставных сумках, апоневрозах, перитонзиллярной соединительной ткани, в строме других органов, но они не имеют типичного вида ашоф-тала-лаевских гранулем, поскольку не содержат клеток Аничкова.

Активность процесса определяет не только ревматическая гранулема, но и неспецифические экссудативные и экссудативно-продуктивные реакции, которые обнаруживаются как в сердце,

так и в интерстиции различных органов. Инфильтрат состоит из лимфоцитов, макрофагов, иногда с примесью эозинофилов и нейтрофилов (см. рис. 15.3 б). К неспецифическим тканевым реакциям относят и васкулиты в системе микроциркуляторного русла.

Склероз - заключительная фаза дезорганизации соединительной ткани - носит системный характер, он наиболее выражен в оболочках сердца, стенках сосудов и серозных оболочках. Он развивается в исходе клеточных реакций и фибриноидных изменений.

Клинико-морфологические формы

Клинико-морфологические формы ревматизма выделяют на основании преимущественного поражения того или иного органа. Различают кардиоваскулярную, полиартритическую, церебральную и нодозную формы. Это деление условно, так как при ревматизме поражение сердца встречается всегда.

Кардиоваскулярная форма заболевания развивается чаще других. При этом всегда возникает ревматический эндокардит. При сочетанном поражении эндокарда, миокарда и перикарда говорят о **ревматическом панкардите**. При поражении эндо- и миокарда - о **ревматическом кардите (ревмокардите)**.

Эндокардит

Эндокардит - воспаление эндокарда, обычно развивается в клапанном аппарате сердца (**клапанный эндокардит**). В процесс могут быть вовлечены хордальные нити - **хордальный эндокардит**, а также пристеночный эндокард предсердий или желудочков - **пристеночный (париетальный) эндокардит**. Наиболее часто бывают поражены створки митрального клапана (65-70% ревмокардитов). На 2-м месте по частоте находится комбинированное поражение створок митрального и аортального клапанов (25%), на 3-м - аортального клапана. Изменения трикуспидального клапана встречаются значительно реже, как казуистика описаны поражения клапана легочной артерии. Выделяют 4 вида связанных между собой морфологических изменений клапанов сердца: диффузный эндокардит (или вальвулит), острый бородавчатый, фи-бропластический, возвратно-бородавчатый эндокардиты.

• **Диффузный эндокардит** имеет характер вальвулита без повреждения эндотелия, что обуславливает отсутствие на клапанах наложений тромботических масс. Макроскопически можно отметить неравномерное серое полупрозрачное утолщение створок или заслонок клапанов по линии их замыкания. Микроскопически в основе эндокардита лежит мукоидное набухание и умеренные фибриноидные изменения. Микроскопически выявляют лимфогистиоцитарную инфильтрацию не только подэндотелиального слоя, но и более глубоких слоев клапанов. Нередко в глубине створок появляются ревматические гранулемы. Исходом вальвулита является склероз створок клапана, иногда (при рано начатом и адекватном лечении) процесс обратим. Сходные изменения, заканчивающиеся склерозом, могут развиваться в сухожильных хордах, а также в фиброзных кольцах атриовентрикулярных отверстий, вызывая последующее сморщивание клапанов или заслонок.

• **Острый бородавчатый эндокардит**, в основе которого лежат те же изменения, что и при вальвулите, но с более выраженным фибриноидом, клеточной реакцией и с вовлечением в процесс эндотелия клапанов. Макроскопически отмечают образование мелких (1-2 мм) тромбов, располагающихся по замыкающему краю створок в виде бородавок серого цвета, которые легко снимаются. На ранних этапах бородавки серые, полупрозрачные, затем они становятся непрозрачными, желтовато-серыми. При этом створки клапанов в остальных участках выглядят совершенно нормальными. Микроскопически выявляют фибриноидные изменения

подэндотелиального слоя, некроз эндотелия с формированием тромбо-тических наложений, лимфогистиоцитарную инфильтрацию створок.

- **Фибропластический эндокардит** развивается из 2 предыдущих форм эндокардита и характеризуется усиленными процессами склероза створок клапанов. Макроскопически при таком эндокардите утолщенная ткань клапанов не так плотна, как при завершившемся склерозе, и имеет своеобразный серый полупрозрачный вид. Микроскопически обнаруживают, помимо фибропластических процессов, явления дезорганизации соединительной ткани, воспалительную инфильтрацию. Возможны и свежие тромботические бородавки, что сближает такие случаи с возвратно-бородавчатым эндокардитом, но при этом отсутствует интервал между старыми и свежими изменениями, который характерен для возвратного эндокардита.

- **Возвратно-бородавчатый эндокардит** возникает при повторных атаках ревматизма на фоне склероза, гиалиноза и деформаций створок клапанов. При этом дезорганизация соединительной ткани происходит как в ин-тактной строме, так и в уже склерозированных тромботических бородавках, эндотелий которых вовлекается в воспалительный процесс (рис. 15.4). В результате на уже склерозированных тромботических массах откладываются новые массы фибрина, которые при затихании процесса также будут склерозироваться. Острый бородавчатый и возвратно-бородавчатый эндокардиты могут осложняться тромбоэмболией сосудов большого или малого кругов кровообращения. Следствием таких тромбоэмболий являются инфаркты селезенки, почек, головного мозга, миокарда, сетчатки глаза, иногда легких, изредка гангрена кишки или нижних конечностей. В исходе эндокардита развиваются склероз, гиалиноз и деформация клапанных заслонок. Заслонки клапанов утолщаются, уплотняются, подвергаются укорочению; свободные края полулунных заслонок аорты (и легочной артерии) подворачиваются, иногда спаиваются со стенкой аорты. Створки митрального клапана срастаются друг с другом, причем границы отдельных створок теряются; в частности в двустворчатом клапане передняя и задняя створки настолько сливаются друг с другом, что весь клапан превращается в своеобразную воронку из толстого плотного фиброзного пласта, окружающего узкое щелевидное или серповидное отверстие. Микроскопически обнаруживают диффузный склероз клапанов и васкуляризацию ткани клапанов. Хорды клапанов также утолщены, укорочены и спаяны друг с другом. Таким образом, формируется порок сердца. Функция клапанов нарушается: происходит сужение клапанного отверстия (стеноз клапана) или не происходит полного смыкания створок клапана (недостаточность клапана). В большинстве случаев имеет место комбинация недостаточности клапана и стеноза отверстия. При ревматизме характерно преобладание стеноза левого атриовентрикулярного отверстия, которое ведет к прогрессирующей дилатации левого предсердия, венозному застою в малом круге кровообращения и, следовательно, перестройке легочной паренхимы и сосудов (бурая индурация легких). Нарушение кровотока способствует формированию тромбов в полости левого предсердия. В стадии компенсации возникает гипертрофия правого желудочка и концентрическая гипертрофия миокарда. В стадии декомпенсации - эксцентрическая гипертрофия миокарда вследствие миогенной дилатации полостей.

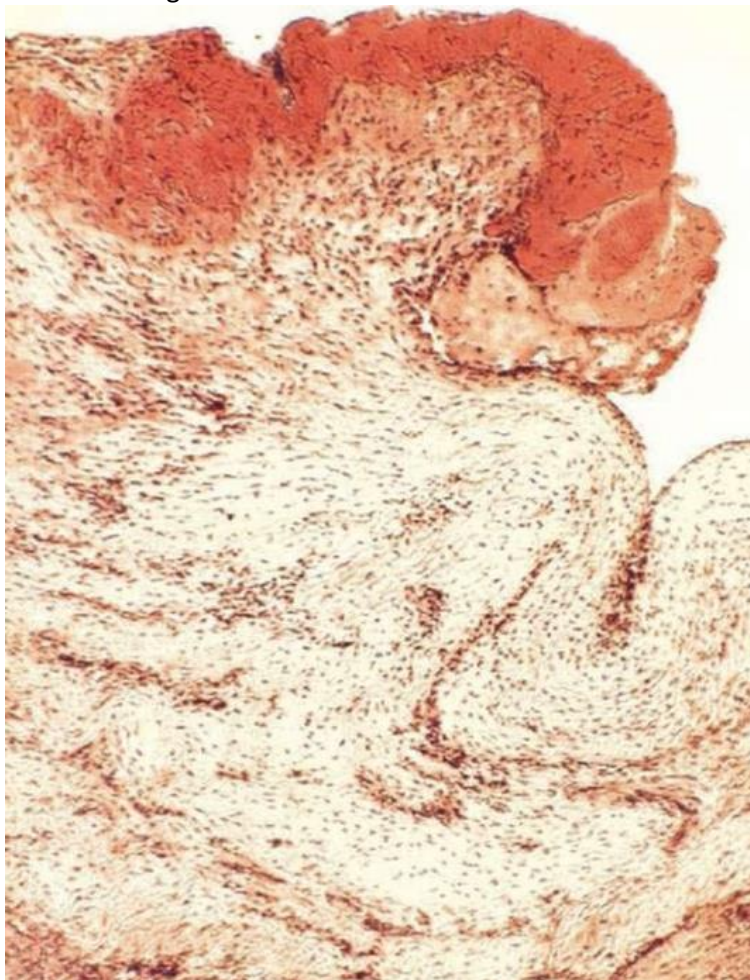


Рис. 15.4. Возвратно-бородавчатый эндокардит. Склерозированные бородавки, на которых свежие наложения фибрина. Окраска гематоксилином и эозином

Миокардит

Миокардит - воспаление миокарда, встречается в 3 формах: узелковый (гранулематозный), диффузный межучотный экссудативный, очаговый межучотный экссудативный.

- **Узелковый (гранулематозный) миокардит** характеризуется образованием в периваскулярной ткани стромы миокарда ревматических гранул. Гранулемы могут быть в разных фазах развития. Кардиомиоциты находятся в состоянии белковой или жировой дистрофии вплоть до образования микронекрозов. В исходе узелкового миокардита развивается диффузный мелкоочаговый кардиосклероз в виде околососудистых рубчиков, имеющих овальную и веретенообразную форму.

- **Диффузный межучотный экссудативный миокардит** часто развивается при ревматизме у детей. Клинически проявляется тяжелой сердечнососудистой недостаточностью. Макроскопически полости сердца резко расширены, миокард дряблый, тусклый. Микроскопически сосуды полнокровные, интерстиций миокарда пропитан серозным экссудатом, инфильтрирован лимфоцитами, гистиоцитами, палочкоядерными лейкоцитами. Мышечные волокна разволокняются, в кардиомиоцитах вы-

раженные дистрофические изменения, определяются очаги некроза мышечных клеток. В исходе развивается диффузный кардиосклероз, выражающийся в сплошном разрастании соединительной ткани в виде тонких прослоек между группами мышечных волокон. • **Очаговый**

межуточный экссудативный миокардит встречается при латентном течении ревматизма. Он характеризуется очагами незначительной лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью палочкоядерных лейкоцитов в интерстиции миокарда. Отмечается очаговая дистрофия и некроз кардиомиоцитов. В исходе - очаговый кардиосклероз.

Перикардит

В перикарде развивается серозное, серозно-фибринозное и фибринозное воспаление (**«волосатое сердце»**). При организации фибринозного экссудата образуются синехии и возникает облитерация полости перикарда. Иногда происходит обызвествление образовавшейся соединительной ткани (**«панцирное сердце»**).

Другие формы

Ревматические васкулиты имеют генерализованный характер и обнаруживаются почти постоянно. Наиболее характерно поражение сосудов микроциркуляторного русла. В артериях и артериолах - фибриноидные изменения стенок, тромбоз; в капиллярах - пролиферация и суживание эндотелия (ревматический эндотелиоз), муфты из пролиферирующих адвентициальных клеток.

В исходе - склероз сосудов (артериосклероз, артериолосклероз, капилляр-осклероз).

Полиартритическая форма характеризуется поражением крупных суставов с развитием очагов дезорганизации в синовиальной оболочке (синовит), васкулитов с гиперемией сосудов, периваскулярными лимфоидными инфильтратами в виде муфт, появлением серозного и серозно-фибринозного выпота в полости сустава. Суставной хрящ в процесс не вовлекается, поэтому деформации суставов при ревматизме не происходит.

Нодозная (узловатая) форма характеризуется появлением под кожей на разгибательной стороне крупных суставов, по ходу позвоночника, в фасциях, апоневрозах, сухожилиях узелков и узлов, состоящих из очага фибриноидного некроза, окруженного инфильтратом из лимфоцитов и макрофагов. В исходе на месте узелков формируются рубчики. Для этой формы характерно и поражение сердца.

Церебральная форма называется **малой хореей**. В головном мозге обнаруживают артерииты, микроглиальные узелки, дистрофические изменения нервных клеток, изредка очаги кровоизлияний. Поражение других органов и систем не выражено.

Осложнения и исходы

При атаке ревматизма в процесс могут вовлекаться все органы и системы. Возможно развитие инфекционного эндокардита, ревматической пневмонии, ревматического очагового или диффузного гломерулонефрита, полисерозитов с развитием спаечных процессов в полостях перикарда, плевры, брюшины, очагов восковидного некроза в скелетных мышцах, кольцевидной эритемы или сыпи на коже, дистрофических и атрофических изменений эндокринных желез, а также тромбоэмболического синдрома.

Исходы ревматизма связаны с поражением сердечно-сосудистой системы. Атака ревматизма может сопровождаться острой сердечно-сосудистой недостаточностью и аритмиями. При сформированных сердечных пороках и ревматическом кардиосклерозе развивается хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) или болезнь Либмана-Сакса - заболевание системы соединительной ткани, обусловленное аутоиммунными нарушениями, характеризующееся преимущественным поражением почек, серозных оболочек, кожи, суставов.

Этиология

Однозначного понимания этиологии СКВ не существует. На основании обнаружения при электронно-микроскопическом исследовании в эндотелии сосудов, лимфоцитах и тромбоцитах больных вирусоподобных включений, сходных с парамиксовирусами, наиболее вероятной считают **вирусную концепцию** происхождения СКВ. Это подтверждается и наличием у больных маркеров персистирующей вирусной инфекции и антител к вирусам кори, краснухи, парагриппа. Вместе с тем, выявленная у больных СКВ бактериальная сенсibilизация, наличие очагов хронической инфекции, частые ангины легли в основу **концепции бактериального генеза** болезни. Отмечено также, что у больных СКВ некоторые лекарственные средства и УФ-облучение способны изменить антигенные свойства ДНК; кроме того, под влиянием УФ-лучей усиливается продукция ИЛ-1 кератиноцитами. Установлена ассоциация СКВ с некоторыми антигенами тканевой совместимости, особенно HLA-DR2 и HLA-DR3. У 6% больных СКВ выявлен наследственный дефицит компонентов комплемента C₂ или C₄. Наконец, широкая распространенность заболевания среди женщин детородного возраста указывает на роль гормональных влияний при этом заболевании, так как показано, что эстрогены существенно подавляют активность супрессорных Т-клеток, что обуславливает усиление выработки антител.

Патогенез

В основе развития заболевания лежат дефекты регуляторных механизмов, обеспечивающих толерантность к собственным антигенам и клиренс фрагментов клеток в состоянии апоптоза. Важнейшее значение имеет активация В-лимфоцитов с образованием аутоантител, которая может быть обусловлена наследственными дефектами регуляции пролиферации В-лимфоцитов, либо усилением активности CD4⁺-Т-клеток или нарушением функции супрессорных Т-клеток. В последнее время наибольшее значение придается олигоклональной Т-зависимой стимуляции В-клеток, поскольку патогенные положительно заряженные аутоантитела против собственной клеточной ДНК вырабатываются в ответ на стимулирующее влияние CD4⁺-Т-клеток.

Определяющую роль в патогенезе заболевания играет **аутоиммунизация**. В качестве аутоантигенов выступают ядерная ДНК, гистоны, полипептиды малых ядерных РНК - антиген Смита, рибонуклеопротеин, некоторые растворимые антигены цитоплазмы клеток - РНК-полимераза (Ro) и протеин в составе РНК (La); кардиолипид, коллаген, мембранные антигены нейронов и клеток крови, включая эритроциты, лимфоциты, нейтрофилы. Антиядерные антитела (АНАТ), относящиеся к IgG, носят название *волчаночного фактора*. Образующиеся аутоантитела вызывают различные патологические нарушения: антитела к эритроцитам, лейкоцитам и тромбоцитам приводят к иммунным цитопениям; антинейронные антитела, проникая через гематоэнцефалический барьер, повреждают нейроны; АНАТ вызывают повреждение ядер различных клеток. Большинство висцеральных поражений при СКВ связано с циркуляцией и отложением иммунных комплексов в базальных мембранах сосудов микроциркуляции и капилляров почечных клубочков. ДНК-содержащие иммунные комплексы способствуют возникновению аутоиммунного поражения почек у больных СКВ. Не исключено, что существенное значение в патогенезе заболевания имеют дефекты регуляторных **механизмов апоптоза**. Нарушение процессов элиминации апоптотически измененных клеток, сопровождающееся усилением апоптоза, накоплением аутоантигенов на мембранах апоптотических телец может вести к патологическому накоплению клеточного материала

с вторичной стимуляцией ау-тоиммунизации. Так, у больных СКВ часто обнаруживают дефицит компонента комплемента C1q, играющего важную роль в освобождения от апоптозного материала, или аутоантитела к нему. Кроме того, аутоиммунизация может быть результатом нарушения отрицательной селекции Т-клеток в тимусе.

Клиническая картина

Поражения кожи наблюдают у 85-90% больных: **дискоидные изменения**, при которых очаги напоминают по форме монеты с гиперемизированными краями, атрофией в центре и депигментацией; **нодулярное; эритематозный дерматит** носа и скул по типу «бабочки»; **фотосенсибилизация** в виде кожных высыпаний в результате необычной реакции на солнечный свет; **алопеция**; поражения, обусловленные васкулитом - **панникулит, крапивница, микроинфаркты**, сетчатое ливедо (древовидный рисунок на коже нижних конечностей вследствие венолита).

Характерно поражение **слизистых оболочек**:

- хейлит, эрозии;
- суставов (у 95% больных) - артралгии, артриты, артропатии (синдром Жакку) со стойкими деформациями суставов;
- мышц (у 30-40% больных), в виде миалгии, миозита, миопатии;
- легких (у 50-80% больных): плеврит проявляется шумом трения плевры, пневмонит в виде инфильтратов, нередко сопровождается кровохарканьем; легочная гипертензия;
- сердца: перикардит, эндокардит Либмана-Сакса, который может сопровождаться эмболиями, нарушениями функции клапанов и присоединением инфекции; миокардит с нарушениями проводимости, аритмиями и развитием сердечной недостаточности;
- почек (у 50% больных): различные формы хронического гломерулонефрита;
- ЖКТ (у 50% больных): ослабление перистальтики пищевода, изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, интестинальный васкулит с развитием инфарктов кишечника, перфораций и кровотечений;
- ЦНС (у 50% пациентов): генерализованные проявления - депрессия, психозы, судороги и т. п. и очаговые - гемипарезы, дисфункции черепных нервов, миелиты и нарушения движений, хорея.

Могут развиваться *синдром Шегрена*, *синдром Рейно* и др.

Часто выявляют анемию, аутоиммунную лимфопению, тромбоцитопению, увеличение СОЭ (коррелирует с активностью заболевания), АНАТ, антитела к ДНК, антитела к РНК-полимеразе, входящему в состав РНК протеину, LE-клетки (лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал), ложнополо-жительную реакцию фон Вассермана (у пациентов с антифосфолипидным синдромом).

Морфогенез

Изменения при СКВ носят генерализованный характер. Микроскопическая картина имеет ряд особенностей, позволяющих поставить диагноз. Наиболее характерные изменения развиваются в почках, коже, суставах, ЦНС, сердце, селезенке, легких. Характерные микроскопические признаки заболевания.

- **Гематоксилиновые тельца** - образуются при связывании АНАТ с пораженными клетками. При окрашивании ядерными красителями ядра становятся бледными, затем распадаются на глыбки.
- **Фибриноидный некроз** соединительной ткани и стенок мелких кровеносных сосудов отличается наличием в нем ядерного распада (гематоксили-новых телец).
- **Периартериальный «луковичный» склероз развивается в селезенке.**
- **Волчаноклеточный феномен** (LE-феномен, Харгрейвса феномен) - фагоцитоз ядерного детрита нейтрофилами или макрофагами с образованием *волчаночных клеток* (LE-клетки, Харгрейвса клетки). Цитоплазма лейкоцитов заполнена фагоцитированным ядром. Ядро самого лейкоцита расплывается над фагоцитированным. LE-клетки обнаруживают в костном мозге, лимфоидных органах, периферической крови.

Дезорганизация соединительной ткани сопровождается *межуточным воспалением* всех органов с вовлечением в процесс сосудов микроциркуляторно-го русла. Инфильтраты состоят из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток. Характерен также *полисерозит*. Ядерная патология наблюдается в клетках всех органов и тканей. Васкулиты и межуточное воспаление сопровождаются дистрофией и очаговыми некрозами паренхимы органов. При наличии общих признаков морфогенеза заболевание в каждом органе имеет морфологические особенности.

Поражения кожи и внутренних органов Кожа

Наиболее частый вариант кожных изменений при СКВ - эритематоз-ные пятна различных очертаний и величины с четкими границами в области переносицы и щек (**фигура бабочки**). При обострении заболевания изменения появляются на других участках кожи. Микроскопически в дерме видны отек, васкулиты с фибриноидным некрозом стенок сосудов, периваскулярная лимфомакрофагальная инфильтрация. При затихании процесса развивается склероз дермы, атрофия и гиперкератоз эпидермиса, вакуолизация клеток базального слоя. Поражение волосных фолликулов ведет к выпадению волос. При иммуногистохимическом исследовании выявляются депозиты Ig и комплемента в области дермоэпидермального стыка.

Почки

Характерный признак поражения почек при СКВ - периодическое изменение гистологической картины в зависимости от активности процесса или проводимой терапии. При иммуногистохимическом и ЭМ-исследованиях практически у всех больных СКВ в мезангии и в базальных мембранах клубочковых капилляров выявляются депозиты (отложения) иммунных комплексов, состоящие из ДНК, анти-ДНК антитела и формирующиеся *in situ*. Локализация иммунных отложений в той или иной зоне базальной мембраны, возможно, определяет форму гломеруло-нефрита (рис. 15.5).

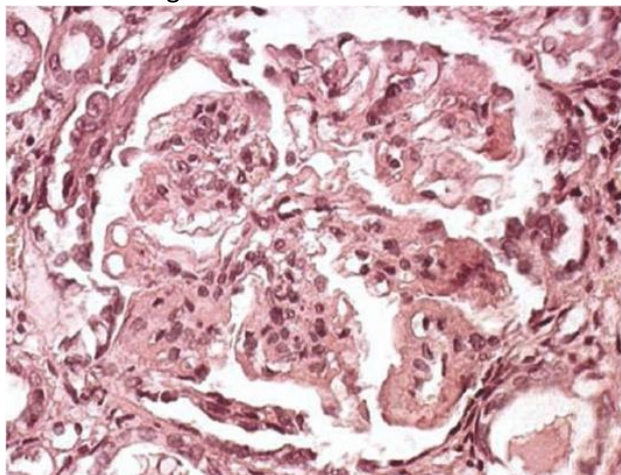


Рис. 15.5. Волчаночный гломерулонефрит. Окраска гематоксилином и эозином

В основе отечественной классификации гломерулонефрита при СКВ лежат характер морфологических изменений и распространенность процесса. Выделяют следующие типы гломерулонефрита:

- очаговый волчаночный пролиферативный;
- диффузный волчаночный пролиферативный;
- мембрanoзный;
- мезангиомембрanoзный;
- мезангиопролиферативный;
- мезангиокапиллярный;
- фибропластический.

При всех типах гломерулонефрита могут развиваться тубулоинтерстици-альные изменения, обусловленные гранулярными депозитами иммунных комплексов в базальной мембране канальцев (в 50% случаев).

Сочетание субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов иммунных комплексов характерно для волчаночного нефрита (**люпус-нефрит**). Макроскопически почки увеличены, пестрые, с участками мелких кровоизлияний. Микроскопически волчаночный нефрит характеризуется наличием ядерной патологии (**гематоксилиновые тельца**), утолщением базальных мембран капилляров клубочков, принимающих вид «**проволочных петель**», очагов **фибриноидного некроза**, появлением **гиалиновых тромбов** в капиллярах клубочков. Феномен «проволочных петель» обусловлен массивным субэндотелиальным отложением иммунных комплексов в базальной мембране капилляров клубочков. Электрон-номикроскопически в эндотелии капилляров выявляют вирусные включения.

Суставы

Изменения укладываются в картину острого, подострого или хронического синовита с особенностями СКВ. Характерно развитие неэрозивного синовита без развития деформаций суставов. Микроскопически отмечается слущивание кроющих синовиоцитов, в подлежащей ткани - васкулиты с фибриноидным некрозом стенок и периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. Встречаются склерозированные ворсинки.

Центральная нервная система

Патогенез поражения ЦНС при СКВ связан с антифосфолипидными, анти-нейрональными антителами, антителами к синаптической мембране. В основе многообразной неврологической симптоматики лежат следующие морфологические нарушения:

- продуктивный или продуктивно-деструктивный васкулит с тромбозом и последующим склерозом и гиалинозом сосудов;
- тромбозы сосудов без признаков васкулита;
- ишемические инфаркты и геморрагии;
- поражение ядер нейронов, некроз нейроцитов.

Сердце и сосуды

Воспалительные изменения могут возникать во всех слоях сердца с развитием **перикардита, миокардита и абактериального бородавчатого эндокардита**

Либмана-Сакса (синдром Капоши— Либмана-Сакса). У больных СКВ отмечено более частое развитие атеросклероза венечных артерий сердца. В сосудах микроциркуляторного русла - артериолиты, капилляриты, венулиты. В сосудах крупного калибра, в том числе в аорте - эластолиз и эластофиброз вследствие поражения *vasa vasorum*.

Селезенка

Селезенка увеличена в размерах. Микроскопически отмечается гиперплазия фолликулов, плазмноклеточная инфильтрация пульпы, луковичный пери-артериальный склероз.

Легкие

Наиболее характерным для СКВ является развитие плеврита. Поражение собственно легких при СКВ - **люпус-пневмонит** - встречается редко, сопровождается васкулитом, в последующем - интерстициальным фиброзом, клинически проявляющимся синдромом легочной гипертензии.

Вилочковая железа и лимфатические узлы

У больных отмечают лимфоидные фолликулы с герминативными центрами в расширенных внутريدольковых периваскулярных пространствах вилочковой железы. Лимфатические узлы увеличены в размерах, содержат крупные фолликулы с герминативными центрами.

Исходы

Исходы: острая или хроническая почечная недостаточность с развитием уремии.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит - хроническое заболевание, основу которого составляет системная дезорганизация соединительной ткани с прогрессирующим поражением в основном периферических (синовиальных) суставов, с развитием продуктивного синовита, деструкции суставного хряща с последующей деформацией и анкилозом суставов.

Этиология

Предполагают влияние различных возбудителей, но наибольшее значение придают вирусу Эпштейна-Барр, поскольку обнаружена антигенная мимикрия между вирусом, коллагеном типа II и эпитопами цепи HLA-DR, что может индуцировать аутоиммунный ответ к коллагену типа II.

Показано также, что у больных ревматоидным артритом имеется более высокий титр антител к стрессорным белкам микобактерий. Кроме того, антигены микобактерий способны вызывать пролиферацию негативных Т-лимфоцитов в синовиальной оболочке сустава.

Классификация

Выделяют следующие варианты заболевания:

- **серопозитивный ревматоидный артрит** (в том числе - синдром семьи Фелти);
- **ревматоидный артрит с поражением легких** - ревматоидное легкое;
- **ревматоидный артрит, сопровождающийся васкулитом**, - ревматоидный васкулит;
- **ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем** (кардит, эндокардит, миокардит, перикардит, полиневропатия) и другие варианты ревматоидного артрита (серонегативный: синдром Стилла у взрослых, ревматоидный бурсит, ревматоидные узелки).

Патогенез

Патогенез ревматоидного артрита до конца не изучен. Очевидно, триггером заболевания является артритогенный микробный фактор, который персистирует в сенсibilизированном организме. Вместе с тем доказана генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту на основании ассоциации HLA-DR4 и/или -DR1 с развитием болезни. При этом индуцированный иммунный ответ направлен либо против антигенов неидентифицированных возбудителей скрытых инфекций, либо микробов-комменсалов, и в силу антигенной мимикрии - на собственные антигены, что вызывает аутоагрессию и хроническое воспаление. Важнейшую роль в воспалительном процессе играют CD4⁺ Т-клетки типа Th1. Аутоантигены, индуцирующие аутоиммунизацию, точно не установлены. Предполагается роль коллагена типа II, RANA - ядерного антигена ревматоидного артрита, гликопротеина gp39 суставного хряща. Активированные Т-клетки инициируют развитие синовита, продуцируя многочисленные цитокины, или путем непосредственного межклеточного взаимодействия с макрофагами и синовиоцитами.

Развивается активация и пролиферация макрофагов, В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток капилляров синовиальной оболочки, синовиоцитов. Кроме того, при ревматоидном артритe выявляются разнообразные аутоантитела, в том числе класса IgM, иногда IgG, а также IgA или IgE к Fc-фрагменту IgG, получившие название ревматоидный фактор. При этом в синовиальной оболочке могут образовываться и антитела, и антигены. Например, ревматоидный фактор класса IgG продуцируется плазматическими клетками синовиальной оболочки; затем эти антитела взаимодействуют друг с другом (аутоассоциация), так как один из них выступает в роли антигена, поддерживая тем самым воспаление в суставе. У части больных ревматоидный фактор отсутствует (серонегативный ревматоидный артрит), поэтому, очевидно, он не является абсолютно обязательным в патогенезе ревматоидного артрита, но определенно участвует в формировании подкожных ревматоидных узлов и других внесуставных поражений. В патогенезе ревматоидного артрита имеют значение также антиперинуклеарный фактор и антикератиновые антитела, распознающие антигенные детерминанты белка филлагрина. Последний образуется из предшественника профиллагрина, содержащегося в кератогиалиновых гранулах эпителиальных клеток слизистой оболочки щеки человека, в результате протеолиза. Молекулы филлагрина фосфорилируются и часть аргининовых остатков под действием фермента пептидиларгининдеиминазы превращается в цитруллин. Определение антицитруллиновых антител служит важным диагностическим тестом ревматоидного артрита.

Кроме гипотезы патогенеза ревматоидного артрита на основе нарушений функций Т-лимфоцитов, существует теория развития синовита при ревматоидном артритe, основанная на

роли изменений синовиоцитов, которые приобретают свойства, сходные с опухолевыми клетками. В синовиоцитах обнаруживают изменение экспрессии молекул, регулирующих апоптоз (например, CD95) и протоонкогенов (например, *ras* и *myc*), возможно, под влиянием цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α . Эти изменения не вызывают опухолевую мутацию, но приводят к усилению экспрессии молекул адгезии, которые участвуют во взаимодействии синовиоцитов с компонентами внеклеточного матрикса, и активации синтеза ферментов, обуславливающих прогрессирующую деструкцию сустава.

Клиническая картина

Выделяют 3 основных проявления заболевания:

- *поражение суставов* - артриты и анкилозы;
- *воспалительные поражения околосуставных тканей*: тендосиновиты, бурситы, синовиальная киста вокруг сустава; амиотрофии; поражение связочного аппарата с развитием гипермобильности и деформаций; миозиты и т.п.;
- *системные проявления*: ревматоидные узелки; язвы на коже голеней; поражение глаз, сердца, легких, почек; невропатии; васкулит, анемии.

Морфогенез

Основные морфологические изменения при ревматоидном артрите обнаруживают в суставах и во всей системе соединительной ткани.

Поражение суставов

Выделяют следующие отличительные признаки поражения суставов:

- гиперплазия и фибриноидные изменения синовиальных оболочек ворсин с их отторжением в суставную полость;
- пролиферация синовиоцитов;
- продуктивные васкулиты в синовиальной оболочке;
- периваскулярная инфильтрация стромы с образованием лимфоидных агрегатов, состоящих из CD4⁺-Т-клеток, а также плазматических клеток и макрофагов;
- образование в суставной полости серозной жидкости с нейтрофилами;
- образование паннуса - пласта грануляционной ткани, с воспалительным инфильтратом. Паннус разрушает и замещает суставной хрящ;
- усиление остеоклазии, особенно в области субхондральной пластинки и в месте прикрепления суставной капсулы с формированием субхондральных кист, а также остеопороз суставных концов костей;
- развитие фиброзных и костных анкилозов.

Поражение суставов носит характер синовита, в его развитии выделяют три стадии.

- В 1-й стадии синовиальная оболочка становится отечной, полнокровной, с очагами мукоидного и фибриноидного набухания, кровоизлияниями. В полости сустава накапливается серозный выпот, часть нейтрофилов которого содержит ревматоидный фактор. Такие клетки называют *рагоцитами*, они выделяют медиаторы воспаления. Часть ворсин, подвергшихся

фибриноидному некрозу, образует плотные слепки - «рисовые тельца». На ранней стадии выражены капилляриты, пролиферативные и пролиферативно-некротические васкулиты (главным образом, мелких венул, реже артериол), в стенках сосудов фибриноид и иммунные комплексы. Изменения суставного хряща на этой стадии не выражены. Стадия может продолжаться несколько лет.

- *Во 2-й стадии* синовита происходит выраженная пролиферация сино-виоцитов, присутствуют гигантские клетки, выражена гипертрофия ворсинок. Строма инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. В ней образуются лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами. Сосуды в состоянии продуктивного воспаления. На поверхности синовиальной оболочки отмечаются наложения фибрина, способствующего пролиферации фибробластов. На суставных концах костей формируется грануляционная ткань, которая в виде пласта (паннуса) наползает на хрящ и врастает в него и в синовиальную оболочку. Хрящ под паннусом истончается, в нем появляются глубокие трещины, узуры, участки обызвествления. Затем происходит замещение хряща фиброзной тканью и пластинчатой костью. Паннус резко суживает суставную полость, что обуславливает развитие тугоподвижности сустава, могут развиваться вывихи или подвывихи. Характерна ульнарная (наружная) девиация пораженных суставов («плавники моржа»). В суставных концах костей нарастает остеопороз, множественные эрозии с образованием суб-хондральных псевдокист, которые соответствуют внутрикостным ревматоидным гранулемам (*ревматоидным узлам*), возможны переломы. Между остатками костной ткани разрастается грануляционная и фиброзная ткань с очагами фибриноидного некроза и инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. Наряду с деструкцией костной ткани отмечается и ее репарация, результатом которой являются костные анкилозы.

- *В 3-й стадии* (может развиваться через 15-30 лет) формируются фиброз-но-костные анкилозы, обуславливающие прогрессирующую обездвиженность больного. Однако процессы дезорганизации тканей суставов продолжают и на этой стадии, о чем свидетельствуют очаги фибрино-ида, выраженная воспалительная инфильтрация грануляционной ткани.

Внесуставные проявления

Внесуставные проявления ревматоидного артрита наблюдаются у 20-25% больных и характеризуются дезорганизацией соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла серозных оболочек, почек, сердца, легких, кожи, скелетных мышц, органов иммунной системы, сосудов.

Характерным морфологическим признаком ревматоидного артрита является **ревматоидный узел**, который обнаруживается во многих органах и тканях, но чаще в коже и синовиальной оболочке суставов. В основе формирования узлов лежат иммунопатологические реакции, проявляющиеся процессами дезорганизации соединительной ткани (мукоидное набухание, фибриноидный некроз) и продуктивным воспалением. Макроскопически узлы диаметром от 0,5 см до 3 см, на разрезе - крошащиеся серо-желтые массы, окруженные фиброзной капсулой. Микроскопически выявляются массы фибриноидно-го некроза, окруженные валом из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, иногда гигантских многоядерных клеток. Обязательными компонентами являются **генерализованный васкулит и полисерозит**. Нередки поражения **почек** в виде ревматоидной мембранозной нефропатии, хронического интерстициального нефрита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, пиелонефрита, а также амилоидоз почек с отложением АА-амилоида. Поражение **сердца** при ревматоидном артрите проявляется в виде перикардита, миокардита, эндокардита, изменений проводящих путей сердца, коронарита, ревматоидных узлов, кардиосклероза, амилоидоза.

В **легких** развивается фи-брозирующий альвеолит, ревматоидные узлы, плеврит с исходом в фиброз плевры, легочный артериит. В **скелетных мышцах** - очаговый или диффузный миозит и атрофия. Поражение структур **иммунной системы** проявляется в гиперплазии лимфатических узлов и селезенки с их плазмоклеточной трансформацией, плазмоцитоз костного мозга.

Осложнения

Осложнения ревматоидного артрита - подвывихи и вывихи мелких суставов, обусловленные фиброзными и костными анкилозами, переломы костей, анемия, нефропатический амилоидоз.

Исходы

Исходы заболевания - хроническая почечная недостаточность, обусловленная амилоидозом или смерть от присоединения вторичной инфекции.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ювенильный ревматоидный артрит - хроническое аутоиммунное заболевание неуточненной этиологии, характеризующееся воспалением суставов у детей до 16 лет. Ювенильный ревматоидный артрит - гетерогенное заболевание, единой классификации которого в современной педиатрической ревматологии не существует.

Морфогенез

Морфологические изменения суставов при ювенильном ревматоидном артрите мало отличаются от поражений при ревматоидном артрите. Однако при ювенильном ревматоидном артрите чаще выявляют олигоартрит (40%) и

нередко крупного сустава, а не мелких суставов, как при ревматоидном артрите. У больных ювенильным ревматоидным артритом редко обнаруживают ревматоидные узелки и ревматоидный фактор и часто противоядерные антитела. У 15% больных развивается увеит с возможным развитием слепоты. Около 20% наблюдений включает болезнь Стилла, характеризующуюся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом, макулопапулезной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, нейтрофильным лейкоцитозом.

Исходы

Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционными осложнениями, возникающими вследствие длительной корти-костероидной терапии.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (системный склероз) - хроническое ревматическое заболевание с преимущественным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, характеризующимся прогрессирующим склерозом дермы, стромы органов и сосудов.

Классификация

В рамках системной склеродермии различают 2 основные формы: диффузную и лимитированную.

- *Диффузная склеродермия (dSSc).* При этой форме наблюдается распространенное поражение кожи с ранним вовлечением в процесс внутренних органов.
- *Лимитированная склеродермия (lSSc)* характеризуется специфическим поражением пальцев, предплечий и лица. Висцеральные изменения развиваются позже, чем при dSSc.

Обсуждается выделение 3-й формы заболевания в рамках *перекрестного (overlap) синдрома* - сочетания проявлений системной склеродермии и признаков ревматоидного артрита (системная склеродермия + ревматоидный артрит), дермато- и полимиозита (системная склеродермия + дерматомио-зит/полимиозит) или СКВ (системная склеродермия + СКВ).

CREST-синдром, название которого складывается из первых букв процессов, характеризующих патологию. При этой форме заболевания часто находят кальциноз (Calcinosis) мягких тканей, синдром Рейно (Raynaud), поражение пищевода (Esophageal dysmotility), склеродактилию (Sclerodactyly), телеанги-эктазии (Telangiectasia).

Этиология

Этиология заболевания не установлена полностью. В качестве одного из этиологических факторов предполагается цитомегаловирус. В последнее время этиологическое значение придают эмбриональным клеткам, которые

преодолевают плацентарный барьер во время беременности и циркулируют в материнском кровеносном русле или фиксируются в тканях различных органов. Это явление называют **микрехимеризмом**, поскольку в организме рожениц обнаруживают незначительное количество клеток, генетически отличающихся от ее собственных. Персистирующие в организме больных системной склеродермией клетки могут участвовать в патогенезе заболевания, индуцируя патологические процессы по типу хронической реакции «трансплантат против хозяина». Очевидно участие в патогенезе заболевания и генетических факторов. О их роли свидетельствует ассоциация системной склеродермии с некоторыми антигенами тканевой совместимости: HLA-10, -B35, -Cw4 в общей группе пациентов с системной склеродермией и с антигеном HLA-B8 при начале заболевания в возрасте до 30 лет.

У больных системной склеродермией выявляют особенности гуморально-го иммунитета: обнаруживают специфические для системной склеродермии антицентромерные и анти топоизомеразные (анти-ScI70) антитела, антину-клеолярные аутоантитела и антитела к клеточным мембранам фибробластов, коллагену типов I и IV. Имеет значение также воздействие химических агентов, травмы, вибрации, охлаждения, инфекций на эндотелий сосудов с последующим развитием иммунных реакций. Высокий риск заболеваемости имеют шахтеры.

Патогенез

Неизвестный этиологический фактор запускает неуточненный иммунный ответ, ведущий к активации фибробластов и повреждению сосудистой стенки, что в итоге обуславливает фиброз. Повреждение эндотелия сосудов неясной этиологии (показано, что антитела против цитомегаловируса могут вызывать апоптоз эндотелиальных клеток) ведет к агрегации и активации тромбоцитов. Вазоконстрикторные стимулы (холод, отрицательные эмоции, тромбоксан A₂, серотонин) вызывают спазм сосудов и формирование феномена Рейно в коже и внутренних органах. При поражении сосудов почек возникает ишемия их коры, активация юкстагломерулярного комплекса и стимуляция ренин-ангио-тензиновой системы. В связи с прогрессированием системной склеродермии эти изменения приобретают характер порочного круга. Активированные в результате адгезии к базальной мембране сосудов тромбоциты высвобождают факторы, стимулирующие периваскулярный фиброз. Сенсибилизированные CD4⁺-Т-клетки аккумулируются в коже и других органах и высвобождают ци-токины, которые стимулируют тучные клетки и макрофаги, вырабатывающие ряд цитокинов, усиливающих коллагенообразование фибробластами.

Морфогенез

В коже и внутренних органах последовательно развиваются стадии дезорганизации соединительной ткани с нерезкой клеточной воспалительной реакцией и исходом в склероз и гиалиноз. Различают 3 фазы развития пато-морфологических изменений при системной склеродермии.

- **Ранняя (отечная) фаза** характеризуется повреждением эндотелия капилляров и мелких артериол, повышением проницаемости сосудистой стенки с развитием интерстициального отека и прогрессированием тканевой гипоксии.
- **Индуративная фаза** проявляется активацией фибробластов в условиях отека и тканевой гипоксии и усиленным синтезом коллагена.
- **Заключительная (атрофическая) фаза** характеризуется атрофией паренхиматозных элементов, грубым склерозом и гиалинозом стромы органов и сосудов.

Поражения кожи и внутренних органов Кожа

В участках поражения кожа отечная, тестообразной консистенции, глянцевитая. Микроскопически выявляются периваскулярные инфильтраты из CD4⁺-Т-клеток и плазматических клеток вокруг мелких сосудов в дерме, признаки дезорганизации соединительной ткани; стенка капилляров и мелких артериол утолщена, просвет их сужен. Эти изменения ведут к грубому склерозу дермы, гиалинозу мелких сосудов, атрофии эпидермиса, а также потовых, сальных желез и волосяных фолликулов. Может развиваться кальциноз кожи, преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно. В заключительной фазе отмечаются маскообразность, склеродактилия, выраженные трофические нарушения (изъязвления, гнойники, деформация ногтей, облысение), вплоть до самоампутации пальцев.

Суставы

Преимущественно на ранних стадиях болезни развивается полиартрит с поражением мелких суставов кистей. Ранняя фаза характеризуется очаговой или диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией синовиальной оболочки в сочетании с гипертрофией и гиперплазией синовиоцитов. Деструкция тканей сустава (в отличие от ревматоидного артрита) при системной склеродермии не характерна. В исходе развивается склероз синовиальной оболочки с облитерацией сосудов.

Легкие

Поражение легких встречается в более чем 50% наблюдений системной склеродермии. В ранней фазе отмечается развитие альвеолита с инфильтрацией лимфо-макрофагальными элементами и палочкоядерными лейкоцитами. Позднее развивается базальный, а затем диффузный интерстициальный пнев-мофиброз, сопровождающийся легочной гипертензией. Часто выявляется фиброз плевры, реже фибринозный плеврит.

Почки

Поражение почек отмечается у 75% больных системной склеродермией. Важнейшее значение имеет **склеродермическая микроангиопатия** с поражением преимущественно междольковых артерий, в которых отмечается концентрическая гиперплазия интимы, мукоидное набухание и фибриноидный некроз стенок сосудов с тромбозом их просветов, вследствие чего развиваются инфаркты почек и острая почечная недостаточность (истинная склеродермическая почка). Изменения почечных артерий лежат в основе развития артериальной гипертензии, встречающейся у 30% больных системной склеродермией. Реже наблюдается поражение по типу хронического гломерулонефрита.

Сердце

Сердце страдает у 30% больных системной склеродермией. Характерно развитие продуктивного васкулита, мелко- и крупноочагового кардиосклероза (склеродермическое сердце), склероза париетального и клапанного эндокарда, сухожильных хорд с формированием склеродермического порока сердца.

Желудочно-кишечный тракт

Поражение органов пищеварения наблюдается у 90% больных системной склеродермией. Наиболее выраженные изменения выявляются со стороны пищевода в виде нарушений его моторики и рефлюкс-эзофагита в результате склероза мышечной оболочки, особенно в нижней трети пищевода, поэтому характерны стриктуры пищевода, пептические язвы и метаплазия эпителия (метаплазия Барретта). Нарушения моторики, склероз и атрофия слизистой оболочки развиваются и в других органах ЖКТ, что ведет к синдрому мальабсорбции. Возможно развитие дивертикулов и дивертикулитов в толстом кишечнике.

Печень

ПБЦ печени развивается при CREST-синдроме.

Исходы

У больных системной склеродермией обычно развивается недостаточность тех органов или систем, в которых преобладают поражения (уремия, сердеч-но-сосудистая или сердечно-легочная недостаточность и др.).

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит (классический узелковый периартериит, болезнь Куссмауля-Мейера) - ревматическое заболевание, характеризующееся системным васкулитом с некрозом стенок средних и мелких артерий. Узелковый полиартериит - самостоятельная нозологическая форма, но сходные клинические проявления могут развиваться при синдроме Шегрена, смешанной криоглобулинемии, ревматоидном артрите, волосатоклеточном лейкозе, СПИДе. В настоящее время выделяют 2 самостоятельные формы заболевания: классический узелковый полиартериит и микроскопический полиартериит (полиангиит). В соответствии с новой номенклатурой, для узелкового полиартериита характерно поражение артерий среднего и мелкого калибра и не характерно развитие гломерулонефрита, отсутствуют поражения крупных артерий, вен и венул, для микроскопического полиартериита - поражение артериол, капилляров и венул, отсутствие иммунных депозитов, развитие гломерулонефрита и пневмонита.

Этиология

Определенное значение в развитии заболевания придают вирусу гепатита В и вирусу гепатита С, меньшее значение - цитомегаловирусам, парвовирусам В19, вирусам СПИДа. В качестве предрасполагающих факторов рассматривают стрептококковую инфекцию, лекарственные средства (сульфаниламиды и антибиотики), яды, вакцинации, роды. Началу болезни, возможно, способствует инсоляция, но заболеваемость узелковым полиартериитом не зависит от времени года. Связь заболевания с носительством определенных антигенов HLA не выявлена.

Патогенез

Основная роль в патогенезе принадлежит антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА). Для узелкового полиартериита характерны цитоплазматические АНЦА, реагирующие с протеиназой-3, для микроскопического полиангиита - перинуклеарные АНЦА, реагирующие с

миело-пероксидазой. Определенное значение в патогенезе этих васкулитов имеют антиэндотелиальные антитела и нарушения в регуляции цитокинов. В последние годы отмечена важная роль клеточных иммунных реакций.

Морфогенез

Характерный патоморфологический признак - сегментарные **фибрино-идные некрозы** артерий мышечного типа мелкого и среднего калибра (реже поражены артериолы и венулы) в месте ветвления или бифуркации сосудов вследствие отложений иммунных комплексов. В острой стадии развивается выраженная инфильтрация всех слоев сосудистой стенки нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, что вызывает четкообразные узелковые утолщения сосудов. В местах фибриноидного некроза появляются разрывы и мелкие аневризмы диаметром 0,5-1 см. Просвет пораженных сосудов обычно закрыт тромбом. Инфильтрация стенок сосудов мононуклеарами происходит по мере хронизации процесса. В дальнейшем развивается склероз с муфтообразным утолщением стенки в области поражения и окклюзией просвета сосуда. Еще один характерный признак узелкового полиартериита - сосуществование различных морфологических изменений, отражающих последовательные стадии васкулита, на протяжении одного и того же сосуда.

Осложнения

Профузные кровотечения вследствие разрыва сосуда, перитонит вследствие перфорации пораженной язвенно-некротическим процессом кишки. Наиболее часто причиной смерти является почечная недостаточность.

Исход

Исход без лечения неблагоприятный, летальность составляет 75-90%.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит (болезнь Вагнера, синдром Вагнера-Унферрихта-Хеп-па) - ревматическое заболевание, основным клинико-морфологическим проявлением которого является системная дезорганизация соединительной ткани, поражение поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, а также кожи. Наблюдаются случаи заболевания без поражения кожи, тогда его обозначают как полимиозит.

Классификация

Дерматомиозит и полимиозит относят к диффузным болезням соединительной ткани. В основе этих заболеваний лежит идиопатическое воспалительное поражение мышц. Сходные поражения мышечной ткани наблюдаются при некоторых других формах миопатий, поэтому эти заболевания объединены в группу так называемых идиопатических воспалительных миопатий. Выделяют следующие типы идиопатических воспалительных миопатий:

- первичный полимиозит;
- первичный дерматомиозит;
- ювенильный дерматомиозит;
- полимиозит/дерматомиозит, осложняющий диффузные болезни соединительной ткани;
- полимиозит/дерматомиозит, ассоциирующийся с опухолями;
- миозит с «включениями»;

- миозит, ассоциирующийся с эозинофилией;
- оссифицирующий миозит;
- локализованный миозит;
- гигантоклеточный миозит.

Различают острые, подострые, непрерывно-рецидивирующие и хронические формы течения заболеваний.

Этиология

Этиология заболевания до конца не изучена. Предполагается роль вирусов Коксаки типа В, пикорнавирусов (ЕCHO-вирусы и кардиовирусы), бактериальных, паразитарных инфекций, лекарственных средств (пеницилламин, зидовудин). Развитию идиопатических воспалительных миопатий может предшествовать избыточная физическая нагрузка. Существенную роль в развитии заболевания играют генетические факторы. Так, больные дерматомиозитом часто являются носителями антигенов HLA-B8 и DR3, а больные миозитом, осложняющим диффузные болезни соединительной ткани, - HLA-B14 и-B40. Кроме того, носительство определенных антигенов HLA коррелирует с продукцией миозит-специфических аутоантител.

Патогенез

Точный механизм развития аутоиммунизации при идиопатических воспалительных миопатиях еще неизвестен. Предполагается значение антигенной мимикрии неуточненных инфекционных агентов и аутоантигенов. При этом, возможно, аутоиммунный процесс развивается с вовлечением идиотипической сети. У почти 90% больных идиопатическими воспалительными миопатиями в сыворотке обнаруживается широкий спектр аутоантител, направленных против собственных цитоплазматических белков и РНК. Аутоантитела, которые обнаруживаются исключительно у больных идиопатическими воспалительными миопатиями, называют миозит-специфическими. При полимиозите и дерматомиозите они определяются у 40% больных. Так, у больных дермато-миозитом определяются анти-Mi2 (антитела к ядерному белковому комплексу с неизвестной функцией), а у больных полимиозитом - анти-Jo1 (антитела к гистидин-тРНК-синтетазе) и анти-SRP (антитела к частицам сигнального распознавания). При дерматомиозите, вероятно, основной мишенью антител и комплемента становятся интрафасциальные капилляры, что подтверждается обнаружением компонентов мембраноатакующего комплекса в мелких сосудах. Эти депозиты предшествуют воспалительной инфильтрации. При дерматомиозите в инфильтрате, локализуемом в периваскулярном пространстве и перимизии, отмечается преобладание В-лимфоцитов и CD4⁺-Т-лимфоцитов. В развитии идиопатических воспалительных миопатий также имеют значение реакции клеточного иммунитета, особенно при полимиозите и миозите с «включениями». При полимиозите в эндомизимальном пространстве (в клеточном инфильтрате) преобладают цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты. Предполагается, что поражение мышц при полимиозите связано с развитием Т-клеточной цитотоксичности против мышечных клеток, экспрессирующих аутоантигены в ассоциации с антигенами HLA класса I.

Морфогенез дерматомиозита

Характерные изменения обнаруживают в поперечно-полосатых мышцах, коже. Мышцы отекающие, бледно-желтого цвета с участками каменистой плотности вследствие кальциноза.

Микроскопически вокруг мелких сосудов в перимизии выявляются инфильтраты, преимущественно из В-лимфоцитов, плазматических клеток и CD4⁺-Т-клетки. Характерно развитие перифасцикулярной атрофии мышечных волокон. В коже выявляются продуктивные и

продуктивно-некротические васкулиты дермы с периваскулярной лимфо-цитарной инфильтрацией. В исходе изменения кожи и подкожной клетчатки те же, что и при системной склеродермии.

Морфогенез полимиозита

В отличие от дерматомиозита, поражений кожи нет. Патология скелетных мышц более выражена, чем при дерматомиозите. Макроскопическая картина изменений мышц при дерматомиозите и полимиозите идентична. Поражение поперечно-полосатых мышц при полимиозите носит сегментарный характер.

Микроскопически определяются воспалительные инфильтраты из макрофагов, гистиоцитов, CD8+-Т-клеток, плазматических клеток, эозинофилов в перимизии и эндомизии. Клетки инфильтрата внедряются в некротизированные мышечные волокна. Поражение сосудов не характерно. Отмечаются некротические и регенерационные изменения мышечных клеток. Среди внутренних органов наиболее часто страдают сердце, легкие, суставы, реже - почки, ЖКТ.

Осложнения

Осложнения: миокардит, кардиосклероз, бронхопневмония, дыхательная недостаточность вследствие мышечной слабости, токсическое поражение легких, обусловленное действием некоторых лекарств, интерстициальный фиброз легких.

Исход

Смерть больных наступает от осложнений.

Контрольные вопросы

1. Назовите возможные тканевые мишени при ревматизме.
2. Назовите виды клапанного эндокардита.
3. Какие органы могут быть поражены при ревматизме?
4. Перечислите общие признаки всей группы ревматических болезней.
5. Перечислите фазы дезорганизации соединительной ткани при ревматических болезнях.
6. Назовите «большие» критерии при диагностике ревматизма.
7. Назовите формы ревматического эндокардита.
8. Назовите стадии морфогенеза узелкового продуктивного эндокардита.
9. Перечислите клинико-анатомические формы ревматизма.
10. Назовите морфологические особенности волчаночного нефрита.

Список литературы

Клинические рекомендации. Ревматология/Под ред. Е. Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 288 с.

Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: Учебник в 2-х т. Изд. 2-е, перераб. - М.: Медицина, 2005. - Т. 2. Ч. I. - С. 64-70. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: Учебник в 2-х т. Изд. 2-е, перераб. - М.: Медицина, 2005. - Т. 2. Ч. II. - С. 303-307. Rapid

Источник KingMed.info

Review Pathology. 2th ed./E. F. Goljan. - Mosby, 2006. - 679 p. Robbins Basic Pathology. 8th ed./V. Rumar, A.C. Abbas, N.Fausto, R.N. Mitchell. - Elsevier, 2007. - 900 p.