

Учебная литература
для студентов медицинских вузов

М.А.Пальцев, Н.М.Аничков

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В двух томах

том 2

Частный курс

часть I

Допущен Департаментом образовательных
медицинских учреждений и кадровой политики
Министерства здравоохранения Российской
Федерации в качестве учебника для студентов
медицинских вузов



Москва
"Медицина"
2001

УДК 616-091(075.8)
ББК 52.5
П14

Федеральное государственное учреждение
«Федеральный центр книгоиздания России»

Пальцев М.А., Аничков Н.М.

П14 Патологическая анатомия. Учебник. В 2-х т. Т.2, ч.1.—
М.: Медицина, 2001.— 736 с.: ил.— (Учеб. лит. Для студ. мед.
вузов).— ISBN 5-225-04625-8

Часть I тома 2 учебника состоит из 7 глав, включающих сведения о болезнях сердца и сосудов, патологии клеток крови и костного мозга, заболеваниях органов лимфоретикулярной системы, инфекционных и паразитарных болезнях, болезнях органов дыхания, пищеварительной системы, заболеваниях печени и поджелудочной железы.

Для студентов медицинских вузов.

ББК 52.5

ISBN 5-225-04625-8

© М.А.Пальцев, Н.М.Аничков, 2001

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Второй том учебника по патологической анатомии целиком посвящен частному курсу, т.е. органной и системной патологии человека. В нем 16 глав. Их порядковая нумерация продолжается из первого тома. Данные по целому ряду общих патологических процессов, изложенных в первом томе, здесь опущены или повторяются вкратце со ссылками на разделы первого тома.

Принципиальным отличием настоящего издания от иных отечественных учебников по патологической анатомии является широкое использование достижений смежных дисциплин для объяснения механизмов развития тех или иных заболеваний и патологических процессов. Авторы привлекали, в частности, сведения по молекулярной патологии.

Для облегчения восприятия материала каждая глава начинается со сжатой морфофункциональной характеристики соответствующего органа или системы в норме. Затем разбирается патология, используются лишь те классификации, номенклатура, патогенетические и патоморфологические категории и термины, которые к началу XXI в. стали общепринятыми или наиболее распространенными в международном медицинском сообществе.

Наряду с главенствующими патоморфологическими данными о болезнях во втором томе учебника часто приводятся также важнейшие клинические и клинико-лабораторные параметры, служащие цели комплексного изучения заболеваний. В ряде случаев указаны дифференциально-диагностические морфологические критерии.

Глава 18 написана совместно с профессором А.А.Ивановым, а глава 22 — вместе с кандидатом медицинских наук И.Н.Волощук.

Второй том учебника адресован прежде всего студентам всех факультетов медицинских вузов. Однако он может оказаться полезным и для врачей, в том числе патологоанатомов, а также других представителей клинических, медико-биологических и биологических специальностей.

ЧАСТНЫЙ КУРС

Глава 11 | БОЛЕЗНИ СОСУДОВ И СЕРДЦА

Сосуды очень часто вовлекаются в патологический процесс вторично, после поражения прилежащих тканей, однако в этой главе мы остановимся прежде всего на заболеваниях, сопровождающихся *первичными изменениями в сосудах*. Главные клиникopatологические последствия сосудистых нарушений выражаются в: прогрессирующей ишемии ткани при сужении просвета сосуда; инфаркте или гангрене вследствие тромбоза или тромбоземболии; застойных явлениях или кровоизлияниях, которые могут быть обусловлены нарастающей слабостью структур сосудистой стенки (см. главу 3).

11.1. Основные сведения о строении сосудистой системы

Стенки артерий толще стенок вен, так как выдерживают большее давление крови. По мере уменьшения калибра артерий их стенки тоже становятся тоньше, но соотношение толщины стенки и ширины просвета сосуда возрастает. У вен, которые, как правило, сопровождают артерии, суммарный диаметр и просвет шире, но стенка заметно уже, чем у соответствующей артерии. Стенка артерий и вен состоит из трех основных *структурных компонентов*: эндотелия, гладкомышечных структур и соединительной ткани с эластическими элементами. Эти компоненты распределены по трем оболочкам: внутренней (*intima*), средней (*media*) и наружной (*adventitia*).

Артерии. У человека артерии подразделяются на три типа: артерии крупного калибра, или эластического типа (аорта, легочный ствол и их главные ветви); артерии среднего калибра, или мышечно-эластического типа (некоторые органые артерии, например коронарные, почечные); артерии мелкого калибра, или мышечного типа (большинство артерий тела, конечностей и внутренних органов, а также артериолы, которые вместе с

капиллярами образуют микроциркуляторное русло). Диаметр крупных артерий эластического типа обычно превышает 1 см, а диаметр аорты достигает 2,5—3 см. Давление крови в них в норме составляет 120—130 мм рт.ст., и кровь там движется с наибольшей скоростью — 0,5—1 м/с. Диаметр артерий мелкого калибра не превышает 2 мм.

Внутренняя оболочка нормальных артерий состоит из эндотелия, выстилающего просвет сосуда, и соединительной ткани. Толщина субэндотелиального слоя в аорте довольно большая (примерно $\frac{1}{3}$ толщины стенки), в других артериях — минимальная. Внутренняя оболочка отделена от средней плотной внутренней эластической мембраной (*lamina elastica interna*), содержащей множество мелких отверстий (фенестр). Через последние осуществляется миграция клеток, в частности гладкомышечных клеток из средней оболочки во внутреннюю. Средняя оболочка в большинстве артерий ограничена снаружи наружной эластической мембраной, хотя и менее развитой, чем ее внутренний аналог. В артериях крупного и среднего калибра снабжение гладкомышечных слоев средней оболочки питательными веществами зависит от уровня их диффузии из просвета сосуда. Простая диффузия кислорода к наружным слоям средней оболочки в наиболее крупных артериях явно недостаточна, поэтому сюда идут мелкие артериолы, берущие начало в адвентициальной ткани из отходящих ветвей данной крупной артерии, их называют *vasa vasorum* (сосуды сосудов). За пределами средней оболочки располагается наружная оболочка — *adventitia*. Она нечетко ограничена снаружи и состоит из рыхлой соединительной ткани, в которой проходят нервы и *vasa vasorum*.

В крупных *сосудах эластического типа* — аорте, подключичных артериях, плечеголовных стволах, общих сонных артериях, общих подвздошных и подвздошных артериях, легочном стволе и легочных артериях — средняя оболочка богата эластическими волокнами, расположенными в довольно компактных слоях, которые имеют щели и разделены чередующимися слоями гладкомышечных клеток. Эластические компоненты аорты позволяют ей расширяться во время желудочковой систолы сердца, сохраняя, таким образом, некоторое количество энергии сердечного толчка (рис. 11.1). В период диастолы желудочков, т.е. между их сокращениями, эластическая тяга артериальных стенок проталкивает кровь через периферическое сосудистое русло. По мере старения человека аорта и ее крупные ветви постепенно теряют эластичность и способность к систолическому расширению, особенно при повышенном артериальном давлении. Поэтому у очень старых людей артерии могут становиться извилистыми и расширенными.

Артерии мышечного типа являются ветвями более крупных сосудов эластического типа. Их средняя оболочка состоит в основном из гладкомышечных клеток, располагающихся цирку-

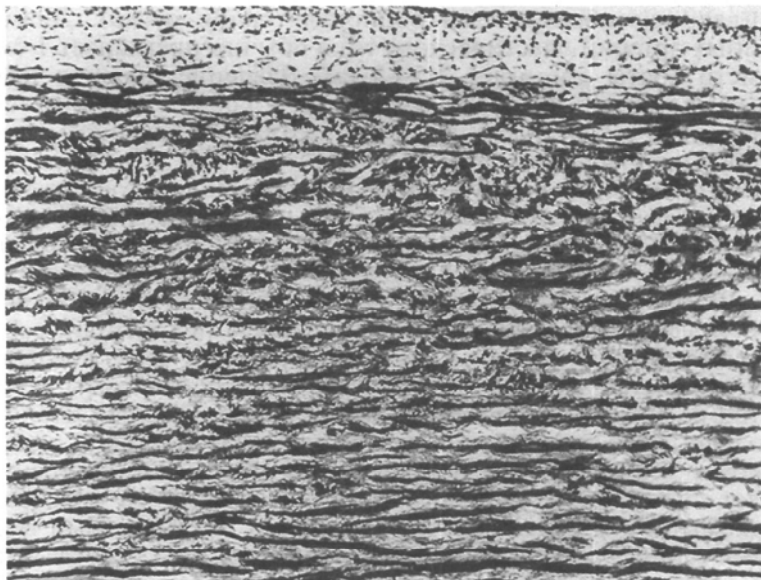


Рис. 11.1. Стенка аорты взрослого человека.

Со стороны просвета сосуда (сверху) находится эндотелий, под ним — субэндотелиальный слой, затем следует средняя оболочка, в которой черным окрашены эластические структуры.

лярно или спирально по отношению к стволу сосуда, а также из внеклеточного матрикса, вырабатываемого этими клетками. Интенсивность местного кровотока и кровяное давление регулируются путем изменения ширины просвета сосудов с помощью гладкомышечных клеток, которые при сокращении вызывают сужение сосуда, а при расслаблении — его расширение. Сила сопротивления сосуда, оказываемого им кровотоку, пропорциональна диаметру сосуда, возведенной в 4-ю степень, а уменьшение диаметра на $\frac{1}{2}$ повышает сопротивление в 16 раз. Поэтому даже небольшие, но устойчивые сужения просвета мелких сосудов сопровождаются существенным сокращением объема кровотока.

Артериолы — самые мелкие ветви артериального дерева, их диаметр колеблется в пределах 20—100 мкм, а средняя оболочка представлена гладкомышечными клетками, они управляют кровотоком в капиллярной сети. Находясь под контролем вегетативной нервной системы и местных тканевых факторов, гладкомышечная средняя оболочка регулирует ширину просвета микроциркуляторного русла, влияя на системное артериальное давление и распределение крови в капиллярной сети органов.

Капилляры. Этот термин употребляется по отношению к сосудам, диаметр которых примерно равен поперечному размеру эритроцита — 7—8 мкм. Суммарная площадь поверхности капилляров в организме человека составляет около 700 м², что превышает площадь двух теннисных кортов. Как и другие отделы сосудистой системы, капилляры изнутри выстланы эндотелием, который прикрепляется к основе капиллярной стенки — тонкой базальной мембране, состоящей в основном из коллагена IV типа. В некоторых капиллярах (и венах) кнаружи от эндотелия располагаются перициты (специализированные адвентициальные клетки), «одетые» собственной базальной мембраной, которая может сливаться с базальной мембраной эндотелия. Медленный кровоток, огромная площадь поверхности и просвет, пропускающий лишь одну клетку крови, создают для капилляров идеальные возможности быстро обмениваться диффузионными (проникающими) субстанциями между кровью и внесосудистыми тканями.

В зависимости от органной и тканевой локализации капилляры построены по-разному. По степени непрерывности их эндотелия и базальной мембраны различают три основных типа. В скелетной и сердечной мышцах, легких, коже и нервной системе капилляры имеют непрерывный слой эндотелия. В противоположность этому капилляры желез эндокринной системы, почечных клубочков и некоторых сосудов желудочно-кишечного тракта обладают фенестрированным (окончатый, прерывистый) эндотелием. Последний обеспечивает более быстрый транспорт (гормонов, клубочкового фильтрата и др.) по сравнению с непрерывным эндотелием. Наконец, капилляры печени, селезенки и костного мозга, названные синусоидами, имеют прерывистый эндотелий, в то время как базальная мембрана в них фрагментарна либо отсутствует. Такое строение стенки облегчает прохождение через нее не только крупных молекул, но и клеток.

Венулы. Кровь, возвращаясь к сердцу из капиллярных сетей, сначала попадает в посткапиллярные венулы, затем — в собирательные венулы и вены мелкого, среднего и крупного калибра. Посткапиллярные венулы (их диаметр 8—30 мкм) представляют собой важный участок для обмена между содержимым их просвета и внесосудистыми тканями. Поскольку кровяное давление в них ниже, чем в капиллярах, просачивание плазменной жидкости (с белками) и эмиграция лейкоцитов при многих типах воспаления происходят именно в венулах.

Вены. Строение этих относительно тонкостенных сосудов с более широким, чем у артерий, просветом повторяет структуру артерий. Внутренняя оболочка состоит из эндотелия и тонкого, рыхлого субэндотелиального слоя, ограниченного со стороны эндотелия слаборазвитой внутренней эластической мембраной. Средняя оболочка по толщине значительно уступает средней оболочке артерий. Поэтому вены предрасположены к ненор-

мальному и нерегулируемому расширению, сдавливанию извне и легкому проникновению в них воспалительного (гнойного) экссудата и малигнизированных клеток. Клапаны, образованные во многих венах их внутренней оболочкой и особенно развитые в венах конечностей, служат для воспрепятствования ретроградному (обратному) кровотоку.

Лимфатические сосуды. Они представляют собой часть лимфатической системы, в которую входят и лимфатические узлы (см. главы 5 и 13). Однако в функциональном отношении они тесно связаны с кровеносными сосудами, особенно в зонах микроциркуляторного русла. Именно здесь формируется тканевая жидкость, которая проникает в лимфатическое русло. Кроме того, постоянная миграция лимфоцитов из кровотока в ткани, а также их обратное поступление из лимфатических узлов в кровь осуществляются опять-таки через мелкие лимфоносные пути.

11.2. Клетки сосудистой стенки и их участие в реакциях на повреждение

Важнейшую роль в сосудистой патологии играют эндотелий и гладкомышечные клетки.

Эндотелий. В главах 3, 4, 5 и 7 мы неоднократно и под разным углом зрения освещали морфофункциональные особенности эндотелиальных клеток в норме и патологии. Напомним, что эндотелиальные клетки формируют монослой, выстилающий всю сосудистую систему и сердце. Они представляют собой полигональные, вытянутые клетки, имеющие множество пиноцитарных пузырьков и образующие комплексы соединений с соседними клетками. Только им присущи цитоплазматические тельца Вайбеля—Паладе (E.R.Weibel, G.E.Palade) шириной 0,1 и длиной 3 мкм, являющиеся органеллами, связанными с плазмолеммой и содержащими фактор Виллебранда (см. главу 3). В гистологических срезах эндотелиальные клетки идентифицируют с помощью иммуногистохимических реакций (РАР- и АВС-методики — см. главу 1) с антителами к фактору Виллебранда и другим эндотелиальным антигенам.

Морфофункциональная целостность эндотелиальных клеток, называемых в совокупности эндотелием, является основным условием для поддержания гомеостаза сосудистой стенки. В качестве полупроницаемой мембраны эндотелий контролирует перенос мелких и крупных молекул в стенку артерий и через стенки капилляров и вен. В большинстве случаев межклеточные соединения в эндотелии для этих молекул непроницаемы, но под действием гемодинамических факторов (например, высоко-го кровяного давления) или вазоактивных агентов (гистамина при воспалении) эти соединения могут быть разъединены и расширены. Эндотелий обеспечивает нетромбогенные свойства

своей поверхности и непрерывное скольжение по ней крови, он участвует в процессах сопротивления кровотоку, модулируя его интенсивность, а также в метаболических, иммунных, воспалительных реакциях и регуляции роста клеток других типов (в частности, гладкомышечных клеток). Таким образом, эндотелий — активный участник взаимодействий между кровью, сосудами и внесосудистыми тканями. Повреждения эндотелия, кроме заметной роли в формировании тромбов, имеют большое значение в развитии атеросклероза, изменениях сосудистой стенки при гипертензии и других заболеваниях.

Говоря о нарушениях функции эндотелия, мы коснемся лишь двух понятий, утвердившихся в последние годы: стимуляции и активации эндотелия. *Стимуляция эндотелия* означает его быструю и обратимую реакцию на какой-либо стимул, которая развивается в течение нескольких минут и не зависит от синтеза белка. Например, сокращение эндотелиальных клеток, вызванное гистамином, тромбином, серотонином и другими вазоактивными медиаторами, приводит к появлению внутриэндотелиальных щелей в венах и экспрессии адгезивного гликопротеина Р-селектина (см. главу 4). *Активация эндотелия* означает его постепенное изменение, развивающееся в течение нескольких часов и даже дней и зависящее от синтеза вновь создаваемого (или измененного) белка. Такое изменение эндотелия чаще всего вызывается цитокинами при воспалении. Примеры: образование молекулы-1 адгезии лейкоцитов к эндотелию (ELAM-1) с помощью интерлейкина-1 (ИЛ-1), формирование молекул фактора некроза опухоли (ФНО) и II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) с помощью γ -интерферона.

Нарушения свойств поверхности эндотелиальных клеток и их метаболизма лежат в основе тех или иных патологических процессов. Так, иммунорегуляторные цитокины и другие гуморальные медиаторы могут вызывать у этих клеток утрату их нетромбогенных свойств посредством стимуляции экспрессии тромбогенных молекул клеточной поверхности (например, тканевого фактора, активирующего коагуляцию крови). В некоторых ситуациях дисфункция эндотелиальных клеток включает также потерю гепариноподобных протеогликановых молекул клеточной поверхности, предотвращающих формирование тромба и тормозящих рост гладкомышечных клеток. Все это способствует возникновению тромбоза, утолщению внутренней оболочки сосудов и подавлению секреции связанных с эндоплазматическими клетками факторов, расслабляющих сосудистую стенку, что сопровождается спазмом сосудов.

Гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Эти клетки обеспечивают: спазм и расширение сосудов в ответ на физиологические или фармакологические стимулы; синтез коллагена различных типов, а также эластина и протеогликанов; продукцию факторов роста и цитокинов; миграцию и пролиферацию.

В нормальных условиях гладкомышечные клетки — преобладающие клеточные элементы в средней оболочке сосудов — выполняют важнейшие функции по восстановлению сосудистой стенки. При патологии, например, пролиферация гладкомышечных клеток и выработка ими компонентов межклеточного матрикса способствуют развитию атеросклеротической бляшки. Покоящиеся гладкомышечные клетки имеют веретеновидную форму (поэтому их иногда называют волокнами), вытянутые ядра и напоминают фибробласты. Выполнение ими сократительной функции обеспечивается цитоплазматическими филаментами, содержащими актин и миозин. Наиболее характерным ультраструктурным признаком гладкомышечных клеток является базальная мембрана, располагающаяся вокруг плазмолеммы каждой гладкомышечной клетки.

Восстановление внутренней оболочки сосудов после повреждения сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток и их миграцией из средней оболочки, затем происходят размножение клеток внутренней оболочки, синтез и отложение внеклеточного матрикса. Участвуя в восстановительных процессах, гладкомышечные клетки подвергаются дедифференцировке, т.е. упрощению своего строения (см. главу 6). Вместе с утратой способности к сокращению и увеличением потенций к делению и синтезу молекул внеклеточного матрикса гладкомышечные клетки, мигрировавшие во внутреннюю оболочку сосуда, теряют толстые миозинсодержащие филаменты, в них увеличивается количество органелл (шероховатой эндоплазматической сети, комплекса Гольджи — см. главу 2), участвующих в синтезе белка. В норме делятся лишь редкие гладкомышечные клетки, а при экспериментальном повреждении артерии в течение 2 сут претерпевают митоз 15—40 % гладкомышечных клеток.

Миграционная и пролиферативная активность гладкомышечных клеток управляется промоторами и ингибиторами роста. Промоторы включают в себя фактор роста — дериват тромбоцитов, продуцируемый не только тромбоцитами, но и гладкомышечными клетками, и макрофагами, основной фактор роста фибробластов (оФРФ), а также ИЛ-1. К ингибиторам относят гепаринсульфаты, окись азота (NO), расслабляющий фактор — дериват эндотелия, γ -интерферон и трансформирующий фактор роста β (ТФР β). Некоторые промоторы и ингибиторы имеют эндогенное происхождение по отношению к сосудистой стенке, другие (ИЛ-1) — нет.

Восстановление сосудистой стенки в зоне повреждения сопровождается формированием новой интимы. Происходит гиперплазия клеток в восстанавливающейся внутренней оболочке. Последняя утолщается, что иногда приводит к стенозу или окклюзии сосудов мелкого и среднего калибра. Гиперплазия гладкомышечных клеток, вызывающая утолщение внутренней оболочки сосуда, лежит в основе многих болезней сосудов.

11.3. Врожденные аномалии сосудов

Среди многочисленных аномалий сосудов наибольшее практическое значение имеют два вида: аневризмы артерий артериального круга (виллизиева круга) большого мозга (рис. 11.2) и артериовенозные аневризмы (артериовенозные фистулы). Первые, при разрыве часто приводящие к субарахноидальным кровоизлияниям, описаны в главе 26, поэтому остановимся на *артериовенозных аневризмах*. Патологические связи между артериями и венами могут быть выражением дефектов развития; прорыва артериальной аневризмы в подлежащую вену; проникающего ранения кровеносного сосуда, приводящего к патологической артериовенозной связи; некроза при воспалении, вовлекающего сосудистую сеть. Иногда вновь образованная артериовенозная связь обеспечивается полностью сформированным (дифференцированным) сосудом (например, при канализации тромба — см. главу 3). Несмотря на редкость, такие изменения имеют клинико-патологическое значение, так как укорачивают дистанцию кровотока из артериального в венозный ствол и увеличивают нагрузку на сердце.

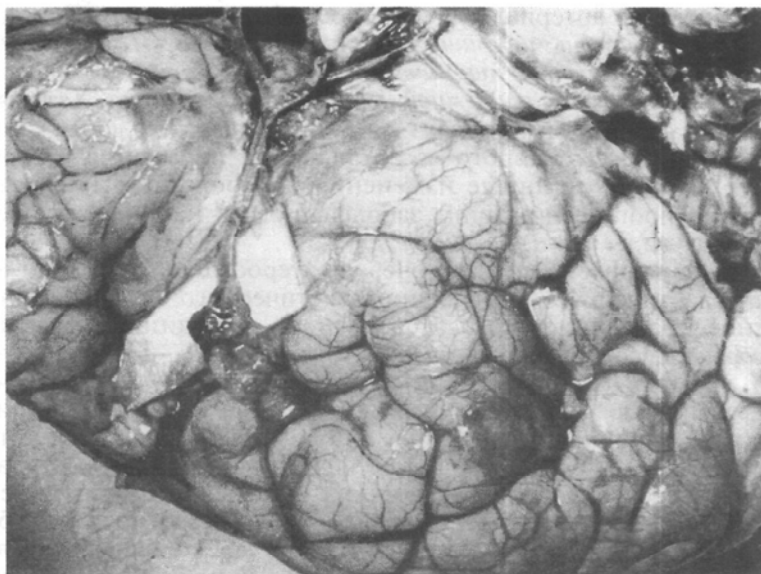


Рис. 11.2. Врожденная аневризма правой средней мозговой артерии (лежит на полоске бумаги; негатив Д.Е.Мацко).

11.4. Атеросклероз и артериосклероз

Под термином «*артериосклероз*» понимают группу болезней, для которых характерны утолщение стенок артерий и утрата ими эластичности. В эту группу входят три определенных нозологические формы: *атеросклероз* (проявляющийся в утолщении внутренней оболочки сосуда в области отложения липидов), *склероз* и *обызвествление средней оболочки артерий* [болезнь Менкеберга (J.G.Möenkeberg)], а также *артериосклероз при гиалинозе* мелких артерий и артериол.

11.4.1. Атеросклероз

В настоящее время атеросклероз является самой частой болезнью в экономически развитых странах и в совокупности уносит гораздо больше жизней, чем какое-либо другое заболевание. В 1998 г. около 50 % всех смертельных исходов от болезней были так или иначе обусловлены атеросклерозом. Несмотря на то что атеросклероз может поражать любую артерию, все же чаще всего повреждаются аорта, артерии сердца и головного мозга. Поэтому главными *последствиями* атеросклероза указанных локализаций являются *инфаркт миокарда*, *инфаркт головного мозга* и *аневризмы аорты*. Но есть и другие, тоже очень важные и часто встречающиеся последствия острого или хронического снижения артериального кровоснабжения тканей: *гангрена нижней конечности*, *ишемическая болезнь сердца (ИБС)*, *внезапная сердечная смерть*, *ишемическая энцефалопатия* и *окклюзия брыжеечных артерий с ишемией* и *гангренной кишечника*. Хотя атеросклероз начинает проявляться клинически по достижении среднего и даже пожилого возраста, когда поражения артерий влекут за собой органные изменения, эта болезнь относится к медленно прогрессирующим заболеваниям и начинается еще в детские годы.

Общие данные. В первую очередь атеросклероз поражает артерии эластического и мышечно-эластического типов. Главное местное проявление этого заболевания — соединительнотканная *бляшка*, содержащая липиды, или *атерома* — «инкапсуляция» липидов (главным образом, холестерина и его эфиров), прогрессивно развивающаяся во внутренней оболочке артерий. При этом часть «капсулы» в виде фиброзной «покрышки», которая и составляет большую часть бляшки, все сильнее выступает в просвет сосуда. Сначала единичные и рассеянные по внутренней оболочке артерий атеромы по мере прогрессирования болезни становятся многочисленными, а в далеко зашедших случаях некоторые артерии поражаются целиком. В процессе увеличения размеров бляшки постепенно выступают в просвет артерии и в меньшей степени проникают в среднюю оболочку.

Тем самым атеромы способствуют окклюзии артерий мелкого и среднего калибра, а затем ишемическому повреждению снабжаемой ткани. В артериях крупного калибра бляшки оказывают деструктивное действие на сосудистую стенку, ослабляя ее, вызывая разрывы, формирование аневризм или облегчая развитие тромбоза. Кроме того, в развитых бляшках происходит разрушение фиброзной покрывки, при этом крошащееся содержимое бляшек поступает в кровоток и дает начало *атероземболии*, чаще всего направленной в почки.

В 1937 г. разные формы атеросклероза в сумме приводили к смерти 14 % граждан США, а спустя всего лишь 30 лет — уже 54 %. Начиная с 1975 г. и по настоящее время, отмечается очень медленное уменьшение этого показателя [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. По-видимому оно связано с небольшим, но реальным снижением заболеваемости атеросклерозом. Эти тенденции объясняют следующим: положительные изменения в питании и стиле жизни; более совершенный контроль за всеми случаями артериальной гипертензии; усовершенствование методов профилактики и лечения инфаркта миокарда и других проявлений ИБС. Тем не менее уровень смертности от атеросклероза в США, как и в России, остается одним из самых высоких в мире. Он уступает соответствующим показателям лишь в Финляндии и Шотландии, но превышает показатели в Канаде, Франции, Швеции и особенно в странах Азии, Африки, Южной и Центральной Америки. Например, смертность от ИБС в Японии в конце XX в. составляет лишь $\frac{1}{6}$ аналогичного показателя в США. Доказано, что иммигранты из Японии, натурализовавшиеся в США и принявшие стиль жизни и особенности диеты коренных американцев, обретают и «американскую предрасположенность» к атеросклерозу.

Эпидемиологические данные свидетельствуют также о повышенном риске развития атеросклероза у пожилых и старых людей, у мужчин и людей с определенной наследственной патологией. Как показывает динамика смертности от ИБС, частота клинически явного атеросклероза увеличивается с каждым новым десятилетием жизни. Только у старых людей (после 80 лет) этот показатель не изменяется. Смертность от ИБС значительно выше у мужчин, чем у женщин, например, инфаркт миокарда — редкое заболевание у женщин до менопаузы. Некоторым семьям свойственна высокая частота сердечных приступов, появляющихся в раннем возрасте. Такая *семейная предрасположенность* обусловлена многими причинами. Семейный характер могут иметь гиперлипидемия, включающая в себя генетический характер нарушений обмена липопротеинов (см. главу 8), а также гипертензия и сахарный диабет. Эти патологические состояния и болезни неизбежно влекут за собой развитие атеросклероза. Однако и другие факторы риска, действие которых легко изменить или вообще устранить, — характер питания,

стиль жизни, вредные привычки — имеют громадное значение. Среди различных патологических состояний и факторов риска, приводящих к атеросклерозу, важнейшими являются гиперлипидемия, гипертензия, курение и сахарный диабет.

Г и п е р л и п и д е м и я. В настоящее время хорошо известно, что *гиперхолестеринемия* и другие нарушения метаболизма липидов — важнейшие факторы риска развития атеросклероза. Впервые это было показано в 1913 г. выдающимся русским патологом Н.Н.Аничковым (1885—1964). Позднее он сформулировал *комбинационную теорию патогенеза* атеросклероза: впервое ведущая роль в патологии была отведена гиперхолестеринемии и гипертензии.

Связь между гиперхолестеринемией и атеросклерозом доказывается разными данными. Во-первых, сами атеросклеротические бляшки богаты холестерином и его эфирами, в основном производными плазменных липопротеинов. Во-вторых, при скармливании пищи с большим количеством холестерина многим видам подопытных животных (в том числе человекообразным приматам) можно воспроизвести атеросклеротические поражения (первая, так называемая «классическая», модель атеросклероза создана на кроликах в 1912 г. Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым). В-третьих, генетические нарушения, приводящие к тяжелой гиперхолестеринемии (см. главу 8), вызывают ранний атеросклероз, часто приводящий к смерти несмотря на отсутствие видимых факторов риска. Кроме того, приобретенные заболевания (нефротический синдром, гипотиреозидизм), сопровождающиеся повышением уровня холестерина в крови, тоже характеризуются тяжелыми проявлениями атеросклероза. В-четвертых, среди людей различных рас, живущих в разных странах и имеющих относительно высокую концентрацию холестерина в плазме крови, отмечается достоверно более высокая смертность от ИБС. Рациональное питание и лечение лекарствами, снижающими уровень холестерина в крови, уменьшают показатели смертности от сердечно-сосудистых форм атеросклероза как среди обычных людей, так и у лиц с семейной гиперхолестеринемией.

«Одинокое» повышение уровня плазменного холестерина, конечно, не представляет собой какого-то риска. Риск резко возрастает, когда количество суммарного холестерина держится уже в пределах 200 мг на 100 мл (или 5,2 ммоль/л). Особенно опасны повышения содержания липопротеинов низкой плотности, т.е. той части липопротеинов, которая наиболее богата холестерином. Высокой степенью риска развития атеросклероза отличается и *гипертриглицеридемия* с большими концентрациями липопротеинов очень низкой плотности. Напротив, содержание в крови липопротеинов высокой плотности характеризуется обратным соотношением со степенью риска: чем выше их уровень, тем меньше риск.

Постулат комбинационной теории Н.Н.Аничкова о том, что постоянное потребление пищи, богатой холестерином и насыщенными жирами (например, яичных желтков, животных жиров и масел), способствует повышению концентрации плазменного холестерина, остается весьма актуальным. Прием пищи, бедной этими компонентами и имеющей низкое соотношение насыщенных и ненасыщенных жиров, приводит к снижению уровня холестерина. Интересно, что гренландские эскимосы, потребляющие с пищей много животного жира, отличаются низкой заболеваемостью ИБС. Исследователи связывают это с высоким содержанием в пище жирных кислот, содержащихся в рыбьем мясе и рыбьем жире. У этих жирных кислот открыты несколько антиатерогенных свойств, например способность снижать плазменный уровень липопротеидов низкой плотности и повышать количество липопротеидов высокой плотности, а также влиять на продукцию (клетками крови и сосудистой стенки) медиаторов, участвующих в регуляции функции тромбоцитов, простагландинов и лейкотриенов (см. главу 4).

Г и п е р т е н з и я. Несмотря на бесспорное значение гипертензии в патогенезе атеросклероза, механизм действия устойчиво повышенного артериального давления на развитие этого заболевания до сих пор не выяснен. Известно, что высокое кровяное давление не только ускоряет формирование атеросклеротических бляшек, но и способствует возникновению ИБС и цереброваскулярной болезни. Оба вида гипертензии — диастолический и систолический — вредны. Статистические данные свидетельствуют об увеличении смертности от атеросклероза при устойчивых показателях систолического давления, превышающих 140 мм рт.ст., и диастолического — более 90 мм рт.ст. Н.Н.Аничков и его ученики показали, что у людей старше 45 лет гипертензия становится более сильным фактором риска развития атеросклероза, чем гиперхолестеринемия. Неоднократно также показано, как своевременно начатая антигипертензивная терапия снижает частоту инсультов и ИБС.

К у р е н и е. Оно является твердо установленным фактором риска для разных форм атеросклероза. Данные статистики свидетельствуют, что курение значительно повышает заболеваемость женщин ИБС, увеличивает частоту внезапной смерти у больных ИБС и частоту находок при патологоанатомических исследованиях атеросклероза аорты и артерий сердца. Прекращение курения лицами, относящимися к группе высокого риска, сопровождается через несколько лет статистическим снижением вероятности смерти от ИБС.

С а х а р н ы й д и а б е т. Инфаркт миокарда развивается у больных сахарным диабетом в 2 раза чаще, чем у людей, не страдающих этой болезнью; частота возникновения гангрены нижней конечности у больных диабетом еще выше — в 18 раз.

То же можно сказать и в отношении тромбоза сосудов и инфарктов головного мозга. Механизмы, способствующие развитию атеросклероза при сахарном диабете, описаны в главе 17.

Другие факторы риска. К ним относятся: недостаточная физическая активность; жизненный уклад, характеризующийся стрессами, т.е. психоэмоциональными перенапряжениями, перегрузками; ожирение; постоянное применение оральных контрацептивов (см. главу 9); гиперурикемия (наследственная болезнь обмена веществ — см. главу 8); постоянное потребление избыточного количества углеводов; гипергомоцистемия (или гомоцистинурия — наследственное нарушение обмена метионина). Следует иметь в виду, что часто действует целый комплекс факторов риска (например, гипертензия + курение + пища, богатая углеводами).

Морфология атеросклероза. Главным местным выражением атеросклероза является атеросклеротическая бляшка. В ходе своего развития (атерогенеза или морфогенеза атеросклероза) она проходит три *стадии*: жировые полосы, атероматозные бляшки, осложненные поражения.

Жировые полосы. Они появляются во внутренней оболочке аорты у некоторых детей младше 10 лет и у всех детей старше 10 лет независимо от географического места жительства, пола, расовых, национальных и других особенностей. В артериях сердца жировые полосы встречаются, как правило, позднее, у взрослых лиц, причем часто в тех местах внутренней оболочки артерий, где затем могут формироваться атероматозные бляшки. Будучи плоскими, жировые полосы не препятствуют кровотоку. Их развитие начинается с ярко-желтых пятен диаметром не более 1 мм, обычно множественных и хорошо выделяющихся на фоне внутренней оболочки аорты, которая в норме имеет цвет слоновой кости. Затем пятна сливаются в продолговатые и плоские полосы, сохраняющие цвет, но достигающие в продольном размере 1 см или более (рис. 11.3, А, Б).

Под микроскопом жировые полосы представляют собой скопления клеток, производных макрофагов интимы, которые заполнены липидами, придающими цитоплазме пенистый вид. Наряду с этим определяются липиды, лежащие вне клеток, Т-лимфоциты, протеогликаны, а также коллагеновые и эластические волокна внутренней оболочки артерии. В замороженных гистологических срезах (см. главу 1) липиды, находящиеся вне и внутри *пенистых клеток*, избирательно окрашиваются суданом III и шарлахом красным в оранжево-красный, а суданом IV и осмиевой кислотой — в черный цвет.

В настоящее время считается, что стадия жировых полосок не обязательно переходит в следующую стадию атероматозных бляшек. Во-первых, полосы появляются в ранние годы жизни в тех участках (например, аорты), в которых позже не обязательно развиваются атеромы. Во-вторых, они нередко обнару-

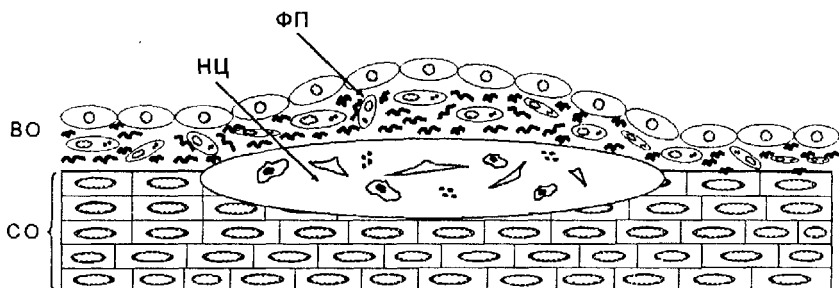
живаются у умерших людей в тех географических зонах и популяциях, в которых развитые формы атеросклероза большая редкость. В-третьих, в эксперименте изучены возможности и этапы обратного развития жировых полосок вплоть до их полного исчезновения. Вместе с тем имеется огромное количество экспериментальных данных, свидетельствующих о поэтапной эволюции жировых полосок в развитые атероматозные бляшки. Поэтому обнаружение жировых пятен в аорте умерших маленьких детей считается общепризнанным доказательством того, что атеросклероз начинается в детском возрасте.

Атероматозные бляшки (фиброзные бляшки, фибролипидные или липидные бляшки, зрелые бляшки). Убыwanie частоты и тяжести поражения сосудистой стенки происходит в следующем порядке: брюшной отдел аорты (особенно в местах разветвления на крупные ветви); артерии сердца (обычно на протяжении первых 6 см от аорты); подколенные артерии; нисходящий грудной отдел аорты; внутренние сонные артерии; сосуды артериального круга (виллизиева круга) большого мозга. Артерии верхних конечностей, а также брыжеечные и почечные артерии, за исключением зон их отверстий в аорте, обычно не подвержены атеросклерозу. Тяжесть поражения какой-либо одной артерии часто не соответствует таковой другой артерии.

Атероматозные бляшки развиваются асимметрично и имеют пестрый и неоднородный вид. Они представляют собой белые или беловато-желтые плотные образования на поверхности внутренней оболочки сосуда, их диаметр колеблется от 0,3 до 1,5 см. Иногда бляшки сливаются и образуют очень большие бляшки или цепочки. На разрезе их поверхностная часть (фиброзная покрывка) представлена плотной беловатой тканью (см. рис. 11.3, Б), а часть, лежащая глубже, мягким и желтым или беловато-желтым материалом. В центре наиболее крупных, часто сливающихся бляшек нередко находятся желтые или буроватые, кашицеобразные и комковатые продукты распада липидов. Греческое слово «*athere*» (кашица) и дало названия «атерома» и «атеросклероз».

Под микроскопом видно, что атеросклеротические бляшки содержат три важнейших компонента: клеточный, волокнистый и липидный (схема 11.1). Клеточный компонент, расположенный в соединительнотканной покрывке, включает в себя гладкомышечные клетки, макрофаги и лейкоциты, а в зонах под покрывкой и по бокам от нее — смесь из макрофагов, гладкомышечных клеток и Т-лимфоцитов. Показано, что пенистые клетки происходят преимущественно из моноцитов крови, в стенке сосуда превращающихся в макрофаги. Но гладкомышечные элементы тоже поглощают липиды, превращаясь в пенистые клетки. Второй компонент состоит из внеклеточного матрикса соединительной ткани, включающего в себе коллагеновые и элас-

Схема 11.1. Строение атеросклеротической бляшки



Обозначения: ВО — внутренняя оболочка артерии; СО — средняя оболочка; ФП — фиброзная покрывка, состоящая из пролиферирующих гладкомышечных клеток, макрофагов, лимфоцитов, пенистых клеток, коллагеновых и эластических волокон; НЦ — некротизированный центр бляшки, включающий остаток клеток, массы и кристаллы холестерина, пенистые клетки и известь.

титические волокна, а также протеогликаны. Третий компонент представлен внутри- и внеклеточными отложениями липидов. Основная его масса — *некротизированный центр* (сердцевина) бляшки, состоящий из холестерина и его эфиров, кристаллов холестерина, пенистых клеток, детрита (остатков клеток), белков плазменного происхождения и извести (рис. 11.4, А, Б). За исключением белков и извести, остальные части липидного компонента легко выявляются с помощью гистологических окрасок на жир.

Нередко атеросклеротические бляшки значительно отличаются друг от друга по количеству составных частей каждого из трех структурных компонентов. Типичная развитая атерома содержит много липидов, однако иногда старая фиброзная бляшка построена преимущественно из гладкомышечных клеток и фиброзной ткани. Прогрессирующий фиброз превращает бляшки в рубцовые изменения, деформирующие стенку артерии. В долго существующих бляшках, помимо фиброзной ткани, в большом количестве может быть базофильная известь, главным образом фосфат кальция. Эти соли из-за своей каменной плотности (дающей характерный хруст при разрезании ножницами) перед гистологической проводкой исследуемого сосуда надо декальцинировать (см. рис. 11.4, Б).

О с л о ж н е н н ы е п о р а ж е н и я. Атероматозные бляшки претерпевают дальнейшие структурные изменения, которые приводят к тем или иным осложнениям — в первую очередь это изъязвления бляшек и разрывы стенки артерии. *Атероматозные язвы* представляют собой некротические дефекты фиброзных покрывок бляшек и являются следствием биохимического распада содержимого бляшки. Как правило, они вызывают формирование *пристеночных* или *обтурирующих тромбов*, которые в

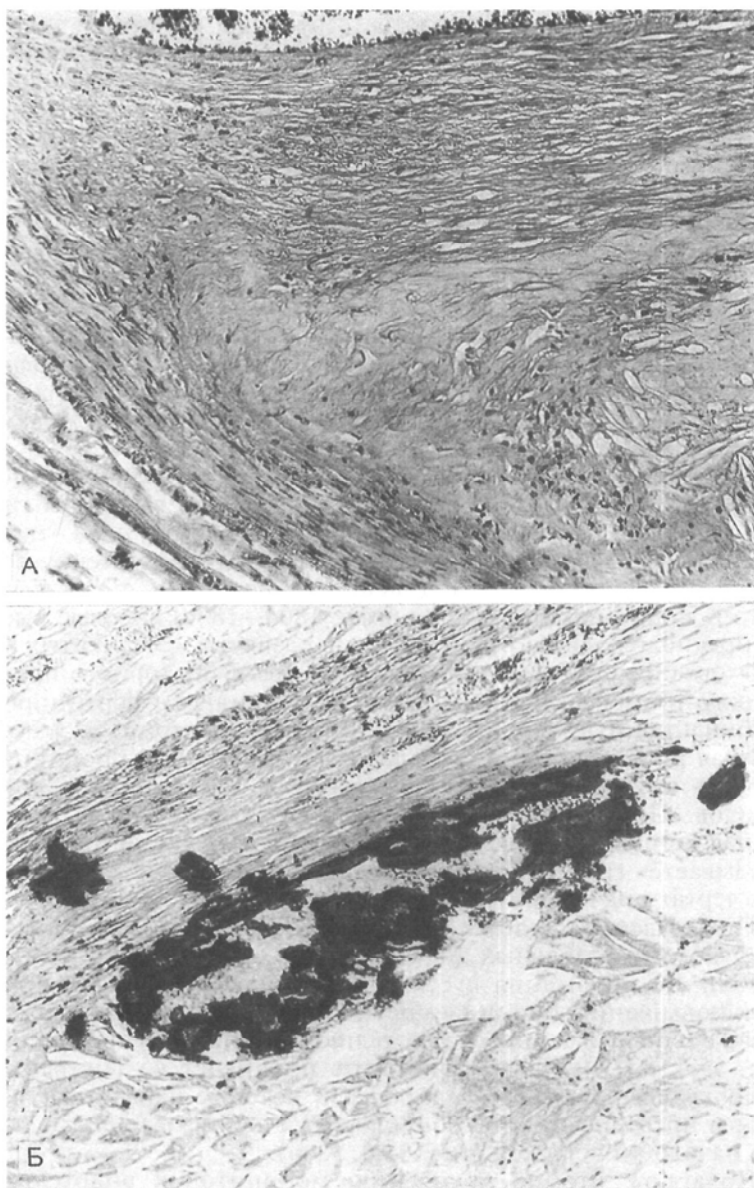


Рис. 11.4. Атеросклеротическая бляшка.

А — срез артерии в области бляшки; центр бляшки со следами игольчатых кристаллов холестерина и макрофагами. Б — базофильные массы извести в бляшке.

свою очередь приводят к соответствующим органным поражениям. Атероматозные язвы могут также становиться источником холестериновой *атероэмболии*. В этом случае материалом для *микроэмболов* служат не только небольшие частицы липидов, но и другие части липидного компонента бляшек. *Разрывы стенки* артерий сопровождаются *кровоизлияниями*. В крупных артериях встречаются интрамуральные кровоизлияния (расслаивающие гематомы), однако гораздо большее значение имеют кровотечения и гематомы, образовавшиеся во внутренних органах, тканях и полостях (см. главу 3). Для распространения разрыва на всю толщу стенки артерии нужно, чтобы ее средняя оболочка под разрушенной бляшкой претерпела ишемическую атрофию. В тех случаях, когда атрофия в такой зоне средней оболочки развита не слишком сильно и позволяет удерживать давление крови, возможно развитие *атеросклеротической аневризмы сосуда*.

Патогенез атеросклероза. В XIX в. доминировали две гипотезы атерогенеза. В 1856 г. Р.Вирхов (R. Virchow) выдвинул гипотезу о ведущей роли очаговой *клеточной пролиферации* в ответ на инсудацию (перемещение) плазмы в сосудистую стенку с последующим фиброзом и «жировой дегенерацией». А за 4 года до этого К.Рокитанский (K. Rokitansky, 1804—1878) впервые высказал предположение о важной роли в развитии «сосудистых бляшек» организации *пристеночных тромбов* и повторного пристеночного тромбоза. В начале XX в. Н.Н.Аничков сформулировал комбинационную теорию патогенеза атеросклероза, в которой ведущая роль отводится *инфильтрации* (активному проникновению) во внутреннюю оболочку артерий холестерина и других липидов. Появилось также множество других теорий. Современная концепция объединяет элементы трех указанных теорий и называется гипотезой *ответа на повреждение эндотелия*. В общих чертах она состоит в следующем.

Повреждение эндотелия сопровождается дисфункцией и даже гибелью отдельных эндотелиальных клеток, хотя и без непереносимого обнажения субэндотелиальной ткани. Оно приводит к повышению проницаемости стенки для липидов плазмы и адгезии к поврежденному эндотелию моноцитов и тромбоцитов (рис. 11.5, А, Б). Часть моноцитов проникает во внутреннюю оболочку, превращаясь в макрофаги, которые накапливают липиды и превращаются в свою очередь в пенные клетки, дающие начало атерогенезу (рис. 11.6, А, Б).

Полагают, что прикреплению моноцитов к эндотелиальным клеткам способствуют специфические рецепторные молекулы, появляющиеся на поверхности активированного эндотелия. Так, в ответ на вызванную в эксперименте гиперхолестеринемию в эндотелиальных клетках происходит экспрессия молекул адгезии к сосудистым клеткам (VCAM-1) и молекул адгезии лейкоцитов к эндотелию (LFA-1), действующих на на-

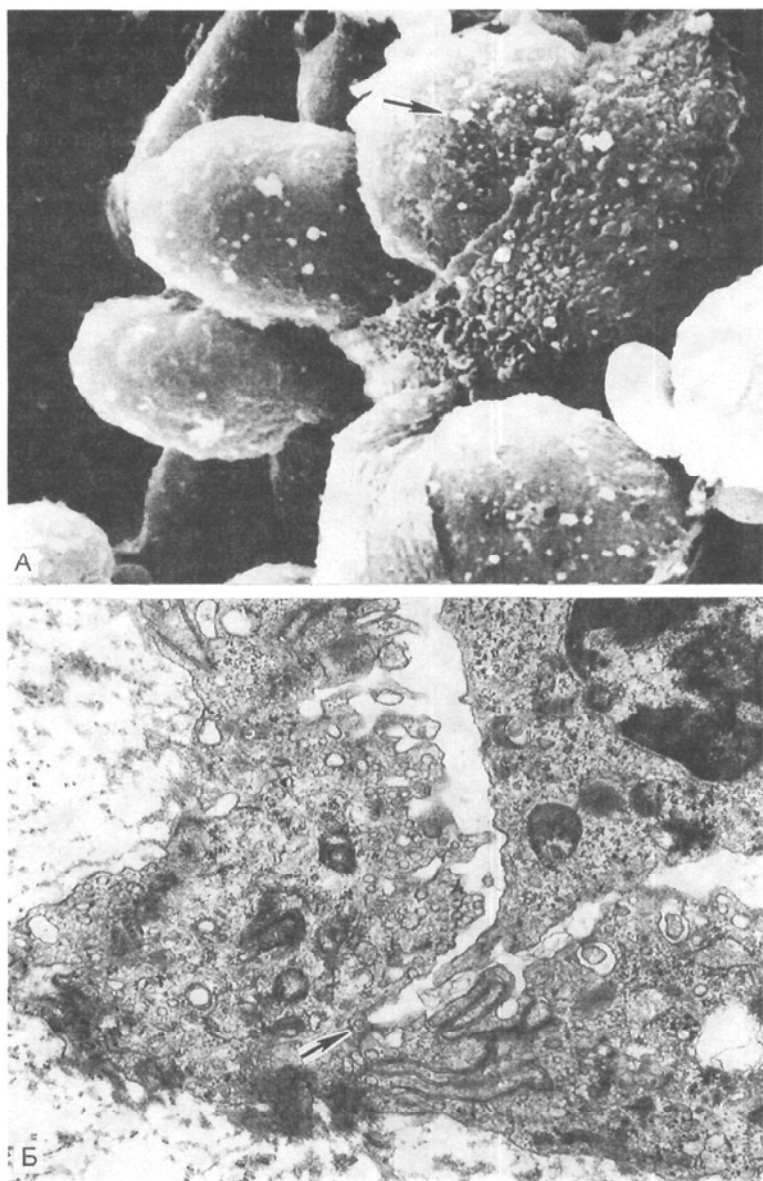


Рис. 11.5. Развитие атеросклероза.

А — начальная стадия морфогенеза атеросклероза; внедрение моноцитов (стрелка) в поврежденный слой эндотелия; сканирующая электронная микроскопия (негатив С.В.Мальцевой). Б — раскрытие щели между эндотелиальными клетками в зоне адгезии и проникновения моноцита (показано стрелкой); трансмиссивная электронная микроскопия (негатив С.В.Мальцевой).

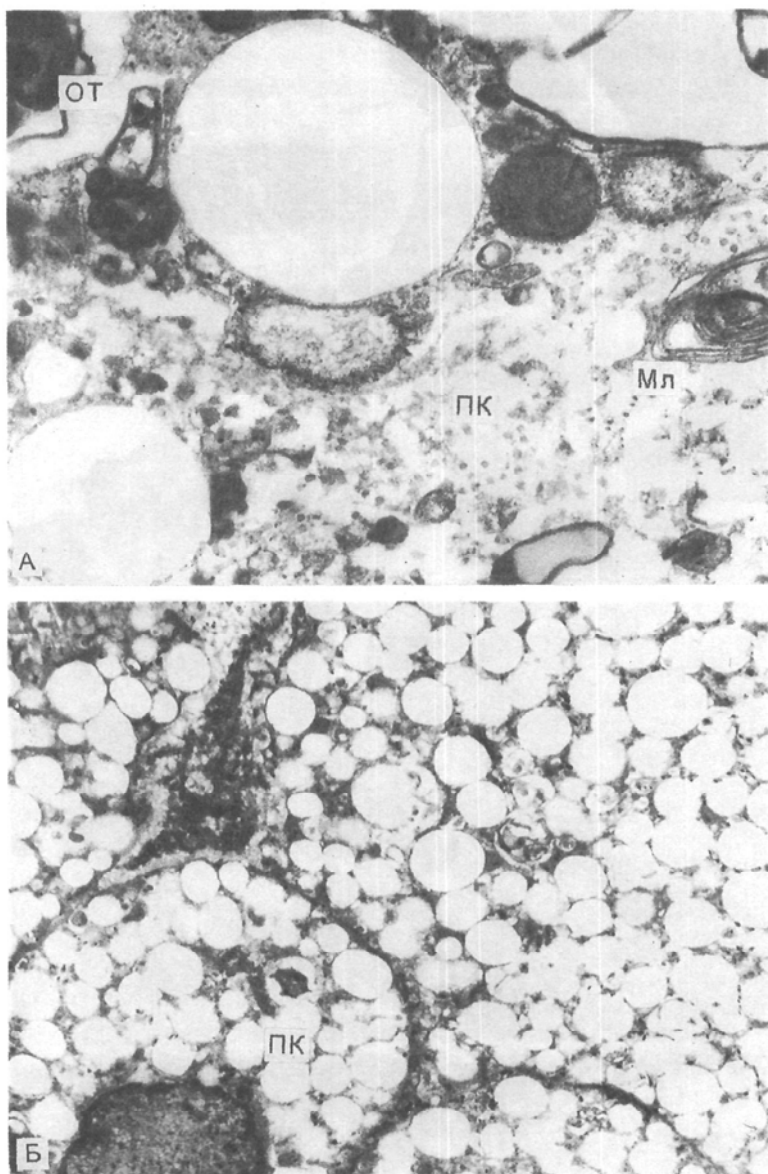


Рис. 11.6. Морфогенез атеросклеротической бляшки.

А — превращение макрофага в пенистую клетку (ПК); слияние лизосом с липидными вакуолями и образование на месте фаголизосом остаточных телец (ОТ) и миелиноподобных структур (Мл); электронограмма (негатив С.В.Мальцевой). Б — атеросклеротическая бляшка; пенистые клетки (ПК), заполненные вакуолями жира; электронограмма (негатив С.В.Мальцевой).

чальных этапах эмиграции при воспалении (см. главу 4). На эндотелии, покрывающем атеросклеротические бляшки, выявлена экспрессия молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), а также VCAM-1. Миграция моноцитов в субэндотелиальную ткань предположительно вызывается градиентом факторов хемотаксиса, продуцируемых во внутренней оболочке и включающих в себя окисленные липиды (см. ниже), фрагменты белков тканевого матрикса, воспалительные цитокины, например белок хемотаксиса моноцитов (MCP-1) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF). Макрофаги пролиферируют и во внутренней оболочке, а захватывая липиды, превращаются в пенистые клетки.

Пути липидного, в частности холестерина, обмена обсуждались в главе 8. Особое внимание уделяется липопротеинам низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности. Все липиды циркулируют в плазме в комбинации с белком. Плазменные липопротеины — это частицы, состоящие из сердцевины, представленной нейтральным липидом (триглицеридами или эфирами холестерина), и оболочки из поляризованных липидов (фосфолипидов и свободного холестерина), а также аполипопротеинов, называемых еще апопротеинами. Транспорт липопротеинов управляется специальными белками и рецепторами. При атеросклерозе встречаются 4 типа нарушений обмена липопротеинов: повышение уровня ЛПНП-холестерина; снижение содержания ЛПВП-холестерина; увеличение количества остатков хиломикрон (представляющих собой один из классов липопротеинов плазмы крови и лимфы) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП); повышение уровня аномального липопротеина Lp(a) (см. ниже). В участии липидов в формировании атероматозных бляшек выделяют два важнейших механизма.

Во-первых, именно *повышение уровня ЛПНП* в плазме, приводящее к проникновению липидов в артериальную стенку, может сопровождаться *повреждением и гибелью эндотелиальных клеток*, при этом происходит повышение их проницаемости и адгезивности к ним моноцитов.

Во-вторых, несмотря на то что и моноциты, и макрофаги экспрессируют на своей поверхности рецепторы для ЛПНП, степень поглощения ЛПНП этими клетками недостаточна для того, чтобы сформировались пенистые клетки. Однако эти клетки способны поглощать измененную (модифицированную) форму ЛПНП, не распознаваемую рецепторами. Модификация ЛПНП осуществляется путем окислительного (или перекисного) повреждения, вызываемого эндотелиальными клетками, тромбоцитами и ферментами лейкоцитов. В результате ЛПНП приобретают более выраженные атерогенные свойства. *Окисленные ЛПНП ускоряют атерогенез*, поскольку обеспечивают хемотаксис для циркулирующих моноцитов, повы-

шают их адгезивные свойства, снижают подвижность макрофагов, стимулируют освобождение факторов роста и цитокинов, оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные и плазматические клетки и являются иммуногенными. Все перечисленное дает основание предположить, что антиоксиданты, снижающие объем окислительной модификации ЛПНП (например, витамин Е), при регулярном приеме могут быть эффективны в качестве средств, которые предупреждают развитие атеросклероза. Не случайно, специфический рецептор макрофагов для окисленных ЛПНП называется рецептором-чистильщиком. Поэтому та часть пенистых клеток, которая имеет макрофагальное происхождение, расценивается как «специализированные макрофаги». Для того чтобы их отличить от других пенистых клеток, в том числе имеющих гладкомышечное происхождение, конечно, нужны специальные иммуногистохимические методики выявления рецепторов. Указанные макрофаги в разных количествах можно найти на всех стадиях развития атероматозной бляшки. Известно, что некоторые из образующихся в них продуктов (ИЛ-1, ФНО, МСР-1В М-КСФ) привлекают к участию в атерогенезе лейкоциты, которые вырабатывают субстанции, способствующие упомянутому выше окислению ЛПНП. Наконец, стимуляторы и ингибиторы роста, продуцируемые макрофагами (ТцФР, ФРФ и ТФР_β), влияют на пролиферацию гладкомышечных клеток и отложение внеклеточного матрикса в бляшках.

И пролиферация гладкомышечных клеток, и отложение внеклеточного матрикса имеют большое значение в морфогенезе атеросклеротической бляшки. Пролиферирующие гладкомышечные клетки происходят из гладкомышечных элементов, мигрировавших из средней оболочки или из предсуществующих миоинтимальных клеток. В гладкомышечных клетках обнаружено множество митогенных факторов и агентов хемотаксиса. Например, ТцФР вырабатывается не только α -гранулами тромбоцитов, но и макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. ФРФ, ИЛ-1, ТФР_α и гепариноподобные молекулы тоже являются производными не только эндотелия, моноцитов и макрофагов, но и гладкомышечных клеток. Среди многочисленных свойств интимальных гладкомышечных клеток, обеспечиваемых перечисленными факторами и агентами, особенно важным является их способность с помощью собственных факторов роста вырабатывать и реконструировать компоненты внеклеточного матрикса. Наконец, гладкомышечные клетки активно поглощают и накапливают в цитоплазме большие количества холестерина и его эфиров. Наряду с макрофагами они участвуют в образовании пенистых клеток в атеросклеротических бляшках.

Являясь частым осложнением на поздних стадиях развития бляшек, тромбы также активно участвуют в морфогенезе атеро-

склероза, в частности в развитии осложненных поражений. Тромбоциты не прикрепляются к сосудистой стенке без ее предварительного повреждения, которое может носить и структурный (гибель отдельных эндотелиальных клеток и обнажение субэндотелиальной ткани), и биомолекулярный (без обнажения ткани) характер. Важным фактором для приобретения эндотелием тромбогенных свойств является измененная форма ЛПНП, содержащая аполипопротеиновую часть В-100 и представляющая собой крупную молекулу гликопротеина. В норме эта разновидность гликопротеина, названная липопротеином-а, обеспечивает структуру пламиногена — ключевого белка в фибринолизе (см. главу 3). Предположительно атерогенные свойства липопротеина-а объясняются вмешательством в метаболизм ЛПНП и пламиногена, а также содействием пролиферации гладкомышечных клеток. Обнаружена связь между повышением плазменного уровня липопротеина-а и заболеваемостью ИБС, а также цереброваскулярными болезнями, не зависящая от содержания в крови суммарного холестерина и ЛПНП.

К началу XXI в. накопилось более 25 гипотез и теорий, объясняющих патогенез атеросклероза. Одной из наиболее известных является концепция, выдвигающая в качестве первичного и ведущего процесса в атерогенезе пролиферацию гладкомышечных клеток. Показано, что в некоторых атеросклеротических бляшках гладкомышечный компонент, включая пенистые клетки, имеет моноклональную природу подобно доброкачественным лейомиомам (см. главу 7). Предполагают, что моноклональные пролифераты образуются под влиянием либо экзогенных химических факторов (холестерин или его окисленные продукты), либо онкогенных вирусов. Получены экспериментальные данные о том, что определенные вирусы (например, патогенные для цыплят) могут вызывать формирование атеросклеротических бляшек в аорте животных. В 1991 г. из атероматозных бляшек человека были впервые выделены вирусы герпеса.

В настоящее время местные атеросклеротические поражения (бляшки) рассматривают как полиэтиологическую реакцию сосудистой стенки, подобную воспалению, которая появляется уже в раннем детском возрасте. В формировании и дальнейшем развитии атеросклеротической бляшки участвуют многие патогенетические механизмы, включающие дисфункцию эндотелия, адгезию и инфильтрацию моноцитами, пролиферацию гладкомышечных клеток, отложение внеклеточного матрикса, накопление липидов и тромбоз.

11.4.2. Артериосклероз

Болезнь Менкеберга (J.G.Möenkeberg) — кальциноз и склероз средней оболочки артерий. При артериосклерозе поражаются артерии среднего и мелкого калибра. Причины патологии неизвестны. Обызвествление не имеет связи с какой-либо воспалительной реакцией сосуда. Внутренняя и наружная оболочки артерий, как правило, не изменены. Отложения извести не сужают просвет артерии. Внутри этих отложений могут развиваться очажки окостенения (метаплазия в кость — см. главу 6) даже с появлением ткани костного мозга. Несмотря на то что болезнь Менкеберга встречается параллельно с атеросклерозом у одного и того же больного и даже в одной и той же артерии, эти заболевания совершенно различны. Кальциноз и склероз средней оболочки обнаруживается в бедренных, большеберцовых, лучевых и локтевых артериях, а также сосудах половых органов. Эта болезнь почти исключительно поражает людей старше 50 лет, хорошо распознается из-за наличия рентгеноплотных сосудов на конечностях.

11.5. Гипертензия и артериолосклероз

11.5.1. Гипертензия

В широком смысле слова под термином «гипертензия» подразумевается повышение гидростатического давления в сосудах, полых органах или полостях организма. Однако в этом разделе речь пойдет только о сосудистом заболевании, главным клиническим признаком которого является устойчивое повышение артериального давления крови — *артериальная гипертензия*. Основной мишенью при этой патологии служат артерии разного калибра.

Общие данные. Артериальная гипертензия относится к важнейшим проблемам медицины. Во-первых, она чрезвычайно распространена. Во-вторых, на ранних стадиях гипертензия неопасна для больного, однако ее отдаленные последствия, как правило, разрушительны и касаются многих органов и систем. Наряду с атеросклерозом гипертензия признана важнейшим фактором риска ИБС, цереброваскулярных заболеваний, расслаивающих аневризм аорты и почечной недостаточности. Какого-либо строго определенного «порога», определяющего возникновение гипертензии как болезни, нет. Однако устойчивое диастолическое давление выше 90 мм рт.ст. или устойчивое систолическое давление, превышающее 140 мм рт.ст., обычно расцениваются как признаки гипертензии.

Скрининговые (массовые) исследования, проведенные на основании этих категорий, показывают, что 25 % населения нашей планеты имеют гипертензию [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Заболеваемость прогрессивно увеличивается с

Диагностические категории оценки артериального давления (АД, мм рт.ст.) у взрослых следующие.

Диастолическое

<85	Нормальное АД
85—89	Высшая граница нормального АД
90—104	Легкая степень гипертензии
105—114	Умеренная гипертензия
>114	Тяжелая степень гипертензии

Систолическое

(при диастолическом АД < 90 мм рт.ст.)

<140	Нормальное АД
140—159	Пограничная изолированная систолическая гипертензия
>159	Изолированная систолическая гипертензия

возрастом. Однако если в старших возрастных группах болезнь часто проявляется в относительно легких формах, то у молодых больных она имеет тенденцию к более тяжелому течению. Представители африканской расы болеют артериальной гипертензией почти в 2 раза чаще лиц европейской расы, африканцы гораздо тяжелее переносят осложнения этого заболевания. При одинаковых уровнях артериального давления смертность от осложнений гипертензии у мужчин африканской расы в 6 раз выше, чем у мужчин белой расы.

Около 90—95 % всех наблюдений артериальной гипертензии приходится на *первичную идиопатическую, или эссенциальную, гипертензию (гипертоническую болезнь, гипертонию)*. Термины «идиопатическая» (характеризующаяся неясным происхождением) и «эссенциальная» (составляющая сущность, как бы «болезнь в чистом виде») в настоящее время уже не несут полной первоначальной смысловой нагрузки, но до известной степени сохраняют свое значение. В России по-прежнему популярен термин «гипертоническая болезнь», который в списке нозологических форм, соответствующих Международной классификации болезней, заменен названием «эссенциальная гипертония».

Оставшиеся 5—10 % наблюдений — случаи *вторичной гипертензии*, обусловленной поражениями почек, реже стенозом почечных артерий (например, атеросклеротическими бляшками) или другими причинами.

По *клиническому течению* и эссенциальная, и вторичная гипертензии могут быть *доброкачественными* или *злокачественными*.

В большинстве случаев гипертензия с небольшой величиной артериального давления (доброкачественное течение) может сохраняться в течение многих лет, не препятствуя долгой жизни, если не случается инфаркт миокарда или цереброваскулярное поражение. Несмотря на то что доброкачественное течение характерно для первичной, эссенциальной, гипертензии, эта форма часто встречается и при вторичной гипертензии. Однако при-

Основные причины и факторы риска развития гипертензии следующие.

Эссенциальная гипертензия, или гипертоническая болезнь (95 % всех наблюдений гипертензии, из них 90 % составляет доброкачественная форма, а 10 % — злокачественная)

- Нарушение выделения почками натрия, имеющее генетическую природу
- Нарушение натриево-калиевого транспорта в гладких мышцах кровеносных сосудов, имеющее генетическую природу
- Изменения в генах, кодирующих ангиотензиноген и другие белки в ренин-ангиотензиновой системе
- Прочие причины, способствующие вазоконстрикции (спазму, сокращению сосудов) и обусловленные поведенческими, нейрогенными, гормональными и иными механизмами патогенеза

Вторичная гипертензия (5 % всех наблюдений гипертензии, из них 80 % составляет доброкачественная форма, а 20 % — злокачественная)

- Поражения почек, сопровождающиеся повышением секреции ренина, задержкой выведения натрия и жидкости, снижением секреции вазодилататоров (вазодепрессоров)
- Причины, обусловленные эндокринными заболеваниями и проявляющиеся при альдостеронизме (гиперсекреция или повышенная концентрация в крови альдостерона — стероидного гормона клубочковой зоны коркового вещества надпочечников), воздействии гормональных контрацептивов, наличии феохромоцитомы (опухоли, происходящей из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников) и тиреотоксикоза (заболевания, обусловленного повышенной концентрацией гормонов щитовидной железы)
- «Сосудистые» причины — коарктация (сужение) аорты, васкулиты
- «Нейрогенные» причины, связанные с психогенными механизмами и с повышением внутричерепного давления

мерно у 5 % больных гипертонией отмечается стремительное увеличение артериального давления (злокачественное течение), что может в течение 1—2 лет привести к смерти. Развитая клиническая картина злокачественной формы гипертензии включает тяжелую гипертензию (диастолическое давление более 120 мм рт.ст.), почечную недостаточность, кровоизлияния и белые очаги в сетчатке глаз, отек диска зрительного нерва. Такая форма может возникать у лиц с нормальным артериальным давлением, но чаще развивается на фоне предсуществовавшей доброкачественной гипертензии, эссенциальной либо вторичной.

Патогенез и морфология гипертензии. Артериальное давление представляет собой весьма сложное явление, определяемое взаимодействием многих генетических факторов и факторов окружающей среды. Поэтому неудивительно, что патогенез гипертензии до сих пор во многих отношениях неясен. Остановимся на патогенезе и морфологических проявлениях эссенциальной гипертензии.

Регуляция нормального давления крови. Величина артериального давления зависит от двух основных и непостоянных гемодинамических показателей: величины сердечного выброса (минутного объема сердца, МОС) и величины общего периферического сопротивления сосудов. МОС — это объем крови, выбрасываемой желудочками за 1 мин, в норме он равен 4—6 л/мин. Второй показатель отражает сопротивление, оказываемое кровотоку сосудами большого круга кровообращения, главным образом артериолами и капиллярами. Его рассчитывают как отношение разности средних давлений крови в аорте и полой вене к среднему объему крови, протекающей за 1 с. Величина периферического сопротивления зависит от ширины просвета артериол, на которую влияют толщина сосудистой стенки, а также нервно-гуморальные механизмы, определяющие степень вазоконстрикции и дилатации. К *агентам вазоконстрикции* относятся ангиотензин II, катехоламины, тромбосан, лейкотриены и эндотелин. В группу вазодилататоров входят кинины, простагландины и оксид азота (см. главу 3). Все эти медиаторы действуют путем связывания со специфическими рецепторами на поверхности гладкомышечных клеток. Местными вазодилататорами являются также гипоксия и определенные продукты метаболизма — молочная кислота, ионы водорода, аденозин (соединение пуринового основания аденина с моносахаридом рибозой). При повышении объема кровотока происходит вазоконстрикция — приспособительный процесс, предохраняющий ткани и сосуды от гиперперфузии (переполнения кровью). На местном уровне этот процесс предположительно управляется аденозином. Такая вазоконстрикция сопровождается повышением рабочей нагрузки на сердце, снижением МОС и коррекцией гиперперфузии.

В настоящее время артериальную гипертензию рассматривают как заболевание, зависящее от факторов, которые могут изменять взаимоотношения между объемом циркулирующей крови и общим артериолярным сопротивлением.

В регуляции кровяного давления большую роль играют почки, обладающие специальными *системами*. *Первая, ренин-ангиотензиновая*, расположена в зоне юкстагломерулярного комплекса. Посредством выработки ренина в почках образуется ангиотензин II, который изменяет артериальное давление с помощью увеличения периферического сопротивления и объема циркулирующей крови. Один из этих механизмов связан со способностью вызывать вазоконстрикцию путем прямого воздействия на гладкомышечную оболочку сосудов. Другой механизм реализуется через

стимуляцию секреции альдостерона, повышающего реабсорбцию натрия и воды в дистальной части почечных канальцев.

Вторая система включает в себя гомеостаз натрия (см. главы 3 и 18). Кроме ренин-ангиотензиновой системы, для этого процесса имеют важное значение два других фактора — скорость клубочковой фильтрации и независимые от нее факторы натрийуреза (выведения ионов натрия с мочой). С уменьшением объема циркулирующей крови снижается и скорость клубочковой фильтрации, что в свою очередь ведет к повышению реабсорбции натрия в проксимальной части канальцев. Независимые факторы включают в себя предсердный натрийуретический пептид (см. главу 3), представляющий собой группу пептидов, вырабатываемых мышечной тканью предсердий в ответ на их расширение. Натрийуретический пептид тормозит реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев и способствует вазодилатации.

Третья система представлена почечными вазодепрессорными субстанциями. Почки вырабатывают различные вещества, обладающие вазодепрессорным, или антигипертензивным, действием, и, по-видимому, «уравновешивающие» вазопрессорный эффект ангиотензина. В группу этих субстанций входят простагландины, мочевая калликреин-кининовая система, фактор, активирующий тромбоциты, и окись азота.

Нарушения в работе этих трех систем создают предпосылки для развития *вторичных гипертензий* при различных поражениях почек (см. главу 18), но они, без сомнения, играют определенную роль и в патогенезе эссенциальной гипертензии.

Механизмы развития эссенциальной гипертензии. Несмотря на то что конкретные причины эссенциальной гипертензии в большинстве случаев неизвестны (отсюда и термин «эссенциальная»), существует немало теорий, объясняющих механизм ее развития. В настоящее время все исследователи считают, что эссенциальная гипертензия не является следствием какого-то одного дефекта. На начальном этапе ее развития причина должна быть связана либо с первичным повышением МОС, либо с возрастанием периферического сопротивления.

Приверженцы *теории первичного повышения минутного объема сердца* как патогенетической основы эссенциальной гипертензии предполагают, что главным является снижение почечной экскреции натрия при наличии нормального артериального давления (дефектный прессорный натрийурез). Снижение экскреции натрия приводит к увеличению объема циркулирующей крови и МОС. При этом исчезает вазоконстрикция периферического русла. Одновременно растут периферическое сопротивление и кровяное давление. При повышенном кровяном давлении почки дополнительно выделяют достаточное количество натрия для уравнивания потребления и предупреждения задержки жидкости.

Сторонники *второй теории* выдвигают в качестве ведущего механизма *вазоконстрикцию*. Последняя может развиваться под

влиянием: поведенческих или нейрогенных факторов; освобождения слишком большого количества факторов вазоконстрикции (ренина, катехоламинов, эндотелина); повышенной чувствительности сосудистых гладкомышечных клеток к сокращению, обусловленной генетическим дефектом транспорта через плазмолемму ионов натрия и кальция.

В патогенезе гипертензии участвуют как наследственные факторы, так и факторы окружающей среды. Если оба родителя больны гипертонией, то у их детей риск развития гипертензии сильно повышен. Исследования, проведенные у близнецов и членов их семей, также указывают на определенную роль *генетических факторов* в происхождении гипертензии. Предполагают, что генетические нарушения затрагивают реабсорбцию натрия в почках или транспорт натрия и кальция в гладкой мускулатуре сосудов. Вследствие этого и начинают действовать описанные выше механизмы.

Несмотря на невозможность развития эссенциальной гипертензии из-за дефекта в одном гене, есть данные о врожденных изменениях кровяного давления, которые частично могут зависеть от генетически детерминированной гетерогенности ренин-ангиотензиновой системы. Изучение генетических связей свидетельствует о предрасположенности к эссенциальной гипертензии при специфичной молекулярной структуре гена, кодирующего синтез ангиотензиногена. Оказалось, что высокая концентрация плазменного ангиотензина определяется у больных гипертонией — носителей общего варианта ангиотензиногенового гена, имеющего связь с гипертензией.

Предполагают также, что в экспрессии генетических нарушений участвуют и *факторы окружающей среды*. Роль последней иллюстрируется на примере более низкой частоты гипертензии среди китайцев, живущих на родине, по сравнению с таковой у американцев китайского происхождения. К таким факторам окружающей среды относятся хронические стрессы, курение, малоподвижный образ жизни и избыточное потребление с пищей поваренной соли. Вполне убедительны данные о связи между поступлением с пищей натрия и распространенностью, а также уровнем гипертензии среди различных групп населения. Избыточное потребление натрия увеличивает вероятность развития и тяжесть течения гипертензии.

Морфологические изменения в сосудах и сердце. Ранее в этой главе говорилось о том, что гипертензия способствует развитию атеросклероза и ускоряет его. Поэтому у больных гипертонией в артериях крупного и среднего калибра развиваются атероматозные бляшки со всеми присутствующими им осложнениями. Что касается артерий мелкого калибра — артериол, то в них гипертензионные *поражения* проявляются в двух важнейших формах: *гигалиновом* и *гиперпластическом артериолосклерозе*.

11.5.2. Артериолосклероз

Гиалиновый артериолосклероз. Он часто встречается у пожилых лиц как с нормотонией, так и больных гипертонией. Однако у последних он носит более генерализованный характер и выражен сильнее (понятия «гиалин» и «гиалиноз» — см. главу 2). Гиалиновый артериолосклероз часто наблюдается и при сахарном диабете, являясь частью диабетической микроангиопатии (см. главу 17). Стенки артериол утолщаются за счет содержащихся в них гомогенных слабоокисфильных (розовых при окраске гематоксилином и эозином) масс гиалина (рис. 11.7). За исключением эндотелия, другие структуры стенки пораженного сосуда могут быть неразличимы. Сужение просвета гиалинизированной артериолы варьирует от небольшого до нитевидного, вплоть до полной облитерации.

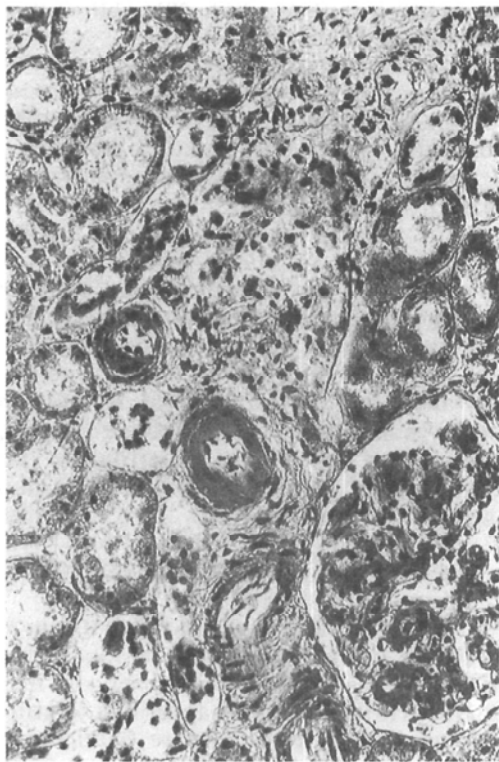
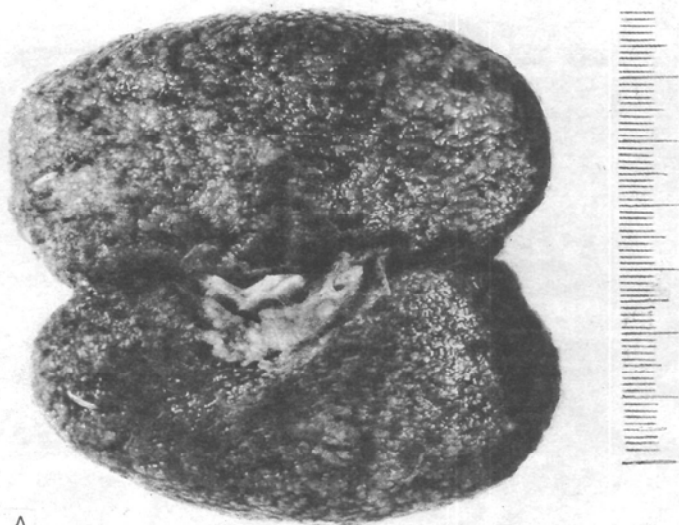
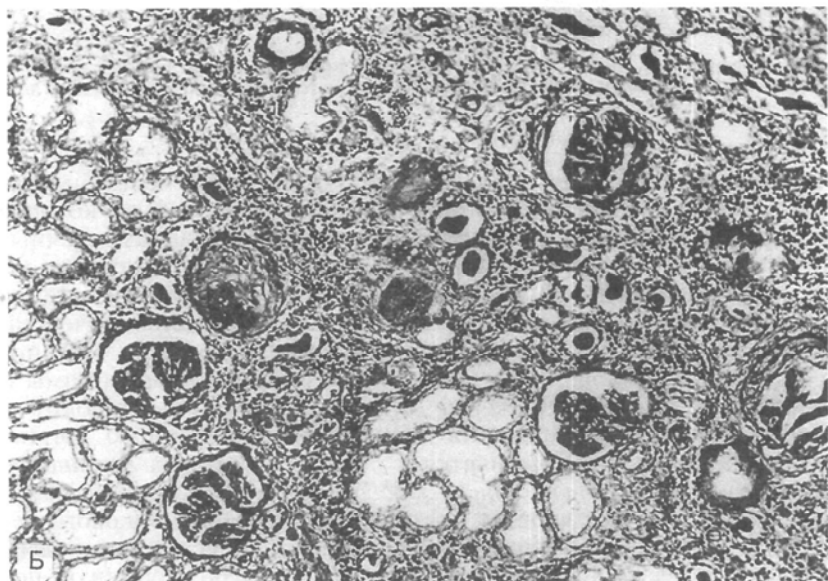


Рис. 11.7. Гиалиноз при гипертонической болезни.

В центре рядом с почечным клубочком видны две артериолы, пораженные гиалинозом; гомогенный эозинофильный материал пропитывает стенки артериол.



А



Б

Рис. 11.8. Почки при гипертонической болезни.

А — размеры и масса почек уменьшены, поверхность мелкозернистая. Б — склерозированные клубочки, гиалинизированные и облитерированные артериолы, расширенные каналцы и фиброзированная строма коркового вещества почки.

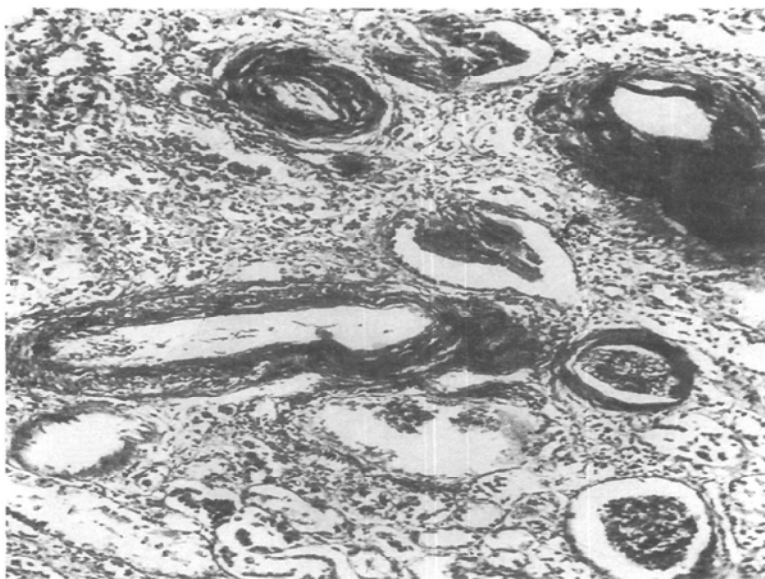


Рис. 11.9. Злокачественная гипертензия.

Справа сверху — участок артериолы, подвергшийся фибриноидному некрозу, в центре верхней части снимка — изменения в артериоле типа «луковичной шелухи».

Гиалиноз возникает вследствие проникновения через эндотелий в стенку артериолы компонентов плазмы, в ответ на которое повышается выработка внеклеточного матрикса гладкомышечными клетками, как интимальными, так и (особенно) клетками, составляющими среднюю оболочку. Возможно, хроническое гемодинамическое напряжение при гипертензии или метаболический стресс при диабете усиливают повреждение эндотелия, что способствует пропитыванию стенки сосуда компонентами плазмы и отложению гиалина. Сужение просвета артериол приводит к уменьшению кровоснабжения паренхимы пораженного органа. Это особенно ярко проявляется в почках, в которых *гиалиновый артериолосклероз сопровождается доброкачественным нефросклерозом*. Почки, испытывающая постоянную ишемию коркового вещества, уменьшается в размерах (суммарная масса почек колеблется в пределах 110—130 г) и приобретает мелкозернистую поверхность (рис. 11.8, А, Б) («зерна» — это гипертрофированные субкапсулярные клубочки в сохранившихся нефронах). Почечная недостаточность развивается не более чем у 5 % больных с долго существующей доброкачественной гипертензией.

Гиперпластический артериолосклероз. Он связан с остро развивающимися значительными подъемами кровяного давления и

поэтому характерен для злокачественных форм гипертензии. Встречается у больных с диастолическим давлением выше 110 мм рт.ст. Под микроскопом в пораженных органах видны разные стадии концентрического напластования вытянутых клеток (в виде «луковичной шелухи») и утолщения стенок артериол, просвет которых прогрессивно сужается. При электронной микроскопии у размножающихся веретеновидных клеток «луковичной шелухи» определяется сходство с гладкомышечными элементами сосудистой стенки. Базальная мембрана артериол утолщена и расщеплена. Нередко такие гиперпластические изменения в артериолах сопровождаются *фибриноидным некрозом* и *некротизирующим артериолитом*. Могут быть поражены артериолы любых тканей и органов, однако «излюбленными» локализациями являются артериолы почек (рис. 11.9), околонадпочечниковой клетчатки, желчного пузыря, поджелудочной железы и кишечника.

11.6. Воспалительные поражения сосудов — васкулиты

Воспалительные повреждения сосудов, часто сопровождающиеся некрозом стенки, встречаются при многих и совершенно разных заболеваниях. Поскольку иногда в патологическом процессе участвуют вены и капилляры, термины «артериит», «васкулит» и «ангиит» подчас употребляются в равнозначном смысле. Известны два наиболее распространенных вида воздействий на кровеносные и лимфатические сосуды: с помощью патогенных микроорганизмов и через иммуноопосредованные реакции. Весьма важно определить, какой из этих видов воздействий имеется в каждом конкретном случае, так как иммуносупрессивная терапия, необходимая при иммуноопосредованных реакциях, может быть противопоказана при инфекционном васкулите.

Среди *инфекционных васкулитов* можно условно выделить: *бактериальные* [вызываемые, например, менингококками и другими *Neisseria* (A.L.S.Neisser)]; *риккетсиозные* [(H.T.Ricketts), вызываемые, например, возбудителем сыпного тифа]; *спирохетозные* (при сифилисе); *фунгозные* (при аспергиллезе) и *вирусные* (например, при герпесе). Об этих васкулитах речь пойдет в главе 14. Здесь мы остановимся лишь на тех ангиитах, которые имеют *неинфекционную*, иммуноопосредованную этиологию [микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера (F.Wegener), синдром Черджи—Строс (J.Churg, L.Strauss), болезнь Кавасаки (T.Kawasaki), болезнь Шенлейна—Геноха (J.L.Schöenlein, E.H.Henoch)] или неизвестную этиологию [узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит, синдром

Такаясу (М. Takayasu) и болезнь Бюргера, или Бергера (М. Bürger)].

Общие данные о патогенезе васкулитов, имеющих неинфекционную или неизвестную этиологию. Этиология подавляющего большинства ангиитов неизвестна. Развитие васкулитов при сывороточной болезни, системной красной волчанке и ревматоидном артрите связано с отложениями иммунных комплексов (механизмы этих болезней — см. главу 5). При узелковом периартериите менее чем в 10 % случаев поражения обусловлены отложением комплексов, содержащих поверхностный антиген вируса гепатита В (см. главу 17). Обнаружены и другие вирусные и стрептококковые антигены. Иногда васкулит развивается в качестве ятрогении — в ответ на лекарственное лечение. В таких случаях лекарственные препараты могут действовать как иммуногенные агенты, вызывающие отложение иммунных комплексов. Они также могут проявлять себя как местные аллергены, агенты реакций гиперчувствительности, приводящие к связыванию применяемых препаратов с эндотелием. У некоторых больных васкулитами, проявляющимися как реакция гиперчувствительности II типа, обнаруживаются циркулирующие антитела к эндотелиальным клеткам. Считают, что эти антитела способны модулировать активность заболевания, однако их роль в патогенезе васкулитов сомнительна. В последние годы у больных узелковым периартериитом и микроскопическим полиангиитом обнаруживают антитела к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов, в частности к перинуклеарным и цитоплазматическим ее компонентам. Первые из них направлены против миелопероксидазы, содержащейся в гранулах лейкоцитов, а вторые — против протеазы. Наконец, при отторжении трансплантатов в процесс повреждения сосудов вовлекаются антитела к ГКГС.

Диагноз васкулита ставят на основании клинических и гистологических признаков, с учетом распространенности процесса и связи с другими заболеваниями. Микроскопические изменения весьма различны, но в сущности всегда отражают воспалительный процесс в сосудистой стенке, который может носить черты острого, хронического, смешанного (хронического с обострением) и (выделяемого отдельно) гранулематозного процесса.

Нет ни удовлетворительной этиологической, ни универсальной морфологической *классификации* васкулитов. Если васкулиты рассматривать в связи с той или иной локализацией в артериальном древе, то в общих чертах распределение нозологических форм васкулитов выглядит следующим образом. В *аорте и крупных артериях* встречаются гигантоклеточный артериит, синдром Такаясу, сифилитический аортит, в *артериях среднего и мелкого калибра* — узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджи—Строс, болезнь Кавасаки, гигантоклеточный артериит, синдром Такаясу, облитерирующий тромбан-

гиит Бюргера, в артериолах, капиллярах и венах — болезнь Шенлейна—Геноха, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджи—Строс и риккетсиозные васкулиты (см. ниже).

Основные клинико-морфологические данные о важнейших неинфекционных васкулитах. Узелковый периартериит (нодозный полиартериит). При этом распространенном заболевании поражаются артерии среднего и мелкого калибра в любом месте организма, но преимущественно в почках, сердце, скелетной мускулатуре, желудочно-кишечном тракте и нервной системе. Болеют люди разного возраста, чаще 20—40 лет и, как правило, мужчины. Течение болезни бывает тяжелым с быстрым смертельным исходом, однако обычно болезнь продолжается несколько лет, а периоды ремиссии чередуются с обострениями и появлением новых очагов поражения. Большинство больных погибают от выраженных изменений в почках, сердце или других органах, причем эти изменения часто сопровождаются гипертензией, возникающей вследствие ишемии коркового вещества почек. При тяжелом варианте узелкового периартериита наблюдаются лихорадка, общая слабость, нейтрофилез, иногда эозинофилез и очень высокая СОЭ. Если в патологический процесс вовлекаются мелкие артерии периферических нервов, то бывают парестезии (ложные и неприятные кожные ощущения). К этому нужно добавить возможные признаки ишемии любого органа, гипертензии, сердечной и почечной недостаточности, иногда инфарктов головного мозга или кишечника. Встречаются небольшие аневризмы пораженных артерий.

Уже на ранних этапах узелкового периартериита под микроскопом выявляется фибриноидный некроз, захватывающий внутреннюю и среднюю оболочку артериол, а также мелких и средних (диаметр до 3 мм) артерий. Некроз сопровождается выраженной инфильтрацией всей толщи стенки артерий нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами. Инфильтрация бывает наиболее интенсивной в адвентициальной и периваскулярной тканях. В самых мелких артериях поражается вся толща стенки, а в более крупных — обычно какой-либо сегмент. В острой стадии заболевания наблюдаются окклюзивный тромбоз, реже разрыв артерии и кровоизлияние. Постепенно острая стадия сменяется хронической, а участки некроза сосудистой стенки замещаются фиброзной тканью с лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Если имеется тромб, то он подвергается организации. В области поражения сосудистой стенки может сформироваться аневризма. Если же она не возникает, то при заживлении отмечаются *узловые фиброзные утолщения артериальных стенок*.

В настоящее время к узелковому периартерииту относят также аллергический ангиит с гранулематозом, или *синдром*

Черджи—Строс. Сосудистые поражения при этом напоминают таковые при «чистой форме» узелкового периартериита. Кроме того, в артериях легких, селезенки и кожи можно видеть интра- и экстравакулярные *гранулемы*, построенные из гладкомышечных и макрофагальных элементов. Имеется и устойчивая *связь* между такими поражениями в легких и селезенке, с одной стороны, и *развитием бронхиальной астмы и эозинофилезом*, с другой. Обращает на себя внимание выраженная эозинофильная инфильтрация в измененных артериях и в их периваскулярных пространствах. У 75 % больных обнаруживаются антитела к перинуклеарным и цитоплазматическим компонентам нейтрофильных лейкоцитов.

М и к р о с к о п и ч е с к и й п о л и а н г и т (микроскопический полиартериит, лейкоцитокластический ангиит, ангиит гиперчувствительности). Патологический процесс затрагивает мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы. Поражения встречаются преимущественно в коже, легких, почках, кишечнике, скелетных мышцах и сердце. Отмечается тенденция к одновременному их развитию и сходной симптоматике в разных органах-мишенях. К важнейшим *симптомам* относятся кровохарканье, гематурия, мелена, пурпура и протеинурия. Заболевание может иметь *ятрогенную природу* в качестве реакции на пенициллин и белковые препараты, а также *иммунную природу* в качестве реакции на антигены стрептококков и злокачественных опухолей. У 70 % больных определяются антитела к перинуклеарным и цитоплазматическим компонентам нейтрофильных лейкоцитов.

Под микроскопом видны сегментарные участки фибриноидного некроза, захватывающего среднюю и внутреннюю оболочки артерий. Эти участки инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, часть которых *фрагментирована*, т.е. ядра выглядят лишенными цитоплазмы, что получило название *лейкоцитоклазии* и лучше всего выражено в посткапиллярных венулах. При этой болезни часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

Г и г а н т о к л е т о ч н ы й (височный) а р т е р и и т. Во многих странах он является самой распространенной формой васкулитов. Несмотря на то что при этом заболевании поражаются не только височные артерии (а они поражаются не только при этом артериите), название заболевания все же укоренилось. Височный артериит встречается обычно у людей обоих полов, в возрасте более 50 лет, иногда захватывает аорту и ее крупные ветви. Обнаружена генетическая предрасположенность к этому артерииту у людей, у которых экспрессируется антиген HLA-DR4. Важнейшие *клинические проявления*: головные боли, нарушение зрения (иногда слепота), ревматическая полимиалгия (боли в мышцах и симптомы воспаления), инфаркты головного мозга.

Под микроскопом в стенке артерий различаются три типа изменений: гранулемы с многочисленными гигантскими клетками, часто связанными с фрагментированной внутренней эластической мембраной; неспецифические инфильтраты из лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов, пронизывающие стенку сосуда; фиброз внутренней оболочки без разрыва *membraana elastica interna*. Лишь в $\frac{2}{3}$ наблюдений выявляются гигантские клетки в очагах поражений артерий. Встречаются тромбоз и его многочисленные осложнения. При заживлении возможен тотальный артериосклероз с облитерацией просвета сосуда на значительном протяжении.

С и н д р о м (артериит) Т а к а я с у. Синдром распространен в странах Азии, в других регионах встречается редко. Болеют женщины в основном в возрасте 15—40 лет, в 4 раза чаще, чем мужчины [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Процесс развивается главным образом в стенке дуги аорты, но в 30 % случаев — и в нисходящем отделе, и в крупных ветвях аорты. Отмечаются разные гемодинамические нарушения, утрата зрения и слуха, атрофические явления.

Под микроскопом на ранних этапах болезни обнаруживают адвентициальные инфильтраты из макрофагов и лимфоцитов, располагающиеся, в частности, вокруг *vasa vasorum* аорты. Позднее такая инфильтрация распространяется в среднюю оболочку артерий. При этом могут формироваться *гранулемы* с гигантскими клетками Лангханса (Th. Langhans) и некрозом в центре. Иногда их трудно отличить от гранулем при височном артериите, в этом случае могут помочь клинические различия. На поздних стадиях прогрессируют фиброз средней оболочки артерий и многоочаговое утолщение внутренней оболочки, в основе которого лежат размножение гладкомышечных элементов и продукция внеклеточного матрикса.

Г р а н у л е м а т о з В е г е н е р а. Им болеют лица обоего пола, обычно старше 40 лет. *Клинические проявления:* пневмонит с двусторонними инфильтратами, хронический синусит, изъязвления слизистой оболочки носоглотки, поражения почек, кожи, мышц. Больные, не получающие лечение, в 80 % случаев погибают в течение 1 года.

Васкулит поражает мелкие артерии и вены в разных тканях и органах, однако преимущественно в полости носа и других отделах дыхательного тракта, а также в почках. В сосудах и за их пределами развиваются гранулемы, по строению похожие на таковые при узелковом периартериите (см. выше). Однако в них быстро развивается некроз, иногда с полостью в центральной части. Так формируются *некротический ринит, синусит, пневмонит*. Снаружи гранулемы окружены фибробластами, среди которых встречаются гигантские клетки и лейкоциты. В почках некротизирующиеся гранулемы возникают в клубочках, приводя к *очаговому некротизирующему гломерулонефриту*. Некроз

может захватывать и весь клубочек, тогда в нем образуются характерные пролифераты в виде полулуний из клеток капсулы Шумлянскогo—Боумена (капсула клубочка).

Облитерирующий тромбангит (болезнь Бюргера, или Бергера; L. Buerger). Эта болезнь встречается почти исключительно у молодых мужчин (особенно злоупотребляющих курением) и представляет собой очаговые поражения артерий среднего и мелкого калибра, реже вен. Поражаются сосуды конечностей. В основе патогенеза болезни лежит гиперчувствительность эндотелия сосудов к продуктам сгорания табака и бумаги сигарет (см. главу 9). Именно повреждения в эндотелии без первоначально различной воспалительной реакции приводят к тромбозу, а затем к выраженному воспалению в массе тромба и стенке сосуда. Весьма характерно развитие микроабсцессов в массе тромба. Вторично, уже на стадии фиброза, в процесс могут вовлекаться вены и нервные стволы, сопровождающие пораженные артерии.

Болезнь Кавасаки (vasculitis of skin, mucocutaneous lymph node syndrome). Болезнь встречается у детей, в 80 % случаев — в возрасте младше 4 лет, распространена в Японии и некоторых других странах Азии, а также в США. Характеризуется подъемом температуры тела, кожной сыпью, зонами эритемы (гиперемии) и эрозиями в слизистой оболочке щек, эритемой ладоней и подошв, увеличением шейных лимфатических узлов. У больных определяют ряд *иммунорегуляторных нарушений*: активацию Т-клеток, поликлональную активацию В-клеток, циркулирующие иммунные комплексы и лизирующие аутоантитела к цитокинактивированному эндотелию. Примерно у 20 % больных развиваются сердечные-сосудистые осложнения — от бессимптомных расширений артерий сердца и даже их аневризм до тромбоза, инфаркта миокарда с внезапной смертью. Болезнь Кавасаки — главная причина смерти американских детей от инфаркта миокарда. Такой исход, обусловленный коронарным артериитом и последующим тромбозом, при этом синдроме отмечается у 1—2 % больных. Большинство пациентов через 3—6 нед спонтанно выздоравливают.

Под микроскопом в артериях кожи, слизистых оболочек полости рта, лимфатических узлов, сердца и некоторых других органов выявляются некроз и выраженное воспаление, захватывающие либо внутреннюю оболочку, либо всю толщу стенки сосуда. Иногда встречаются признаки фибриноидного некроза. Иных специфических признаков нет. В артериях других органов возможны разрывы стенок и кровоизлияния.

Другие васкулиты. Иногда ангииты связаны с каким-либо основным иммунологическим нарушением в соединительной ткани, со злокачественной опухолью или вторичными системными процессами после бактериальных и вирусных инфекций. К таким васкулитам относится болезнь (*нурпура*)

Шенлейна—Геноха, характеризующаяся сыпью, зонами эритемы, кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, отеками. В эту же группу входит *ревматоидный васкулит*, сопровождающийся поражениями артерий среднего и мелкого калибра в различных органах у людей, длительно болеющих ревматоидным артритом. Наибольшее клинико-патологическое значение имеют вторичные изменения в перечисленных органах, включая инфаркты, а также ревматоидный артрит.

11.7. Болезнь Рейно

Во избежание путаницы сразу отметим, что существуют *два понятия*, принятые в патологии — болезнь и феномен Рейно (A.G.M.Raynaud).

Болезнь Рейно встречается преимущественно у молодых женщин и начинается в период полового созревания. Болезнь проявляется приступообразными спазмами мелких артерий и артериол, расположенных в пальцах кистей и стоп. Реже поражаются артерии кончика носа и ушных раковин. Последовательность гемодинамических нарушений в коже внешне иллюстрируется следующими видами окраски: бледная — синюшная — гиперемированная кожа. Продолжительность каждой стадии, равно как и всего приступа, бывает разной. Одновременно в зонах местной анемии возникает чувство онемения или резкой болезненности при прикосновении. Отмечается связь между этими проявлениями заболевания и реакцией на холод или эмоциональный стресс.

В течение длительного времени морфологические изменения в сосудах не развиваются. Лишь на поздних стадиях заболевания отмечается небольшая пролиферация местных клеток в некоторых участках внутренней оболочки пораженных артерий. Выдвинута гипотеза о нарушении пептидергической иннервации артерий.

Феномен Рейно представляет собой принципиально иное заболевание. В его основе лежит недостаточность кровотока в артериях, подвергшихся вторичному сужению вследствие атеросклероза или системной красной волчанки и склеродермии (см. главу 5), болезни Бюргера (см. выше) и др. Нередко феномен Рейно служит первым проявлением перечисленных заболеваний. При тяжелой форме его клиническая картина дополняется трофическими нарушениями (язвы, гангрена и т.д.).

11.8. Аневризмы и расслоения артерий

Аневризма представляет собой местное патологическое расширение любого сосуда. Чаще всего встречается в аорте. Существуют понятия «истинной» и «ложной аневризм». Стенка *истин-*

ной аневризмы построена из всех трех оболочек сосудистой стенки, обычно измененных каким-либо патологическим процессом и истонченных. К этому типу относятся атеросклеротические, сифилитические и врожденные аневризмы. Нередко полость истинной аневризмы заполняется массой дилатационного тромба. *Ложная аневризма*, или «*пульсирующая гематома*», является ничем иным, как ограниченной гематомой, расположенной снаружи от сосуда и имеющей связь с его просветом. Ограниченные *аневризматического мешка* снаружи обеспечиваются либо тканями, окружающими пораженный сосуд, либо его внешними оболочками — средней и (или) наружной. Аневризма такого типа часто формируется вследствие кровоизлияния в зоне соединения сосудистого трансплантата (протеза) с естественным сосудистым стволом. Встречаются также *артериальные расслоения*, неточно называемые расслаивающими аневризмами. Обычно они возникают в аорте при проникновении крови в глубь ее стенки и формировании в толще стенки полости, заполненной кровью или тканью тромба.

Аневризмы *классифицируют* по их макроскопическим или рентгенологическим формам и размерам. Аневризма в форме *ягоды (шаровидная, berry aneurysm)* — обычно маленькое шаровидное расширение сосуда, в диаметре редко превышающее 1—1,5 см, чаще всего встречается в головном мозге. *Мешковидная аневризма* имеет сферическую форму либо напоминает свисающий мешок, ее диаметр 5—20 см, она нередко целиком или частично заполнена тромботическими массами. *Веретенообразная аневризма* — прогрессивное диффузное расширение сосуда по всей окружности. Общая длина такой аневризмы, а также диаметр в разных ее участках может достигать 20 см. Иногда патологический процесс захватывает поперечный и нисходящий отделы дуги аорты или крупный сегмент брюшной части аорты, реже общих подвздошных артерий.

Атеросклеротические аневризмы аорты. Они являются самым распространенным вариантом аневризм аорты в Европе и США и поражают мужчин в возрасте старше 60 лет, 50 % из которых болеют гипертонией. Эти аневризмы часто имеют веретенообразную форму и появляются в результате распространения атеросклеротической бляшки на среднюю оболочку аорты (см. выше) с ее прогрессирующим ослаблением. Атеросклеротическая аневризма может возникать в грудной части или восходящей части дуги аорты, реже она встречается в общих подвздошных, подколенных, почечных и других артериях. Самым частым местом локализации атеросклеротической аневризмы является *брюшной отдел аорты* между устьями почечных артерий и бифуркацией аорты (рис. 11.10). Крупные аневризмы легче подвергаются разрывам, и кровотечения из них могут приводить к смерти.

Аневризмы аорты, возникающие на основе сифилитического мезаортита (сифилитические аневризмы). Они встречаются

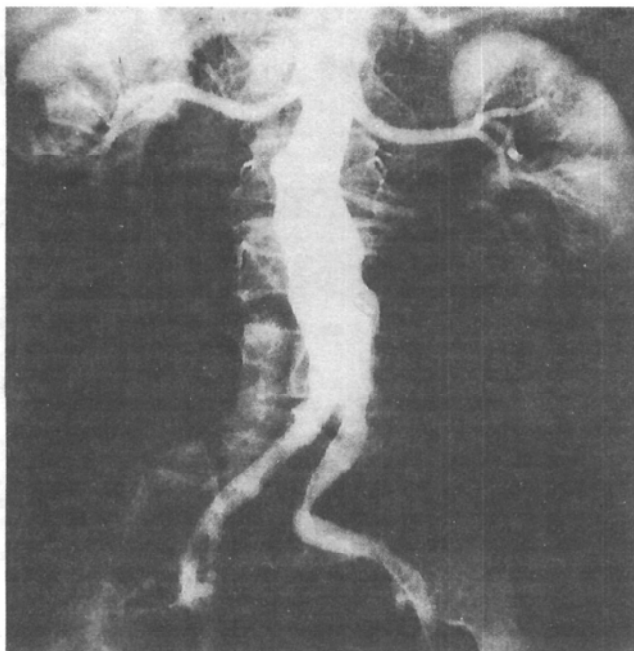


Рис. 11.10. Атеросклеротическая аневризма веретеновидной формы брюшного отдела аорты между почечными и общими подвздошными артериями.

крайне редко, развиваются на основе деструктивных изменений в средней оболочке аорты (см. главу 14) в области восходящей или поперечной частей ее дуги (рис. 11.11). Воспалительные изменения, начинающиеся вокруг vasa vasorum, приводят к эндартерииту с лимфоцитарными и плазмоцитарными инфильтратами, суживающими просвет vasa vasorum. Это приводит к ишемии средней оболочки аорты, ее деформации вследствие сложных деструктивных, реконструктивных и даже рубцовых изменений. Последние могут захватывать зону аортального отверстия, способствовать его сильному расширению и прогрессирующей недостаточности аортальных клапанов. В таких случаях развивается рабочая гипертрофия стенки левого желудочка сердца, в некоторых случаях приводящая к формированию *cor bovinum* («бычьего сердца» — см. главу 6).

Другие виды аневризм. В эту группу входят так называемые микотические аневризмы, в развитии которых определенную роль играют не столько паразитические грибы, сколько бактерии. Они встречаются при циркуляции в крови возбудителя инфекционного (септического) эндокардита или микробов,

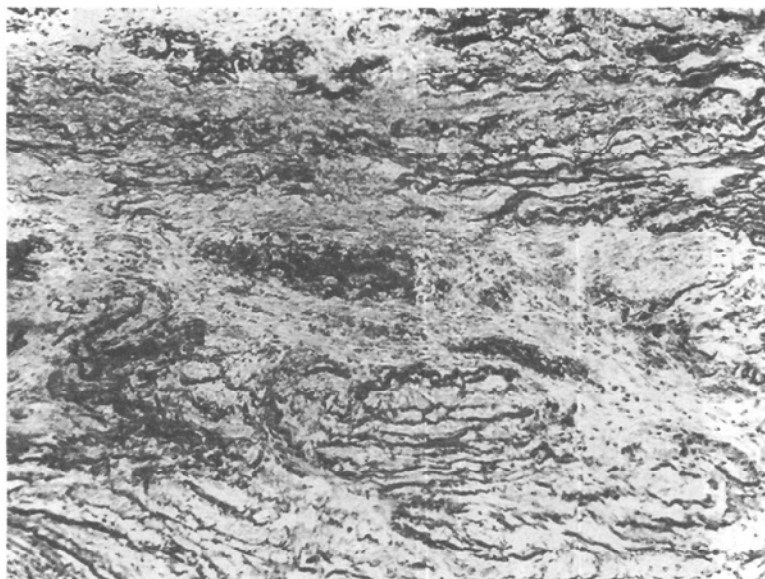


Рис. 11.11. Изменения аорты при сифилисе (третичный период).

Деструктивные изменения в эластических структурах средней оболочки аорты при сифилитическом мезаортите.

реже грибов, непосредственно повреждающих сосудистую стенку, при распространении на стенку сосуда гноя из рядом расположенного абсцесса. Кроме того, к указанной группе относятся разные варианты артериовенозных и травматических аневризм.

Расслоение аорты. Оно характеризуется проникновением крови в стенку аорты между пластинчатыми структурами ее средней оболочки с формированием внутри стенки каналов, заполненных кровью. Расслоение аорты часто сопровождается разрывами и массивными кровоизлияниями. В отличие от атеросклеротических и сифилитических аневризм расслоение аорты обычно не сопровождается ее расширением, именно поэтому прежний термин «расслаивающая аневризма» неправилен. Больные с расслоением аорты могут быть подразделены на три группы. Первую из них составляют главным образом мужчины в возрасте 40—60 лет, у которых в течение ряда лет имеется устойчивая гипертензия. К этой группе относятся до 90 % случаев расслоения аорты. Помимо гипертензии, определенную патогенетическую роль играет атеросклероз. Во 2-ю группу входят больные с относительно редкими системными или локализованными поражениями соединительной ткани, затрагивающи-

ми аорту (например, с синдромом Марфана). Еще более редкую 3-ю группу составляют лица с ятрогенными осложнениями после применения диагностической катетеризации или экстракорпорального (искусственного, аппаратного) кровообращения. Известны и казуистические случаи расслоения аорты при беременности.

Под микроскопом обычно (но не всегда) определяются разрывы внутренней оболочки аорты, проникающие в глубь средней оболочки, но не пронизывающие ее толщу. Эти разрывы возникают преимущественно на участке восходящей части дуги аорты на расстоянии 10 см от аортальных клапанов. Реже они обнаруживаются в нисходящей части дуги аорты, еще реже в других ее отделах. Разрывы имеют поперечное или косое направление, заостренные концы, зубчатые края и протяженность 1—5 см. Кровь, проникающая в разрывы, может сохранять обычное состояние, подвергаться тромбозу или гемолизу; нередко она оказывает давление на близлежащие слои стенки аорты. На месте разрывов формируются каналы, которые со временем подвергаются эндотелизации. Изменения в средней оболочке, наблюдаемые в области разрывов, варьируют от небольшой фрагментации эластических структур до явной «кистозной дегенерации» этой оболочки. Под такой дегенерацией подразумеваются обширные разрывы и расщепления эластических мембран и фиброзно-мышечных элементов. В результате образуются кистозные (оптически аморфные) пространства, содержащие лишь внеклеточный матрикс. Воспалительная реакция отсутствует. «Кистозная дегенерация» средней оболочки часто сопровождается синдромом Марфана (см. главу 8). Существуют классификации этого заболевания, разработанные крупным американским ангиохирургом М.Дебеки (М. DeBakey) и др., они приведены в учебниках по хирургии.

11.9. Заболевания вен и лимфатических сосудов

До 90 % всех венозных поражений составляют варикозное расширение вен, а также флеботромбоз и тромбофлебит. При варикозном расширении аномальное сужение или расширение просвета вен может сопровождаться недостаточностью венозных клапанов, что приводит к стазу. Развивается тромбоз, однако тромбоэмболия возникает редко. При тромбофлебите, напротив, тромбоэмболии в систему легочного ствола и инфаркты в легких являются возможными и серьезными осложнениями.

Варикозное расширение вен. Оно характеризуется аномальным, неравномерным расширением и извилистым ходом венозных стволов. Чаще всего такие изменения возникают в поверхностных венах нижних конечностей. Гораздо реже встречается более тяжелый и более важный вид варикозного расширения —

варикоз вен кардии желудка, а также пищевода и геморроидального сплетения, встречающийся при портальной гипертензии (см. главу 3).

Варикоз вен нижних конечностей поражает 10—20 % людей разных стран и рас. Обычно болеют люди старше 50 лет, чаще всего с ожирением, особенно женщины. Такая «половая избирательность» обусловлена подъемами венозного давления в нижних конечностях при беременности. Известна семейная предрасположенность к варикозу, документируемая дефектами развития венозных стенок. Наиболее важным фактором, влияющим на повышение венозного давления, является поза, фиксированная на долгое время. В частности, при длительной неподвижности нижних конечностей, особенно при продолжительном стоянии или сидении, венозное давление в венах стоп может в десятки раз превышать нормальное. Это приводит сначала к недостаточности венозных клапанов, а затем к стазу венозной крови и простому ортостатическому отеку стоп. В дальнейшем в поверхностных варикозно-расширенных венах может возникать тромбоз. В противоположность глубоким венам их поверхностные аналоги крайне редко становятся источником тромбоэмболии. В далеко зашедших случаях в коже конечностей, где проходят пораженные вены, могут развиваться дерматит и трофические изменения вплоть до язв. Такие явления нередко относятся к профессиональной патологии (у продавцов, летчиков, шоферов и др.).

Под микроскопом в пораженных венах наблюдается различная толщина стенки с участками истончения (атрофии) и утолщения, обусловленного сочетанием гипертрофии гладкомышечных клеток средней оболочки и субинтимального фиброза. С годами развиваются дегенерация (частичная утрата) эластических структур, неравномерный склероз и неоднородное обызвествление в средней оболочке вен, что получило название *флебосклероза* (греч. phlebos — вена).

Тромбофлебит и флеботромбоз. Поскольку тромб, сформировавшийся в вене, неминуемо приводит к воспалению в ее стенке, указанные термины по сути отражают две фазы одного процесса. Причины, вызывающие тромбоз, обсуждались в главе 3. Здесь же мы перечислим важнейшие *предрасполагающие факторы*: сердечная недостаточность, злокачественный опухолевый процесс, беременность, ожирение, послеоперационное состояние, продолжительный постельный режим или иммобилизация (неподвижность). У более чем 90 % больных тромбофлебитом поражаются глубокие вены нижних конечностей. Однако перипростатическое венозное сплетение у мужчин и вены таза у женщин тоже отличаются частым развитием тромбоза. При бактериальных менингитах, отитах и мастоидитах (воспалении в сосцевидном отростке височной кости) воспаление (с последующим тромбозом) развивается в больших венах черепа и синус-

сов твердой мозговой оболочки. Перитонит, гнойный аппендицит, сальпингит и абсцесс таза приводят к воспалению и тромбозу в воротной вене или ее ветвях.

Частым осложнением тромбоза глубоких вен конечностей и вен таза является тромбоэмболия в систему легочного ствола (легочных артерий) (см. главу 3). К *редким вариантам* флеботромбоза относятся *белый болевой флебит* («белая нога», phlegmasia alba dolens) — острое поражение глубоких вен нижних конечностей, характеризующееся молочно-белой окраской кожи, местным отеком и умеренными болями по ходу вен и встречающееся у женщин в III триместре беременности или в послеродовом периоде; *мигрирующий тромбофлебит* (политромбофлебит) — хронический рецидивирующий тромбофлебит поверхностных вен конечностей, при котором воспалительный процесс неоднократно перемещается с одного участка вены на другой.

Лимфангит и лимфедема. Самыми частыми этиологическими агентами являются β -гемолитические стрептококки группы А, однако вызвать острый лимфангит может любой патогенный возбудитель. Под микроскопом пораженные лимфатические пути выглядят расширенными, заполненными экссудатом с нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами, проникающими в перилимфатические ткани. В дренажных лимфатических узлах обнаруживаются признаки острого лимфаденита. В дальнейшем возможно развитие бактериемии или даже септицемии (см. главу 14).

Любая окклюзия лимфатических сосудов сопровождается избыточным накоплением интерстициальной жидкости, которая должна быть эвакуирована пораженным сосудом. Такое скопление получило название *обструктивной лимфедемы*. Самыми частыми *причинами* лимфатической блокады являются закупорка лимфатических каналов или узлов циркулирующими малигнизированными клетками (см. главу 7), нарушение нормального лимфотока в зонах хирургических вмешательств (особенно сопровождавшихся удалением региональных лимфатических узлов), пострadiационный фиброз, филяриатоз (общее название гельминтозов, вызываемых филяриями), тромбоз и рубцевание лимфатических каналов после воспаления (особенно гнойного). Сами лимфатические сосуды в зоне лимфедемы обычно расширены. Продолжительный лимфогенный отек со временем приводит к увеличению объема подкожной фиброзной ткани и возникновению буроватой окраски с «апельсиновыми пятнами» («reau d'orange») на коже. При разрывах переполненных лимфатических сосудов в полостях живота, плевры и перикарда развиваются соответственно *хилезный асцит*, *хилоторакс* и *хилоперикард* (греч. chylos — сок, лимфа), т.е. скопления лимфы в указанных полостях. Как правило, это бывает при сдавлении опухолью какого-либо лимфатического ствола (например, грудного протока).

11.10. Опухоли, развивающиеся из сосудов

Эта группа включает опухоли, значительно отличающиеся друг от друга и по строению, и по биологическим потенциям. Мы сконцентрируем внимание на *наиболее распространенных* сосудистых опухолях, которые, согласно современной международной классификации, принято разделять на доброкачественные опухоли, опухоли, занимающие промежуточное положение, и злокачественные. В основе такого разделения лежат три морфологических признака: степень развития в опухолевой ткани гистологически дифференцированных сосудистых каналов, протяженность пролиферации эндотелия и уровень его гистологической дифференцировки. *Доброкачественные сосудистые опухоли* построены из хорошо оформленных (высокодифференцированных) сосудов, а пролиферирующий эндотелий в них не имеет выраженной атипии и полиморфизма. *Злокачественные опухоли* имеют солидное строение, черты клеточной анаплазии и низкокодифференцированные сосудистые каналы (об атипии, полиморфизме и анаплазии см. главу 7). Иногда приходится доказывать именно эндотелиальную природу клеток, формирующих солидные пласты в опухолевой ткани. Для этого используют иммуногистохимические методики с маркерами фактора Виллебранда, содержащегося в тельцах Вайбеля—Паладе клеток эндотелия.

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования.

Гемангиома. Это широко распространенная опухоль. У новорожденных детей она составляет около 7 % всех доброкачественных новообразований. Пока неизвестно, является ли гемангиома истинной доброкачественной опухолью или следствием порока эмбрионального развития ткани (гамартома). Различают три *клинико-морфологических варианта опухоли*.

А. Капиллярная гемангиома построена из кровеносных сосудов, напоминающих капилляры, что и определило ее название. Встречается в коже, подкожных тканях, слизистой оболочке полости рта и губ, реже в печени, селезенке и почках. Диаметр опухоли колеблется от 2—3 мм до нескольких сантиметров. Опухоль представляет собой темно-красный или синеватый узелок, не возвышающийся или слегка приподнятый над поверхностью кожи или слизистой оболочки и покрытый интактным эпителием. Встречаются и грибовидные варианты роста на тонкой или толстой ножке (рис. 11.12, А). Более редкий ювенильный тип капиллярной гемангиомы кожи новорожденных отличается быстрым ростом в первые несколько месяцев и постепенным исчезновением к 5-летнему возрасту (у 80 % детей). Под микроскопом капиллярная гемангиома представляет собой четко ограниченное, неинкапсулированное скопление тесно лежащих тонкостенных капилляров, как правило, заполненных кровью и разделенных тонкими прослойками соединительной ткани (рис. 11.12, Б).

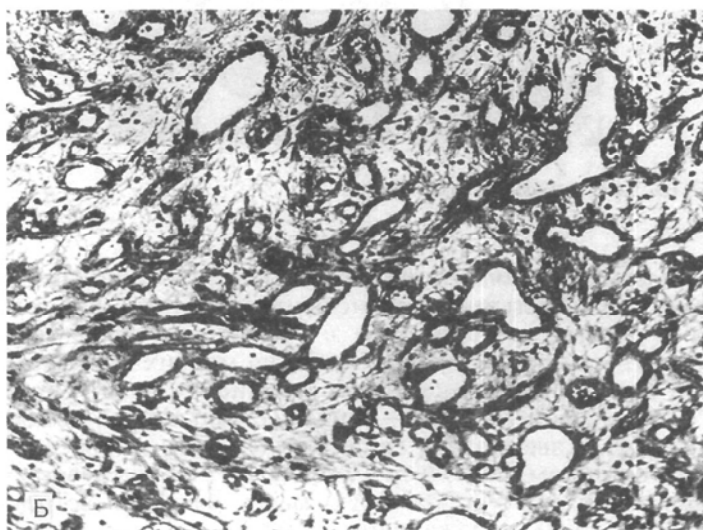


Рис. 11.12. Капиллярная гемангиома кожи.

А — экзофитно растущая гемангиома, покрытая эпидермисом. Б — между многочисленными опухолевыми капиллярами, содержащими сгустки крови, видны клетки соединительнотканного и сосудистого происхождения, а также лейкоциты.

В просветах капилляров могут находиться тромбы, иногда организованные. Встречаются также рубцовые поля с гемосидерозом — следствие кровоизлияний в опухолевую ткань.

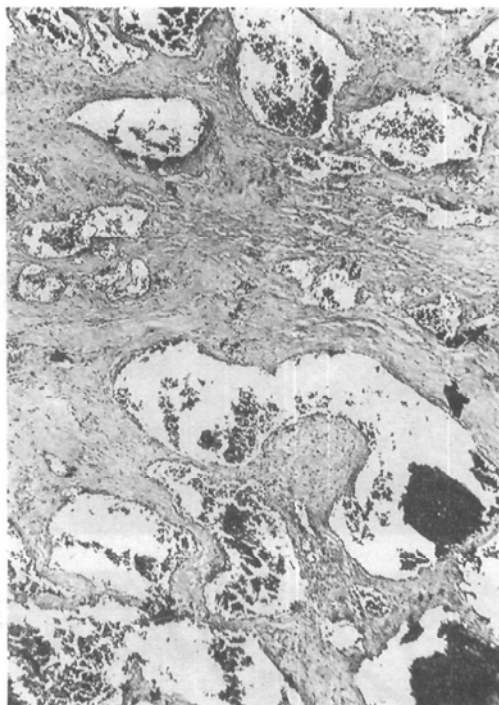


Рис. 11.13. Кавернозная гемангиома.

Б. *Кавернозная гемангиома* характеризуется крупными кавернозными (пещеристыми) сосудистыми полостями. Опухоль возникает в детстве, локализуется в основном в коже головы и шеи, в слизистых оболочках, а также во многих внутренних органах — печени, селезенке, поджелудочной железе, в головном мозге [болезнь фон Хиппеля—Линдау (E. von Hippel, A.Lindau) — см. главу 26]. Кавернозная гемангиома — темно-красная с синюшным оттенком опухоль диаметром 1—2 см, на разрезе представляет собой сочную, губчатую массу. Изредка встречаются гигантские формы, поражающие подкожные ткани лица или туловища. Гистологические отличия от капиллярной гемангиомы выражаются только в большей ширине сосудистых полостей, представляющих собой паренхиму опухоли (рис. 11.13).

В. *Пиогенная гранулема*. Термин «пиогенная», т.е. вызывающая нагноение, явно неудачен, но общепринят наряду с другим названием — «гемангиома типа грануляционной ткани»). Эта опухоль расценивается как особая (полиповидная) форма капиллярной гемангиомы и представляет собой красные узелки, экзофитно растущие в коже или слизистой оболочке десен и по-

лости рта. Нередко эти узелки имеют изъязвления. Отмечено, что $\frac{1}{3}$ таких опухолей развивается после травмы и за несколько недель их диаметр достигает 1—2 см. Под микроскопом капилляры разделены прослойками стромы с выраженным отеком и воспалительным инфильтратом, напоминающим грануляционную ткань. После удаления пиогенные гранулемы не рецидивируют. Отдельно выделяют «гранулемы беременности», по строению не отличающиеся от классических пиогенных гранулем и возникающие на деснах у 1—5 % беременных. После родов такие узелки спонтанно исчезают.

Г л о м у с н а я о п у х о л ь (гломангиома, гломусангиома). Это доброкачественная, но очень болезненная опухоль, возникающая из измененных гладкомышечных клеток гломусных телец. Последние представляют собой сложные (клубочковые) артериоловеноулярные анастомозы, богато иннервированные и играющие роль нейромиоартериальных рецепторов. Функция этих рецепторов, весьма чувствительных к температуре, заключается в регуляции артериального кровотока. Гломусные тельца располагаются в любой зоне кожи, их больше всего в ткани дистальных частей конечных фаланг пальцев, особенно под ногтями. Как правило, гломангиома не достигает 1 см в диаметре. В коже она выглядит как слегка выступающий плотный синюшно-красный узелок, а под ногтем — как мелкое свежее кровоизлияние. В микроскопическом строении выделяются два компонента: разветвленные сосудистые трубки, разделенные прослойками стромы, и скопления гломусных клеток в стромальных прослойках. Гломусные клетки относительно мономорфны, имеют круглую или кубическую форму и скудную цитоплазму. В электронном микроскопе они обладают признаками типичных гладкомышечных клеток.

Т е л е а н г и э к т а з и и. Это групповое понятие, означающее местное чрезмерное расширение капилляров и мелких сосудов кожи и слизистых оболочек. Телеангиэктазии расценивают как опухолевидные образования врожденной, травматической или какой-то иной природы. В эту группу входят: *nevus flammeus* — красноватые пятна с изменяющейся («пламенеющей») интенсивностью окраски, часто расположенные по ходу тройничного нерва; паукообразная телеангиэктазия (паукообразная гемангиома) — пульсирующее образование из мелких артерий кожи лица, шеи и верхней половины туловища, по форме напоминающее паука; врожденная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Ослера—Вебера—Рендю (*W. Osler, F. P. Weber, H. J. L. M. Rendu*), — множественные телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек.

М и л и а р н ы й (бациллярный) **а н г и о м а т о з**. Это потенциально смертельное заболевание инфекционной природы, выражающееся в разрастании мелких сосудов кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. Встречается у инфициро-

ванных вирусом иммунодефицита человека, а также при других иммунодефицитных состояниях.

Сосудистые опухоли промежуточной группы. Гемангиоэндотелиома. Так обозначают опухоли, построенные преимущественно из комплексов эндотелиальных клеток, растущих внутри опухолевых сосудов, но главным образом вокруг них. Чаще всего они развиваются в коже, иногда в селезенке и печени. Под микроскопом в ткани опухоли выявляются многочисленные сосудистые каналы с массами и тяжами веретеновидных клеток эндотелия с признаками полиморфизма. Встречаются фигуры митоза. По *клиническому течению* гемангиоэндотелиомы не столь злокачественны, как ангиосаркомы, и потому рассматриваются отдельно. Среди них выделяют *эпителиоидную гемангиоэндотелиому*, развивающуюся в мягких тканях взрослых лиц из вен среднего и крупного калибра. В этой опухоли нет четко определяемых сосудистых трубок, а ее паренхима представлена многочисленными сочными, нередко кубическими клетками эндотелия. Будучи локализованной в легких в качестве так называемой *сосудистой бронхоальвеолярной опухоли*, она может имитировать метастатический фокус рака. Для *диагностики* целесообразно применить реакцию на фактор Виллебранда. Биологические потенции гемангиоэндотелиом различны. Многие из них вполне излечимы после радикального удаления, около 40 % склонно к рецидивированию, а 20 % — к метастазированию.

Злокачественные опухоли. Ангиосаркома (гемангиосаркома). Особый интерес вызывают *ангиосаркомы печени*, развитие которых связано с действием определенных канцерогенов — пестицидов, содержащих мышьяк, торотраста (радиоактивного контрастного вещества, ранее широко применявшегося в рентгенологии) и поливинилхлорида, на основе которого получают жесткие (винипласт) и мягкие (пластикат) пластмассы. Между началом действия указанных канцерогенов и временем появления опухоли проходит латентный период — многие годы. Ангиосаркомы печени нередко мультицентричны и могут сопровождаться своими аналогами в селезенке. Другие варианты этих опухолей встречаются в любом органе у лиц обоего пола и любого возраста.

Чаще всего поражаются кожа, мягкие ткани, молочные железы. Сначала это довольно четко ограниченные красноватые узлы, иногда множественные, с бессимптомным течением. Затем такие узлы превращаются в крупные опухолевые очаги мясистой консистенции, беловато-серые на разрезе, с зонами некроза и кровоизлияний. Под микроскопом как в одном и том же, так и в разных новообразованиях можно найти участки с высокой, умеренной или низкой степенью гистологической дифференцировки опухолевой паренхимы. В первом случае интенсивно формируются новые сосудистые трубки, во втором —

напротив, сосуды малочисленны или отсутствуют, а эндотелиальные клетки, растущие россыпями, с признаками атипии, полиморфизма и повышенной митотической активности. Встречаются атипичные гигантские клетки.

Как и при других злокачественных новообразованиях (см. главу 7), *прогноз* тесно связан с уровнем гистологической дифференцировки и варьирует от очень плохого (когда больные живут в течение нескольких недель с момента постановки диагноза), до весьма благоприятного (многoletняя выживаемость).

Гемангиоперитиома. Это редкая опухоль, встречается в организме повсеместно, чаще в нижних конечностях и забрюшинном пространстве. Обычно небольшая, гемангиоперитиома в отдельных случаях может достигать 7—8 см в диаметре. Опухоль состоит из многочисленных капиллярных трубок, окруженных и заключенных в пласты, гнезда и тяжи, построенные из веретеновидных, реже овальных или круглых, клеток (рис. 11.14, А, Б). При импрегнации гистологических срезов солями серебра клетки всегда располагаются с внешней стороны от базальной мембраны. Во многих клетках под электронным микроскопом выявляются корзинчато-отростчатая структура и эфферентные нервные окончания в плазмолемме, что свидетельствует о перититарном происхождении опухоли. Гемангиоперитиомы склонны к рецидивированию и в 50 % случаев — к метастазированию в легкие, кости и печень, изредка в лимфатические узлы.

Саркома Капоши (М.К.Кaposi). В настоящее время различают 4 *формы* этой злокачественной сосудистой опухоли.

А. Классическая, или европейская, форма раньше была особенно распространена среди мужчин (особенно, евреев ашкенази) в Западной Европе или в Средиземноморском регионе [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998], в настоящее время она встречается повсеместно. Как правило, эта форма представлена множественными красными или багрово-фиолетовыми бляшками, иногда узелками в коже нижних конечностей. Постепенно увеличиваясь в размерах и количестве, бляшки распространяются в проксимальном направлении. Долгое время они могут быть бессимптомными, но затем приобретают местные агрессивные потенции, обнаруживаются инвазивный рост и изъязвления. Периоды обострения могут чередоваться с периодами ремиссии. Вовлечение в патологический процесс внутренних органов и смертельный исход редки.

Б. Африканская форма сходна с европейской, но встречается у детей и молодых мужчин Экваториальной Африки. В этом регионе она составляет до 10 % всех опухолей человека (!). У детей младшего возраста в опухолевый процесс вовлекаются лимфатические узлы, что создает сходство с лимфомой.

В. Саркома Капоши, связанная с пересадкой органов, встречается у людей, которым пересадили какой-либо внутренний

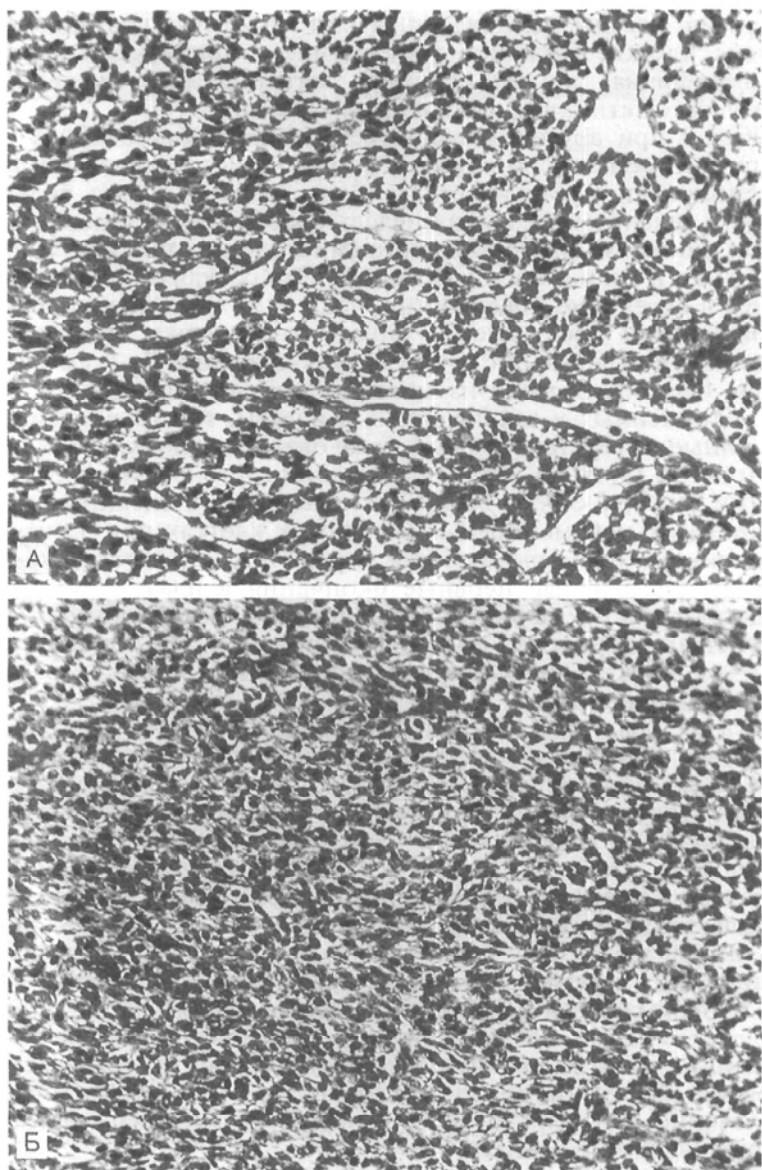


Рис. 11.14. Гемангиоперицитома.

А, Б — два участка опухолевой ткани, в которых по-разному выражено формирование капилляров.

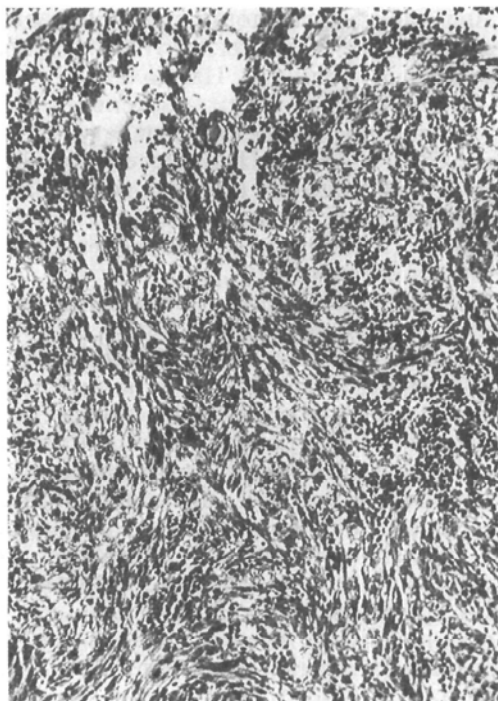


Рис. 11.15. Саркома Капоши.

Рост ангиоматозных элементов сопровождается размножением опухолевых стромальных клеток.

орган и провели лечение иммуносупрессорами в больших дозах. Встречаются локализованные кожные поражения, реже — широко метастазирующие сосудистые опухоли кожи. И те, и другие склонны к регрессу после прекращения иммуносупрессивной терапии.

Г. *Саркома Капоши, связанная со СПИДом* (AIDS-associated Kaposi's sarcoma), обнаруживается примерно у 30 % больных СПИДом. Распространена среди мужчин-гомосексуалистов. Кожные поражения, свойственные саркоме Капоши, не имеют преимущественной локализации и с момента возникновения широко распространяются по туловищу и конечностям. Отмечается положительный эффект от применения цитотоксической химиотерапии и лечения α -интерфероном. Большинство больных подвержены вторичным инфекциям, осложняющим СПИД (см. главу 14). Примерно у 30 % лиц с саркомой Капоши возникают и другие опухоли: лимфомы, лейкозы или миелома.

Внешний вид саркомы Капоши разнообразен: красновато-фиолетовые сливающиеся макулы (пятна), папулы (возвышающиеся уплотнения) и бляшки. Наиболее ранние поражения могут сначала напоминать петехии, постепенно они приобретают вид плоских бляшковидных опухолей губчатой консистенции с диаметром 7 см и более. При диссеминированном (агрессивном) варианте в опухолевый процесс вовлекаются слизистые оболочки, лимфатические узлы, слюнные железы и разные внутренние органы. При поражении кишечника развивается тяжелое кишечное кровотечение.

Саркомы Капоши всех типов гистологически сходны (рис. 11.15). На ранних этапах, в стадии «пятна», опухоль состоит из зазубренных, тонкостенных и расширенных сосудистых пространств в толще эпидермиса. Вокруг этих пространств выражена воспалительная реакция с участием эритроцитов и отложениями гемосидерина. Если сосудистые пространства не очень велики, то опухоль напоминает грануляционную ткань. На более поздних этапах, в узловой, бляшковидной стадии, ткань опухоли больше представлена сочными веретенновидными клетками. Между последними видны угловатые, неправильной формы щели, напоминающие разрывы. Они выстланы эндотелием и содержат эритроциты. Встречаются и вполне дифференцированные мелкие сосуды. Ангиоматозный компонент смешивается с опухолевыми стромальными клетками, и местами опухоль бывает похожа на ангиосаркому или даже фибросаркому. Саркома Капоши, связанная со СПИДом, не имеет надежных гистологических отличий от упомянутых выше форм, не ассоциированных с иммунодефицитом.

Патогенез саркомы Капоши неизвестен. Предполагается вирусная этиология. По-видимому, ВИЧ является кофактором у больных СПИДом. Об этом свидетельствуют результаты индукции роста опухолей, похожих на саркому Капоши, у трансгенных подопытных мышей с ВИЧ-трансактивирующим (tat) геном. Показано, что факторы роста, освобождаемые с помощью Т-лимфоцитов, и ВИЧ(tat)-белок, освобождаемый (возможно, активируемый) с помощью CD4⁺ Т-клеток, инфицированных ретровирусом, действуют совместно. Эти факторы и белок вызывают пролиферацию веретенновидных клеток, одного из основных компонентов опухоли, точная мезенхимальная природа которых не установлена. Цитокины, вырабатываемые активированными лимфоцитами, обеспечивают продолжительное обновление и активацию неопухолевых эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и фибробластов для формирования сосудов.

Опухоли из лимфатических сосудов. Л и м ф а н г и о м а. Она является аналогом гемангиомы. *Простая (капиллярная) лимфангиома* — слегка приподнятая над поверхностью кожи, иногда растущая на ножке опухоль, в диаметре достигающая 1—2 см. *Кавернозная лимфангиома (кистозная гигрома)* встречается

главным образом у детей, локализуется на шее, в подмышечной ямке, иногда за брюшиной. Может вырастать до крупных размеров (15 см). Обе формы отличаются от соответствующих гемангиом отсутствием форменных элементов крови в лимфатических структурах, выстланных эндотелием и разделенных прослойками стромы.

Л и м ф а н г и о с а р к о м а (ангиосаркома, связанная с лимфедемой). В большинстве случаев опухоль развивается в отечных верхних конечностях у женщин, перенесших радикальную мастэктомию (ампутацию молочной железы) по поводу рака. Вслед за появлением подкожных опухолевых узелков, а затем кровоизлияний и изъязвлений на коже отечная конечность может остро набухать. Узелки, обычно множественные, сливаются в более крупные опухолевые массы, которые появляются в среднем через 10 лет после мастэктомии. *Прогноз* плохой. Реже такая же картина наблюдается при продолжительной лимфедеме нижних конечностей. Гистологически опухоль построена из сосудистых трубок, выстланных анаплазированным эндотелием.

11.11. Основные виды ятрогенной патологии, возникающей при лечении болезней сосудов

Тромболизис (фибринолиз). Это терапевтический прием, который используют при лечении не только тромбоза глубоких вен и тромбозов легочных артерий, но и острого тромбоза и тромбозов периферического артериального русла, тромбоза искусственных клапанов сердца, катетеров и шунтов. Тромболитические агенты (антикоагулянты прямого и непрямого действия, фибринолитические и антиагрегантные средства) прямо или опосредованно действуют как активаторы плазминогена. Примерно у 30 % больных, подвергающихся тромболизису, тромб, который вызывает тотальную окклюзию сосуда, все же сохраняется.

Главными *осложнениями* тромболитической терапии являются *кровотечения*, возникающие у 15 % больных из-за системного фибринолитического действия, и *повторный окклюзивный тромбоз*, развивающийся у 15—35 % больных благодаря постоянному влиянию факторов, вызывающих тромбоз (атеросклеротические бляшки, дефекты внутренней оболочки сосуда, повышенная адгезивность тромбоцитов, устойчивый спазм артерий и др.). Возможность таких осложнений следует учитывать при решении вопроса о целесообразности соответствующего лечения.

Баллонная катетеризация (баллонная ангиопластика, эндопротезирование сосуда). Смысл этой лечебной процедуры заключается в расширении артерии, пораженной стенозирующим атеросклерозом, с помощью введения в нее баллонного катете-

ра, что восстанавливает кровообращение в более адекватном объеме. В ходе такой операции могут произойти *разрыв* атеросклеротической бляшки и *расслоение стенки с гематомой*. Разрыв обязательно возникает в зоне наибольшего сужения сосуда. Расслоение средней оболочки артерии и ее растяжение при проникновении туда масс крови сопровождаются созданием новой, потенциально тромбогенной поверхности, контактирующей с кровотоком внутри сосуда.

Баллонная катетеризация помогает многим больным со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, избавляя от необходимости делать дорогостоящее аортокоронарное шунтирование (см. ниже). Однако следует помнить не только об острых осложнениях, связанных с упомянутыми выше причинами, но и о возникновении *пролиферативного рестеноза*. Последний развивается в течение 4—6 мес после ангиопластики у 30—40 % больных и укорачивает срок положительного клинического эффекта от этой процедуры. Считают, что факторы, вызывающие рестеноз, связаны с повреждением эндотелия и гладкомышечных клеток, продукцией цитокинов, факторов роста, а также с механизмами тромбоза и вазоконстрикции.

Протезирование сосудов. В настоящее время большое число больных подвергается хирургическому замещению пораженного сосуда синтетическим или аутогенным трансплантатом, вшиваемым вместо измененного участка сосуда или обеспечивающим обходной анастомоз. Функциональные последствия применения трансплантатов зависят от типа протеза и зоны, в которую он вшивается. Распространенные дакроновые протезы (дакрон — торговое название полиэфирного волокна, выпускаемого в США) большого диаметра (более 10 мм) хорошо работают в сосудах с высокой скоростью кровотока и низким сопротивлением, таких как аорта. Матерчатые протезы диаметром 6—8 мм зарекомендовали себя гораздо хуже. Распространены операции по замене сосудов среднего калибра аутогенным трансплантатом из подкожной вены или тефлоновым протезом (тефлон — торговое название пористого политетрафторэтилена, выпускаемого в США). Недостаточность сосудистых протезов малого диаметра (менее 6 мм) обусловлена их окклюзией тромбом или фиброзной гиперплазией внутренней оболочки. Последнее осложнение развивается позднее и бывает распространенным — в венозных трансплантатах или анастомозным в синтетических протезах.

Успех приживления сосудистого трансплантата зависит от уровней миграции и пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток — «производных» сосуда, прилежащего к анастомозу. Известно, что способность к эндотелизации кардиоваскулярных протезов у человека ограничена, полная эндотелизация наблюдается редко. Новая интима формируется медленно и лишь в пределах 10—15 мм от края анастомоза. Остальная часть внутренней оболочки сосудистого протеза представле-

на псевдоинтимой, построенной из масс тромба и клеток неэндотелиальной природы.

Аортокоронарное шунтирование. Это одна из наиболее частых крупных хирургических операций, выполняемых в промышленно развитых странах (в США, например, производится более 230 000 таких операций в год). Шунтирование осуществляется с помощью аутогенных трансплантатов, получаемых либо из подкожной вены, либо из внутренней грудной артерии; последнюю используют из-за анатомической близости к сердцу. У 60 % больных протезы из подкожной вены сохраняют проходимость в течение 10 лет. За это время в протезе развиваются тромбоз (вскоре после операции), утолщение внутренней оболочки (через несколько месяцев или несколько лет), атеросклероз. Протезы из внутренней грудной артерии служат дольше, в течение 10 лет они остаются проходимыми у 90 % больных.

11.12. Основные сведения о строении и функциях сердца в норме

В главе 1 (см. табл. 1.1) были приведены важнейшие линейные и весовые параметры сердца взрослого человека. Напомним некоторые структурные и функциональные характеристики клапанов сердца и миокарда, а затем остановимся на особенностях кровоснабжения и старения этого органа.

Клапаны сердца. Главное функциональное назначение клапанов сердца и крупных сосудов — препятствовать обратному току крови. Оба предсердно-желудочковых клапана — двустворчатый (митральный) в левой половине сердца и трехстворчатый (трикуспидальный) в правой — представляют собой покрытые эндотелием тонкие пластинки плотной волокнистой соединительной ткани. Оба клапана имеют сходную слоистую структуру, в которой со стороны желудочков преобладает плотная коллагеновая основа (*fibrosa*), а со стороны предсердий — рыхлая соединительная ткань (*spongiosa*). Оба слоя имеют примерно одинаковую толщину. Кровеносных сосудов в створках клапанов нет. Предсердная поверхность створок гладкая, а желудочковая снабжена выростами, из которых начинаются сухожильные нити (хорды), идущие к сосочковым мышцам. Функции обоих атриовентрикулярных клапанов зависят от согласованного действия 4 отделов: створок, хордальных нитей, сосочковых мышц и связанных с ними зон желудочкового миокарда.

Клапаны аорты и легочного ствола состоят из 3 карманообразных, полулунных и полупрозрачных заслонок, по строению похожих на предсердно-желудочковые клапаны. Аортальный клапан в центре свободного края каждой заслонки имеет мелкие соединительнотканые узелки Арантиуса (*G.C.Arantius*), или Морганьи (*G.V.Morgagni*), обеспечивающие герметичность закрытия.

Миокард. Он построен из тесно связанных между собой ветвящихся и анастомозирующих волокон, составленных из отдельных мышечных клеток. Боковые поверхности этих клеток покрыты базальной мембраной, в которую вплетены тонкие ретикулярные и коллагеновые волокна. Между мышечными волокнами миокарда располагаются прослойки рыхлой соединительной ткани, сосуды и нервы.

Сократительные мышечные клетки, кардиомиоциты, включают в себя структурную и функциональную субъединицы — саркомеры (сегменты миофибриллярных структур, состоящие из макромолекул сократительных белков). Саркомеры состоят из частично перекрывающихся друг друга сократительных белковых нитей — миозина (толстые филаменты) и актина (тонкие филаменты), длина которых (1,6—2,2 мкм) зависит от степени сокращения клетки. При сокращении происходит синхронное укорочение саркомеров путем скольжения филаментов актина между филаментами миозина по направлению к центру каждого саркомера. В центре более коротких саркомеров осуществляется относительное перекрытие филаментов актина (даже во время диастолы) с последующим уменьшением силы сокращения. Пропорционально этому уменьшению саркомеры большей длины увеличивают силу сокращения [в соответствии с законом Франка—Старлинга (O. Frank, E. H. Starling) сила сокращения волокон миокарда пропорциональна первоначальной величине их растяжения]. Поэтому патологическое расширение (дилатация) полостей желудочков сопровождается повышением силы их сокращений. Однако имеется точка, на которой при прогрессирующей дилатации степень перекрытия филаментов актина и миозина быстро снижается. Тогда сила сокращений столь же быстро (остро) уменьшается и развивается сердечная недостаточность.

Кроме сократительных клеток, в состав миокарда входят специализированные возбудительные *проводящие сердечные миоциты*, образующие проводящую систему сердца. Они содержат немного сократительных миофиламентов и способны формировать и проводить импульсы (волны возбуждения с биоэлектрическим потенциалом действия) к сократительным клеткам миокарда. Тем самым они активно участвуют в управлении темпом и ритмом сердечных сокращений. Проводящие миоциты богато представлены в *синусно-предсердном узле*, центральную часть которого занимают клетки-водители ритма, или пейсмекерные клетки (Р-клетки), способные к самопроизвольным сокращениям. Именно с этих клеток начинается сократительное движение сердца. Синусно-предсердный узел располагается в зоне соединения ушка правого предсердия и устья верхней полой вены. В большом количестве проводящие миоциты встречаются в *предсердно-желудочковом узле*, размещающемся в области соединения медиальной стенки правого предсердия и межжелудочковой

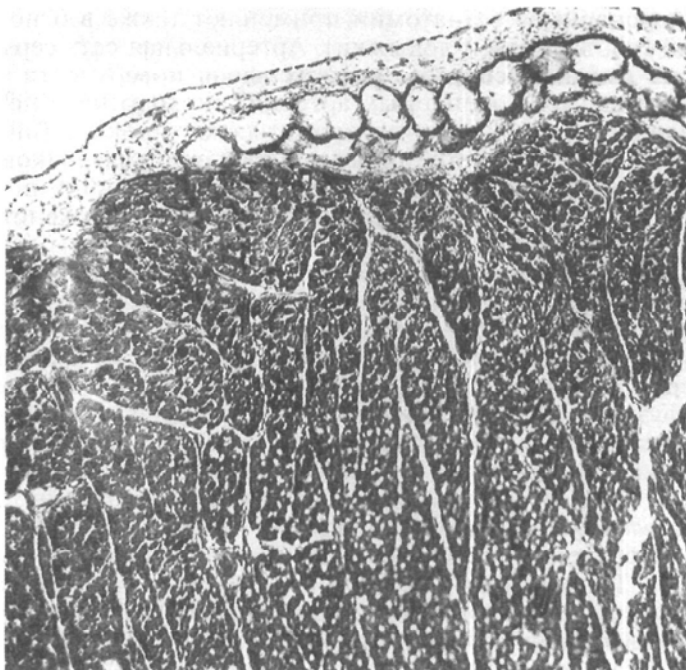


Рис. 11.16. Нормальное сердце взрослого человека.

Сверху светлый слой эндокарда, покрытого узкой и темной полоской эндотелия. Между эндокардом и миокардом, в котором кардиомиоциты срезаны в поперечном направлении, четко контурирующиеся волокна Пуркинье, также срезаемые поперек.

перегородки. Сократительный импульс, «зарожденный» в синусно-предсердном узле, проходит через атриовентрикулярный узел к *предсердно-желудочковому пучку Гиса* (W.His), пронизывающему межжелудочковую перегородку по направлению к верхушке сердца и относящемуся к предсердно-желудочковому узлу. В области верхушки клетки пучка Гиса, часто называемые волокнами Пуркинье (J.Purkinje), расходятся на левую и правую ветви, каждая из которых продолжается и разветвляется в соответствующем желудочке (рис. 11.16). Волокна Пуркинье проводят импульс к сократительным кардиомиоцитам. Всевозможные патологические процессы, затрагивающие проводящие сердечные миоциты, лежат в основе многих нарушений сердечного ритма.

Кровоснабжение сердца. Наибольший объем крови поступает в миокард во время диастолы желудочков, когда давление в устье аорты высокое и нет сокращения миокарда, оказывающего сдавливающее действие на коронарные артерии сердца (тер-

мин «коронарные» в анатомии применяют также в отношении артерий губ, желудка и лодыжки). Артериальная сеть сердца состоит из длинных сосудов, идущих вдоль поверхности органа (эпикардиальных коронарных артерий), и коротких, но узких дистальных сосудов, которые пронизывают миокард (интрамуральных артерий). Знание определенных зон желудочков сердца, снабжаемых из трех главных коронарных артерий, помогает устанавливать связь между местом сосудистого поражения и локализацией инфаркта миокарда.

Передняя межжелудочковая (нисходящая) ветвь левой коронарной артерии у большинства людей несет основную функциональную нагрузку. Она снабжает верхушку сердца, переднюю стенку левого желудочка и передние две трети межжелудочковой перегородки. *Огибающая ветвь* этой же артерии обеспечивает перфузию боковой стенки и половины задней стенки левого желудочка. *Правая коронарная артерия* снабжает стенки правого желудочка, прилежащую половину задней стенки левого желудочка и заднюю треть межжелудочковой перегородки. *Задняя межжелудочковая (нисходящая) ветвь* у 70—80 % людей получает кровь из правой коронарной артерии, у остальных 20—30 % — из левой. Тот или иной вариант и определяет так называемый *доминантный тип циркуляции*. При наиболее распространенном *правом доминантном типе* огибающая ветвь снабжает боковую стенку левого желудочка, а правая коронарная артерия — часть задней стенки левого желудочка. Таким образом, окклюзия в системах правой и особенно левой коронарных артерий сердца может вызвать повреждение в левом желудочке. На клеточном уровне отдельные мышечные волокна миокарда почти всегда тесно прилегают к несольким капиллярам. У больных гипертонией в гипертрофированном миокарде утолщенным волокнам уже недостает обычного кровоснабжения.

Несмотря на то что в нормальном сердце у большинства людей имеются многочисленные межкоронарные анастомозы (так называемые коллатерали), в функциональном аспекте коронарные артерии работают как артерии замыкающего типа, в стенках которых имеются мышечные муфты-сфинктеры, регулирующие кровоток. В норме они проводят относительно небольшой объем крови. Если один из стволов патологически сужен, то через анастомозы осуществляется сброс крови из системы с повышенным давлением (в результате сужения) в систему с более низким давлением. Одновременно расширяются коронарные стволы. В условиях ишемии миокарда прогрессивно развиваются анастомозы, что играет большую компенсаторную роль в поддержании адекватной перфузии в зонах ишемии. При неблагоприятном уровне кровоснабжения миокарда коллатеральное кровообращение менее эффективно в субэндокардиальных отделах, вследствие этого более чувствительных к ишемическому повреждению.

Возрастные изменения в сердце. Во многих странах число людей, достигающих возраста 80 лет и живущих еще дольше, все более возрастает, поэтому важно знать те изменения в сердце, которые появляются в старости. Такие изменения затрагивают миокард, полости и клапаны сердца, эпикардиальные стволы коронарных артерий, проводящую систему, перикард и аорту. В главе 6 уже шла речь о бурой атрофии миокарда в связи с отложением в его волокнах «пигмента изнашивания» липофусцина, что служит одним из признаков кахексии, встречающейся при тяжелых, изнуряющих патологических процессах. Однако бурая атрофия сердца с уменьшением его размеров и массы, а также с отложениями липофусцина в миокарде встречается и в глубокой старости. Другим возрастным признаком является базофильная дегенерация, выражающаяся в накоплении внутри кардиомиоцитов синевато-серого материала, вероятно, глюкана — возможного побочного продукта метаболизма гликогена. В старости увеличивается и количество субэпикардиального жира, в частности, на передней поверхности правого желудочка.

В миокарде старых людей уменьшается число кардиомиоцитов, но возрастает суммарный объем прослоек collagenизированной соединительной ткани, изредка встречаются отложения амилоида. Кроме того, уменьшается объем полости левого желудочка, что лучше всего определяется по укорочению вертикального размера (от основания до верхушки). Отчасти это связано со снижением минутного объема сердца. Уменьшение объема полости левого желудочка сопровождается сдвигом полости вправо и извитым ходом расширенной восходящей части аорты. В результате наблюдается изгиб влево базальной части межжелудочковой перегородки. Последняя в этих условиях является в левый желудочек — это называется симовидной перегородкой. Такая картина изредка симулирует обструкцию выхода крови из левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии (см. ниже).

Что касается атриовентрикулярных отверстий и клапанов сердца, то у старых людей в этих структурах можно увидеть обызвествление фиброзного кольца митрального отверстия, редко проявляющееся клинически, и обызвествление аортального клапана, часто приводящее к стенозу аортального отверстия. Чаще всего клапаны подвергаются фиброзному утолщению, а створки митрального клапана, деформируясь, начинают во время систолы желудочков вдаваться в левое предсердие, симулируя пролабирование створок. Более того, почти у всех лиц старше 60 лет по линии смыкания створок аортального и митрального клапанов можно обнаружить мелкие нитевидные отростки — лямблевские ворсинки (Д.Ф. Лямбль — российский морфолог). В настоящее время их считают признаками изнашивания организма. Лямблевские ворсинки развиваются из мельчайших тромбов по краям створок клапанов в зонах их смыкания.

Несмотря на то что возрастные (старческие) изменения в сердце при патологоанатомическом исследовании могут имитировать признаки болезни, лишь явное меньшинство из них связано с каким-то сердечным нарушением, имеющим клиническое значение.

11.13. Застойная сердечная недостаточность

К нарушению деятельности сердца или всей сердечно-сосудистой системы может приводить любое из следующих *повреждений*:

- разрыв достаточно крупного сосуда и массивное кровотоечение. В таких случаях возникает дефицит наполнения камер сердца, а сопротивление, которое преодолевает сердце, нагнетая кровь, утрачивается;
- повреждение проводящей системы сердца (вплоть до блокады, т.е. утраты способности проводить возбуждение). Оно сопровождается выработкой некоординированных импульсов (иногда приводящих к фибрилляции желудочков) и нарушает однообразие и продуктивность сокращений миокарда;
- поражения, препятствующие открытию клапанов сердца, сужающие предсердно-желудочковые отверстия или устья крупных сосудов. Они создают перегрузки в нагнетающей работе сердца выше зоны поражения;
- регургитация крови [т.е. ретроградный кровоток, или ток в обратном направлении, например при недостаточности митрального клапана (см. ниже и главу 3)]. Это приводит к рефлюксу крови (забросу в противоположном направлении), а затем прогрессирующей функциональной перегрузке миокарда в пораженном отделе сердца;
- недостаточность нагнетающей функции сердца как таковой. Она встречается при различных повреждениях миокарда (инфаркт, миокардит и др.) и проявляется в слабых или несоответствующих его сокращениях. При некоторых состояниях сердечная мышца не может в достаточной степени расслабиться во время диастолы, что сопровождается неполным расширением полости (например, левого желудочка) и дефицитом ее наполнения.

Любой из перечисленных факторов, устойчиво действуя в течение достаточного времени, может привести к застойной сердечной недостаточности. В основе последней лежат либо снижение сократительной силы миокарда, либо недостаточное наполнение кровью полостей сердца. *Систолическая дисфункция* (неадекватное опорожнение) часто встречается при ишемическом повреждении, перегрузках миокарда при повышенном дав-

лении или увеличении объема крови, а также при дилатационной кардиомиопатии. *Диастолическая дисфункция* (неадекватное наполнение) наблюдается при массивной гипертрофии левого желудочка, кардиосклерозе, отложении амилоида и констриктивном (сдавливающим) перикардите (хроническом спаечном перикардите с утолщением, а нередко и обызвествлением перикарда). Независимо от механизма развития застойная сердечная недостаточность характеризуется снижением минутного объема сердца или задержкой крови в венозном русле, либо тем и другим одновременно.

Гипертрофия миокарда и ее значение в развитии сердечной недостаточности. Центральным в обсуждении застойной сердечной недостаточности является рассмотрение патогенетической роли рабочей гипертрофии миокарда, являющейся его компенсаторным ответом на патологическую перегрузку. О такой гипертрофии речь идет в главе 6. Здесь мы только отметим, что при этом состоянии диаметр отдельных кардиомиоцитов может возрастать от нормальной величины 15 мкм до 25 мкм и более. Напомним также, что кардиомиоциты в нормальном сердце взрослого человека не делятся, поэтому при увеличении функциональной нагрузки возрастает только их объем, но не число. Другими словами, гиперплазия кардиомиоцитов не происходит.

Морфологический вид гипертрофии обусловлен причиной, ее вызвавшей. Так, в желудочках, отягощенных высоким давлением крови (например, при гипертензии или стенозе устья аорты) развивается *концентрическая гипертрофия миокарда*. Возрастает соотношение толщины стенки желудочка и радиуса его полости. И, напротив, увеличение объема желудочков (например, при митральной регургитации) сопровождается эксцентрической гипертрофией с дилатацией полостей. Пропорционально возрастают толщина стенки и желудочковый радиус.

Патогенетические основы сократительной слабости волокон миокарда во многих случаях остаются неясными. Конечно, при инфаркте миокарда, когда происходит гибель сократительных кардиомиоцитов, нагнетательная функция в зоне некроза утрачивается и перекладывается на непораженные части сердечной мышцы, которые в такой ситуации подвергаются перегрузке. Развивается компенсаторная постинфарктная гипертрофия. В противоположность этому при клапанных пороках, гипертензии или избыточном объеме крови перегрузка затрагивает весь миокард желудочка. Увеличение объема кардиомиоцитов сопровождается снижением плотности капиллярной сети, возрастанием межкапиллярных промежутков и развитием в них фиброзной ткани.

Более того, молекулярные процессы в гипертрофированном миокарде, способствующие сначала более интенсивному выполнению функции, тоже причастны к развитию мышечной слабости сердца. По мере продолжения гемодинамической пере-

грузки изменяется экспрессия генов, что приводит к резэкспрессии белков, аналогичных тем, которые появляются при развитии сердца у плода. Происходят и другие генетические изменения, сходные с процессами, характерными для клеток, делящихся митозом. При этом белки, связанные с сократительными элементами, реализацией возбуждения и сокращения, а также с накоплением энергии, могут быть существенно изменены путем продукции разных аномальных изоформ, либо уступающих нормальному белку по функциональным возможностям, либо отличающихся избыточным или недостаточным количеством. В числе других механизмов, обеспечивающих застойную сердечную недостаточность, называют снижение адренергической стимуляции и роли ионов кальция, нарушение функций митохондрий и спазм микроциркуляторного русла.

Расположение, строение и состав компонентов гипертрофированного миокарда нормальны. По сути гипертрофия отражает хрупкое равновесие между адаптацией (например, развитием новых саркомеров) и потенциально вредоносными изменениями, включающими уменьшение соотношения капилляров к кардиомиоцитам, интенсивное развитие фиброзной ткани, а также синтез аномальных и нефункциональных белков. Отсюда ясно, что *гипертрофия сердца часто эволюционирует к сердечной недостаточности*. Кроме особой предрасположенности к застойной сердечной недостаточности, гипертрофированный левый желудочек сердца представляет собой совершенно отдельный фактор риска в картине заболеваемости и смертности от сердечной патологии, особенно для возникновения внезапной сердечной смерти или развития ишемической болезни сердца [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Причем физиологическая гипертрофия сердца (у спортсменов) не приводит к появлению упомянутых выше вредоносных механизмов.

Каким бы ни был патогенетический механизм застойной сердечной недостаточности, в тот период, когда гипертрофированное сердце уже не может приспособливаться к повышенным функциональным запросам, включается ряд *компенсаторных процессов*. Желудочки (а при определенных состояниях и предсердия) начинают расширяться, вытягиваются саркомеры, возрастает сила их сокращения и вторично ударный объем сердца (объем крови, выбрасываемый желудочком за одну систолу). Вытягивание кардиомиоцитов сопровождается их дальнейшей гипертрофией: ведь одновременно увеличиваются объем крови в полостях и ударный объем сердца. В итоге из-за развития порочных кругов компенсаторные механизмы сами становятся дополнительным бременем для гипертрофированного миокарда. Вредоносная сущность гипертрофии может возрасти по мере увеличения метаболических запросов утолщенного миокарда. И большая мышечная масса, и растяжение стенок сердца являются решающими факторами в потреблении сердцем кислоро-

да. Другими важными факторами становятся частота сердечных сокращений и сократимость (инотропное состояние, т.е. изменение силы сокращения). Увеличенный объем крови в полостях сердца, поддерживающий минутный объем сердца, тоже дает дополнительную нагрузку на поврежденный миокард.

В какой-то момент первичное заболевание, приведшее к гипертрофии, и нагрузки, наложившиеся позднее, исчерпывают резервы сердечной мышцы до той степени растяжения, за пределами которой дилатация уже не может продолжаться. Тогда постепенно снижаются ударный и минутный объем сердца. Затем наступает смерть. На вскрытии сердце больных, умерших от застойной сердечной недостаточности, обычно характеризуется повышенной массой, но наряду с этим истонченными стенками желудочков, расширением их полостей. Под микроскопом видны признаки гипертрофии миокарда, но их выраженность у разных лиц различна.

На основании только морфологического изучения невозможно решить, находилось ли данное сердце в состоянии компенсации или декомпенсации своей деятельности. К тому же многие из значительных адаптационных изменений и патологических последствий застойной сердечной недостаточности, выраженные в других органах и тканях, развиваются под влиянием гипоксии и застойных явлений. Трактовка бывает осложнена еще и тем, что и гипоксия, и застойные явления могут быть вызваны недостаточностью кровообращения *некардиогенной природы* (при геморрагическом или септическом шоке). При шоке многие органы повреждаются из-за гиперперфузии (см. главу 3).

В какой-то степени левая и правая половины сердца работают как две отдельные морфофункциональные единицы. При разных патологических состояниях одна половина и даже ее часть (обычно желудочек) могут приобретать функциональную слабость. В клинико-патологическом аспекте целесообразно различать лево- и правожелудочковую недостаточность. Однако поскольку сосудистая система построена как замкнутый круг, односторонняя недостаточность не может долго существовать без того, чтобы не вызвать сильное напряжение в другой стороне (см. главу 3). Поэтому на финальных этапах развивается тотальная (сочетанная) сердечная недостаточность. Несмотря на такую взаимозависимость, указанные две формы могут на каком-то этапе болезни иметь четкие очертания и поэтому требуют отдельного рассмотрения.

Левожелудочковая недостаточность, или левосторонняя сердечная недостаточность. Она встречается чаще, чем правожелудочковая недостаточность, и сначала вызывает застой венозной крови (венозная гиперемия) в малом круге кровообращения (клинико-патологические признаки этого застоя описаны в главе 3). Самой частой *причиной* левожелудочковой недостаточности является инфаркт миокарда, локализующийся в левом

желудочке. Далее по частоте следуют ишемические и гипертензионные изменения в миокарде этого желудочка, а затем митральный и аортальный пороки, миокардиты (см. ниже). Вслед за дилатацией левого желудочка наступает расширение левого предсердия. В последнем часто развивается фибрилляция (мерцание, несогласованные, хаотичные сокращения), что в свою очередь может нарушить ударный объем сердца или вызвать стаз крови, который сопровождается формированием тромба в ушке левого предсердия. Продолжающаяся фибрилляция создает риск для развития тромбоэмболии. Основная тяжесть поражения при венозном застое в малом круге кровообращения падает на легкие, в которых могут возникать бурая индурация и (или) отек. Однако поражаются также почки и головной мозг.

Уменьшение минутного объема сердца снижает уровень перфузии почек, что сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а это в свою очередь приводит к удержанию солей и воды и последующему увеличению объемов интерстициальной жидкости и плазмы крови. Такой компенсаторный процесс способствует нарастанию отека легких при левожелудочковой недостаточности. В почках устойчивая недостаточность перфузии при низком минутном объеме сердца влечет за собой острые тубулoneкротические поражения (см. главу 18) и в особо тяжелых случаях — азотемию, так называемую *преренальную азотемию*.

При развитой застойной сердечной недостаточности гипоксия головного мозга может привести к *гипоксической* (аноксической) *энцефалопатии* с повышенной возбудимостью, утратой внимания, беспокойством. Иногда такое состояние прогрессирует в ступор (состояние оцепенения с ослабленными реакциями на раздражение) и кому (потеря сознания с расстройствами жизненно важных функций организма).

Правожелудочковая недостаточность, или правосторонняя сердечная недостаточность. В качестве самостоятельной формы она осложняет течение немногих заболеваний и чаще является следствием левожелудочковой недостаточности, поскольку любое возрастание кровяного давления в малом круге тотчас же сопровождается увеличением нагрузки на правую половину сердца (см. главу 3). Поэтому причинами такой опосредованной правожелудочковой недостаточности являются факторы, вызвавшие левожелудочковую недостаточность. Однако в качестве самостоятельной формы правожелудочковая недостаточность представляет собой осложнение *легочного сердца* (*cor pulmonale*). Последнее в свою очередь развивается в ответ на диффузные поражения легких, при которых изменения в их циркуляторном русле сопровождаются повышением сопротивления циркуляции крови.

Хроническое легочное сердце характеризуется рабочей гипертрофией стенки правого желудочка, который при возрастании

сопротивления в малом круге может подвергнуться дилатации, обостряющей правожелудочковую недостаточность. При этом тотчас расширяется правое предсердие. *Острое легочное сердце* — это остро развивающаяся дилатация правого желудочка и предсердия (при высоком сопротивлении в малом круге) с развитием острой правожелудочковой недостаточности. (Нарушения кровообращения при правожелудочковой недостаточности в серозных полостях, коже и подкожных тканях, печени и других органах — см. главу 3.)

11.14. Ишемическая болезнь сердца

«Ишемическая болезнь сердца» (ИБС) — это *групповое обозначение* патологических явлений, возникающих вследствие ишемии миокарда, иными словами, несоответствия уровня снабжения оксигенированной кровью уровню потребности в ней со стороны сердечной мышцы. Под *несоответствующим кровоснабжением* понимают недостаточное поступление в миокард не только кислорода (приводит к гипоксии, аноксии), но и питательных веществ, а также неадекватное выведение вредных метаболитов. Поскольку в основе ИБС обычно лежит сужение или обструкция коронарных артерий сердца атеросклеротическими бляшками, эту болезнь часто называют *болезнью коронарных артерий*, или *коронарной болезнью сердца*.

В настоящее время в промышленно развитых странах на различные формы ИБС, включая их осложнения, приходится до 80 % смертности, вызываемой сердечной патологией. Например, в России в 1998 г. ИБС стала причиной гибели более 500 000 человек, что составляет $\frac{1}{3}$ от всей госпитальной смертности. Ежегодно эта болезнь впервые выявляется у 5 000 000 американцев. В Англии ИБС — причина 30 % госпитальной смертности у мужчин и 20 % — у женщин. По показателям смертности от этой болезни лидерами среди промышленно развитых стран являются Финляндия, Северная Ирландия, США, Англия, Австралия. Наиболее благополучная ситуация в Японии, Голландии, Германии и Франции.

За последние 10 лет уровень смертности от ИБС во многих странах значительно снизился. Наибольшего снижения — почти на 40 % от общего числа смертей, вызванных ИБС, — достигли в США.

11.14.1. Общие сведения о патогенезе ИБС

Важнейшую роль в патогенезе ИБС играют постоянно локализованные (очаговые, «фиксированные») атеросклеротические бляшки в эпикардиальных стволах коронарной системы; тром-

боз, вызванный разрушением или трещинами в атеросклеротической бляшке; агрегация тромбоцитов; устойчивый спазм коронарных артерий.

Роль очагового сужения коронарной артерии. Боле 90 % больных ИБС имеют выраженный очаговый стеноз («фиксированную» обструкцию) коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. У большинства таких больных один очаг поражения или более, они сужают просвет артерии по крайней мере на 75 % площади ее поперечного среза. Это уровень обструкции, при котором максимальное увеличение коронарного кровотока с помощью компенсаторной вазодилатации уже не удовлетворяет пусть даже умеренно повышенные запросы миокарда в кислороде. Несмотря на то что встречаются поражения лишь какого-то одного эпикардиального ствола коронарной артерии, чаще всего в патологический процесс вовлекаются два или все три ствола. Бляшки, стенозирующие просвет, чаще встречаются на протяжении первых 2 см передней межжелудочковой (нисходящей) ветви (рис. 11.17, А) и огибающей ветви левой коронарной артерии, а также на протяжении проксимальной и дистальной трети правой коронарной артерии (рис. 11.17, Б). Иногда поражаются и вторичные эпикардиальные ветви — диагональные ветви передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, тупиковые краевые ветви огибающей ветви левой коронарной артерии или задняя нисходящая ветвь правой коронарной артерии. Несмотря на безусловную патогенетическую важность стеноза указанных стволов, уровень гемодинамики в миокарде и тяжесть ИБС, осложнения и прогноз при этой болезни не зависят целиком и полностью от выраженности стеноза. Имеют значение и другие обстоятельства.

Роль острых патологических изменений в бляшках. Развитие острой ишемии миокарда нередко ускоряется при разрушении атеросклеротических бляшек, до того лишь частично прикрывающих просвет артерии. Как уже отмечалось, такое разрушение может сопровождаться кровоизлиянием в бляшку, возникновением в ней трещин и особенно часто — изъязвлений. Все эти внутрисосудистые процессы у большинства больных являются патогенетической основой для острых проявлений: нестабильной стенокардии (предынфарктного состояния, см. ниже), острого инфаркта миокарда, внезапной (ишемической) сердечной смерти. Сильно выраженные, но медленно прогрессирующие окклюзии, возможно, стимулируют хорошо развитые коллатеральные сосуды на некий период времени, в течение которого это предохраняет от инфаркта. Таким образом, *острые ишемические процессы в миокарде* у большинства больных являются следствием не столько стеноза как такового, сколько разрушения богатой липидами атеросклеротической бляшки, умеренно суживающей (на 50—75 %) просвет и до разрушения никак не проявляющейся клинически. Часто за этим следует пристеночный или обтурирующий **тромбоз**.

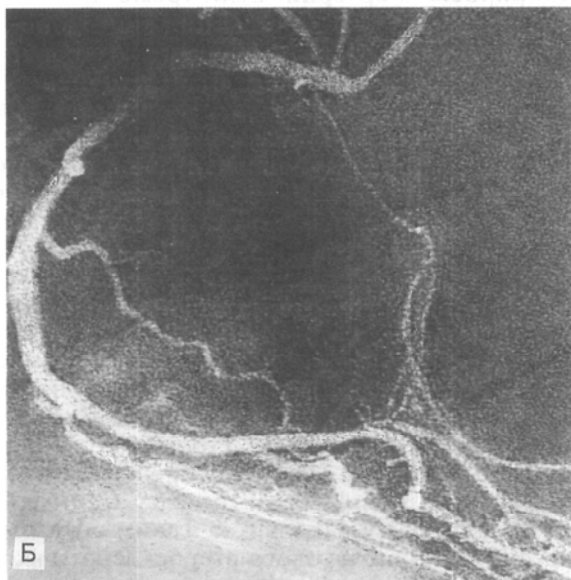
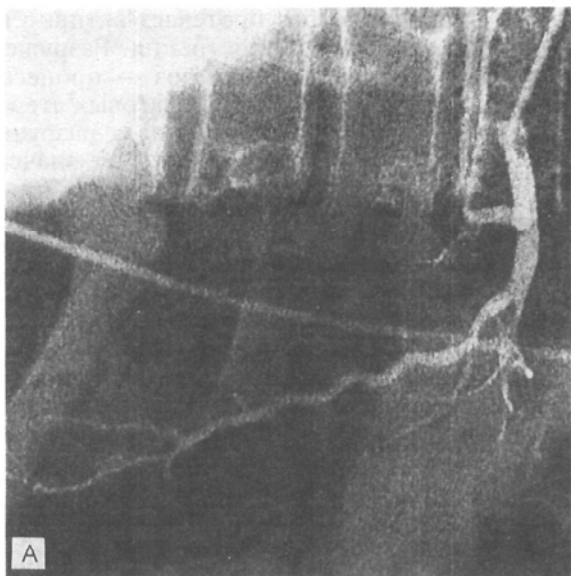


Рис. 11.17. Коронарные артерии сердца при атеросклерозе.

А — ангиографическое изображение; в верхней части снимка короткий и толстый ствол левой коронарной артерии; передняя нисходящая ветвь не пропускает контрастное вещество; левее огибающая ветвь, заполненная контрастным веществом. Б — коронарограмма; правая коронарная артерия содержит стенозирующую атеросклеротическую бляшку.

Полагают, что такой тромбоз протекает активно и волнообразно, с периодами ремиссии и обострения. Разрушение бляшки и медленно наслаивающийся тромбоз — процессы, играющие важную роль в прогрессировании очаговых атеросклеротических поражений. Причины, приводящие к разрушению бляшек, неясны. Предполагают, что определенное значение в этом имеют сосудистые спазмы, дробящие обызвествленные бляшки, устойчивая тахикардия (повышенная частота сердечных сокращений), гиперхолестеринемия и кровоизлияния в бляшку. Американские исследователи определили среднесуточную периодичность возникновения острого инфаркта миокарда и других острых коронарогенных состояний: пик приходится на период от 9 до 11 ч утра, сопутствует утреннему подъему кровяного давления и следует тотчас за повышением активности тромбоцитов.

Роль коронарного тромбоза. Коронарный тромбоз имеет громадное значение в развитии острых поражений миокарда. Если тромбоз приводит к *инфаркту*, то, как уже говорилось, обнаруживаемый тромб обычно прикрывает разрушающуюся атеросклеротическую бляшку, способствуя полному или менее полному сужению просвета артерии. Если тромб приводит к *нестабильной стенокардии*, то появление пристеночного тромба по времени совпадает с периодом интенсивных болей в груди, повышением концентрации тромбоксана A_2 и других тромбоцитарных компонентов непосредственно в зоне поражения. Это обнаружено при транскардиальных исследованиях, проведенных при жизни больных с помощью ангиоскопов и волоконно-оптических катетеров, вводимых прямо в коронарные артерии. Полученные результаты свидетельствуют о временной, неустойчивой активации тромбоцитов, их секреции и агрегации. Полагают, что повышение содержания в крови тромбоксана A_2 и других медиаторов в зоне разрушения бляшки способствует агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Кроме того, у больных с нестабильной стенокардией мелкие фрагменты тромбов обнаруживают в дистальном внутримышечном артериальном русле сердца. Они вызывают *микроинфаркты*, происхождение которых теперь можно связывать не только с тромбозом, но и с внутрисердечной тромбэмболией. Наконец, пристеночный тромб является также мощным активатором многочисленных сигналов к началу роста гладкомышечных клеток. Таким образом, дальнейшему прогрессированию очагового атеросклеротического поражения способствуют факторы, опосредованные как тромбоцитами, так и гладкомышечными элементами.

Роль вазоконстрикции. В зоне разрушения бляшки и тромбоза может возникать временное сокращение сосуда. В основном это вызвано тем, что выработка расслабляющих факторов нормальным эндотелием снижена по сравнению с продукцией факторов, сокращающих сосудов.

11.14.2. Стенокардия (Angina pectoris, грудная жаба)

Это форма ИБС, характеризующаяся приступами ангинозной (давящей, сжимающей), реже колющей боли за грудиной или в предсердечной области грудной клетки. Боль вызывается временной (от 15 с до 15 мин) ишемией миокарда и может быстро уменьшаться при развитии некроза, т.е. инфаркта миокарда. Различают три *вида стенокардии*, частично «наслаивающихся» друг на друга: *стабильную (типичную) форму, стенокардию Принцметала* (M.Prinzmetal) и *нестабильную (быстро нарастающую) форму*.

Стабильная форма (устойчивая форма, «стенокардия напряжения»). Эта форма распространена больше других и поэтому часто называется *типичной стенокардией*. Она характеризуется понижением электрокардиографического сегмента *ST*, поскольку ишемия сильнее выражена в плохо снабжаемой субэндокардиальной зоне миокарда левого желудочка. В основе *патогенеза* этой формы лежит снижение коронарной перфузии миокарда до критического уровня из-за *стенозирующего атеросклероза*. Это делает миокард крайне чувствительным к любым функциональным нагрузкам на сердце — при физической активности, эмоциональном возбуждении, сопровождающимся повышением запросов миокарда в кровоснабжении. Приступы стенокардии в ее типичной стабильной форме, как правило, проходят в состоянии покоя (уменьшается функциональная нагрузка) или после приема нитроглицерина — сильного вазодилататора, повышающего кровоснабжение миокарда. Многие больные с такой формой ИБС живут более 30 лет.

Стенокардия Принцметала (M.Prinzmetal; «стенокардия покоя»). Заболевание проявляется в виде сердечных приступов, развивающихся в состоянии покоя, отдыха, сна. Приступы обусловлены *спазмом* в системе коронарных артерий. При электрокардиографии (ЭКГ) в отличие от картины, характерной для стабильной формы, обычно наблюдается подъем сегмента *ST*, указывающий на трансмуральную ишемию. Несмотря на вполне возможное наличие у больных этой формой стенозирующего коронарного атеросклероза, сердечные приступы, как правило, не связаны с физическими нагрузками, частотой сердечных сокращений и уровнем кровяного давления. Обнаружено, что у 15 % больных стенокардией Принцметала коронарные артерии сердца выглядят нормальными. Известно также, что приступы этой стенокардии часто хорошо снимаются нитроглицерином или блокаторами каналов ионов кальция.

Нестабильная форма (неустойчивая форма, *crescendo angina*, быстро нарастающая стенокардия). Она выражается в приступах, частота которых прогрессивно нарастает, причем они проявляются с прогрессивно уменьшающимся напряжением. Приступы

часто возникают в состоянии покоя и проявляют тенденцию к увеличению их продолжительности. Ишемия, развивающаяся при нестабильной форме, обычно предшествует инфаркту, поэтому нестабильную форму называют еще *предынфарктной стенокардией*, или *острой коронарной недостаточностью*. У большинства больных эта форма возникает вследствие разрушения или изъязвления атеросклеротической бляшки и наслаивающегося пристеночного тромбоза, а также возможной тромбоэмболии или вазоспазма (или обоих этих осложнений). Несмотря на временный и неполный характер ишемии, затрагивающей небольшую зону миокарда, при нестабильной форме могут развиваться *микроинфаркты*. Как отмечалось выше, в формировании тромбов и усилении вазоспазма большую роль могут играть активация и агрегация тромбоцитов. В ряду состояний, входящих в понятие ИБС, нестабильная форма является промежуточным состоянием между стабильной стенокардией и инфарктом миокарда.

11.14.3. Инфаркт миокарда

Среди прочих вариантов ИБС инфаркт миокарда является ведущей формой, которая в 30—35 % случаев заканчивается смертью. Причем в 50 % случаев смерть при явлениях желудочковой фибрилляции наступает в течение 1 ч после начала сердечного приступа. Различают два клинко-морфологических *типа* инфаркта миокарда: *трансмуральный* и *субэндокардиальный* (нетрансмуральный). Больше распространен *первый тип*, при котором ишемический некроз захватывает всю или почти всю толщу стенки желудочка в бассейне какой-либо пораженной коронарной артерии. Этот тип инфаркта обычно связан с атеросклерозом артерий сердца, в частности, с разрушением бляшек и наслаивающимся тромбозом. В противоположность этому при *субэндокардиальном инфаркте* зона ишемического некроза ограничена пределами внутренней трети, максимум половины толщи стенки желудочка. Нередко она распространяется за пределы бассейна какой-либо пораженной коронарной артерии. Известно, что субэндокардиальные слои миокарда в норме снабжаются кровью в наименьшем объеме и поэтому наиболее чувствительны к патологическому уменьшению кровоснабжения. У подавляющего большинства больных с таким типом инфаркта имеется диффузный стенозирующий коронарный атеросклероз, но *нет ни разрушения бляшек, ни наслаивающегося тромбоза*. Считается, что субэндокардиальный инфаркт может быть следствием разрушения бляшки и наслаившегося в какой-то момент тромба, который лизируется до того, как некроз распространится на всю толщу сердечной мышцы. Полагают, что трансмуральный инфаркт всегда начинается с зоны субэндокардиального некроза, которая расширяется по периметру через

всю толщу стенки желудочка. Поэтому в принципе *обе формы* инфаркта рассматриваются как *взаимосвязанные*. Наличие или отсутствие на ЭКГ зубца Q не дает надежных критериев, позволяющих отличать эти формы, что доказано результатами патологоанатомических исследований. Другое дело, что прослежена явная связь с *прогнозом*. Более редкая и обычно не связанная с коронарной окклюзией смертность больных инфарктом, не имевших на ЭКГ зубца Q и погибших во время сердечного приступа, наблюдается в 2 раза реже, чем смертность аналогичных пациентов, имевших на ЭКГ зубец Q. Однако, несмотря на низкий уровень смертности, больные, не имеющие на ЭКГ зубца Q, подвергаются риску развития повторного инфаркта и пополняют группу с высокими показателями отдаленной смертности.

В разделе 11.4 речь шла о *факторах риска* развития атеросклероза. Они же лежат в основе возникновения ИБС и инфаркта миокарда. Известно, что инфаркт может возникнуть в течение первых 30 лет жизни, особенно если имеются предрасполагающие факторы. В настоящее время 5 % больных инфарктом — это люди моложе 40 лет, а 45 % — старше 65 лет. Болеют в основном мужчины. Женщины в репродуктивном возрасте, кроме лиц с исключительной предрасположенностью к атеросклерозу, как правило, инфарктом миокарда не болеют. Однако в более старших возрастных группах половые различия стираются. Остановимся на важнейших сторонах *патогенеза* инфаркта миокарда, учитывая его наиболее частую — трансмуральную — форму.

Роль коронарной окклюзии. По крайней мере 90 % острых трансмуральных инфарктов миокарда связаны с обтурирующим тромбозом, наслаивающимся на изъязвленные или разрушающиеся атеросклеротические бляшки. Ситуацию может усугубить и внезапное повышение запросов миокарда в кровоснабжении, что бывает при тахикардии и падении артериального давления. Иногда окклюзивный тромбоз все же не приводит к инфаркту, так как анастомозы между главными эпикардиальными стволами коронарных артерий компенсируют утрату в кровоснабжении.

В типичном случае события развиваются по следующей схеме. Запускающим процессом являются внезапные изменения в строении крупной атеросклеротической бляшки: изъязвление, формирование щели или кровоизлияние внутри бляшки. Далее происходит контакт тромбоцитов крови с «некротическим» содержимым бляшки и даже с субэндотелиальным коллагеном, что сопровождается их адгезией, агрегацией, активацией и освобождением АДФ — сильного агрегатора тромбоцитов. В зоне повреждения бляшки быстро возрастает масса тромбоцитов, что дает начало либо окклюзивному тромбозу, либо тромбоемболии. Одновременно вырабатывается тканевый тромбопластин, активирующий внешний путь коагуляции (см. главу 3). Плотные склеенные активированные тромбоциты освобождают тромбоксан А₂, серотонин и тромбоцитарные факторы III и IV, способ-

ствующие свертыванию крови, облегчающие вазоспазм и присоединяющиеся к массе тромба. В течение нескольких минут тромб может стать полностью окклюзивным. Позже проходимость артерии может восстанавливаться из-за лизиса тромба или расслабления спазмированной стенки сосуда, или того и другого. Понятно, что этому помогают и фибринолитические препараты, вводимые больному внутривенно или в коронарные артерии. У 75—95 % больных с инфарктом, подвергающихся такому воздействию, определяются лишь остатки обтурирующих тромбов и частичное восстановление кровотока в пораженных артериях.

Примерно у 10 % больных с трансмуральным инфарктом миокарда, не связанным с тромбозом на атеросклеротической бляшке, хронология событий представляется следующим образом. У 1/3 таких пациентов (имеются в виду случаи без тромбоза) коронарные артерии сердца не поражены атеросклерозом. Острую недостаточность кровоснабжения миокарда вызывает сильный спазм артерий, содержащих бляшки или лишенных их. Возможно, спазм сопровождается агрегацией тромбоцитов. Иногда такую форму инфаркта вызывает эмболия кусочками пристеночного тромба в коронарных стволах (см. выше), массами тромбов при полипозно-язвенном эндокардите (см. раздел 11.15), тканью тромбов из правой половины сердца или периферической венозной сети через незаросшее овальное отверстие (*foramen ovale*).

Динамика изменений в миокарде. Важнейшими и быстро развивающимися *биохимическими изменениями* в сердечной мышце, которая подверглась очаговой, острой и устойчивой ишемии, являются анаэробный гликолиз, прогрессирующий в течение нескольких секунд и приводящий к неадекватной выработке высокоэнергетических фосфатов, например креатинфосфата или АТФ, и накопление потенциально вредоносных продуктов расщепления, например молочной кислоты. Чрезвычайная чувствительность миокарда к устойчивой тяжелой ишемии иллюстрируется уже тем, что в течение одной минуты от ее начала в пораженном участке резко падает сила сокращения сердечной мышцы. Через несколько минут уже заметны такие ультраструктурные повреждения, как набухание клеток и митохондрий, истощение запасов гликогена. Эти изменения считаются обратимыми. Необратимое ультраструктурное повреждение кардиомиоцитов начинается с дефектов мембран, в частности сарколеммы, и появляются через 20—40 мин после начала действия тяжелой ишемии (с сохранением максимум 10 % первоначального объема кровоснабжения).

Итак, несмотря на то что сократительная функция миокарда в зоне тяжелой ишемии снижается очень быстро, *коагуляционный некроз* в этой зоне развивается лишь после 20—40-минутного периода ишемии. Полное развитие зоны некроза в бассейне пораженной артерии занимает несколько часов. Ишемия миокарда

также способствует возникновению *аритмий*. В тяжелом варианте ишемия, не приводящая к инфаркту, вызывает фибрилляцию желудочков и *внезапную сердечную смерть*. Локализация, объем и морфологические признаки острого инфаркта миокарда зависят от локализации, объема и продолжительности окклюзивных изменений в коронарной системе, а также от функциональных запросов миокарда в период указанных изменений и от компенсаторных возможностей коллатеральных ветвей.

Морфология инфаркта миокарда. Трансмуральными и н ф а р к т. Практически все трансмуральные инфаркты затрагивают какую-то часть стенки левого желудочка, в том числе при локализации их в межжелудочковой перегородке. От 15 до 30 % нарушений, затрагивающих заднюю стенку и заднюю часть перегородки, трансмурально поражают и прилежащую часть стенки правого желудочка. *Изолированный инфаркт стенки правого желудочка сердца встречается лишь в 1—3 % случаев.* У 5—10 % больных инфаркт обнаруживается в стенке предсердий, обычно при распространении на предсердия обширного инфаркта задней стенки левого желудочка.

Трансмуральные инфаркты, как правило, захватывают почти всю зону бассейна пораженной коронарной артерии. Но на горизонтальных уровнях они могут распространяться и на всю окружность левого желудочка. Почти всегда удается найти узкий ободок сохранившегося субэндокардиального миокарда шириной около 0,1 мм, который поддерживался с помощью прямой диффузии в него кислорода и питательных материалов из кровотока в полости желудочка. В исключительных случаях коронарные артерии выглядят на всем протяжении практически нормальными, и тогда механизм возникновения инфаркта приходится связывать с сильным вазоспазмом либо полным тромбозом. Однако гораздо чаще удается найти места сужения или тромбоза в каком-либо из трех эпикардиальных стволов коронарной системы и зону инфаркта в соответствующем бассейне какого-либо из этих стволов. Приведем частоту распределения указанных и анатомически соответствующих друг другу поражений при типичном правом доминантном типе кровоснабжения сердца:

- поражениям в бассейне передней межжелудочковой (нисходящей) ветви левой коронарной артерии, определяемым в 40—50 % наблюдений, соответствует локализация инфаркта в передней стенке левого желудочка около верхушки, а также в передних двух третях межжелудочковой перегородки;
- поражениям в бассейне правой коронарной артерии, встречающимся у 30—40 % больных, соответствует локализация инфаркта в задне-нижней части стенки левого желудочка или в задних третях межжелудочковой перегородки, изредка в задней стенке правого желудочка;

— поражением в огибающей ветви левой коронарной артерии (10—20 % случаев) соответствует локализация инфаркта в боковой стенке левого желудочка.

Конечно, в практике встречаются отклонения от этих закономерностей. Иногда в сердце обнаруживаются несколько зон инфаркта различной давности. Новые зоны некроза, прилежащие к первоначальному инфаркту, свидетельствуют о его прогрессивном распространении в течение нескольких суток и даже недель. Это может быть следствием ретроградного передвижения тромба, более проксимального вазоспазма, уменьшенной сократимости артерии, в которой кровотоки до поры преодолели зону стеноза, появления тромбоцитарно-фибриновых микроэмболов или развития аритмии, снижающей сократительную функцию сердца.

Большую проблему для патологоанатома представляет *распознавание ранних признаков инфаркта*, т.е. тех изменений, которые развиваются в миокарде за несколько минут или часов от начала приступа до смерти пациента. Это объясняется тем, что проявление диагностически значимых морфологических признаков повреждения сердечной мышцы всегда запаздывает по отношению к клиническим симптомам инфаркта. Хорошо известно, что острые инфаркты миокарда, имеющие «прижизненную давность» до 6 ч, а иногда и 12 ч, могут не иметь никаких макроскопических проявлений. Для обнаружения макроскопически незаметных признаков острой ишемии применяют соли тетразолия. Они взаимодействуют с некоторыми окислительно-восстановительными ферментами (дегидрогеназами), содержащимися во многих нормальных тканях. При инфаркте уже в самом начале некротического повреждения ткани ферменты начинают разрушаться. Этот процесс занимает 2—3 ч. В результате красящий эффект солей тетразолия проявляется лишь за пределами зоны некроза. Так, теллурит калия окрашивает миокард вне инфаркта в серый или черный цвет, а зона некроза остается неокрашенной; хлорид трифенилтетразолия окрашивает миокард в кирпично-красный цвет, а зону инфаркта не окрашивает. Если после воздействия указанными реактивами миокард фиксировать в формалине, то тинкториальный (красящий) эффект проявится еще более контрастно.

Инфаркт 18—24-часовой давности бывает различим макроскопически. Он может представлять собой четко очерченный бледный или красновато-синюшный участок неправильной формы (в последнем случае окраска обусловлена застойными явлениями в сосудистой сети, примыкающей к зоне некроза). Более поздние инфаркты характеризуются уже более четкими очертаниями и контрастной окраской. Так, инфаркт давностью несколько суток отличается охряно-желтоватым цветом и окружен темно-красной зоной («полоской гиперемии»). Если больной продолжает жить, то в течение нескольких недель зона некроза постепенно замещается сероватой блестящей и плотной рубцовой тканью.

Под микроскопом можно проследить определенную стадию изменений. Инфаркт 4—12-часовой давности не имеет гистологических признаков коагуляционного некроза. Так, при 1—3-часовом сроке в зоне поражения отмечаются лишь «волнистые волокна» (рис. 11.18, А). Полагают, что деформация кардиомиоцитов происходит вследствие сильных систолических толчков со стороны жизнеспособных волокон, непосредственно прилежащих к пораженным кардиомиоцитам и деформирующих их. По краям инфаркта нередко определяются дальнейшие ишемические изменения в виде вакуольной дегенерации или миоцитолита с крупными внутриклеточными вакуолями, содержащими жидкость. Такие потенциально обратимые изменения особенно часто находят в субэндокардиальной зоне. Вакуолизация субэндокардиальных кардиомиоцитов встречается и без инфаркта. В таком случае она является показателем тяжелой хронической ишемии сердечной мышцы.

Некроз миокарда вызывает острую лейкоцитарную инфильтрацию, сначала демаркационную. Она наиболее выражена на 2—3-и сутки (см. рис. 3.12 в главе 3 и 11.18, Б). В ходе воспаления макрофаги удаляют (в течение 5—10 сут) некротические массы, а зона некроза постепенно замещается сильно васкуляризованной грануляционной тканью (рис. 11.19, А). Последняя достигает наивысшего развития между 2-й и 4-й неделями после возникновения инфаркта, затем она постепенно становится менее васкуляризованной и более фиброзной (рис. 11.19, Б). У большинства больных к концу 6-й недели на месте инфаркта формируется рубец (рис. 11.20), однако результативность такого исхода зависит в первую очередь от размера инфаркта. В дальнейшем бывает невозможно отличить по гистологическим признакам 8-недельное поражение от рубца 10-летней давности. Поэтапные морфологические изменения при инфаркте миокарда суммированы в табл. 11.1.

Таблица 11.1. Последовательность морфологических изменений в зоне инфаркта сердечной мышцы

Время от начала приступа	Электронно-микроскопические изменения	Гистохимические изменения	Гистологические изменения	Макроскопические изменения
0—30 мин	<i>Обратимое повреждение:</i> набухание митохондрий, искривление их крист; расслабление миофибрилл	Падение активности дегидрогеназ, оксидаз, фосфорилаз; постепенное исчезновение гликогена и калия, но повышение концентрации натрия и кальция	—	—

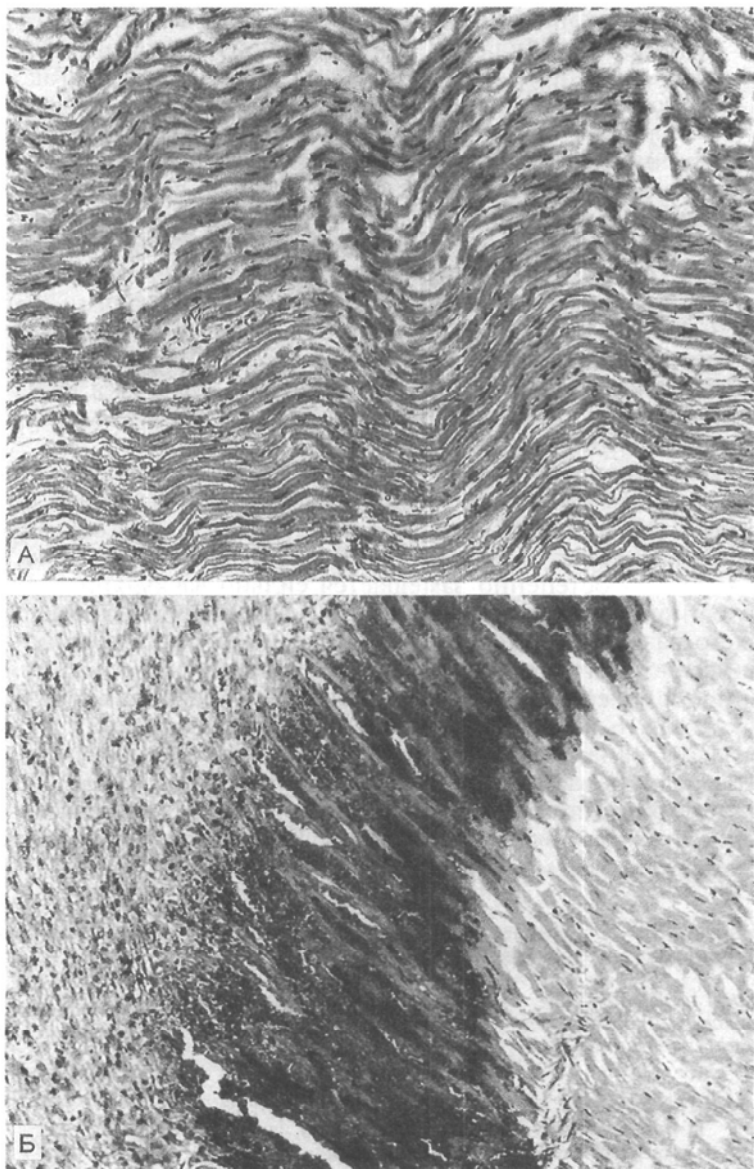


Рис. 11.18. Изменения при инфаркте миокарда.

А — волнистое строение кардиомиоцитов (wavy fibers) в первые часы после сердечного приступа. Б — зона расширения инфаркта миокарда; в правой части снимка свежий инфаркт миокарда 3-суточной давности; в центре демаркационное воспаление (темная полоса) с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией; слева участок грануляционной ткани, замещающий зону предшествовавшего инфаркта недельной давности.

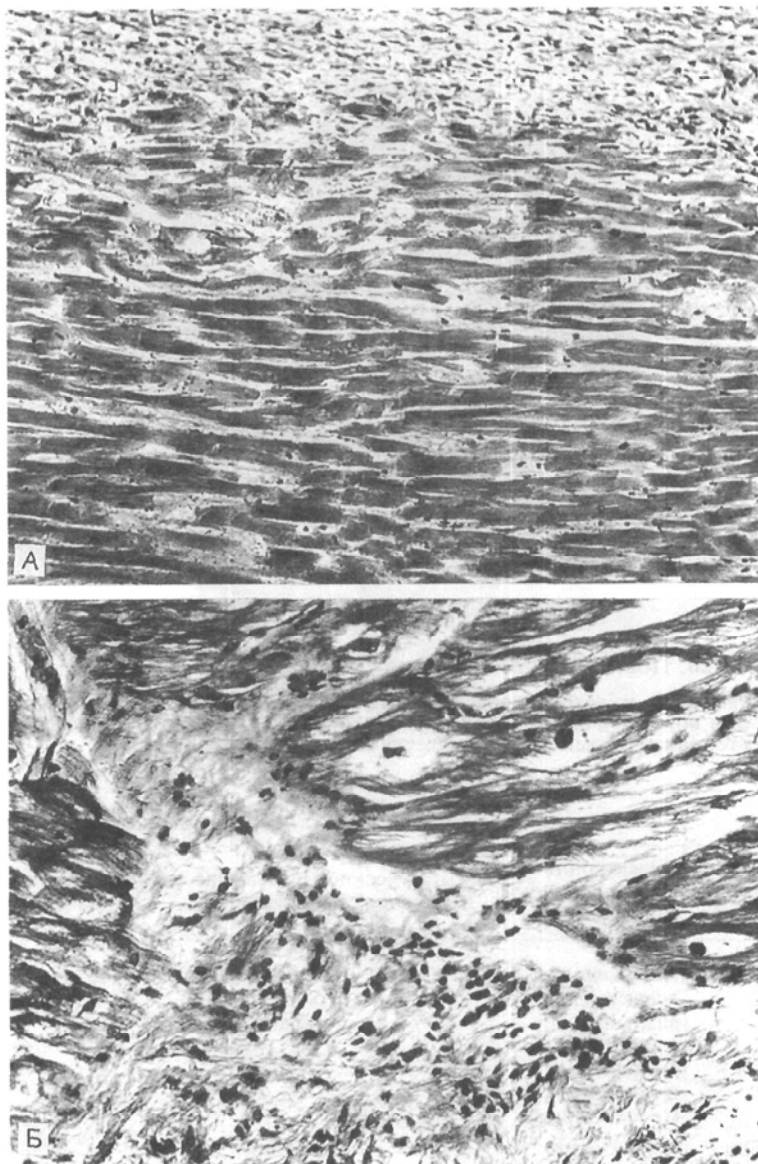


Рис. 11.19. Изменения при инфаркте миокарда различной давности.

А — инфаркт, 8 сут; некротизированные кардиомиоциты, лишённые ядер, дают сильную оксифильную реакцию и граничат с развитой грануляционной тканью.
Б — инфаркт, 3 нед; участок рубцовой ткани замещает зону инфаркта и в виде конуса вдавливается в относительно не повреждённый миокард.



Рис. 11.20. Постинфарктный кардиосклероз.

В стенке левого желудочка, поверхности разреза которой развернуты к объективу, виден крупноочаговый кардиосклероз (беловатая зона); рубец сформирован на месте трансмурального инфаркта, произошедшего 7 нед назад.

Продолжение табл. 11.1

Время от начала приступа	Электронно-микроскопические изменения	Гистохимические изменения	Гистологические изменения	Макроскопические изменения
1—2 ч	<i>Необратимое повреждение:</i> разрывы сарколемм; аморфная плотность митохондрий	—	Волнистый ход волокон миокарда на границе инфаркта	—
4—12 ч	Маргинация (расположение по краям) ядерного хроматина	—	Начало коагуляционного некроза; отек; кровоизлияния; начало инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами	—

Время от начала приступа	Электронно-микроскопические изменения	Гистохимические изменения	Гистологические изменения	Макроскопические изменения
18—24 ч	—	—	Кариопикноз, бледная окраска цитоплазмы кардиомиоцитов; полосы контракции	Бледная окраска зоны инфаркта
24—72 ч	—	—	Кариолизис, четкие границы зоны инфаркта, выраженная лейкоцитарная инфильтрация	Бледная окраска зоны инфаркта, иногда с небольшой гиперемией
3—7 сут	—	—	Начало дезинтеграции погибших волокон миокарда и резорбции их макрофагами; развитие грануляционной ткани по краям некроза	Охряно-желтая зона инфаркта с фиолетово-красной окантовкой
10 сут	—	—	Развитый фагоцитоз и развитая грануляционная ткань. Начало фиброза	Еще более желтая зона некроза с красно-коричневой окантовкой
7 нед	—	—	<i>Развитый рубец</i>	

Субэндокардиальный инфаркт. В качественном отношении морфологические изменения при этом инфаркте сходны с таковыми при предыдущем типе. Однако зона некроза ограничена внутренней третьей толщи стенки левого желудочка. Поражение может быть многоочаговым и на горизонтальных уровнях занимать сектор или всю окружность субэндокардиального слоя. Описанная выше последовательность изменений не нарушается, но макроскопические границы субэндокардиального инфаркта могут быть не столь четкими, как при трансмуральном инфаркте.

Морфологические изменения в зоне инфаркта при тромболитической (тромболизной) терапии. В промышленно развитых странах

около 15 % больных получают такое лечение. Чаще вводят стрептокиназу или активатор плазминогена тканевого типа (tPA, тканевый плазминоген) с целью растворения тромба и возможного спасения ишемизированного, но еще не некротизированного миокарда. Тромболитическая терапия восстанавливает кровообращение в закупоренных коронарных артериях в 70 % случаев.

Поскольку тяжелая ишемия не сразу вызывает гибель кардиомиоцитов и не все зоны миокарда в бассейне пораженной артерии подвергаются одинаковой ишемии, исход реперфузии первоначально ишемизированного миокарда предсказать сложно. Так, реперфузия, осуществленная в течение 15—20 мин после начала приступа, способна предотвратить некроз вообще. Если же интервал времени до начала реперфузии больше, то она может спасти по крайней мере некоторые кардиомиоциты в зоне инфаркта, которые могли бы в дальнейшем погибнуть. В такой ситуации в зоне «незавершенного» инфаркта происходит его *геморрагическое пропитывание*, так как кровь изливается через сосуды, погибшие вместе с частью кардиомиоцитов, и пропитывает пораженный участок. Реперфузия не только спасает клетки с обратимыми изменениями, но и часто создает характерные *контракционные полосы* в уже погибших волокнах. Речь идет об интенсивно эозинофильных, довольно узких поперечных полосах, которые появляются при гиперконтракции умирающих кардиомиоцитов, вновь получивших кровь. Имеются данные и о непосредственном *реперфузионном повреждении* тех мышечных клеток, которые до тромболитической терапии сохраняли жизнеспособность. Такое повреждение связывают с ранним формированием свободных радикалов при вновь восстановленном кровотоке. Кардиомиоциты, претерпевшие ишемию, но спасенные при реперфузии, в биохимическом аспекте в течение нескольких дней несут признаки повреждения, что может выражаться в постишемической дисфункции левого желудочка, признаки которой обнаруживаются в течение продолжительного времени.

Осложнения инфаркта миокарда. *Клинический диагноз* инфаркта, как правило, основывается на *трех группах признаков*: симптоматике, данных ЭКГ, данных о повышении содержания сывороточных ферментов. Чаще всего *симптомы* выражаются в приступе загрудинных болей, более сильных, чем при стенокардии, отдающих в левое плечо, левую руку или челюсть, продолжающихся более 15—20 мин и не снимающихся с помощью нитроглицерина. Могут присоединяться потоотделение, тошнота, рвота. Изредка инфаркт миокарда проявляется только в виде слабого «жжения», «переполнения» или других вялых симптомов. У 10—15 % больных отмечено бессимптомное течение. На ЭКГ при разном типе течения трансмуральный инфаркт миокарда распознается благодаря наличию выраженных (патологи-

ческих) зубцов *Q*. Могут быть также изменены сегмент *ST* и зубец *T*. Только наличие последних изменений без патологического зубца *Q* часто указывает на субэндокардиальный инфаркт.

Как уже отмечалось, из некротизированных кардиомиоцитов исчезают растворимые *цитоплазматические ферменты*, что сопровождается повышением их уровня в плазме крови. Так, возрастает количество креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы. Это надежный *диагностический признак* инфаркта миокарда. Пик содержания ферментов в плазме достигается через 4—8 ч для креатинфосфокиназы и через 3—6 сут для лактатдегидрогеназы. Снижение уровня ферментов до нормального происходит соответственно через 4 сут и через 2 нед.

В настоящее время проводят и другие диагностические исследования: *эхокардиографию* (для визуального определения местных дефектов в сократительных движениях желудочков), *радионуклидные методы*, например радионуклидную ангиографию (для изучения конфигурации полостей сердца) или перфузионную сцинтиграфию (для прослеживания перфузионных возможностей коронарной сети), *магнитно-резонансную томографию*, или, по-старому, *ядерно-магнитный резонанс* (для выявления структурных дефектов в желудочках). Иногда эти методы весьма информативны.

Перечень *осложнений* инфаркта миокарда следует начать с ситуации, строго говоря, не относящейся к осложнениям. Речь идет о *внезапной сердечной смерти*. Она наступает в течение 1—2 ч после начала приступа у примерно 20 % больных, что составляет около 50 % смертности при ИБС. Если же пациент попадает в клинику, то в 10—20 % случаев у него не возникает никаких осложнений, а в 80—90 % — таковые развиваются. Перечислим их в порядке убывающей частоты: *сердечные аритмии* (75—90 % всех осложнений), *левожелудочковая недостаточность и отек легких разной степени выраженности* (60 %), *тромбоэмболия* (15—40 %), *кардиогенный шок* (10—15 %), *разрывы стенки желудочка либо межжелудочковой перегородки, либо сосочковых мышц*, происходящие в зоне инфаркта (1—5 %).

Левожелудочковая недостаточность (степени выраженности: легкая, средняя или тяжелая) зависит от размеров инфаркта и в тяжелом варианте сопровождается двусторонним отеком легких и угрожающей дыхательной недостаточностью. Упомянувшийся в главе 3 быстро развивающийся «дефект накачивания» — *кардиогенный шок* — с тяжелым отеком легких, как правило, свидетельствует об обширном инфаркте в левом желудочке, нередко занимающем половину площади его стенки. Это очень частая причина смерти.

При поражении проводящей системы миокарда возникают *аритмии*, которые могут принимать следующие формы: блокада сердца (ухудшение или утрата проводимости импульсов в каком-либо отделе органа), синусовая брадикардия или, напро-

тив, тахикардия (соответственно понижение или повышение частоты сокращений миокарда при поражении синусно-предсердного узла), желудочковая экстрасистолия (несвоевременные, ранние сокращения миокарда при появлении импульсов, исходящих из очага гетеротопного автоматизма), желудочковая тахикардия (возникающая из-за очага гетеротопного автоматизма или неправильной циркуляции волны возбуждения), фибрилляция желудочков (см. выше), асистолия (при блокаде биоэлектрической активности в сердце).

Что касается *разрывов сердца*, то чаще происходит разрыв стенки левого желудочка, обусловленный ее механической слабостью в зоне обширного трансмурального инфаркта. Тотчас развиваются гемоперикард и *тампонада сердца* (тампонада полости перикарда) — сдавление сердца излившейся кровью, приводящее к остановке сердца. Разрывы межжелудочковой перегородки, сопровождающиеся возникновением межжелудочковых шунтов, и разрывы сосочковых мышц с недостаточностью соответствующего (обычно митрального) клапана встречаются реже. Разрывы сердца могут произойти в любое время после инфаркта, но чаще всего через 4—7 сут.

Из других осложнений нужно упомянуть о *фибринозном перикардите*, развивающемся на 2—3-й день после трансмурального инфаркта, и об *острой аневризме сердца*, являющейся, как правило, поздним осложнением трансмурального инфаркта. При рубцевании стенки аневризма становится хронической и часто содержит в своем мешке дилатационный тромб (см. рис. 3.6 в главе 3).

Краткосрочный и долгосрочный *прогнозы* при инфаркте миокарда зависят от многих факторов, о которых шла речь выше. Важнейшими из них являются уровни сохранившейся сократительной способности (силы) левого желудочка и перфузии миокарда (в зависимости от проходимости коронарной системы). В течение 1-го года жизни погибают около 35 % больных, в каждый последующий год прибавляется еще по 3—4 % [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. *Повторяющиеся инфаркты* миокарда являются выражением продолжающегося поражения коронарной системы. Новый инфаркт, возникающий *в течение 28 дней* после первичного инфаркта, называют *рецидивным*, а возникающий *после 28 дней* — *повторным*.

11.14.4. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС)

ХИБС обычно развивается в сердце пожилого человека, иногда страдающего сердечной недостаточностью разной степени тяжести. В большинстве случаев у больных ХИБС имеются признаки стенокардии, а нередко и ранее перенесенный ин-

фаркт миокарда. Часть из таких больных страдают постинфарктной декомпенсацией перифокально и компенсаторно гипертрофированного миокарда, который сам по себе представляет опасность для ишемического повреждения.

В клинико-морфологическом плане в понятие ХИБС входят постинфарктный кардиосклероз (наличие постинфарктного рубца), хроническая аневризма сердца, а также то состояние, которое раньше обозначалось как атеросклеротический диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз. Последнее понятие почти исчезло из международного медицинского лексикона и заменено суммарным обозначением, по смыслу почти таким же. Речь идет о *мелкоочаговой, диффузной атрофии кардиомиоцитов* и об *интерстициальном фиброзе миокарда* при недостаточном кровоснабжении в условиях окклюзии коронарных артерий. При таком состоянии многочисленные мелкие и продолговатые рубцы пронизывают толщу миокарда. Они лучше всего определяются при окраске гистологических срезов по ван Гизону (см. главу 1). При наличии большого количества таких рубцов, не говоря уже о постинфарктном рубце или хронической аневризме, вполне возможно развитие застойной сердечной недостаточности.

11.15. Гипертензивная (гипертензионная) болезнь сердца

Гипертензивная болезнь сердца развивается в ответ на повышение потребностей в кровоснабжении органов и тканей, относящихся к большому и(или) малому кругам кровообращения. Соответственно различают *системную (левожелудочковую)* и *легочную (правожелудочковую)* гипертензивные болезни сердца. Первая из них связана с системной гипертензией, т.е. повышением гидростатического давления в системе артерий большого круга, а вторая — легочной гипертензией, т.е. повышением давления крови в сосудах малого круга кровообращения.

Системная (левожелудочковая) гипертензивная болезнь сердца. Минимальными критериями для *распознавания* системной гипертензивной болезни сердца являются устойчивая, обычно многолетняя эссенциальная гипертензия; признаки гипертрофии левого желудочка (как правило, концентрической) при отсутствии какой-либо другой патологии сердца (например, пороков), не связанной с указанной гипертензией. Считается, что даже небольшая, но долговременная гипертензия, при которой кровяное давление лишь ненамного превышает 140 и 90 мм рт.ст., вызывает рабочую гипертрофию левого желудочка. Примерно 25 % населения промышленно развитых стран страдают от таких «мягких» форм гипертензии. Поэтому гипертензивная болезнь сердца является второй по распространенности болезнью сердца.

Легочная (правожелудочковая) гипертензивная болезнь сердца (легочное сердце, *cor pulmonale*). Она может быть острой и хронической. *Острое легочное сердце* — это острая дилатация правого желудочка при массивной тромбоэмболии в систему легочного ствола (см. раздел 3.3). *Хроническое легочное сердце* — рабочая гипертрофия правого желудочка, который позднее может подвергнуться дилатации. Толщина стенки правого желудочка иногда увеличивается в 3—5 раз, достигая 0,6—1,0 см. Такая гипертрофия связана с затруднениями в прохождении крови через малый круг кровообращения вследствие обструкции мелких артерий и артериол легкого, а также сдавления или облитерации капилляров в межальвеолярных перегородках.

Заболевания, с которыми связано развитие легочного сердца, следующие.

- Болезни легких (см. главу 15)
Хроническая обструктивная болезнь легких: хронический бронхит, бронхоэктазы, бронхиальная астма и эмфизема легких
Диффузный интерстициальный фиброз
Обширный и устойчивый ателектаз (спадение легочной ткани)
Кистозный фиброз
- Поражения легочных сосудов
- Тромбоэмболия в систему легочного ствола
Первичный склероз легочных сосудов
Распространенный артериит (например, гранулематоз Вегенера)
Склероз стенок сосудов, обусловленный лекарственными и токсическими причинами, наркотиками и облучением
Обширные и множественные поражения легких микрометастазами какой-либо злокачественной опухоли
- Заболевания, нарушающие движения грудной клетки
- Кифосколиоз (дугообразное искривление позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости)
- Выраженное ожирение (пиквикский синдром)
- Нервно-мышечные нарушения
- Состояния, вызывающие сокращение легочных артериол
- Метаболический ацидоз (обменное нарушение с усиленным образованием, недостаточным окислением или связыванием нелетучих кислот — молочной, пировиноградной, ацетоуксусной и др.)
- Гипоксемия (пониженное содержание кислорода в крови), наблюдающаяся при:
 - хронической высотной болезни (при частом нахождении в атмосфере со сниженным парциальным давлением газов)
 - обструкции главных дыхательных путей
 - идиопатической альвеолярной гиповентиляции

Хроническое легочное сердце — довольно распространенное патологическое состояние. Так, от хронического бронхита и эмфиземы в 1998 г. в России умерли около 50 000 человек.

11.16. Болезни клапанов и отверстий сердца и магистральных артерий

Функциональные нарушения, вызываемые этими болезнями, выражаются либо в недостаточности того или иного клапана, либо в стенозе отверстия, где этот клапан располагается. Как уже неоднократно упоминалось, *недостаточность клапана* — это негерметичное смыкание его створок в момент желудочковой систолы (атриовентрикулярные клапаны) или диастолы (клапаны магистральных артерий) с *регургитацией крови*, т.е. забросом крови в направлении, противоположном физиологическому. *Стеноз отверстия* — это неполное раскрытие створок клапана, реже утолщение фиброзного кольца атриовентрикулярного отверстия или устья магистральной артерии. Иногда его *неправильно* называют клапанным стенозом. Такие заболевания проявляются либо в «чистом», либо в *смешанном вариантах*, когда и недостаточность, и стеноз затрагивают один и тот же клапан и отверстие. При этом *изолированное поражение* касается только одной локализации, например митрального клапана и соответствующего отверстия, а *комбинированное поражение* — уже более, чем одной локализации.

Болезни клапанов и отверстий сердца и магистральных артерий могут быть вызваны врожденными причинами или разнообразными приобретенными патологическими процессами. Последние затрагивают обычно две локализации: митральный и аортальный клапан с соответствующими отверстиями.

Главные причины приобретенных пороков сердца следующие.

М и т р а л ь н ы й п о р о к

- *Стеноз митрального отверстия*
Рубцевание после воспаления (например, при ревматизме)
- *Недостаточность митрального клапана*
Нарушения функции створок, спайки между створками, встречающиеся при рубцевании после воспаления, инфекционном эндокардите, пролабировании клапана
Нарушения в аппарате сосочковых мышц: разрывы, фиброз, разрывы хордальных нитей
Поражения миокарда левого желудочка и фиброзного кольца митрального отверстия: дилатация левого желудочка при миокардитах, застойной кардиомиопатии; обызвествление фиброзного кольца митрального отверстия

А о р т а л ь н ы й п о р о к

- *Стеноз устья аорты*
Рубцевание после воспаления (ревматизм)
Старческий стеноз устья аорты с обызвествлением
Обызвествление клапана, имеющего врожденную деформацию
- *Недостаточность аортального клапана*
Заболевания с поражением клапана:
рубцевание после воспаления (ревматизм), инфекционный эндокардит
Заболевания аорты:
дистрофическая дилатация, сифилитический аортит, деформации при анкилозирующем спондилите, ревматоидный артрит, синдром Марфана

Стеноз устья аорты с обызвествлением. Эта болезнь составляет около 10 % приобретенных вариантов аортального стеноза неревматической этиологии. У подавляющего числа больных она является результатом возрастного «дегенеративного» (дистрофического) обызвествления клапана и клинически проявляется в возрасте 60—70 лет при наличии порочного бicuspidального клапана (см. ниже) или же в 80—90 лет при наличии нормального клапана в более раннем возрасте. В карманообразных заслонках клапана накапливаются массы извести, вдающиеся в синусы аорты [синусы Вальсальвы (А.М. Valsalva), физиологические выпячивания стенки, соответствующие полулунным заслонкам клапана] и препятствующие полному открытию клапана. Свободные края заслонок в области смыкания обызвествлением обычно не затрагиваются. В отличие от отложения извести при атеросклерозе процесс начинается в фиброзной основе заслонок в зоне их прикрепления к стенке сосуда и не сопровождается ни липидозом, ни клеточной пролиферацией. В этом случае не бывает и фиброзных комиссур (спаек) между заслонками клапана, как при ревматизме. Однако сами заслонки (под массами извести) сильно фиброзированы и утолщены.

В главе 8 упоминалось, что примерно у 1—2 % лиц в общей популяции встречается бicuspidальный (двустворчатый) клапан аорты. Он может никак не проявлять себя в течение многих лет, но в старости становится объектом прогрессирующего обызвествления. Гораздо реже встречаются другие генетические отклонения в строении аортального клапана (например, четырехстворчатый клапан, см. главу 8).

Обызвествление митрального кольца. Оно иногда встречается у пожилых людей (особенно у женщин) и часто является неожиданной находкой на вскрытии, так как в большинстве случаев никак клинически себя не проявляет. Макроскопически это неравномерные узелки каменистой плотности, диаметром 2—5 мм, лежащие позади створок клапана. Какие-либо воспалительные реакции отсутствуют. В ряде случаев обызвествление митрального кольца значительно облегчает развитие в этой зоне каких-то других патологических изменений (тромбоза, инфекционно-го эндокардита и др.).

Пролабирование створок митрального клапана (миксоматозная дегенерация митрального клапана). Это весьма частая патология в странах, в которых частота кардиальной формы ревматизма сильно снизилась (например, в США встречается у 5—10 % людей, преимущественно у молодых женщин). Причины этой патологии неизвестны, но предполагается генетическая ее природа, поскольку она встречается при синдроме Марфана (см. главу 8). Пролабирование створок митрального клапана обычно принадлежит к числу случайных находок при обследовании или при патологоанатомическом исследовании. При этом заболевании одна или обе створки митрального клапана увели-

чены и свисают (пролабируют, т.е. выступают) или вдаются в левое предсердие во время систолы желудочков. При аускультации слышны лишь среднесистолические шелчки, соответствующие защелкиванию либо натяжению вывернутых створок, а также хордальных нитей. Иногда присоединяются недостаточность клапана, митральная регургитация, что документируется поздним систолическим либо голосистолическим шумами (голосистолический шум выслушивается в течение всей систолы) и другими признаками, о которых говорилось выше.

При *вскрытии сердца* обращает на себя внимание капюшонообразное вздутие обеих створок клапана или одной из них, либо какой-то части одной створки, локализующееся между хордальными нитями. Последние часто выглядят удлинненными и вытянутыми, некоторые из них могут быть разорваны. У 20—40 % больных в процесс вовлечен и трехстворчатый клапан. Реже поражаются клапаны аорты и легочного ствола. Фиброзных комиссур между створками, характерных для ревматических изменений, не бывает. *Под микроскопом* определяются истощение плотного клапанного слоя и выраженное утолщение рыхлого соединительнотканного слоя. В хордальных нитях также истощается коллагеновая основа. С течением времени в створках клапана появляются вторичные изменения: фиброзное утолщение краев (по линии смыкания), линейные фиброзные утолщения в париетальном эндокарде левого желудочка — результат «шелканья» по нему удлинненных хордальных нитей, очаговое утолщение париетального эндокарда левого предсердия в зоне свисания створок, пристеночные тромбы на пораженных створках, очаговое обызвествление в основании створок. У 3 % больных развиваются различные *осложнения*: инфекционный эндокардит, недостаточность митрального клапана, инфаркт головного мозга (в результате тромбоэмболии со створок клапана), аритмии.

Ревматизм в активной фазе (ревматическая атака). К а р д и а л ь н а я ф о р м а. Ревматическая атака — острое, часто рецидивирующее воспалительное заболевание, поражающее главным образом детей. Обычно она возникает после воспалительного процесса в глотке (ангины), вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А.

Частота ревматических атак и, следовательно, кардиальной формы ревматизма за последние десятилетия сильно снизилась во многих промышленно развитых странах, однако в России в 1998 г. выросла более чем в 7 раз по сравнению с 1993 г. Например, в США за последние 40 лет смертность от кардиальной формы ревматизма сократилась в 10 раз, что объясняется не только повышением благосостояния и уровня жизни населения, но и появлением большого разнообразия весьма эффективных противомикробных лекарств, губительно действующих на стрептококки. Не исключается и общее снижение вирулентнос-

ти указанных возбудителей (вирулентность — мера патогенности, т.е. способности вызывать болезнь; она включает в себя способность преодолевать защитные барьеры, токсичность и т.д., см. главу 14). Тем не менее ревматизм продолжает оставаться глобальной проблемой, ибо ежегодно на планете им заболевают от 15 до 20 млн человек, и даже в США есть регионы с относительно высокой заболеваемостью.

Ревматическая атака характеризуется *лихорадкой, артралгией* (болями в одном или нескольких суставах), а также такими (наиболее важными) проявлениями, как *мигрирующий* (перемещающийся с одного сустава на другой) *полиартрит крупных суставов, кардит* (воспаление оболочек сердца, ревмокардит), *формирование подкожных узелков, ревматическая эритема кожи* (округлые или дугообразные участки гиперемии на туловище и конечностях), *хорея Сиденхема* [или малая хорея Сиденхема (Th.Sedenham), пляска святого Вита — витова пляска (chorea Sancti Viti), пляска святого Гвидона и др. — неврологические расстройства с произвольными, некоординированными движениями, гримасами и подергиваниями]. Несмотря на то что при ревматизме возникают артрит и миокардит, оба они могут спонтанно исчезать. Эндокардит в виде хронических изменений в клапанах сердца, как правило, бесследно не проходит. Кардиальная форма ревматизма *характеризуется* главным образом деформирующим фиброзом клапанов, обычно митрального клапана, что сопровождается стенозом митрального отверстия и формированием смешанного митрального порока. Позднее развивается тяжелая, иногда смертельная сердечная недостаточность. Ревматический митральный порок чаще возникает у женщин.

Острый ревматизм встречается преимущественно у детей в возрасте 5—15 лет; поражаются и более юные, и более взрослые люди. Примерно 20 % всех впервые выявленных больных относятся к группам среднего и даже пожилого возраста. Большинство атак начинается с мигрирующего полиартрита с лихорадкой. При этом сначала один, затем другой сустав на несколько дней становятся опухшими и болезненными, затем возвращаются в нормальное состояние без функциональных изменений. Острый кардит развивается у 50—75 % детей и 35 % взрослых, подвергшихся одной острой атаке. Шум трения перикарда, свидетельствующий о перикардите, можно иногда выслушивать в течение нескольких недель, однако и он затем исчезает без каких-либо последствий. Наиболее *тяжелой формой* ревмокардита при первичной атаке является *миокардит*. В особых случаях он может привести к аритмиям, фибрилляции предсердий. Фибрилляция в свою очередь нередко сопровождается тромбозом в ушке предсердия, а затем тромбоэмболией. Миокардит способен вызвать дилатацию и падение сократительной способности желудочков со всеми осложнениями, о которых уже

много говорилось. В целом *прогноз* при первой ревматической атаке хороший, лишь 1 % больных погибают от каких-либо осложнений.

После первой атаки остается повышенная *восприимчивость* к заболеванию. Новые ангина или фарингит могут спровоцировать рецидив. Отмечено, что с каждой новой ревматической атакой тяжесть ревмокардита возрастает. Поэтому после первого приступа следует уделить внимание долговременным профилактическим антистрептококковым мерам.

П а т о г е н е з к а р д и а л ь н о й ф о р м ы р е в м а т и з м а. В настоящее время ревматизм рассматривают как постинфекционное иммунологическое заболевание, развивающееся вследствие повышенной иммунологической реактивности к стрептококковым антигенам, которые вызывают синтез антител, перекрестно реагирующих с тканевыми антигенами человека, и некоторых форм аутоиммунной реакции, обусловленной стрептококковой инфекцией. Это доказывается следующим.

Первоначально приступы ревматизма возникают спустя 1—5 нед после стрептококковой инфекции, т.е. через интервал, вполне достаточный не только для выработки иммунного ответа, но и реализации повреждения. В некоторой зависимости от величины периода между фарингитом и ревматической атакой у больных обнаруживаются повышенные титры сывороточных антител к стрептолизину O (ASO) и к гиалуронидазе, продуцируемым стрептококками. Тканевые очаги поражения при ревматизме всегда стерильны и не являются продуктами прямого действия каких-либо микроорганизмов. Наконец, рецидивная острая ревматическая атака тоже предваряется стрептококковой инфекцией.

Почему конкретный человек подвержен ревматизму после провоцирующей стрептококковой инфекции, остается неизвестным. Невозможно также точно предсказывать локализацию тканей-мишеней, в которых появляются перекрестно реагирующие антитела. Известно лишь, что ревматизм возникает примерно у 3 % больных стрептококковым фарингитом, причем более тяжелые и продолжительные приступы фарингита повышают вероятность развития ревматизма. Полагают, что индивидуальная чувствительность может быть связана с генетически детерминированным иммунным ответом на антигены стрептококков. Возможными *тканевыми мишенями для антигенов* являются:

- гликопротеины клапанов сердца, перекрестно реагирующие с гиалуронатом (солью гиалуриновой кислоты) капсулы стрептококков; этот гиалуронат идентичен гиалуронату человека;
- сарколемма миокарда и гладких мышц, которые дают перекрестную реакцию с мембранными антигенами стрептококков;

- сердечный миозин, который служит антигенной детерминантой наряду со стрептококковым белком М, являющимся главным фактором вирулентности стрептококков группы А.

Морфология ревматизма. Сердце. При острой ревматической атаке во многих органах и тканях возникают распространенные очаговые воспалительные изменения. Особенно четко выраженные в сердце, такие изменения получили название узелков Ашоффа (L.Aschoff, 1866—1942, выдающийся немецкий патолог) (рис. 11.21, А). Эти узелки включают в себя зону фибриноидного некроза, которая окружена лимфоцитами, макрофагами, иногда плазматическими клетками, а также несколько набухшими, «активированными» гистиоцитами, «утвердившимися» под названием *клеток Аничкова*. Последние обладают сочной и слегка базофильной цитоплазмой, а их овальное или круглое ядро содержит хроматин, распределенный в виде характерных фигур, которые напоминают гусеницу или ершик для мытья посуды (рис. 11.21, Б). Иногда встречаются крупные и видоизмененные гистиоциты — *многоядерные гигантские клетки Ашоффа*. Такое разнообразие клеточного инфильтрата вокруг зоны фибриноидного некроза характерно для наиболее развитых, «цветущих» форм узелков Ашоффа.

В период бурного развития ревматизма узелки Ашоффа можно обнаружить в любой из трех оболочек сердца, иногда даже во всех трех (в этом случае речь идет о ревматическом *панкардите*). В перикарде они располагаются в субсерозной жировой клетчатке и фиброзной ткани. Здесь их появление сопровождается фибринозным или серозно-фибринозным воспалением, создающим картину юношеского перикардита, который обычно исчезает без каких-либо последствий. В миокарде узелки Ашоффа, как правило, располагаются диффузно в интерстициальной строме, часто вокруг сосудов. Близлежащие кардиомиоциты могут быть повреждены.

Что касается *эндокарда*, то почти всегда при ревматизме поражается париетальный эндокард и клапаны левой половины сердца. В париетальном эндокарде очаговые утолщения, особенно характерные для левого предсердия и известные под названием *бляшек Мак-Каллума* (W.G.McCallum), появляются уже после клапанных изменений и трактуются как их последствия. У 65—70 % больных поражается только митральный клапан, а примерно у 25 % — одновременно митральный и аортальный клапаны. В редких случаях ревматические изменения можно обнаружить в трехстворчатом клапане или клапане легочного ствола. В России принято выделять 4 вида *ревматического клапанного эндокардита* по А.И.Абрикосову (крупный российский патолог, 1875—1955):

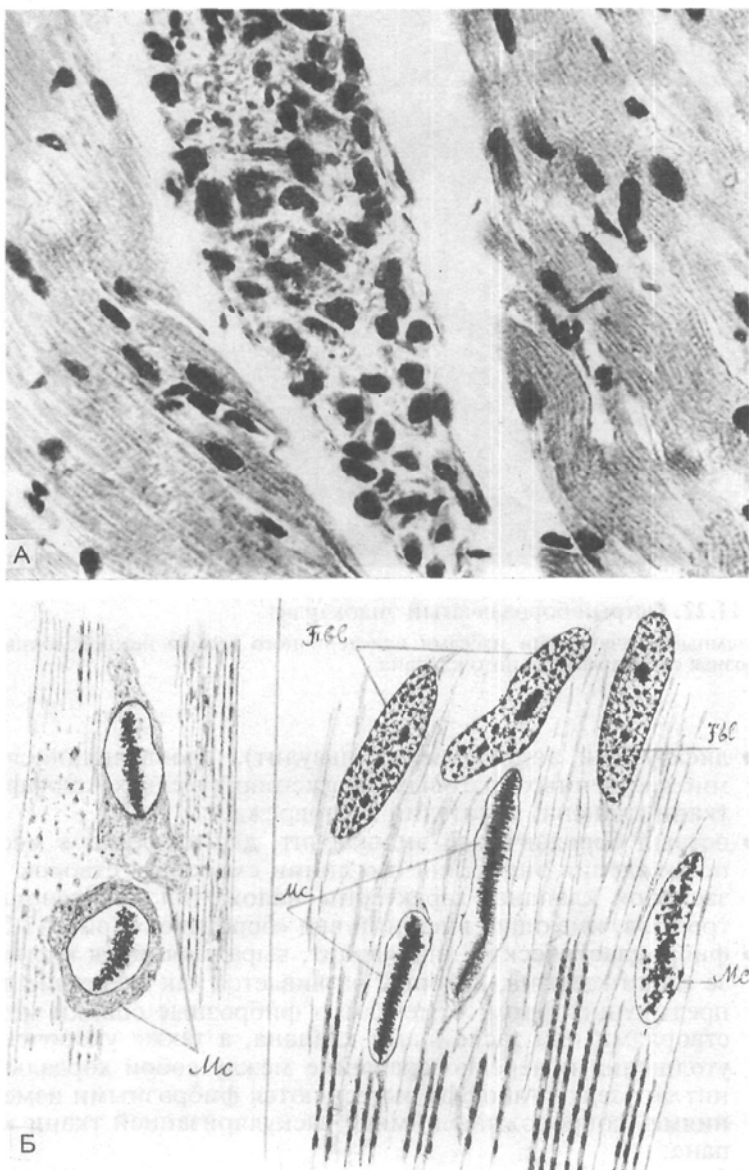


Рис. 11.21. Ревматическая гранулема в миокарде.

А — общий вид (препарат В.Л.Белянина). Б — в центре среди клеток, образующих гранулему, клетки Аничкова, в ядрах которых хроматин имеет вид гусеницы или ершика для мытья посуды (с рисунков Н.Н.Аничкова, 1912).

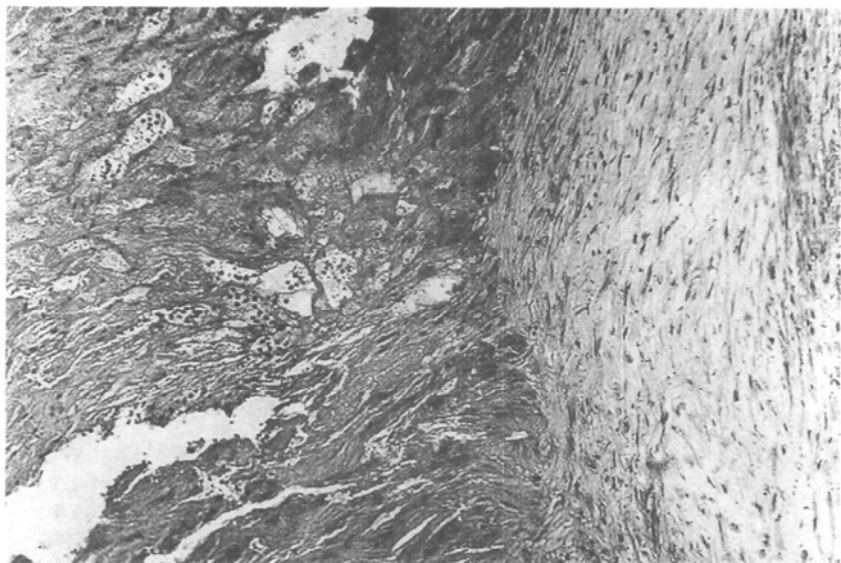


Рис. 11.22. Острый бородавчатый эндокардит.

Под темными, ячеистыми массами пристеночного тромба нежнволоконнистая фиброзная основа митрального клапана.

- диффузный эндокардит (вальвулит), проявляющийся во множественных очаговых поражениях (узелках Ашоффа) в ткани клапана, эндотелий не поврежден;
- острый бородавчатый эндокардит, для которого в местах повреждения эндотелия (по линии смыкания створок или заслонок клапана) характерны наложения пристеночных тромбов, имеющих внешний вид «бородавок» (рис. 11.22);
- фибропластический эндокардит, выражающийся в фиброзе ткани клапана, который развивается как следствие двух предыдущих форм; отмечаются фиброзные спайки между створками или заслонками клапана, а также укорочение, утолщение и нередко сращение между собой хордальных нитей; узелки Ашоффа вытесняются фиброзными изменениями, сопровождающимися васкуляризацией ткани клапана;
- возвратно-бородавчатый эндокардит, при котором на фоне фибропластических изменений возникают обострения в виде новых узелков Ашоффа и зон повреждения, на них накладываются новые пристеночные тромбы.

Прежде чем последние две формы достигают своего полного развития, в большинстве случаев проходит несколько лет,

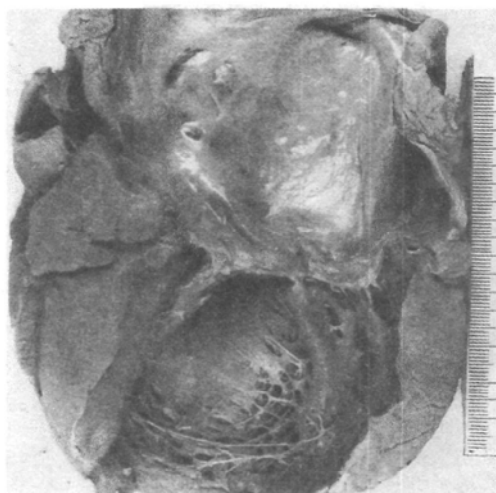


Рис. 11.23. Митральный порок ревматической этиологии.

Выражены склероз створок митрального клапана, укорочение и склероз хордальных нитей, гипертрофия сосочковых мышц и резкая дилатация левого предсердия.

иногда десятков лет. В конце концов указанные изменения деформируют створки клапана, приводя к нарушению его функции.

При хроническом ревматизме митральный клапан практически всегда деформирован, однако более редкое вовлечение в процесс аортального клапана в некоторых случаях является особенно важным с клинической точки зрения. Сформированные митральный (рис. 11.23) и(или) аортальный пороки влекут за собой серьезные расстройства кровообращения сначала в малом, затем и в больших кругах кровообращения (см. главу 3).

Суставы. Вероятность возникновения острого артрита во время ревматической атаки увеличивается с возрастом и достигает у взрослых больных 90 %. Чаще в процесс вовлекаются крупные суставы (например, коленный). Изменения носят преходящий характер и исчезают без последствий.

Кожа. Поражения проявляются в виде подкожных узелков и ревматической эритемы. Они обнаруживаются у 10—60 % больных, чаще у детей. Подкожные поражения по сути представляют собой гигантские узелки Ашоффа и, как правило, локализируются над сухожилиями разгибательных мышц в области запястных, локтевых, голеностопных и коленных суставов. Эритема обычно начинается с появления красноватого, плоского или чуть приподнятого макуло-папулезного образования с более красными и более приподнятыми краями. Ее локализация огра-

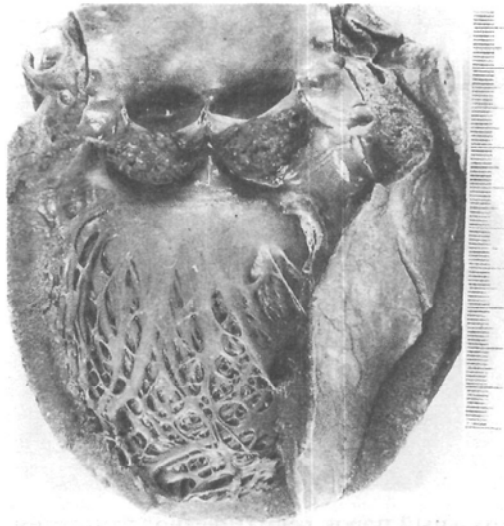


Рис. 11.24. Клапанный инфекционный эндокардит.

На заслонках аортального клапана вегетации (пристеночные тромбы); выражена дилатация левого желудочка.

ничена контурами «купального костюма», но эритема может также встречаться на бедрах, голенях и лице.

Инфекционный эндокардит. Это одно из наиболее серьезных инфекционных поражений, которое характеризуется проникновением в ткань сердечных клапанов и накоплением там патогенных микробов, которые повреждают эндотелий клапанов и способствуют формированию в зонах повреждения пристеночных тромбов — *вегетаций*. Острая форма такого клапанного эндокардита проявляется быстро развивающимся разрушением клапана. 50 % больных умирают в течение нескольких дней или недель. Подострая форма — вторичные инфекционные поражения уже измененных, иногда деформированных клапанов. Эта форма продолжается от нескольких недель до месяцев. Вегетации, обнаруживаемые при обеих формах, состоят из фибрина, клеток воспалительного экссудата и микробов. При высокой степени вирулентности возбудителя под вегетациями можно обнаружить значительную зону некроза и проникновение микробов в ткань клапана. При низкой вирулентности повреждение имеет поверхностный характер.

Более чем у 50 % больных инфекционный эндокардит вызывают *стрептококки* зеленящих видов (возбудители подострой формы), у 20—30 % — золотистый стафилококк (возбудитель острой формы). Среди прочих агентов следует назвать *Strepto-*

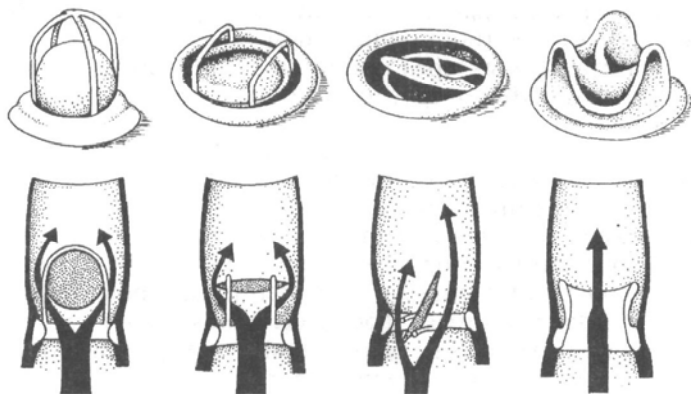
soccus pneumoniae, грамотрицательные кишечные микробы и грибы. В 5—20 % случаев из крови больных или умерших выделить возбудитель не удается («безмикробный» эндокардит). Это обусловлено либо антибактериальным лечением, либо несоответствием питательных сред свойствам возбудителя, либо тем, что возбудитель глубоко проник в ткань клапана, изолировался там и в кровь не поступал. Инфекционному эндокардиту особенно подвержены больные наркоманией, у которых обычно поражаются клапаны левой половины сердца (рис. 11.24). Клапаны правой половины сердца повреждаются реже.

К *сердечным осложнениям* инфекционного эндокардита относятся приобретенный порок (аортальный, митральный, реже другие) с соответствующими нарушениями кровообращения; кольцевые (подклапанные) абсцессы миокарда с возможной перфорацией аорты, межжелудочковой перегородки или стенки желудочка; гнойный перикардит; частичная дегисценция (зияние отверстия из-за расхождения створок или заслонок клапана). Группу *эмболических осложнений* составляют варианты микробной эмболии из пораженных левой и правой половин сердца с соответствующими локализациями внутриорганного заселения и абсцедирования (например, абсцессом головного мозга, менингитом, абсцессом почки или же абсцессом легкого, пневмонией). Выделяют также *почечные осложнения*: инфаркт после тромбоэмболии, очаговый гломерулонефрит после микробной эмболии, диффузный гломерулонефрит (развивается в результате отложения в клубочках комплекса антиген—антитело), множественные абсцессы почек (при остром стафилококковом эндокардите). При ранней диагностике и своевременном адекватном лечении 5-летняя выживаемость больных инфекционным эндокардитом колеблется от 50 до 90 %.

Другие формы эндокардитов. Неинфекционный тромбоэндокардит (абактериальный тромбоэндокардит). В большинстве случаев он является находкой при патологоанатомическом исследовании умерших от тяжелой формы рака или другого истощающего заболевания. Поэтому иногда этот эндокардит называют *марантическим* (или *терминальным*). Тромботические вегетации, обнаруживаемые на заслонках аортального клапана или створках митрального, реже других клапанов, представляют собой не очень большие (диаметр 1—5 мм) массы фибрина и форменных элементов крови, лишенные микробов. Эти массы локализуются в зоне весьма поверхностного повреждения, затрагивающего лишь эндотелий клапана, и не вызывают (возможно, не успевают вызвать) никакой воспалительной реакции.

Эндокардит при системной красной волчанке (болезнь Либмана—Сакса; E.Libman, B.Sacks; см. главу 5) поражает митральный и трикуспидальный клапаны главным образом у девушек и молодых женщин. Тромботические вегетации тоже стерильны и имеют диаметр 1—4 мм. Однако в случае

С х е м а 11.2. Искусственные клапаны сердца, применяемые при протезировании



распространения на хордалные нити или париетальный эндокард они более сочные и крупные, чем при ревматизме. Под ними обнаруживается фибриноидный некроз и выражены признаки вальвулита.

Карциноидный эндокардит. У больных с карциноидными опухолями (см. главы 7 и 16) одним из ведущих клинико-морфологических признаков болезни является поражение париетального и клапанного эндокарда в правой половине сердца — очаговые фиброзные (бляшковидные) утолщения эндокарда правого желудочка, клапанов правого атриовентрикулярного отверстия и устья легочного ствола. Утолщения в основном состоят из гладкомышечных клеток и редких коллагеновых волокон, заключенных в матрикс, который богат кислыми гликозаминогликанами (мукополисахаридами). Под утолщениями располагается слой эластических волокон. Иногда такие поражения обнаруживают в левом желудочке.

Осложнения, возникающие при наличии у больного искусственных клапанов. Замещение клапанов сердца и магистральных артерий стало весьма распространенным видом хирургического лечения. Применяют механические и биологические клапанные протезы. Первые представляют собой безвредные obturatory из искусственных биоматериалов, заключенные в жесткую обойму — «прыгающие» шары, откидывающиеся, качающиеся или «хлопающие» диски (схема 11.2). Второй вид — специально обработанные ткани животных (чаще аортальные клапаны свиней), заключенные в протезные рамки. Примерно у 60 % больных, перенесших операцию протезирования клапана, в течение последующих 10 лет развиваются различные осложнения. Наиболее важными из них являются тромбэмболические осложнения, инфекционный эндокардит, нарушения функций протеза.

11.17. Болезни миокарда

В этом разделе мы рассмотрим *две группы болезней* миокарда, выделенные в начале 90-х годов *согласно рекомендациям ВОЗ*:

- кардиомиопатию, болезнь сердечной мышцы, имеющую неизвестную этиологию, которую часто обозначают как первичную, или идиопатическую, кардиомиопатию;
- специфическую (определенную) болезнь миокарда, болезнь сердечной мышцы, имеющую установленную причину или связанную с расстройствами в других системах. В эту группу не входят ишемические, клапанные, гипертензионные и врожденные поражения, которые рассмотрены в главе 11.

В клинической практике врач обычно сталкивается с симптоматикой, при которой имеется, как правило, какой-либо один функциональный (клинико-морфологический) вид поражения миокарда — дилатационный, гипертрофический или рестриктивный (ограничительный). Причем признаки дилатации полостей сердца — самые частые (90 %) из перечисленных видов. Распознаванию указанных видов поражений, между которыми иногда нет строго определенных клинико-морфологических границ, помогают *эндомиокардиальная биопсия* и последующая *микроскопическая диагностика*.

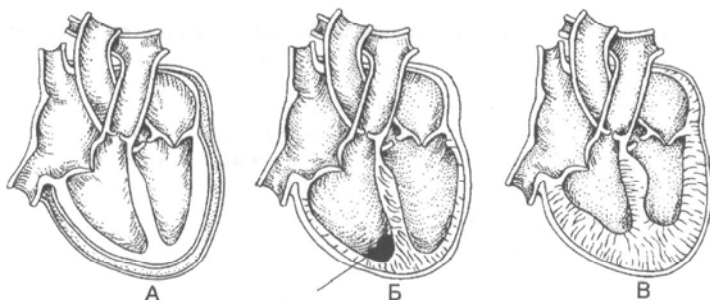
Такую биопсию проводят с помощью специального прибора — биоптома. Его вводят в правую внутреннюю яремную вену и под контролем флюороскопии или эхокардиографии продвигают через правое атрио-вентрикулярное отверстие к межжелудочковой перегородке. Здесь «выщипывают» кусочки миокарда вместе с эндокардом диаметром 1—3 мм.

Целесообразность использования именно правостороннего септального биоптата для последующего микроскопического изучения диктуется репрезентативностью морфологических изменений в этой зоне сердца при любом из названных выше видов поражений миокарда. Множественные мелкие биоптаты подвергают не только гистологическому, но и параллельным вирусологическому, ультраструктурному, иммуногистохимическому, биохимическому и молекулярно-биологическому исследованиям. Комплексный анализ облегчает распознавание той или иной болезни миокарда.

11.17.1. Кардиомиопатии

Дилатационная кардиомиопатия. Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия характеризуется постепенным развитием сердечной недостаточности при явлениях гипертрофии стенок всех 4 камер сердца и дилатации полостей, происходящей по

Схема 11.3. Изменения сердца при кардиомиопатии



Обозначения: А — нормальное сердце на разрезе; Б — сердце при дилатационной кардиомиопатии, в правом желудочке и области верхушки пристеночный тромб; В — сердце при гипертрофической кардиомиопатии.

неизвестным причинам (схема 11.3, А и Б). У 20 % больных, особенно у лиц с семейной дилатационной кардиомиопатией, были обнаружены генетические причины заболевания. Для кровных родственников предполагается возможность возникновения аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-связанных нарушений (см. главу 8). Открыта также X-связанная дилатационная кардиомиопатия при кардиомиопатии Дюшенна, вызываемой дистрофиновым геном и тоже упоминавшейся в главе 8 (см. табл. 8.5). В большинстве же случаев установить какую-либо причинную связь пока не удастся. Однако существуют предположения об отдаленном влиянии на миокард различных повреждающих субстратов и процессов: алкоголя или других токсических продуктов, предшествующего миокардита, недостаточности питания или иммунологического повреждения при беременности.

Дилатационная кардиомиопатия может развиваться в любом возрасте, однако обычно в интервале от 20 до 60 лет. *Ведущим признаком* дилатационной кардиомиопатии является *снижение сократительной силы левого желудочка* (систолическая недостаточность). Так, в развитой стадии заболевания фракция изгнания крови составляет менее 25 %, а в норме — примерно 50—65 %. Как вариант встречается *аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия*, часто заканчивающаяся внезапной сердечной смертью. Отмечаются *разные стадии* застойной сердечной недостаточности, медленно или быстро прогрессирующей, в состоянии компенсации или декомпенсации. В течение 2 лет умирают 50 % больных дилатационной кардиомиопатией, и лишь 25 % из них живут дольше 5 лет. Смерть наступает от прогрессирующей сердечной недостаточности или тяжелой аритмии, реже от тромбозомболических осложнений. Наилучший способ лечения — пересадка сердца.

Сердце при дилатационной кардиомиопатии, как правило, по массе превышает в 2—3 раза норму. Характерно расширение полостей всех 4 камер. Измерение толщины стенок желудочков не является объективным критерием, отражающим степень их гипертрофии, так как сильно выраженная дилатация «скрадывает» показатели толщины. В обоих *желудочках* нередко обнаруживаются пристеночные тромбы, особенно в области верхушки сердца, которые могут приводить к тромбоэмболии. Никаких первичных изменений в клапанах нет, но иногда развивается вторичная, или *функциональная, митральная, регургитация*. В левом желудочке, чаще в субэндокардиальной зоне, выявляются мелкоочаговые рубцовые изменения. Последние отражают либо несоответствие уровня кровоснабжения пораженного миокарда уровню его гипертрофии и дилатации полостей, либо обструкцию коронарных артерий, возможно, тромбоэмболические осложнения. На поверхности эндокарда также встречаются фиброзные бляшки, развивающиеся вторично в расширенном желудочке. Сходные макроскопические картины отмечаются при некоторых видах дилатации желудочков, имеющих определенную этиологию (например, при миокардитах или перенасыщении железом).

Микроскопически идиопатическая дилатационная кардиомиопатия тоже не имеет достаточно надежных специфических признаков. Размеры отдельных кардиомиоцитов варьируют, большинство из них гипертрофировано, но многие выглядят истощенными или вытянутыми. Ядра мышечных клеток увеличены, что более точно указывает на наличие гипертрофии миокарда. Фиброз интерстициальной ткани и эндокарда выражен в различной степени, но зоны рубцовой ткани местами напоминают рубцы на месте некротизированного миокарда. Поэтому такие рубцы относят к *заместительному фиброзу*. В рубцовой ткани могут располагаться немногочисленные полиморфно-ядерные лейкоциты.

Гипертрофическая кардиомиопатия. Она известна также под названиями «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз» и «гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия». Заболевание характеризуется тяжелым «мышечным» *гиперконтрактивным сердцем* (с повышенной силой сокращения) и поэтому представляет собой патологию, затрагивающую скорее диастолу, а не систолу. Гипертрофическую кардиомиопатию следует отличать прежде всего от амилоидоза сердца и рабочей гипертрофии миокарда при гипертензии. Одним из важных ее признаков является спонтанное (сначала латентное) развитие, не связанное ни с какими внешними воздействиями или заболеваниями. Приблизительно в 50 % случаев гипертрофическая кардиомиопатия имеет семейный характер с аутосомно-доминантным типом передачи и сниженной пенетрантностью гена (см. главу 8). У некоторых кровных родственников найдены миссенс-мутации генов хромосомы 14, кодирующих изоформы



Рис. 11.25. Гипертрофическая кардиомиопатия.

Субаортальное утолщение межжелудочковой перегородки, уменьшение полости левого желудочка, имеющей форму банана, а также утолщение передней створки митрального клапана (препарат IAP).

тяжелых цепей кардиального миозина — важнейшего сократительного белка толстых филаментов мышечных саркомер. Гипертрофическая кардиомиопатия протекает по-разному. У многих больных в течение ряда лет заметных перемен нет, но улучшение наступает редко. Главными *осложнениями* являются фибрилляция предсердий с пристеночным тромбозом и тромбоэмболией, аритмии с внезапной сердечной смертью (особенно у молодых мужчин с семейной формой заболевания), а также сердечная недостаточность.

Ведущий *макроскопический признак* — гипертрофия миокарда, сопровождающаяся диспропорциональным утолщением межжелудочковой перегородки (см. схему 11.3, В). Перегородка по толщине преобладает над стенкой левого желудочка в соот-

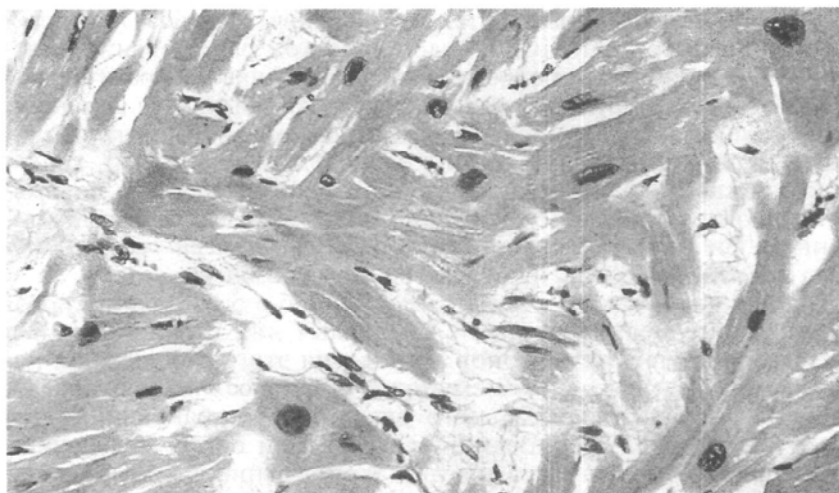


Рис. 11.26. Гипертрофическая кардиомиопатия.

Гипертрофия волокон миокарда, причудливое направление хода этих волокон, выраженный кардиосклероз (препарат IAP).

ношении 1,3:1. Такая *асимметричная септальная гипертрофия* встречается примерно у 90 % больных гипертрофической кардиомиопатией, в остальных случаях гипертрофия имеет симметричный характер. На продольных срезах полость желудочков утрачивает свою округлую или овальную форму и обретает бананоподобную конфигурацию из-за выпячивания гипертрофированной межжелудочковой перегородки (рис. 11.25). Несмотря на тотальное утолщение перегородки, ее гипертрофия обычно бывает выражена неравномерно — чаще только в субаортальной зоне, реже в центральной или апикальной зоне стенок желудочков. При выраженном утолщении перегородки в области устья аорты или митрального отверстия возможны соответствующие гемодинамические нарушения. Иногда одновременно возникают фиброзные утолщения париетального или клапанного эндокарда. Под *микроскопом* хорошо видна выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, диаметр которых, в норме около 15 мкм, достигает 40 мкм и более. Второе, что также сразу привлекает внимание, это беспорядочное расположение пучков кардиомиоцитов, часто пересекающихся в разных направлениях (рис. 11.26).

При более пристальном изучении обнаруживаются хаотичное расположение сократительных элементов в саркомерах, а также фиброз интерстициальной ткани (со столь же хаотично направленными коллагеновыми волокнами) и заместительный фиброз.

Рестриктивная (ограничительная) кардиомиопатия. Она характеризуется затруднениями в диастолическом расслаблении желудочков и заполнении полости левого желудочка. Сократительная (систолическая) функция левого желудочка обычно не изменена. Функционально рестриктивную кардиомиопатию нелегко отличить от констриктивной формы перикардита (см. ниже), гипертрофической кардиомиопатии, какого-либо вторичного поражения миокарда (например, с отложением амилоида) или радиационного фиброза. Однако есть еще три *разновидности рестриктивных поражений* сердца, о которых следует упомянуть.

Эндомиокардиальный фиброз. Болезнь поражает преимущественно детей и молодых лиц стран Африки и других тропических регионов. Этиология этого заболевания неизвестна, но известно, что ему присущ фиброз эндокарда желудочков и субэндокардиального слоя, распространяющийся от верхушки сердца к основанию в одном или обоих желудочках. Этот фиброз может затрагивать и атриовентрикулярные клапаны. Как правило, он приводит к уменьшению объема полости желудочков и рестриктивному функциональному расстройству. Иногда возникает пристеночный тромбоз.

Эндомиокардит Леффлера (W.Löffler; фибропластический эндокардит). При эндомиокардите тоже имеется эндокардиальный фиброз, часто осложненный выраженным пристеночным тромбозом. Однако это заболевание не «ограничено» определенными географическими регионами и, хотя причины его также неизвестны, оно обладает некоторыми специфическими чертами, имеющими дифференциально-диагностическое значение — это эозинофильный лейкоцитоз и иногда эозинофильный лейкоз. При этих состояниях отмечаются дегрануляция эозинофилов, их структурные дефекты. По-видимому, токсические продукты, освобождающиеся при дегрануляции эозинофилов (особенно главный основной белок) повреждают эндокард. Развиваются очаги некроза с эозинофильной инфильтрацией и последующим рубцеванием и наслоением на рубец пристеночного тромба.

Эндокардиальный фиброэластоз. Это редкое заболевание детей неизвестной этиологии с очаговым или диффузным хрящеподобным фиброэластическим утолщением париетального эндокарда левого желудочка. Эндокардиальный фиброэластоз возникает в первые 2 года жизни и часто сопровождается врожденным пороком сердца, который у 30 % больных проявляется в виде стеноза устья аорты.

Возвращаясь к *идиопатической рестриктивной кардиомиопатии*, следует отметить, что при ней желудочки сердца имеют почти нормальный размер, их полости не расширены, а миокарду свойственна обычная консистенция. Однако дилатация, причем двусторонняя, характерна для предсердий. Под микроскопом в миокарде желудочков можно обнаружить интерстициальный фиброз, который бывает либо мелкоочаговым, либо диффузным.

11.17.2. Специфическая (определенная) болезнь миокарда

Это групповое определение, в последние годы утвердившееся в отношении тех поражений миокарда, причины которых известны. Заболевания могут иметь инфекционную, токсическую, иммуноопосредованную этиологию. Они развиваются при метаболических, нейромышечных заболеваниях, болезнях накопления, злокачественных опухолях и облучении. К *главным формам* относят миокардиты и поражения при токсических воздействиях и метаболических нарушениях.

Миокардит. Его можно определить как *воспаление сердечной мышцы*, характеризующееся лейкоцитарной инфильтрацией и связанным с ней неишемическим некрозом или дегенерацией кардиомиоцитов. *Клинические проявления* миокардита широки — от бессимптомных поражений, иногда бесследно исчезающих, до острых и поздних приступов застойной сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. У больных может появиться систолический шум, обусловленный расширением левого желудочка. Иногда (особенно при инфекционном миокардите) развивается температурная реакция. Нередко симптоматика сходна с признаками инфаркта миокарда. Частоту этого заболевания определить сложно, так как диагноз нередко основывается на непрямых признаках, например на наличии сердечной недостаточности, лихорадки и изменений на ЭКГ, свидетельствующих о диффузном поражении миокарда. Среди всех больных с застойной сердечной недостаточностью и болью в грудной клетке или угрожающей аритмией, а также перенесших эндокардиальную биопсию (см. выше), у 4—10 % лиц имеется миокардит [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Остановимся на *этиологии* миокардита, но сначала отметим, что во многих случаях этиологический агент остается лишь предполагаемым, точно неустановленным.

В большинстве наблюдений верифицированный миокардит имеет *вирусную этиологию*. Такой миокардит встречается практически в любом возрасте, но к нему особенно восприимчивы младенцы, лица с иммунодепрессивными состояниями и беременные. Возбудителями чаще являются вирусы Коксаки А и В, вирус ЕСНО, полиовирус (возбудитель полиомиелита), вирусы гриппа А и В. В большинстве случаев поражение сердечной мышцы развивается через несколько дней или недель после первичной вирусной инфекции — в легких, верхних дыхательных путях или нейромышечных системах (как при полиомиелите). Иногда миокардит — единственное или по крайней мере ведущее проявление некой вирусной инфекции, обозначаемое как *первичный миокардит*. Доказательство вирусной природы поражения мышцы сердца трудоемко даже при использовании эндокардиальной биопсии. Разработаны серологические тесты, выявляющие высокие титры сывороточных противовирусных

антител. Однако особую популярность приобрела полимеразная цепная реакция (см. главу 1), с помощью которой вирусную ДНК обнаруживают непосредственно в гистологических срезах пораженного миокарда.

Механизмы, участвующие в вирусном повреждении сердечной мышцы, трактуют по-разному. Преобладают две точки зрения. Прямое цитотоксическое влияние вирусов расценивается как весьма редкий механизм. По-видимому, чаще происходит иммуноопосредованное воздействие на миокард через механизмы, зависящие от Т-клеток. Обычно вирусный миокардит — двухфазный процесс. Он включает в себя первоначальное инфекционное сердечное или внесердечное поражение, от которого организм освобождается с помощью моноцитов и гуморальных факторов иммунитета, а также иммунологическую фазу. Последняя опосредуется через Т-лимфоциты, действие которых направлено либо на новые антигены — «производные» от взаимодействия между вирусом и миокардом, либо на антигены миокарда, перекрестно реагирующие с вирусом или внесердечными тканями, поврежденными вирусом.

У многих больных *СПИДом* развивается миокардит, который может проявляться в виде повреждения кардиомиоцитов и сопровождаться воспалением при неясном этиологическом агенте или в виде миокардита, непосредственно вызванного ВИЧ, либо оппортунистической (условно-патогенной) флорой. Правда, несмотря на то что у лиц, умерших от СПИДа, найдены последовательности нуклеиновых кислот ВИЧ, роль этого вируса в развитии миокардита у таких больных не доказана.

Иногда миокардит вызывают не вирусные, а *паразитарные, микробные возбудители* или их продукты (токсины, ферменты). Весьма частой формой является миокардит при *болезни Шагаса* (американском трипаносомозе; S.Chagas), вызываемой простейшими *Trypanosoma cruzi*. В эндемических очагах, например в Южной Америке, поражение сердца отмечается у 80 % лиц с болезнью Шагаса. Около 10 % больных умирают при первой атаке, у остальных может быть достигнута хроническая иммуноопосредованная фаза, а через 10—20 лет возникнуть прогрессирующая сердечная недостаточность. Из других форм следует упомянуть миокардит при *трихинеллезе* (гельминтозе, вызываемом нематодами *Trichinella spiralis*). Из всевозможных патогенных грибов, приводящих к микозам, для миокарда наиболее опасны грибы рода *Candida*. Давно известны тяжелые повреждения миокарда *экзотоксином дифтерийной палочки* *Corynebacterium diphtheriae*. Они проявляются мелкими очагами некроза, сопровождающимися скудной лимфоцитарной инфильтрацией. При системном поражении, вызванном спирохетами *Borrelia burgdorferi*, может развиваться миокардит с блокадой атриовентрикулярного узла проводящей системы сердца. Недавно описаны формы миокардита при менингококковых,

хламидийных (*Chlamydia psittaci*) и токсоплазменных инфекциях.

Изредка встречается миокардит *аллергической природы* у лиц с повышенной чувствительностью к некоторым антибиотикам, диуретикам, а также у больных ревматизмом и системной красной волчанкой. В эту группу можно также отнести реакции отторжения в пересаженном сердце (см. ниже) и редкие наблюдения саркоидоза сердца.

Во время *активной фазы* миокардита *сердце* может внешне выглядеть нормальным или увеличенным за счет дилатации желудочков либо сразу всех камер. Миокард желудочков, дряблый на ощупь, на разрезе нередко имеет пятнистую окраску, мелкие бледные участки чередуются с мелкими очагами геморрагического вида. В любой камере можно обнаружить пристеночный тромб, хотя в остальном париетальный и клапанный эндокард, как правило, не изменены. *Гистологические изменения* варьируют весьма широко, поэтому мы ограничимся лишь обобщенным описанием. В активный период миокардит характеризуется наличием мелких очагов интерстициальной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации вокруг небольших зон некроза кардиомиоцитов. Мелкие очаги свидетельствуют о неишемической природе поражений.

Само по себе наличие клеток воспалительного инфильтрата в миокарде далеко не всегда означает миокардит. Небольшое количество таких клеток без повреждения кардиомиоцитов обычно расценивается как недостаточное основание для *диагноза* миокардита, так как мелкие скопления лимфоцитов и моноцитов характерны для дилатационной кардиомиопатии и других состояний. Более того, в миокарде больных, леченных большими дозами дофамина (при шоковых состояниях) или имеющих повышенные уровни эндогенных катехоламинов (при феохромоцитоме), обнаруживаются небольшие скопления макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов вокруг маленьких групп некротизированных кардиомиоцитов.

Поражения миокарда, вызванные тем или иным микробом или патогенным грибом, напоминают изменения, обусловленные тем же возбудителем в других органах. Очень часто они представлены микроабсцессами, содержащими микроколонию возбудителя. Более крупные агенты, например трихинеллы или трипаносомы, тоже хорошо видны при обычной окраске гематоксилином и эозином.

Есть еще одна разновидность миокардита, которую вопреки принятым классификациям следовало бы отнести к кардиомиопатиям из-за неясной этиологии — это *гигантоклеточный миокардит* (идиопатический миокардит Фидлера; C.L.Fiedler). Ему присуща диффузная воспалительная инфильтрация миокарда лимфоцитами, эозинофильными лейкоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и гигантскими клетками (рис. 11.27).

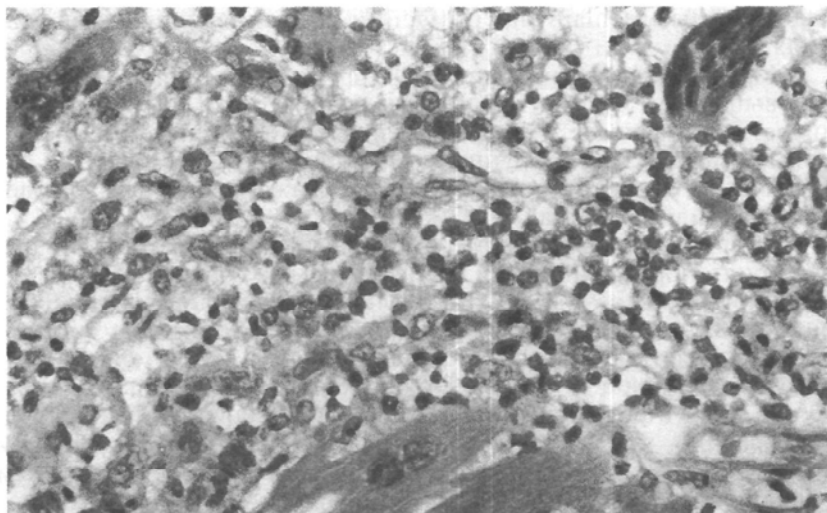


Рис. 11.27. Гигантоклеточный миокардит.

В строме миокарда гигантские клетки, лимфоциты, отдельные макрофаги и редкие эозинофилы (препарат IAP).

Такой смешанный инфильтрат часто группируется вокруг очага или даже крупной зоны некроза миокарда. В одних случаях гигантские клетки имеют макрофагальное, в других — кардиомиоцитарное происхождение. С течением времени в сердечной мышце появляются мелкие или более крупные рубцовые изменения. Последние крайне редко становятся заметными макроскопически.

Заболевания при токсических, метаболических и других специфических воздействиях. А л к о г о л ь (этиловый спирт или его метаболиты, например ацетальдегид; см. главу 9). Он оказывает прямое токсическое действие на миокард. Несмотря на то что хроническое алкогольное повреждение сердечной мышцы клинически напоминает дилатационную кардиомиопатию, оно все же обусловлено приемом алкоголя и поэтому исключено из группы идиопатических поражений. Тем не менее во многих случаях связь поражений с приемом алкоголя остается трудно доказуемой морфологически, так как гистологически *алкогольная болезнь миокарда* неотличима от дилатационной кардиомиопатии. Более того, недостаточность тиамина (витамина В₁), развивающаяся при алкоголизме, может «создавать» элементы болезни бери-бери (см. главу 9) с поражениями миокарда, идентичными дилатационной кардиомиопатии.

Гидрохлорид рубомицина (Daunorubicin), гидрохлорид доксорубина (Adriamycin) и другие

противоопухолевые антибиотики. *Химиотерапевтические препараты* антрациклинового ряда, используемые для лечения онкологических больных, оказывают на миокард токсическое действие. Кардиотоксический эффект обычно проявляется при суммарной дозе более 500 мг/м², приводящей к перекисному окислению липидов в мембранах мышечных волокон сердца. В развитии повреждения миокарда и наступлении внезапной сердечной смерти бывают «повинны» и другие средства, например литий, производные фенотиазина (красители, лекарства), кокаин. Их токсический эффект сходен с тем, который наблюдается при воздействии дифтерийным экзотоксином, и проявляется в набухании и вакуолизации клеток миокарда, появлении в них жировых капель, лизисе отдельных клеток (миоцитоллизе) и иногда в очагах некроза миокарда. При прекращении токсического воздействия изменения могут бесследно исчезнуть, но у некоторых больных развивается неспецифическая гипертрофия миокарда с интерстициальным фиброзом и мелкими рубцами, что напоминает дилатационную кардиомиопатию.

К а т е х о л а м и н ы. У больных с феохромоцитомой (опухолью хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников), продуцирующей катехоламины [биологически активные моноамины — медиаторы (норадреналин, дофамин) и гормоны (адреналин, норадреналин)], часто наблюдаются очаги некроза и контракционные полосы в миокарде, что связано с приемом больших доз вазопрессорных препаратов (таких как дофамин), а также кокаина (см. главу 9). *Механизм катехоламиновой кардиотоксичности* неясен. Не исключается прямое токсическое действие на кардиомиоциты перегрузки кальция или вазомоторного сокращения кровоснабжения миокарда в условиях ускорения сердечного ритма. В любом случае вокруг очагов гибели отдельных кардиомиоцитов можно наблюдать инфильтраты из лимфоцитов и макрофагов. Сходные изменения отмечаются у больных, перенесших приступ артериальной гипотензии (пониженного кровяного давления) или остановку сердца, а также у некоторых лиц с мозговыми поражениями при повышенном давлении ликвора (цереброспинальной жидкости, заполняющей каналы и полости спинного и головного мозга).

Б е р е м е н н о с т ь и р о д ы. *Околородовая кардиомиопатия* (поражение миокарда на поздних сроках беременности и в период родоразрешения) — так обозначают сердце с резко расширенными полостями, обнаруженное в течение нескольких месяцев до родов или после них. В основе *патогенеза* такого заболевания лежат, по-видимому, разные механизмы. Известно, что беременность может вызывать гипертензию, повышение минутного объема сердца, недостаточность питания тканей, разные метаболические и иммунологические нарушения. Кроме того, непосредственно перед родами в сильно увеличенной матке депонируется большой объем крови. Сразу после родов из

нее в нижнюю полую вену «выжимается» в среднем около 1,5 л крови. Это создает большую нагрузку на правую половину сердца. Молодые женщины, как правило, справляются с таким *гемодинамическим стрессом* без каких-либо последствий. Однако иногда возникает дилатация полостей сердца. Независимо от периода развития и патогенетических механизмов такая кардиомиопатия спонтанно исчезает примерно у 50 % больных. В противоположность типичному течению дилатационной кардиомиопатии в данном случае за несколько месяцев восстанавливаются и размеры, и функции сердца.

А м и л о и д о з. Он может возникать в сердце (см. главу 5) при системном амилоидозе или поражает сердце только у старых лиц при так называемом изолированном сенильном амилоидозе сердца. В последнем случае отложения белка стали называть *сенильным амилоидом*. Известны *две формы* сенильного амилоидоза сердца — желудочковая и предсердная. При *желудочковой форме* амилоид по своей аминокислотной последовательности похож на сывороточный преальбумин транстиретин, однако состав белка при более распространенной *предсердной форме* пока неизвестен. При множественной миеломе (см. главу 5) в сердце тоже могут откладываться массы амилоида, дающие определенную симптоматику. Чаще амилоидоз сердца приводит к рестриктивной (ограничительной) гемодинамике. Однако в зависимости от локализации отложений амилоида — в интерстициальной ткани сердца, проводящей системе, сосудах или клапанах — этот процесс может быть или бессимптомным или, напротив, сопровождаться застойной сердечной недостаточностью, аритмиями, признаками, манифестирующими ишемические или клапанные поражения.

Макроскопические признаки амилоидоза сердца варьируют. Утолщенные стенки органа могут быть очень плотными либо иметь консистенцию резины. Иногда полости сердца расширены. На поверхности эндокарда предсердия (обычно левого) заметны маленькие полупрозрачные узелки. Под микроскопом видно, что отложения амилоида расположены вне клеток, встречаются в разных оболочках сердца, а также в мелких интрамуральных ветвях коронарной системы. При значительных скоплениях амилоида интрамуральные ветви могут подвергаться окклюзии. В интерстициальной ткани амилоидные депозиты нередко образуют кольца вокруг отдельных кардиомиоцитов и капилляров.

П е р е г р у з к а ж е л е з о м. Такое состояние может возникать при *наследственном гемохроматозе* (нарушении обмена железосодержащих пигментов, повышении всасывания железа в кишечнике и накоплении его в тканях организма) и при *гемосидерозе*, сопровождающем многократные переливания крови (отложении в тканях гемосидерина в результате его избыточного образования макрофагами при усиленном распа-

де эритроцитов). В обоих случаях сердце поражается одинаково. При болезни накопления железа выражен дилатационный тип поражения. Депозиты железа обнаруживаются в основном в желудочках и больше в сократительном миокарде, а не в проводящей системе. Полагают, что дисфункция миокарда обусловлена взаимодействием железа с металлозависимыми ферментными системами.

Миокард сердца, перегруженного железом, на разрезе ржаво-коричневый, но в остальном картина не отличается от той, которая бывает при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Под *микроскопом* обращают на себя внимание отложения гемосидерина внутри кардиомиоцитов, особенно в перинуклеарной зоне, выявляемые с помощью гистологической реакции образования берлинской лазури (нерастворимая в воде комплексная железисто-синеродистая соль трехвалентного железа, имеющая темно-синий цвет). Кроме того, развиваются мелкоочаговая поэтапная дегенерация волокон миокарда и заместительный фиброз. В электронном микроскопе можно обнаружить развитые перинуклеарные сидеросомы — лизосомы, содержащие железо.

Гипер- и гипотиреоз (см. главу 23). Одним из примеров реакции миокарда на нарушение метаболизма является его поражение при повреждении функции щитовидной железы. Эта реакция развивается очень быстро. При *гипертиреозе* возникают тахикардия, сердцебиение (ощущение учащения или усиления сокращений сердца), кардиомегалия (увеличение размеров и массы сердца), встречается суправентрикулярная аритмия (предсердная экстрасистолия). Причины кардиомегалии неизвестны, однако имеются данные о прямом и непрямом действии на клетки миокарда тиреоидных гормонов, стимулирующих специфические ядерные рецепторы и изменяющих функцию плазмолеммы. Гормоны щитовидной железы нарушают также реакцию кардиомиоцитов на симпатическую стимуляцию. Тем не менее сердечная недостаточность встречается редко и главным образом у пожилых людей с какими-либо другими заболеваниями сердца. Гистологические изменения свидетельствуют о неспецифической гипертрофии миокарда.

При *гипотиреозе* уменьшаются минутный объем сердца, ударный объем и частота сокращений сердца. Повышение периферического сосудистого сопротивления и снижение объема крови приводят к падению пульсового артериального давления (разность между систолическим и диастолическим кровяным давлением в норме 30—60 мм рт.ст.), увеличению времени кругооборота крови и снижению кровоснабжения периферических тканей. В частности уменьшение циркуляции в коже сопровождается характерным повышением чувствительности к холоду. При развитом гипотиреозе возникает микседема — гипотиреоидный слизистый отек кожи. Сердце отличается дряблостью,

увеличением размеров и расширением полостей. Под микроскопом видны набухшие клетки миокарда, утратившие поперечную исчерченность и местами подвергшиеся базофильной дегенерации, а также отечная жидкость в межуточной ткани, богатая гликозаминогликанами. Иногда такая жидкость скапливается в полости перикарда. Все эти изменения называют *микседемой сердца*.

11.18. Болезни перикарда

Изолированные поражения перикарда встречаются редко. Обычно они связаны с болезнями других оболочек сердца или окружающих тканей либо являются вторичными при системных нарушениях. Известны три группы болезней перикарда, которые мы кратко и рассмотрим.

Накопление жидкости в полости перикарда. В ы п о т. Как известно, в норме в полости перикарда содержится 30—50 мл водянистой прозрачной жидкости с соломенно-желтым оттенком. При разных состояниях может появляться выпот, по объему редко превышающий 500 мл, обычно клинически латентный и сопровождающийся увеличением тени сердца на рентгенограммах. Иногда возникает затрудненное диастолическое наполнение камер сердца, требующее эвакуации жидкости. Чаще всего встречается *серозный выпот* при сердечной недостаточности, определяемый обычно как *гидроперикард* или *транссудат в полости перикарда* (см. главу 3). Такой выпот стерилен, обладает качествами, присущими нормальной перикардиальной жидкости, а серозные поверхности, омываемые им, сохраняют обычный блеск.

Г е м о п е р и к а р д. Это накопление крови в сердечной сорочке. Его следует отличать от геморрагического перикардита. Гемоперикард — следствие разрыва стенки желудочка, произошедшего при инфаркте миокарда или травматической перфорации, или разрыва внутриперикардиальной части аорты (надклапанного разрыва). В таких случаях кровь быстро и под большим давлением наполняет сердечную сорочку, приводя к *тампонаде сердца*. При быстрой тампонаде вполне достаточно 200—300 мл крови для остановки сердца и смерти. В то же время небольшие количества или примеси крови могут появляться в полости перикарда при реанимационном восстановлении сердечной деятельности и дыхания, значительных кровоизлияний при этом не происходит.

Перикардит. Это воспаление перикарда, развивающееся при осложнении всевозможных болезней сердца, системных нарушениях или при метастазировании злокачественных новообразований. Первичный перикардит необычен и почти всегда вызывается вирусом. Различные этиологические факторы приво-

дят обычно к острому перикардиту, изредка, при туберкулезных и микотических поражениях, перикардит бывает хроническим.

Острый перикардит. *Серозный перикардит* характерен для неинфекционных поражений, возникающих, например, при ревматизме, системной красной волчанке, склеродермии, злокачественных опухолях и уремии. Инфекционные поражения близлежащих тканей, например бактериальный плеврит, могут сопровождаться сильным раздражением серозного покрова париетального перикарда и стерильным серозным выпотом. Однако в последующем инфекция может преодолеть анатомический барьер и серозный выпот превращается в гнойный экссудат. В некоторых случаях перикардиту предшествует первичная вирусная инфекция в верхних дыхательных путях, легких или околоушной слюнной железе. Иногда удается даже выделить вирус из экссудата в сердечной сорочке. Что касается первичного вирусного поражения, то в редких случаях у молодых людей он может сопровождать соответствующий миокардит (в форме миоперикардита). Все же у многих больных этиология первичного серозного перикардита остается неизвестной.

Количество серозного экссудата, медленно накапливающегося в полости перикарда, обычно не превышает 50—200 мл. Под *микроскопом* в листках париетального перикарда и его висцерального листка (эпикарда) видны лейкоциты, лимфоциты и гистиоциты. Организация и спаечный процесс между листками перикарда наблюдаются крайне редко.

Фибринозный и серозно-фибринозный перикардит относятся к двум самым распространенным формам перикардита и в сущности представляют собой сходные процессы, при которых в фибринозном экссудате имеется то больше, то меньше серозной жидкости. С появлением фибрина в полости перикарда и уменьшением количества серозного экссудата выслушивается царапающий или скребуший *шум трения перикарда*. Наряду с этим шумом отмечают повышение температуры тела, боли в сердце, признаки сердечной недостаточности. Самые частые причины фибринозного перикардита — трансмуральный инфаркт миокарда, постинфарктный синдром Дресслера (W.Dressler); по-видимому, аутоиммунное состояние, развивающееся через несколько недель после инфаркта миокарда), уремия (см. главу 18), облучение грудной клетки, ревматизм, системная красная волчанка и травматическое повреждение области сердца. Кроме того, крупноочаговая (особенно сливная) пневмония и гнойные процессы в плевральных полостях сами по себе могут вызывать серозный перикардит, а в более тяжелых случаях приводят к формированию фибрина в сердечной сорочке. Фибринозный перикардит может возникать и после хирургических вмешательств на сердце. *Макро- и микроскопическая характеристика* фибринозного экссудата приведена в главе 4. Сероватые массы, волокна и нити фибрина, лежащие в эпикарде и па-

риетальном перикарде, нередко создают картину «волосатого (ворсинчатого) сердца». С течением времени фибрин может подвергаться рассасыванию или (чаще) организации.

Гнойный перикардит почти всегда является следствием проникновения в полость перикарда какого-либо возбудителя. Последний может попасть в сердечную сорочку из плевральных полостей, пораженных эмпиемой, из ткани легкого, содержащего абсцесс или пораженного лобарной (долевой) пневмонией, из зон воспаления при инфекционном эндокардите, из крови при бактериемии, наконец, при лимфогенной диссеминации или после кардиохирургических операций. Если больной подвергается иммуносупрессивному лечению, то прохождение инфекционного агента по любому из названных «маршрутов» облегчается. *Клинически* определяются признаки какого-нибудь системного инфекционного поражения — температурные пики, ознобы и лихорадка. Консистенция гноя в сердечной сорочке варьирует от жидкой до очень густой, а количество гноя достигает 400—500 мл. Серозные поверхности листков перикарда туеские, часто гиперемизированные, зернистые, пропитаны гноем. Под *микроскопом* выражены признаки разлитой гнойной инфильтрации перикарда (см. главу 4). Иногда процесс распространяется с париетального листка перикарда вглубь и приводит к так называемому *медиастиноперикардиту*. Обычный исход для описываемой формы — организация гнойного экссудата, часто приводящая к формированию серьезного осложнения — *констриктивного перикардита* (см. ниже).

Геморрагический перикардит. При этом виде перикардита в экссудате наряду с фибринозным или гнойным выпотом содержится примесь крови. Геморрагический перикардит развивается при вовлечении полости перикарда в туберкулезный или злокачественный опухолевый процесс. Иногда этот перикардит возникает при бактериальной инфекции или сочетаниях перикардита с геморрагическим диатезом. Иногда он развивается после хирургических вмешательств на сердце, сопровождается значительной кровопотерей и даже тампонадой сердца, требующей повторной операции.

Казеозный (творожистый) перикардит имеет туберкулезное и, крайне редко, микотическое происхождение. В туберкулезный процесс перикард вовлекается при распространении возбудителя из очагов поражения, располагающихся в регионарных трахеобронхиальных лимфатических узлах. Морфологические изменения характерны для туберкулезного воспаления (см. главу 14), часто предшествуют деформирующему констриктивному перикардиту (см. ниже) с фиброзом и обызвествлением.

Хронический, или заживающий, перикардит. Определение «хронический» неточное, речь идет о стадиях заживления различных форм экссудативного перикардита, описанных выше. В некоторых случаях в результате организа-

ции в перикарде появляются бляшковидные фиброзные утолщения или нежные спайки неизвестной природы, не препятствующие сократительной функции сердца и довольно часто являющиеся находками при патологоанатомическом исследовании. В других случаях организация приводит к облитерации (заращению) полости перикарда. В ходе фиброзирования между париетальным и висцеральным листками перикарда формируются нежные волокнистые спайки, давшие название *адгезивному перикардиту*, который довольно редко препятствует сердечной деятельности или ограничивает ее объем. Однако в некоторых ситуациях заживающий перикардит имеет большое клиническое значение, особенно если он проявляется в какой-либо из двух следующих форм.

Адгезивный (слипчивый) медиастиноперикардит может быть следствием гнойного или казеозного перикардита, кардиохирургических операций или облучения области средостения, реже является результатом организации фибринозного экссудата. При адгезивном медиастиноперикардите полость перикарда обычно облитерирована, а сращивание наружных слоев париетального перикарда с подлежащей тканью создает большие затруднения для выполнения сократительной функции сердца. При каждом систолическом сокращении сердце преодолевает сопротивление не только париетального перикарда, но и «припаянных» к нему окружающих структур. Адгезивный медиастиноперикардит характеризуют систолическая ретракция (сокращение) объема движения грудной клетки и диафрагмы, парадоксальный пульс (с уменьшением наполнения артерий во время вдоха) и другие симптомы. Возрастные функциональной нагрузки сопровождается рабочей гипертрофией миокарда, затем дилатацией полостей желудочков. Это создает некоторое сходство с идиопатической дилатационной кардиомиопатией.

Констриктивный (сдавливающий) перикардит. В результате процессов, о которых речь шла выше, сердце может оказаться заключенным в плотную фиброзную или фиброзно-обызвествленную оболочку, ограничивающую диастолические расширения желудочков и минутный объем сердца. Лишь иногда удается обнаружить связь с существовавшим гнойным, геморрагическим или казеозным перикардитом, но чаще причина констриктивного процесса остается неизвестной. При этой форме отмечается облитерация полости перикарда, а толщина рубцовой оболочки, замуровывающей сердце и часто содержащей каменные отложения извести, достигает 0,5—1,0 см, что создает картину «окаменения сердца» (*concretio cordis*) или «панцирного сердца» (*cor testaceum*). Ни гипертрофия миокарда, ни дилатация полостей не развиваются. Наилучший способ *лечения* — перикардэктомия (хирургическое удаление перикарда).

11.19. Опухоли сердца

Первичные опухоли сердца — большая редкость, зато метастатические поражения этого органа встречались примерно у 5 % лиц, умерших от злокачественных новообразований. Из первичных опухолей в порядке убывающей частоты возникновения следует назвать: миксомы, фибромы, липомы, папиллярные фиброэластомы, рабдомиомы, ангиосаркомы и прочие саркомы. На первые 5 видов доброкачественных опухолей приходится 80—90 % всех опухолей сердца.

Первичные опухоли. М и к с о м а. Среди прочих опухолей сердца, встречающихся у взрослых лиц, миксома является самой распространенной. У 90 % больных она возникает в предсердиях, причем в левом в 4 раза чаще, чем в правом. Как правило, миксома представляет собой одиночный узел, хотя одновременно встречаются и несколько параллельно растущих миксом. «Излюбленная» локализация — зона *fossa ovalis* на межпредсердной перегородке. Диаметр неподвижной или легко смещаемой опухоли, растущей на широком основании или на ножке, колеблется от нескольких миллиметров до 10 см. Округлый, сосочковый или даже ворсинчатый узел может иметь плотную либо, напротив, мягкую консистенцию и включать в себя участки кровоизлияний. Под *микроскопом* опухоль состоит из звездчатых или округлых миксоматозных клеток, элементов эндотелия, зрелых и незрелых гладкомышечных клеток, заключенных в обильные массы основного вещества, богатого кислыми гликозаминогликанами. Кроме упомянутых клеток, диффузно расположенных в основном веществе, встречаются фигуры, напоминающие недифференцированные сосудистые или даже железистые трубочки. Наблюдается небольшая воспалительная инфильтрация. Снаружи опухолевый узел нередко одет эндотелием. В настоящее время считают, что миксома сердца — доброкачественное новообразование, клетки которого происходят из примитивных мультипотентных (в смысле направлений дифференцировки) клеточных элементов стенки сердца.

Л и п о м а. Она является редкой опухолью и встречается в субэндокардиальной или субэпикардиальной зонах, реже в миокарде. В межпредсердной перегородке липома может иметь форму так называемой «липоматозной гипертрофии».

Р а б д о м и о м а. Это самая частая первичная опухоль сердца у младенцев и детей. Из-за создаваемых ею нарушений внутрисердечного кровообращения обычно выявляется в первые годы жизни. Размеры опухоли варьируют. Беловато-серые, плотные опухолевые узлы развиваются в каком-либо из желудочков и *гистологически* представляют собой смешанную клеточную популяцию. Наиболее характерны крупные, округлые или полигональные клетки с миофибриллами и многочисленными включениями гликогена, распространяющимися (подоб-

но шупальцам или лапкам паука) от плазмолеммы к ядру. Последние располагаются в центре клетки или немного эксцентрично (паукообразные клетки; spider cells). Рабдомиомы не безоговорочно считаются истинными опухолями, некоторые исследователи относят их к порокам развития и гамартомам (см. главу 7).

Экстракардиально растущие опухоли. Воздействия на сердце этих опухолей могут оказываться при непосредственной инфильтрации опухолевой тканью или посредством циркулирующих медиаторов. Некоторые опухоли, например карциноиды, могут приводить к сердечным осложнениям, гораздо больше угрожающим жизни, чем первичные опухолевые узлы.

Непосредственное воздействие на сердце метастазов злокачественных новообразований проявляется по-разному. Чаще сердце поражается при раке легкого и молочной железы, а также при меланоме, лейкозах и лимфомах. При раке малигнизированные клетки достигают сердца путем ретроградного лимфогенного распространения, однако сердце может поражаться и при гематогенном обсеменении или врастании клеток опухоли. Чаще всего фокус вторичного опухолевого поражения невелик, но имеется обильный выпот в полости перикарда, иногда вызывающий тампонаду сердца. Реже более массивный вторичный фокус вызывает дефекты заполнения камер сердца кровью. Метастазы в миокард либо клинически латентны, либо сопровождаются неспецифическими признаками — сердечной недостаточностью и др. Бронхогенный рак или лимфома могут прорастать ткани средостения, приводя к инвазии и сдавлению стенки верхней полой вены, что нарушает отток крови от головы и верхних конечностей (*синдром верхней полой вены*). Почечно-клеточный рак, врастая в почечную, а затем в нижнюю полую вены, может блокировать возврат крови к сердцу из огромной части большого круга кровообращения.

Опосредованное действие на сердце таких опухолей, как карциноид и феохромоцитомы, описано выше.

11.20. Врожденные пороки сердца

«Врожденные пороки (врожденная болезнь) сердца» — групповое название врожденных структурных аномалий клапанов, отверстий или перегородок в камерах сердца и(или) в устьях отходящих от него крупных сосудов. В настоящее время на 1000 доношенных новорожденных приходится 6—8 детей с такими пороками. Более чем у 90 % больных *причины* данных аномалий остаются неизвестными. Предполагают влияние полифакториальной наследственности (см. главу 8), а также факторов окружающей среды, которые включают в себя дефекты хромосом, а также воздействие вирусов, химических агентов и радиации.

У детей, родившихся от пораженных родителей, а также у родных братьев и сестер пораженного ребенка отмечается увеличение в 2—10 раз частоты врожденных пороков сердца по сравнению с таковой у здоровых детей. У 5 % больных обнаружены хромосомные aberrации, в частности, +14q, трисомия 21, 18, 13, 22 и 9 (с мозаицизмом), а также X0 (синдром Тернера) (см. главу 8). Из факторов окружающей среды на первый план выступают заболевания коревой краснухой, перенесенные в III триместре беременности матерями тех детей, у которых имеются врожденные пороки сердца. Кроме врожденной глухоты при микроцефалии, материнская краснуха, вызываемая вирусом из рода рубивирусов (см. главу 14), приводит к незаращению артериального протока, стенозу устья легочного ствола или устья аорты, тетраде Фалло (см. ниже), дефектам межжелудочковой перегородки. В эксперименте под действием гипоксии, облучения, некоторых лекарственных средств получены и другие разнообразных пороки сердца. Бесспорными факторами, влияющими на частоту развития врожденных пороков сердца у человека, считают прием талидомида (препарата, запрещенного в России) и хронический алкоголизм.

Врожденные пороки сердца — раздел патологии детского возраста. Рассмотрим только главные типы. Условно их подразделяют на *две группы*: пороки, протекающие с цианозом («синего» типа) и без цианоза («белого», или «бледного», типа). При *первом типе* снижен объем кровотока в малом круге кровообращения, имеется гипоксия, а движение крови направлено по аномальному пути — из правой половины сердца в левую (см. схему 3.1 в главе 3). При пороках *второго типа* гипоксия не развивается, а движение крови направлено из левой половины сердца в правую. Такое подразделение применимо для большинства, но не для всех врожденных пороков сердца, среди которых 12 важнейших форм включают 85 % всех вариантов, встречающихся в практике.

Врожденные дефекты перегородок. Дефекты межжелудочковой перегородки. Чаще всего они встречаются в верхней трети перегородки и относятся к порокам «белого» типа. При большом диаметре дефекта (иногда создающем впечатление полного отсутствия перегородки) развивается гипертрофия правой стенки желудочка, а при небольшом не развивается.

Дефекты межпредсердной перегородки. Они проявляются либо в виде отверстий над атриовентрикулярными клапанами, либо в виде открытого (незаращенного, лишённого заслонки) овального отверстия и относятся к порокам «белого» типа. Переполнение кровью правой половины сердца приводит к гипертрофии правого желудочка, расширению легочного ствола и его ветвей. Иногда встречается трехкамерное сердце, в котором полностью отсутствуют либо межжелудочко-

вая, либо межпредсердная перегородки. Это тяжелый порок, который между тем может быть долгое время компенсирован — до тех пор, пока сохраняется физиологическое направление движения артериальной и венозной крови.

Дефекты артериальных стволов сердца. Один общий артериальный ствол, выходящий из обоих желудочков сердца и имеющий в устье клапан из 4 или 3 полулунных заслонок, в «изолированном» виде встречается редко. Чаше он сочетается с дефектами межжелудочковой перегородки. Несколько выше клапана от общего ствола отходят легочные артерии, а еще проксимальнее — артерии, снабжающие голову, шею и верхние конечности. Иногда легочные артерии отсутствуют, и тогда легкие снабжаются из системы бронхиальных артерий. Это «синий» тип порока, быстро приводящий к смерти.

Транспозиции (смещения) крупных артерий. Смещение устьев легочного ствола и аорты встречается при аномальном росте межжелудочковой перегородки. В результате аорта может оказаться спереди и справа от правого желудочка, а легочный ствол может брать начало от левого желудочка позади аорты. При таком варианте артериальная кровь попадает в большой круг кровообращения лишь тогда, когда есть дефекты в перегородках сердца, незаращение артериального (боталлова; L. Botallo) протока или овального отверстия. Это тоже тяжелый порок «синего» типа.

Стеноз и аномалии устьев крупных артерий. Сужение и смещение устья легочной артерии наблюдаются при транспозиции перегородки артериального ствола вправо. Обычно это только часть какого-либо комбинированного порока «синего» типа, часто сочетающаяся с дефектами в межжелудочковой перегородке. Стеноз и транспозиция устья аорты, напротив, наблюдаются при смещении перегородки артериального ствола влево. Этот более редкий порок и тоже «синего» типа сочетается с недоразвитием стенки левого желудочка, гипертрофией стенки правого желудочка сердца и дилатацией правого предсердия.

К о а р к т а ц и я (ограниченное сужение) а о р т ы. Она чаще развивается в зоне перехода дуги в нисходящий отдел аорты. До определенного возраста компенсируется за счет развития коллатерального кровообращения через межреберные артерии и артерии грудной клетки и сопровождается выраженной рабочей гипертрофией стенки левого желудочка.

Незаращение артериального (боталлова) протока. Эту патологию считают пороком «белого» типа у детей старше 3 лет. Направление кровотока патологически изменено, и кровь сбрасывается из аорты в легочный ствол. Такой порок излечим с помощью хирургического вмешательства.

Комбинированные врожденные пороки сердца. Триада, тетрада и пентада Фалло (E.-L. Fallot). *Триада* состоит из дефекта

межжелудочковой перегородки, стеноза устья легочного ствола и гипертрофии стенки правого желудочка. *Тетрада Фалло* характеризуется 4 признаками: дефектом межжелудочковой перегородки, сужением устья легочной артерии, смещением вправо устья аорты и гипертрофией стенки правого желудочка. *Пентада Фалло*, помимо 4 названных признаков, присущ еще пятый — дефект межпредсердной перегородки. *Наиболее распространенной является тетрада Фалло*, которая встречается у 40—50 % больных врожденными пороками сердца. Для всех пороков, описанных Е.-Л. Фалло, характерны движение крови из правой половины сердца в левую, уменьшение объема крови в малом круге кровообращения и, следовательно, гипоксия и цианоз («синий» тип).

Существуют и *другие варианты* комбинированных врожденных пороков, имеющие разные эпонимические обозначения. К ним относятся сочетание дефекта межжелудочковой перегородки со стенозом митрального отверстия или со смещением вправо устья аорты, ответвление левой коронарной артерии от легочного ствола, врожденная гипертрофия средней оболочки артерий малого круга кровообращения с первичной гипертензией малого круга и др.

11.21. Пересадка сердца

Пересадка сердечных аллотрансплантатов (гомотрансплантатов, т.е. тканей и органов, взятых у особой того же биологического вида) является весьма распространенной хирургической операцией. В конце XX в. в крупных кардиохирургических центрах разных стран ежегодно выполняется около 2500 таких операций. Показанием для вмешательства обычно является неизлечимая сердечная недостаточность при дилатационной кардиомиопатии, ИБС или других заболеваниях. Успеху подобных операций способствуют три важнейших условия: тщательный подбор доноров и реципиентов, эффективная иммуносупрессивная терапия (циклоспорином в комбинации со стероидами и азатиоприном), раннее патогистологическое распознавание реакции отторжения трансплантата (с помощью серии эндомиокардиальных биопсий).

Отторжение трансплантата — главная проблема послеоперационного ведения таких больных. Причем эндомиокардиальные биопсии — единственный надежный диагностический подход в распознавании острой реакции отторжения, предваряющей существенное повреждение миокарда и обнаруживаемой на обратимых стадиях развития. Реакция отторжения характеризуется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани миокарда, которая на пике развития сама повреждает прилежащие кардиомиоциты. Если повреждение не зани-

мает большой площади, то реакция отторжения может быть успешно преодолена с помощью интенсивной иммуносупрессивной терапии. В более тяжелых случаях развиваются обширный некроз, нередко воспалительное повреждение сосудистой сети с внезапным отеком стромы миокарда или кровоизлияниями. Далеко зашедшая реакция отторжения становится необратимой и заканчивается смертью.

В условиях интенсивной и продолжительной иммуносупрессии очень опасны *инфекционные осложнения и злокачественные опухоли*, в том числе лимфомы, связанные с активацией вируса Эпштейна—Барр (см. главу 7). Из отдаленных осложнений следует упомянуть прогрессирующий стеноз коронарных артерий, обусловленный диффузными пролиферативными изменениями в их внутренней оболочке (*трансплантационный артериосклероз*). Поэтому возможно развитие *латентного инфаркта миокарда*, скрытый характер которого объясняется отсутствием болевого синдрома у больного с пересаженным и денервированным сердцем. В такой ситуации типичными *исходами* являются застойная сердечная недостаточность или внезапная смерть.

Все же результативность пересадок сердца выглядит обнадеживающе: 70—80 % больных выживают в течение 1 года, а более 60 % — в течение 5 лет.

Эта глава посвящена заболеваниям, вызывающим изменения в системе эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также нарушения воспроизводства элементов крови в костном мозге. Несмотря на то что лимфоциты тоже относятся к группе лейкоцитов крови, болезни лимфоцитарной системы, за исключением лимфоцитарных лейкозов (лимфолейкозов), целесообразно рассмотреть отдельно, это и сделано в главе 13. Такое разделение материала условно, однако оно облегчает усвоение материала и соответствует традиционному отдельному рассмотрению *миелоидных тканей*, включающих в себя костный мозг и его производные (эритроциты, тромбоциты, гранулоциты и моноциты), а также *лимфоидных тканей*, к которым относятся вилочковая железа, лимфатические узлы и селезенка.

Гематологические заболевания встречаются довольно часто. Они могут быть первичными, что указывает на заболевание кроветворных органов, или вторичными, отражающими поражение каких-либо других систем. Вторичные заболевания встречаются чаще. Доступность гематологических биоптатов, будь то мазок венозной крови или пунктат костного мозга, обеспечивает непосредственное, хотя подчас и предварительное, изучение возникших изменений. В современной гематопатологии, представляющей теперь отдельную и большую часть патологии человека, используют не только обычные цитологические подходы — применяют весь арсенал методов, общий обзор которых дан в главе 1.

12.1. Некоторые свойства нормальной крови, развитие клеток крови (гемопоез)

Объем циркулирующей крови у взрослого человека достигает 5 л, обычно он чуть меньше у женщин и зависит от общей массы тела.

При центрифугировании столбика венозной крови в специальных узких пробирках 45 % ее массы представлены клетками, общее количество которых входит в гематокритное число (packed cell volume, PCV), т.е. отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы. Оставшиеся 55 % массы крови составляет ее плазма. Объем крови точно измеряют с по-

мощью радионуклидных методов. Повышение PCV происходит либо при увеличении общей массы эритроцитов, например при эритроцитозе, либо вследствие снижения объема плазмы крови. И, наоборот, снижение PCV — это следствие уменьшения эритроцитарной массы крови (при анемии) или возрастания объема плазмы, т.е. гидремии или гемодилюции.

Вязкость крови зависит от концентрации эритроцитов и содержания белков в плазме. Повышенная вязкость может быть обусловлена высоким PCV, например при полицитемии, или большой концентрацией белков, например при парапротеинемии (см. ниже), а также снижением способности эритроцитов к физиологической деформации (при серповидно-клеточной анемии) или повышением количества лейкоцитов (при лейкозах). В результате замедляется скорость кровотока и создаются условия для тромбоза.

Развитие клеток (форменных элементов) крови. Кроветворение (гемопоз) начинается в желточном мешке примерно на 3-й неделе эмбриогенеза. Приблизительно с 6-й недели основным гемопоэтическим органом эмбриона на какое-то время становится печень, а с 12-й недели кроветворные функции «перемещаются» в селезенку, лимфатические узлы, в меньшей степени в тимус. В костном мозге признаки гемопоза появляются лишь на 16—20-й неделе эмбриогенеза, и только с 30—36-й недели эта ткань становится главным источником кроветворения. При этом гемопоз в печени резко снижается, однако несколько участков кроветворной ткани сохраняется в течение 1—2 нед после рождения. Печеночный гемопоз выражен у недоношенных детей и сохраняется при неонатальной, т.е. в периоде новорожденности, анемии, например при гемолитической болезни новорожденных.

В периоде детства костный мозг является единственным местом формирования новых форменных элементов крови и гемопозом «занимается» подавляющая часть этой ткани. Прогрессирующее замещение гемопоэтического (красного) костного мозга жировым (желтым) костным мозгом происходит в период отрочества. К 16—18 годам красный костный мозг сохраняется лишь в проксимальных отделах длинных трубчатых костей, телах позвонков, ребрах, грудины, костях таза и черепа. Такая локализация затем остается на всю жизнь, и у взрослого человека биопсию костного мозга делают в любом из указанных мест, кроме костей черепа. У новорожденных для этого используют бугристость большеберцовой кости, располагающуюся на передней поверхности верхнего эпифиза этой кости.

Жировой костный мозг способен возвращаться к состоянию кроветворного органа в тех случаях, когда организм нуждается в огромном количестве форменных элементов крови, или в тех случаях, когда происходит опухолевая пролиферация клеток

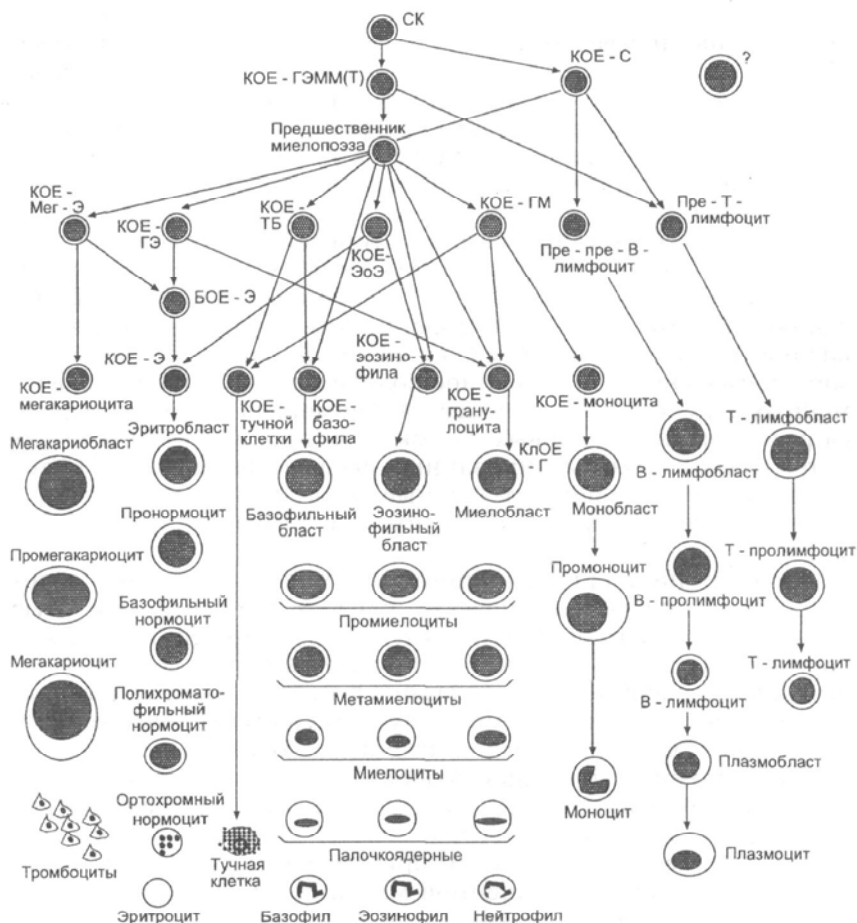
крови. Примером может служить компенсаторная гиперплазия эритроцитов при хронической гемолитической анемии. У детей с тяжелой анемией, например талассемией (см. ниже), или у взрослых, больных миелофиброзом, печень и селезенка также могут выполнять фетальные гемопоэтические функции. Это называется *экстрамедуллярным* (внекостномозговым) *гемопоэзом* (кроветворением).

Кроветворение осуществляется во внесосудистых пространствах каналов и полостей костного мозга. Механизмы, с помощью которых зрелые форменные элементы проникают в кровеносные сосуды, остаются неясными. Гранулоциты (зернистые лейкоциты) благодаря своей подвижности способны проникать через стенку синусоидов. Цитоплазматические отростки мегакариоцитов (клеток тромбоцитопоэза, дающих начало тромбоцитам) могут раздвигать клетки эндотелия, облегчая прохождение тромбоцитов. Однако механизм попадания в сосудистое русло эритроцитов неизвестен. Нарушения архитектоники синусоидов при миелофиброзе или инвазия метастазирующих клеток злокачественных опухолей объясняют частое попадание в кровотоки незрелых клеток крови, так называемую лейкоэритробластическую реакцию, т.е. попадание в кровь незрелых элементов лейко- и эритропоэза.

Микроокружение клеток костного мозга, прежде всего его строма, содействует выполнению главных функций этой ткани — пролиферации и созреванию (дифференцировке) клеток крови. Распределение и морфофункциональная роль стромальных элементов костного мозга — клеток, формирующих синусоиды, жировых клеток и фибробластов — изучены недостаточно. Известно, что строма вырабатывает факторы роста, стимулирующие гемопоэз. Пересаженный костный мозг восстанавливает функцию кроветворения лишь после завершения развития своей стромы.

Дифференцировка клеток крови в ходе гемопоэза. Все форменные элементы крови происходят от *плюрипотентных стволовых клеток* (схема 12.1). Генетически запрограммированная пролиферация этих клеток обеспечивает не только их самообновление, но и продукцию двух следующих генераций — *мультипотентных стволовых*, или *полустволовых, клеток*. Последние предназначены для развития (дифференцировки) всех форменных элементов по двум главным направлениям: миелоидного гемопоэза (три линии дифференцировки) и лимфопоэза (термин «плюрипотентные» означает универсальные по отношению к направлениям дальнейшей дифференцировки, а термин «мультипотентные» — возможность дальнейшей дифференцировки по многим, но не по всем направлениям). Представление о самоподдерживающихся родоначальных клетках крови впервые сформулировал в XX в. русский гистолог А.А.Максимов (1874—1928).

Схема 12.1. Система кроветворения



Обозначения: СК — стволовая клетка; КОЕ — колониеобразующая единица; КОЕ-С — колониеобразующая единица селезенки; КОЕ-ГЭММ(Т) — колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарно-моноцитарно(макрофагально)-мегакариоцитарная (Т-лимфоцитарная); КОЕ-ГМ — колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарная (макрофагальная); КОЕ-ЭоЭ — колониеобразующая единица эозинофильно-эритроцитарная; КОЕ-ГЭ — колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарная; КОЕ-Мег-Э — колониеобразующая единица мегакариоцитарно-эритроцитарная; КОЕ-ТБ — колониеобразующая единица тучно-базофильно-клеточная; КОЕ-Э — колониеобразующая единица эритроцитарная; КлОЕ-Г — кластерообразующая единица гранулоцита; БОЕ-Э — бурстообразующая единица эритроцитарная.

Мультipotентные стволовые клетки миелоидного гемопоэза дают начало эритроидным, мегакариоцитарным и миеломоноцитарным коммитированным, т.е. дифференцирующимся лишь

в одном направлении, стволовым клеткам, называемым также *унипотентными предшественниками*. Потомки этих клеток проходят этапы дифференцировки до терминальных зрелых форменных элементов: эритроцитов, тромбоцитов (кровяных пластинок), моноцитов и гранулоцитов. Мультипотентные стволовые клетки (предшественники) лимфопоэза дают начало линиям Т- и В-лимфоцитов, способных к поликлональной экспансии при иммунологических реакциях (см. главу 5). Генетически детерминированная линейная специфичность, проявляющаяся у коммитированных потомков мультипотентных стволовых клеток, ограничивает не только направления их дифференцировки, но и способность к бесконечному существованию и самообновлению. Терминальные зрелые форменные элементы имеют уже вполне ограниченную продолжительность жизни. Таким образом, нормальное и повышенное количество терминальных форменных элементов обеспечивается с помощью продолжающегося размножения стволовых клеток и вступления их ближайших потомков в пул коммитированных предшественников. На этот механизм могут влиять различные многочисленные факторы, действующие при воспалении, иммунологических реакциях и др.

При обычной микроскопии с применением обзорных цитологических или гистологических окрасок выделить стволовые элементы среди разнообразия клеточной популяции красного костного мозга невозможно. Плюрипотентные возможности этих клеток впервые были показаны в эксперименте, в котором лабораторным мышам с гемопоэзом, полностью уничтоженным с помощью рентгеновского облучения, вводили в вену клетки костного мозга от здоровых особей. Введенные клетки формировали клеточные колонии в костном мозге и селезенке реципиентов. Было обнаружено, что каждая колония возникает из одной стволовой клетки. Затем при введении клеток одной колонии в вену другой облученной мыши возникали новые колонии, опять-таки происходящие из одной стволовой клетки. Эти опыты дали начало методике определения плюрипотентных и мультипотентных стволовых клеток, проявляющих себя как *колониобразующие единицы селезенки* (КОЕ-С). Колониобразующие клетки можно также получить из человеческого костного мозга. В последние годы их интенсивно изучают *in vitro* с помощью культур долгоживущих клеток костного мозга. Как следует из схемы 12.1, эритроциты и мегакарициты имеют общего коммитированного стволового предшественника КОЕ-Мег-Э. Такой же предшественник — КОЕ-ГМ — есть у гранулоцитов и моноцитов.

Дифференцировка клеток в ходе гемопоэза управляется программами, закодированными в геномной ДНК. Программы приводятся в действие с помощью сигналов, идущих к ядрам клеток от рецепторов плазмолеммы, которые воспринимают

факторы роста. Открыто множество *факторов роста*, стимулирующих и одновременно контролирующих гемопоэз. Их можно подразделить на три большие *группы*:

- мультипотентные факторы, например интерлейкин-3, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток; колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ) обладает более ограниченным действием и обеспечивает рост макрофагов, а также предшественников нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов;
- линейные факторы (детерминированные в пределах клеточной линии), например факторы, стимулирующие колонии гранулоцитов (Г-КСФ) и моноцитов (М-КСФ);
- смешанно-линейные факторы, например различные интерлейкины, трансформирующий фактор роста β , воздействующие на относительно зрелые клетки одной или нескольких линий.

Факторы роста вырабатываются Т-лимфоцитами и моноцитами, а также стромальными клетками. Различные интерлейкины могут «побуждать» к подобной продукции и миелоидные клетки. Из всех факторов роста выделяется эритропоэтин, который вырабатывается в почках, затем гуморальным путем доставляется в костный мозг, где он стимулирует терминальную дифференцировку предшественников эритроцитарного ряда.

Все перечисленные факторы роста применяют с лечебными целями для восстановления подавленной гемопоэтической активности. Это стало возможным после клонирования кДНК этих факторов и получения рекомбинантных факторов. Так, анемию при почечной недостаточности можно корректировать введением рекомбинантного эритропоэтина, а ускоренное восстановление костного мозга после воздействия на организм больших доз химиопрепаратов или после аутотрансплантации этой ткани достигается введением ГМ-КСФ. В некоторых случаях ГМ-КСФ и Г-КСФ улучшают течение миелодиспластических синдромов и апластических анемий (см. ниже). Интерлейкин-3 применяют при тромбоцитопении. Все гены, кодирующие указанные факторы роста, находятся в длинном плече хромосомы 5, которая чаще всего подвергается аберрации при всевозможных миелодиспластических синдромах. Роль факторов роста в развитии миелоидных лейкозов остается неясной.

Роль биопсии костного мозга. Клинический диагноз при различных заболеваниях, связанных с системой кроветворения, зависит от микроскопического изучения аспирационных биоптатов и трепанобиоптатов [трепанобиопсия — прокол кости (обычно в области гребня подвздошной кости) с помощью специальной иглы]. В таких биоптатах оценивают *общую целлюлярность* (количество клеток) и определяют наличие в костном

мозге специфических предшественников терминальных форменных элементов. В норме соотношение клеток гемопоэза и жировых клеток примерно одинаково. При *гипоплазии* костного мозга возрастает содержание жира, а при анемиях с нарушением эритропоэза и лейкозах отмечается *повышенная целлюлярность (гиперплазия)* костного мозга. Нормальное соотношение миелоидных и эритроидных предшественников колеблется от 2,5:1 до 12:1; оно почти всегда нарушено при анемиях и лейкозах. В нормальном костном мозге содержится менее 3 % *плазматических клеток* и менее 10 % *лимфоцитов*. С помощью импрегнации (обработки мазков или гистологических срезов солями серебра) можно увидеть весьма редкие и тонкие ретикулиновые волокна, количество и объем которых резко возрастают при миелофиброзе. Примерно 40 % нормобластов, т.е. проэритробластов, морфологически определяемых предшественников эритроцитов содержат гранулы гемосидерина и являются *сидеробластами*. Повышенное количество сидеробластов свидетельствует о подавленном синтезе гема (небелковой, протопорфириновой части молекулы гемоглобина) или глобина (белка, связанного с гемом через радикал гистидинового остатка белка и атом железа гема), составных частей *гемоглобина* — дыхательного пигмента эритроцитов. Прогрессирующее накопление железа в митохондриях приводит к формированию кольцевых сидеробластов (см. ниже). Отсутствие окрашиваемого железа в биоптатах костного мозга свидетельствует о железodefицитном состоянии.

Количество клеток, находящихся в разных фазах митоза (см. главу 6), в нормальной популяции костного мозга равно 1—2 %. Подсчет фигур митоза дает представление об общей гемопоэтической активности костного мозга. Кроме этого, используют метки клеток радионуклидами — тимидином, меченным тритием, для оценки общей пролиферативной активности; ^{52}Fe — для изучения эритропоэза; коллоидом, меченным $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — для оценки функции моноцитов и макрофагов.

12.2. Эритроциты

Эритропоэз. Созревание нормальных красных кровяных телец, т.е. нормобластный эритропоэз, проходит следующие этапы: уменьшение размеров нормобластов, сокращение их ядер с конденсацией (сгущением) хроматина, постепенное исчезновение ядер, утрата цитоплазматической РНК и параллельная продукция гемоглобина. Между пронормобластом и поздним нормобластом совершаются три митотических деления, и каждый интервал между митозами, необходимый для нормальной этапной дифференцировки, равен 16 ч. После кровотечений или при гемолитической анемии эти интервалы сокращаются, что сопровождается повышением количества эритроци-

тов. 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.

Непосредственным предшественником терминальной формы эритропоэтической дифференцировки является *ретикулоцит*. Именно эта клетка проходит через все стадии исчезновения ядра из цитоплазмы (безъядерными являются эритроциты только человека и млекопитающих). Созревание ретикулоцита до терминального эритроцита занимает 48—72 ч и последние 24 ч происходит в циркулирующей крови. Ретикулоциты содержат полирибосомы, РНК и митохондрии. Они способны синтезировать гемоглобин, что обеспечивает диффузную базофилию их цитоплазмы при окраске мазков по методике Романовского—Гимзы (Д.Л.Романовский, G.Giemsa). Ретикулоциты успешно выявляются и при суправитальных окрасках, т.е. прижизненных окрасках нефиксированных клеток азуром В или кризоловым синим. Однако в настоящее время эти методики «вытесняются» проточной цитометрией с окраской РНК флюорофорами. Количество ретикулоцитов в периферической крови обычно выражают в процентах от общего количества эритроцитов. У взрослого человека оно колеблется в пределах 0,5—2,0 %, однако более информативными являются данные об абсолютном содержании ретикулоцитов (в норме у взрослых $25—75 \times 10^9/\text{л}$). Подсчет количества ретикулоцитов дает представление об активности эритропоэза. Содержание ретикулоцитов в крови возрастает при кровопотерях, гемолизе различного происхождения, а также в ответ на гемотерапию (использование при лечении переливаний крови, ее компонентов или изготовленных из нее препаратов). Уменьшение количества ретикулоцитов связано с недостаточной функцией костного мозга или неэффективным эритропоэзом.

Контроль за эритропоэзом осуществляет *эритропоэтин*, который определяет темп перехода эритроидных предшественников КОЭ-Э в нормобласты (проэритробласты). Этот фактор вырабатывается в почках, но некоторое его количество продуцируется также в печени и селезенке. Помимо контроля за темпом воспроизводства нормобластов, эритропоэтин влияет на скорость созревания (терминальной дифференцировки) эритроцитов, синтез гемоглобина и проникновение эритроцитов в кровоток. Тироксин (гормон щитовидной железы), гормон роста и андрогены стимулируют продукцию эритропоэтина.

Кроме подсчета количества ретикулоцитов, в оценке состояния и функции костного мозга, в частности эритропоэза, важную роль играют: подсчет клеток эритроидного ряда в трипанобиоптате и феррокинетические исследования (оценка

содержания железа после введения $^{52-61}\text{Fe}$, т.е. железа с радиоактивной меткой). Плазменный клиренс железа, т.е. скорость освобождения трансферринсвязанного железа из плазмы, и параллельное определение содержания железа в плазме дают возможность оценить суточный оборот этого элемента (в норме 72—144 мкмоль/л). Последний показатель отражает общий объем эритропоэтической ткани, как действующей, так и нефункционирующей. Повторное появление радиоактивного железа в циркулирующих эритроцитах свидетельствует о действующем эритропоэзе. В норме 70—80 % вводимого в организм железа используется эритроцитами и может быть определено через 7—9 сут после инъекции. Зоны эритропоэза могут быть продемонстрированы с помощью приборов для подсчета радиоактивного излучения, помещаемых над селезенкой, печенью и крестцом.

Важнейшие признаки эритроцитов. Н о р м а л ь н ы е э р и т р о ц и т ы. Состояние и функции этих эритроцитов оценивают путем определения их количества (RBC) в периферической крови, гематокритного числа (PCV, см. выше) и концентрации гемоглобина (Hb). Средние величины этих показателей приведены в табл. 12.1, для каждого из них приведены интервалы возможных индивидуальных колебаний, на которые влияют возраст, пол и атмосферное давление, убывающее по мере увеличения высоты над уровнем моря.

Т а б л и ц а 12.1. Нормальные показатели для эритроцитов (в средних величинах \pm стандартные отклонения)

	RBC ($\times 10^{12}$ /л)	PCV (%)	Hb (г/л)
Мужчины	5,5 \pm 1,0	47,0 \pm 7,0	155,0 \pm 25,0
Женщины	4,8 \pm 1,0	42,0 \pm 5,0	140,0 \pm 25,0

Количественно размеры эритроцитов и содержание в них гемоглобина можно определить при аппаратном измерении этих клеток для вычисления их среднего объема (MCV), средней массы гемоглобина в каждом эритроците (MCH) и средней концентрации гемоглобина в каждом эритроците (MCHC). Первый показатель (MCV) определяется в результате деления гематокритного числа, выраженного в процентах, на количество эритроцитов в 1 л, помноженное на 10^{12} ; выражается в фемтолитрах (фл, фл, т.е. в единицах, равных 10^{-15} л). Второй показатель (MCH) вычисляется при делении концентрации гемоглобина (г/л) на число эритроцитов в 1 л ($\times 10^{12}$); выражается в пикограммах (pg, pg, т.е. в единицах, равных 10^{-12} г). Третий показатель (MCHC) получается путем деления концентрации гемоглобина (г/л) на гематокритное число (%) и выражается в г/л. В норме величины всех трех показателей варьируют в следующих пределах:

MCV = 80—100 фл, MCH = 27—32 пг, MCHC = 300—360 г/л. На эти величины не влияют ни возраст, ни пол, ни атмосферное давление, их определяют с помощью автоматизированных электронных счетчиков. Именно такие параметры, как MCV и MCH, лежат в основе морфологической классификации анемий. Так, нормальные величины MCV и MCH характерны для нормохромных (нормоцитарных), а низкие величины — для гипохромных (микроцитарных) анемий. В то же время нормохромные, но макроцитарные анемии характеризуются высокими значениями MCV и нормальными MCH (см. ниже).

Эритроциты человека неодинаковы по объему. Величина их среднего объема (MCV) дает важные сведения о главных видах патологии эритроцитов, но не способствует учету некоторых вариантов. При использовании автоматизированных счетчиков показатели распределения объема эритроцитов (RDW) отражаются на экране графически или в цифрах с указанием стандартных (квадратичных) отклонений или вариационных коэффициентов. В частности, RDW могут показать наличие или отсутствие *анизоцитоза* (измененного объема эритроцитов), который увеличивается при железодефицитной и макроцитарной (мегалобластной) анемиях.

Морфологические изменения эритроцитов. В норме размеры и форма эритроцитов человека колеблются в незначительных пределах. Красные кровяные тельца — это *двояковогнутые дискоидные клетки (дискоциты)* со средним диаметром 7,0 мкм. При определении их диаметра под обычным микроскопом ориентируются на ядра малых лимфоцитов, служащие эквивалентом диаметра. Из-за двояковогнутого строения дискоциты сильнее воспринимают окраску по периферии цитоплазмы (иными словами, периферия более оксифильна, нежели центр эритроцита). При *нормохромии* (нормальном окрашивании) размер более бледной центральной зоны не должен превышать $\frac{1}{3}$ площади дискоцита.

Анемии часто сопровождаются изменениями размеров (анизоцитозом) и формы (*пойкилоцитозом*) эритроцитов. Ненормально крупные эритроциты (макроциты) в большом количестве встречаются при мегалобластной, гипопластической (апластической) анемиях и болезнях печени. Ненормально мелкие эритроциты характерны для железодефицитной, гемолитической микросфероцитарной анемиях, β -талассемии (см. ниже). Пойкилоцитоз встречается при каждой тяжелой форме анемии, но особенно выражен у больных мегалобластной анемией (рис. 12.1). Механическое повреждение эритроцитов, происходящее при микроангиопатической гемолитической анемии, приводит к фрагментации этих клеток на полулунные, колбовидные и прочие формы. У людей со сфероцитозом эритроциты имеют шаровидную, а не дискоидную форму, уменьшены в объеме и окрашиваются с одинаковой интенсивностью по всей площади

цитоплазмы. Другие возможные измененные формы эритроцитов — серповидные, овальные, палочковидные. При *гипохромии* отмечается кольцевидное окрашивание эритроцитов (только по краю цитоплазмы), что характерно для железодефицитной анемии, но встречается также при сидеробластных анемиях, талассемиях и анемиях, сопровождающих хронические инфекции. *Диморфизм* эритроцитов свидетельствует о наличии смеси нормохромных и гипохромных красных кровяных телец, возникает в ответ на лечение железодефицитной анемии, переливание нормальной крови больному с гипохромной анемией, а также при сидеробластных анемиях.

Внутриклеточные включения эритроцитов могут представлять собой остатки и части клеток-предшественников, существовавших на более ранних этапах дифференцировки, а также быть признаками патологических изменений. В нормальной селезенке макрофаги обычно удаляют включения из эритроцитов без малейшего их повреждения — процесс, происходящий в красной пульпе, называют *pitting* («вынимание фруктовых косточек») [по MacSweep R.N.M., Whaley K., 1994]. Если селезенка удалена или подверглась атрофии, то эритроциты с включениями циркулируют в кровотоке в большом количестве. В сидеробластах костного мозга располагаются интенсивно окрашенные базофильные гранулы, дающие реакцию на берлинскую лазурь и, следовательно, содержащие железо. Это мелкие *тельца Пappenгейма* (A.Pappenheim) с диаметром 1 мкм. При мегалобластных и гемолитических анемиях в эритроцитах содержатся гранулы ядерного хроматина диаметром 1—2 мкм, иногда более известные как тельца *Хауэлла—Джолли* (F.Howell, G.Jolly) (рис. 12.2). У лиц, подвергшихся спленэктомии, а также больших гемоглобинопатиями или гемолитической анемией, вызванной химикатами, при суправитальном окрашивании мазков крови (см. выше) обнаруживаются эритроциты с преципитатами метгемоглобина (окисленного гемоглобина). Частицы денатурированного глобина называют *тельцами Гейнца* (R.Heinz) (рис. 12.3). Наконец, при инфекциях и гемолитических анемиях, вызванных лекарственными препаратами и химическими соединениями, а также при хронических отравлениях свинцом и миелодиспластических состояниях в эритроцитах, окрашенных по Романовскому—Гимзе, можно видеть множество мелких синих гранул (групп РНК) — это *пятнистая базофилия* эритроцитов.

Дыхательная функция эритроцитов. Ткани человека, находящегося в состоянии покоя, потребляют около 200 мл кислорода в 1 мин. При физической нагрузке это количество может возрастать в десятки раз. Функции переносчика кислорода из легких в ткани, а также углекислоты от тканей к легким выполняет *гемоглобин*. У взрослого человека его обозначают как HbA («А» — от англ. adult — взрослый). В одном эритроците содержится около 340×10^6 молекул гемоглобина, каж-

дая из которых состоит из тысяч различных атомов. Атом железа располагается в центре пигментной молекулы гема, придающей крови красный цвет. *Гем* — небелковая часть молекулы гемоглобина, протопорфирин, комплексно связанный с ионом двухвалентного железа. Он и переносит кислород. Четыре молекулы гема обернуты полипептидными цепями, которые все вместе представляют собой белковую часть молекулы — *глобин*.

Кроме основного гемоглобина HbA_1 (или HbA), в нормальной крови взрослого человека имеются разновидности HbA_2 и HbF (фетальный гемоглобин), самостоятельное функциональное значение которых минимально. При патологии строение молекул гемоглобина может значительно изменяться главным образом за счет замены аминокислот. Известно множество типов аномального гемоглобина (HbH , HbI , HbS и др.).

Эритроцитоз. Продукция *эритропоэтина* с последующим повышением количества эритроцитов в периферической крови, т.е. эритроцитозом, стимулируется хронической гипоксией. Последняя возникает при хронической легочной или сердечной недостаточности, врожденных пороках сердца, а также при продолжительной жизни в условиях сниженного атмосферного давления. Такой эритроцитоз имеет компенсаторный характер. Изредка он возникает в результате избыточной продукции эритропоэтина при определенных поражениях почек или печени — карциномах, кистах или ишемических повреждениях.

Все перечисленные выше варианты называют *вторичной полицитемией*, так как есть еще и *первичная*, или истинная, *полицитемия* — опухолевое поражение эритроцитарного ряда костного мозга.

12.3. Лейкоциты

В крови человека циркулируют три важнейших вида лейкоцитов, каждый из которых проходит свой путь развития с постепенной специализацией, т.е. дифференцировку, поэтому эти виды лейкоцитов различаются по строению и функции. Для каждого из этих видов характерно увеличение или уменьшение количества соответствующих клеток при различных заболеваниях. Возрастание общего числа лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$ трактуется как *лейкоцитоз*, а уменьшение ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ как *лейкопения*. Дифференцированный подсчет лейкоцитов в окрашенных мазках периферической крови является важной диагностической процедурой.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы). Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилез, нейтрофилия). Самой частой причиной этого состояния служат бактериальные инфекции. У больных с острой инфекцией нейтрофилия достигает $15\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, иногда $50 \times 10^9/\text{л}$. Умеренная нейтрофилия

Содержание в норме белых кровяных телец в крови взрослого человека ($\times 10^9/\text{л}$) следующее.

Общее количество	4,0—11,0
Гранулоциты	
Нейтрофилы	2,5—7,5
Эозинофилы	0,04—0,44
Базофилы	0—0,1
Лимфоциты	1,5—3,5
Моноциты	0,2—0,8

встречается при болезнях соединительной ткани, сопровождает некроз (например, при инфаркте миокарда, ожоговой травме или распадающейся злокачественной опухоли). Временный лейкоцитоз развивается и после крупных кровоизлияний, острого гемолиза. При тяжелых инфекциях и токсических состояниях ядра нейтрофилов могут утратить сегментацию, а в цитоплазме могут появляться базофильные гранулы разной величины (токсическое гранулирование).

При бактериальных инфекциях в циркулирующей крови можно обнаружить незрелые формы, такие как метамиелоциты или миелоциты. Иногда *лейкемоидная реакция* настолько выражена, что манифестирует лейкоз. Такая реакция встречается также при тяжелом гемолизе и в качестве паранеопластического процесса, сопровождающего некоторые злокачественные опухоли. В отличие от хронического гранулоцитарного лейкоза в этих случаях отмечается увеличение активности щелочной фосфатазы в нейтрофильных лейкоцитах.

Лейкоэритробластическая реакция выражается в циркуляции незрелых гранулоцитов вместе с эритроблантами — клетками эритроидного ряда, содержащими ядра. Она возникает у больных с массивными кровоизлияниями, выраженным гемолизом, острой гипоксией или тяжелыми инфекциями. Иногда такая реакция развивается в ответ на замещение ткани костного мозга метастазами злокачественной опухоли или соединительной тканью при миелофиброзе.

Нейтрофильная лейкопения (нейтропения) (нейтропени). Она проявляется в изолированном виде или как часть *панцитопении*, т.е. уменьшения количества всех форменных элементов крови. Нейтропения является следствием недостаточного воспроизводства или избыточного расходования нейтрофилов костным мозгом, а также разрушения лейкоцитов периферической крови. Тяжелую нейтропению обозначают иногда более «широким» термином — *агранулоцитоз*, т.е. значительное снижение числа гранулоцитов в крови. Агранулоцитоз предрасполагает к развитию инфекций, вызываемых патогенными микробами или симбионтами. Эти инфекции нередко сопровождаются образованием язв в полости рта, орофарингеальной зоне, на коже, во влагалище или в перианальной зоне.

В частности, все это может осложнять течение лекарственной (ятрогенной) нейтропении.

Нейтропению вызывают многие лекарства (см. главу 9). Она может быть следствием подавленного гранулоцитопоэза или ускоренного разрушения гранулоцитов. Некоторые лекарства, например цитотоксические препараты, использующиеся в онкологической практике, вызывают предсказуемое подавление костномозговой функции. При воздействии другими препаратами реакция иногда носит характер идиосинкразии (повышенной лекарственной чувствительности). Буталидон (phenylbutazone) и аминазин (chlorpromazine), сульфаниламидные препараты и ингибиторы тиреотропного гормона способны подавлять функцию костного мозга, но могут также действовать как гаптены, прикрепляться к плазмолемме нейтрофилов и провоцировать иммунологическую реакцию. При аутоиммунной нейтропении в периферической крови циркулируют антитела к гранулоцитам.

Н а р у ш е н и е ф у н к ц и й н е й т р о ф и л о в. Эффективность защитных функций нейтрофилов в очагах микробного повреждения зависит от способности этих клеток к хемотаксису, распознаванию и фагоцитозу микробов с уничтожением последних внутри клетки. Для уничтожения бактерий нейтрофилы используют ряд соединений, образующихся при снижении концентрации кислорода. Метаболические процессы, в ходе которых продуцируются эти соединения, называют *вспышкой респираторной активности*. При этом повышается потребление кислорода, образуются перекиси (пероксидные или супероксидные соединения с O_2^-), активируется гексозомонофосфатный шунт. Эффективность перекиси водорода в обеспечении гибели бактерий повышается с помощью миелопероксидазы и ионов галогенов, в частности хлора.

Причины нарушения функций нейтрофилов в виде дефектов хемотаксиса, опсонизации, распознавания, фагоцитоза и уничтожения возбудителей рассмотрены в главах 4, 8 и 9. Упомянем лишь о двух генетических заболеваниях, сопровождающихся указанными нарушениями. *Синдром Чедиака—Хигаши* (M. Chediak, J. Higashi) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание — характеризуется нарушением пигментации кожи, нейропатией, частыми инфекционными осложнениями и повышенным риском развития лимфом. У лиц с этим синдромом количество нейтрофилов в периферической крови значительно снижено, а сами нейтрофилы отличаются наличием гигантских лизосом в цитоплазме. Пораженные нейтрофилы обладают рядом функциональных дефектов, включая слабую подверженность хемотаксису, недостаточную фагоцитарную и бактериолитическую активность.

Хроническая гранулематозная болезнь встречается у детей и чаще всего передается по X-связанному типу наследования; воз-

можен и аутосомно-рецессивный тип передачи; 20 % больных — девочки. У таких детей наблюдаются рецидивирующие затяжные инфекционные поражения кожи, скелета, печени и многих других внутренних органов, в которых появляются гранулемы. Смерть наступает в раннем возрасте. У больных детей обнаружены недостаточное образование перекиси водорода и неспособность нейтрофилов к разрушению микробов, продуцирующих каталазу (например, золотистого стафилококка).

Н а р у ш е н и е с т р о е н и я н е й т р о ф и л о в. Как уже упоминалось, при тяжелых инфекциях в цитоплазме лейкоцитов возможно появление гранул. Другой разновидностью внутриклеточных включений являются тельца Деле (M. Doehle), появляющиеся в зрелых нейтрофилах и представляющие собой остатки цитоплазмы промиелоцитов, которые содержат рибосомы. Такие тельца обнаруживаются при беременности, тяжелых инфекциях, ожогах и опухолях. Их можно выявить и при наследственной панмиелопатии Мея—Хеглина (K. May, R. Heglin), сопровождающейся формированием гигантских тромбоцитов и кровоточивостью.

У больных мегалобластной анемией, а также при уремии возникает *макрополицитоз*, при котором в нейтрофилах появляются гиперсегментированные ядра, имеющие более 5 долей. Следует также упомянуть аномалию Пельгера—Хьюэта (K. Pelger, G. T. Huët), редкое наследственное заболевание, для которого характерны не сегментированные, а эллипсоидные ядра нейтрофилов. У гетерозиготных лиц (см. главу 8) с такой аномалией наиболее зрелые нейтрофилы имеют двудольные ядра.

Эозинофильные гранулоциты (эозинофилы). Повышенное количество эозинофилов в периферической крови (эозинофилия) отмечается при:

- паразитарных инфекциях, когда эозинофилия может превышать $3 \times 10^9/\text{л}$;
- различных реакциях гиперчувствительности I типа, например у больных астмой, у людей с некоторыми болезнями кожи и отдельными ятрогенными заболеваниями (лекарственная эозинофилия, см. главу 9);
- гиперэозинофильных синдромах, например синдроме Леффлера (W. Löeffler) — эозинофильной инфильтрации интерстициальной ткани легких;
- некоторых злокачественных поражениях системы крови (гранулоцитарных лейкозах, болезни Ходжкина, см. ниже).

Встречается также снижение количества циркулирующих эозинофилов в ответ на повышение концентрации глюкокортикоидов в крови.

Базофильные гранулоциты (базофилы). Увеличение содержания базофилов в периферической крови отмечается у больных

хроническим гранулоцитарным лейкозом и с хроническими миелопролиферативными синдромами. Базофилия наблюдается также при микседеме, ветряной оспе и хроническом язвенном колите.

Лимфоциты. О многочисленных функциях лимфоцитов шла речь в главах 4, 7 и особенно 5. Известно, что общее количество этих клеток среди белых кровяных телец периферической крови у детей выше, чем у взрослых. Самое высокое содержание лимфоцитов отмечается после рождения, когда организм ребенка быстро приобретает «опыт общения» с различными антигенами. Затем оно постепенно снижается. Лимфоцитоз бывает при коклюше (может достигать величин $100 \times 10^9/\text{л}$), вирусных инфекциях (например, инфекционном мононуклеозе). При этих заболеваниях лимфоциты становятся крупными и приобретают морфологические отличия от нормальных аналогов. Несмотря на то что рецептор для вируса Эпштейна—Барр (см. главу 7) имеют В-клетки, атипичный лимфоцитоз при инфекционном мононуклеозе идентифицирован как реактивный ответ Т-клеток (CD8^+). Среди других инфекций, сопровождающихся лимфоцитозом, следует назвать брюшной тиф и сальмонеллез, бруцеллез, грипп, вторичный сифилис, токсоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции и острый инфекционный лимфоцитоз у детей. Особенно выражен лимфоцитоз при хроническом лимфоцитарном лейкозе.

Что касается лимфопении, то в умеренных пределах она характерна для пожилых людей. Лимфопения может служить одним из важных признаков болезней соединительной ткани и гипоплазии костного мозга. Реже она возникает при острых токсических инфекциях. Снижение количества В- и (или) Т-лимфоцитов отражает иммунодефицитные состояния у маленьких детей, а уменьшение числа Т-лимфоцитов (CD4^+) свидетельствует о ВИЧ-инфекции (см. главу 14). Иногда тяжелая лимфопения наблюдается после облучения, использования цитотоксических лекарственных препаратов и глюкокортикоидов.

Моноциты. При соответствующей стимуляции моноциты способны увеличиваться в объеме, приобретать повышенные подвижность и метаболическую активность, становиться макрофагами. Моноцитоз периферической крови отмечается у больных подострым инфекционным эндокардитом, бруцеллезом, туберкулезом, сыпным тифом и другими риккетсиозами, а также такими паразитарными инфекциями, как малярия, трипаносомоз, лейшманиоз — кала-азар. Моноцитоз выражен при хронической малярии, а некоторые моноциты в цитоплазме содержат гранулы пигмента. Кроме того, больные с устойчивым моноцитозом периферической крови должны быть обследованы в отношении моноцитарного (миеломоноцитарного) лейкоза.

12.4. Тромбоциты (кровяные пластинки)

Тромбоциты представляют собой безъядерные фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов. Не будучи клетками в привычном понимании этого слова, они все же имеют органеллы со сложной структурой и тубулярную систему. В норме в периферической крови содержится $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов. Тромбоциты способны прикрепляться к сосудистой стенке при ее повреждении, а также друг к другу — образуются агрегаты. Они синтезируют ряд медиаторов, важнейшим из которых является *тромбоксан* A_2 ($ТХА_2$) — самый мощный из известных агентов агрегации. Тромбоциты обладают слабой фагоцитарной функцией. Однако главные их функции направлены на поддержание целостности эндотелия кровяного русла, образование тромбов для закрытия дефектов поврежденной стенки сосуда, активацию системы свертывания крови (см. главу 3), продукцию медиаторов, участвующих в восстановлении сосудистой стенки, регуляцию сосудистого тонуса и воспалительных реакций, а также на продукцию факторов роста (см. главу 4). *Патологические изменения* в системе тромбоцитов можно разделить на три большие группы: возрастание количества тромбоцитов, которое может иметь воспалительную (тромбоцитоз) или опухолевую (тромбоцитемия) природу; уменьшение содержания тромбоцитов в периферической крови (тромбоцитопения); нарушение функции тромбоцитов.

12.5. Анемии

Анемия (*малокровие*) — состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина в единице объема крови ниже нормы. Часто, но не всегда, это снижение происходит при одновременном уменьшении общей массы эритроцитов в единице объема крови. Анемия развивается тогда, когда из-за разрушения или потери эритроцитов снижается темп их воспроизводства в костном мозге. Поэтому существуют две большие *классификационные группы анемий*, каждая из которых включает в себя две подгруппы: 1) анемии после кровопотери или разрушения эритроцитов (постгеморрагические и гемолитические анемии); 2) анемии при недостаточном воспроизводстве эритроцитов (дисэритропоэтические и гипопластические), а также апластические анемии. При постгеморрагических и гемолитических анемиях продукция красных кровяных телец повышается и происходит *эффективный эритропоэз*. Однако при дисэритропоэзе, несмотря на то, что имеется гиперплазия костного мозга, эритроциты созревают слишком медленно. Некоторые предшественники эритроцитов разрушаются в костном мозге, а компенсации не происходит (*неэффективный эритропоэз*). У больных с апластическими и гипопластическими формами,

несмотря на стимуляцию эритропоэтином, компенсаторная гиперплазия костного мозга не развивается.

Главное клиническое проявление анемии связано со снижением способности крови к переносу кислорода, что приводит к гипоксии тканей. Больные жалуются на утомляемость, головокружения, парестезии (спонтанно возникающие чувства онемения, покалывания в конечностях), одышку при физическом напряжении. 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.

12.5.1. Анемии при кровопотерях и разрушении эритроцитов

Постгеморрагическая анемия. Восстановление объема плазмы после острой кровопотери вызывает временное разжижение крови и снижение количества эритроцитов. Первым признаком регенерации красных кровяных телец после кровоизлияния является ретикулоцитоз, уровень которого указывает на активность гемопоэза. Изредка в пунктатах костного мозга встречаются эритроциты с ядрами — результат пролиферации эритробластов в костном мозге. В течение нескольких часов после кровопотери развиваются умеренные нейтрофилия и тромбоцитоз. Хроническая кровопотеря — наиболее частая причина железодефицитной анемии.

Гемолитические анемии. Это многочисленная группа анемий, важным диагностическим признаком которых является укорочение жизни эритроцитов. В норме красные кровяные тельца живут в среднем 120 дней. *Классификация гемолитических анемий* основана на трех показателях: внутри- или внесосудистой локализации гемолиза, внутреннем или внешнем повреждающем воздействии на эритроциты, а также характере заболевания — врожденном или приобретенном.

▲ Наследственные анемии

Дефекты плазмолеммы эритроцитов

Наследственный сфероцитоз

Наследственный эллиптоцитоз

Ферментные нарушения эритроцитов

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
(дефект гексозомонофосфатного шунта)

Недостаточность пируваткиназы

Гемоглобинопатии

Нарушения глобиновых цепей

(гемоглобиновые варианты)

Снижение синтеза глобиновых цепей (талассемии)

▲ *Приобретенные анемии*

Аутоиммунные гемолитические анемии

Типы тепловых антител

Типы холодových антител

Изоиммунные гемолитические анемии

Гемолитическая болезнь новорожденных

Трансфузионная гемолитическая реакция

Лекарственные иммунные гемолитические анемии

Гемолиз в ответ на воздействие токсинами и химикатами

Механическое повреждение эритроцитов

(синдром фрагментации эритроцитов)

Смешанные виды

Для определения продолжительности жизни эритроцитов образец этих клеток, полученный из пробы крови больного, метят *in vitro* ^{51}Cr и вводят больному. Далее определяют скорость исчезновения радиоактивной метки в серийных пробах крови, что отражает скорость разрушения эритроцитов. Обычно определяют время накопления такой концентрации радионуклида, которая составляет 50 % ($T_{1/2}$) от первоначального уровня. На основе полученных данных оценивают продолжительность жизни эритроцитов. При расположении радионуклидного счетчика над печенью и селезенкой можно выявить места отторжения и разрушения эритроцитов. Для увеличения продолжительности жизни эритроцитов применяют спленэктомия.

Общие признаки гемолитической анемии. Гемолитические анемии характеризуются повышенной деструкцией и укороченной продолжительностью жизни эритроцитов. При этом отмечается компенсаторное увеличение эритропоэза. Однако анемия все равно развивается, так как интенсивность разрушения красных кровяных телец превосходит интенсивность эритропоэза. Отсутствие признаков анемии не исключает наличия гемолиза. При всех видах гемолиза независимо от их причины наблюдаются повышение катаболизма гемоглобина и возрастание интенсивности эритропоэза. Именно комбинация этих процессов и служит лабораторным основанием для постановки диагноза.

У большинства лиц с гемолитическими заболеваниями эритроциты разрушаются с помощью макрофагов в селезенке, печени и костном мозге путем *внесосудистого гемолиза*. Те эритроциты, которые имеют умеренно выраженные повреждения, фагоцитируются в селезенке, а эритроциты с более тяжелыми повреждениями подвергаются фагоцитозу в любой из гемопоэтических тканей — печени, селезенке, костном мозге — там, где имеется множество макрофагов. Что касается *внутрисосудистого гемолиза*, то он сопровождается выделением гемоглобина в кровь и встречается при тяжелом повреждении плазмолеммы эритроцитов под действием антител, комплемента, токсичных химикатов или механических факторов.

Остановимся на изменениях, возникающих в результате *повышенного разрушения эритроцитов*. Вслед за фагоцитозом эритроцитов молекула гемоглобина распадается на гем и глобин (см. выше). Железо гема транспортируется в костный мозг, а остаточные порфириновые кольца разрушаются до билирубина. Пептидные цепи глобина гидролизуются до своих составных частей — аминокислот — и снова вступают в общий метаболический пул (фонд). Продукция билирубина превышает возможности печени для его утилизации, а плазменные уровни этого желчного пигмента возрастают. Когда содержание билирубина превышает 50 мкмоль/л, появляется клинически определяемая желтуха. При этом образуется свободный, или непрямой, т.е. не связанный с белками крови (за исключением альбумина) билирубин, поэтому он не попадает в мочу (ахолурическая желтуха). Повышение выделения печенью связанного или прямого билирубина приводит к избыточному накоплению в толстой кишке стеркобилиногена — продукта дальнейшего превращения билирубина. Усиление всасывания стеркобилиногена приводит к тому, что печень не может его метаболизировать и он появляется в моче в качестве уробилиногена. Высокая концентрация 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).

Внутрисосудистый гемолиз сопровождается появлением в плазме крови *свободного гемоглобина*, который связывается с плазменным гликопротеином *гаптоглобином*. При этом образуется новый белковый комплекс с большой молекулярной массой. Его молекулы слишком велики для прохождения через гломерулярный фильтр и попадания в мочу. Указанный комплекс удаляется с помощью гепатоцитов. Если внутрисосудистый гемолиз выражен, то гаптоглобин полностью исчезает из плазмы. Снижение количества гаптоглобина отмечается также при внесосудистом гемолизе. Свободный гемоглобин начинает циркулировать тогда, когда связывание гаптоглобина достигает уровня насыщенности. Часть его удаляется гепатоцитами, остальная часть расщепляется. Во-первых, молекула гемоглобина может расщепляться на полумолекулы, α - и β -димеры с молекулярной массой 32 кДа, проходящие через гломерулярный фильтр. При этом надежным признаком внутрисосудистого гемолиза становятся гранулы *гемосидерина*, появляющиеся в цитоплазме слушленных эпителиальных клеток, которые определяются в осадке мочи. Во-вторых, гемоглобин может окисляться до *метгемоглобина*, от молекулы которого отделяется гем. Последний образует комплекс либо с гемопексином и попадает в гепатоциты, либо

сначала с альбумином, с которым он формирует *метгемальбумин*, постепенно переводящий гем в гемопексин. Поэтому повышение концентрации плазменного метгемальбумина — важный признак внутрисосудистого гемолиза.

При гемолитических состояниях в костном мозге может значительно, максимум в 6 раз, увеличиться воспроизводство эритроцитов (*компенсаторный эритропоэз*). Количество ретикулоцитов у таких больных всегда повышено. Считают, что этот уровень отражает степень укорочения продолжительности жизни эритроцитов, но такая взаимосвязь неточна. Анемия при гемолитических состояниях носит, как правило, нормоцитарный характер, но иногда имеется небольшой макроцитоз. В костном мозге развивается эритробластическая гиперплазия, а его ткань распространяется по каналам длинных трубчатых костей. Постепенно каналы и полости (в губчатых костях) расширяются, костные трабекулы атрофируются и исчезают, а кортикальная кость истончается. Из-за недостаточности фолиевой кислоты могут возникать мегалобластические (макроцитарные) изменения эритроцитов. При тяжелом и хроническом варианте анемии наблюдаются экстрамедуллярный гемопоэз и накопление гемосидерина в звездчатых эндотелиоцитах (клетках Купфера; K.W.Kupffer) и макрофагах селезенки.

Наследственные мембранные дефекты эритроцитов. Плазмолемма красных кровяных телец состоит из двойного липидного слоя. Мембранные липиды находятся в равновесии с плазменными и, таким образом, могут быть повреждены при особой диете или заболеваниях. На способность к деформации *плазмолеммы* эритроцитов влияет соотношение холестерина и фосфолипидов. Увеличение содержания холестерина в мембране делает клетки менее «податливыми» к изменению формы. Физические свойства плазмолеммы во многом определяются субмембранной белковой сетью, функционирующей в качестве цитоскелета (см. главу 2). Подобно другим клеткам, эритроциты регулируют свой объем и содержание воды в цитоплазме непосредственно с помощью контроля за обменом ионов натрия и калия. А это в свою очередь зависит как от сохранности плазмолеммы, так и от энергетического снабжения в виде АТФ.

Соотношение площади поверхности и объема эритроцитов при патологических воздействиях может значительно изменяться. Если этот показатель снижается, эритроциты приобретают сферическую форму: уменьшается поверхность плазмолеммы (микросфероцитоз) или увеличивается объем красных кровяных телец (макросфероцитоз). Благодаря сферической форме эритроциты меньше подвержены деформациям. Для непрямого измерения соотношения площади поверхности и объема эритроцитов используют тест *осмотической резистентности*.

Если эритроциты поместить в гипотонический солевой раствор, они набухают и разрушаются, при этом освобождается гемоглобин. У нормальных эритроцитов первые признаки лизиса отмечаются уже в 0,42 % растворе. Если же лизис наступает при концентрациях ниже 0,4 % или выше 0,5 %, то речь идет соответственно о сниженной (фрагилцитоз) или, напротив, увеличенной осмотической резистентности эритроцитов.

Наследственные мембранные дефекты эритроцитов проявляются в *двух главных формах*: сфероцитозе и овалоцитозе (эллиптоцитозе). Рассмотрим эти формы.

Н а с л е д с т в е н н ы й с ф е р о ц и т о з. Это хроническое гемолитическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью (см. главу 8), встречается повсеместно. Примерно у 25 % пациентов заболевание не имеет семейного характера и возникает вследствие спонтанной генетической мутации. Структура плазмолеммы эритроцитов состоит из ряда белков — спектрина, анкирина, актина, белка, обменивающего анионы, и различных гликофоринов. Они образуют сцепленный конгломерат, подлежащий и прикрепленный к плазмолемме изнутри. При наследственном сфероцитозе обнаруживается качественный или количественный дефект в молекуле спектрина. Он приводит к неустойчивости плазмолеммы эритроцитов, которые вследствие этого приобретают сферическую форму и теряют физиологическую пластичность (способность к деформации).

Микросфероциты выявляются в красной пульпе селезенки, поскольку утрачена их физиологическая пластичность при прохождении через щели между эндотелиоцитами венозных синусоидов, необходимая для возвращения в кровеносное русло. Поэтому селезенка при этом заболевании играет центральную роль. Вскоре после спленэктомии продолжительность жизни эритроцитов снова становится нормальной. Кроме того, у больных наследственным сфероцитозом эритроциты перелитой крови функционируют нормально.

Болезнь характеризуется наличием неустойчивой ахолурической желтухи, отмечаемой с раннего детства. Анемия может быть незначительной, но при этом встречаются тяжелые анемические обострения. Эти обострения развиваются вследствие повышения темпа разрушения эритроцитов (гемолитический кризис) при инфекционном заболевании или беременности, а также в результате снижения эритропоэтической активности костного мозга (гипопластический кризис). Последнее связано с недостаточностью фолиевой кислоты или с инфекцией, вызванной парвовирусом В19 (парвовирусы — род мелких вирусов, лишенных оболочки и содержащих одну нить ДНК). Постоянно встречается спленомегалия, масса селезенки может превышать 500 г. У большинства больных формируются пигментные желчные камни, иногда возникают трофические язвы

нижних конечностей. *Диагноз* ставят на основании наличия в периферической крови интенсивно окрашивающихся (в мазке крови) микросфероцитов (рис. 12.4), и повышения осмотической устойчивости эритроцитов.

Н а с л е д с т в е н н ы й о в а л о ц и т о з. Для этого заболевания характерно появление в периферической крови эллипсовидных или вытянутых эритроцитов (рис. 12.5). Известны *два варианта* заболевания, оба с аутосомно-доминантным типом наследования. Обнаружено, что при одном из них аномальный ген связан с генами Rh-группы (Rh-резус) крови (Rh-фактор, изоантиген системы Rh — система из 5 изоантигенов эритроцитов, обуславливающих иммунохимические различия). Овалоцитоз встречается чаще, чем наследственный сфероцитоз, и имеет более благоприятное течение. При нем также может повреждаться спектрин — один из мембранных белков красных кровяных телец. У 90 % больных наряду с эритропоезом происходит разрушение эритроцитов, а у 10 % развивается анемия, для лечения которой необходима спленэктомия.

Наследственные ферментные дефекты эритроцитов. Жизнь нормальных эритроцитов зависит от целостности двух ферментных систем, имеющих отношение к метаболизму глюкозы: *гексозомонофосфатного шунта* (при фосфорилировании глюкозы в глюкозо-6-фосфат с дальнейшим образованием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы осуществляется 10 % метаболизма глюкозы) и *анаэробного гликолиза* (формируются пируваткиназа и соль молочной кислоты и происходит 90 % метаболизма глюкозы). При осуществлении гексозомонофосфатного шунта образуется NADP — окисленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат. NADP опосредует выработку восстановленного глутатиона, выполняющего функции важного внутриклеточного буфера. Превращение глюкозы в пируват в ходе анаэробного гликолиза приводит к продукции двух молекул АТФ. Кроме того, NAD (никотинамидадениндинуклеотид) восстанавливается в NADPH. АТФ поддерживает гибкость и податливость плазмолеммы эритроцитов и форму этих клеток. Утрата АТФ приводит к уменьшению продолжительности жизни эритроцитов и внесосудистому гемолизу. Следует также отметить, что восстановленный NADPH необходим для сохранения железа, заключенного в гем.

Различают *две важнейшие формы наследственных ферментных повреждений* эритроцитов: недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и недостаточность пируваткиназы.

Н е д о с т а т о ч н о с т ь г л ю к о з о - 6 - ф о с ф а т д е г и д р о г е н а з ы. Эта форма относится к одному из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний. Около 40 % людей, имеющих предков, которые жили в регионах Средиземного моря, Юго-Восточной Азии и Африки, поражены этим заболеванием. Заболеваемость среди жителей Северной Европы и Японии крайне низка. Наследование осуществляется по X-свя-

занному типу. Иногда заболевание встречается у женщин, у которых случайная инактивация (лионизация, см. главу 8) хромосомы X приводит к преобладанию пораженных эритроцитов. Наибольшее распространение этого заболевания отмечается в регионах, эндемичных по малярии. Главным проявлением заболевания служит снижение продукции NADP и восстановленного глутатиона. Гемоглобин свободно окисляется до метгемоглобина, который затем формирует преципитаты в виде телец Гейнца (см. выше и рис. 12.4).

Известно более 150 изоформ глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (изоформы, или изоферменты, катализируют одну и ту же реакцию, но различаются по строению и физико-химическим свойствам). Наиболее важными разновидностями являются средиземноморский и восточный типы недостаточности этого фермента. Первый из них встречается у африканцев, у которых вырабатывается нормальное количество фермента, но он неустойчив, и в стареющих эритроцитах его количество значительно уменьшено. Вторая разновидность изофермента определяется у жителей средиземноморских и азиатских регионов. У таких лиц активность фермента во всех эритроцитах понижена.

Самое частое *клиническое проявление* — острый гемолитический приступ в ответ на «оксидантный стресс» (например, на острую инфекцию, лекарственную терапию или диабетический кетоацидоз). Ятрогенными факторами, действующими в качестве оксидантов, могут быть противомаларийные препараты, сульфаниламиды, фурадонин, аспирин и витамин К. У жителей некоторых регионов, особенно Средиземноморья, гемолиз может развиться после употребления в пищу бобов Fava (отсюда *favизм* — вид анемии, аналогичной примахиновой анемии, возникающей при противомаларийной терапии примахином). При африканском типе недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы патологический процесс самоограничен, и гемолитический приступ продолжается до тех пор, пока не станут преобладать молодые эритроциты. При средиземноморско-восточном типе спонтанный гемолиз встречается у 5 % больных, но главную опасность представляет *билирубиновая энцефалопатия*. Если ее удастся предотвратить, то прогноз у этих больных неплохой, гемолиз исчезает в течение 2—3 мес. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы иногда вызывает хронический гемолиз и у северян-европейцев [по McSween R.N.M., Whaley K., 1994]. В этих случаях возможны тяжелые осложнения, провоцируемые инфекциями.

Диагноз недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ставят на основании наличия в мазке крови сморщенных и фрагментированных эритроцитов, часть из которых содержит тельца Гейнца. Поскольку в ретикулоцитах содержание фермента выше, чем в зрелых эритроцитах, то в целом «благополучные» результаты суммарного определения ферментов во время гемо-

литического приступа могут дать неточную информацию. Такой анализ нужно проводить позднее.

Недостаточность пируваткиназы. Это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается гораздо реже, чем недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Гемолиз наблюдается лишь у гомозигот. Анемия может быть умеренно выраженной или даже тяжелой, но сопровождается довольно слабой симптоматикой. Это связано со сдвигом вправо кривой диссоциации оксигемоглобина и с повышением содержания в клетках 2,3-дифосфоглицерата, который наряду с АТФ, уридинтрифосфатом, цитидинтрифосфатом, гуанозинтрифосфатом и другими соединениями участвует в превращениях химической энергии в организме. Недостаточность пируваткиназы встречается у детей и сопровождается незначительной желтухой и высоким содержанием ретикулоцитов в периферической крови.

Гемоглинопатии. Гемоглобин — сферический белок с молекулярной массой 65 000 kDa. Молекула его состоит из 2 пар полипептидных цепей и 4 групп гема, соединенных с каждой цепью. Тип гемоглобина определяется аминокислотной последовательностью в полипептидных цепях. У взрослого человека имеются 4 цепи — α , β , γ и λ . Молекула нормального гемоглобина состоит из двух α -цепей, связанных с двумя β - (тип HbA) или λ - (HbA₂)-цепями. α -Цепи содержат 141 аминокислотный остаток, остальные цепи — 146 остатков. Глобиновые цепи имеют спиральную конфигурацию, а составляющие их аминокислотные остатки локализуются как внутри цепей, будучи неполярными и незаряженными, так и снаружи от них, где они полярны и заряжены. неполярные внутренние аминокислотные остатки формируют остов, поддерживающий жесткость и конфигурацию глобиновой цепи. Гемоглобины различаются по электрофоретической подвижности (электрофорез — передвижение частиц в жидкой или газообразной среде под действием внешнего электрического поля), растворимости и устойчивости к денатурации в растворах оснований (щелочей). Эти различия, а также меняющиеся хроматографические свойства используют для идентификации гемоглобинов.

Замена фетального гемоглобина (HbF) на HbA начинается еще до рождения. У ребенка в возрасте 1 года HbA составляет 96 %, а HbA₂ — 3 % всего объема гемоглобина. *Гемоглинопатии* развиваются в результате нарушения синтеза глобиновых цепей, в то время как группы гема остаются нормальными. Встречаются два главных *варианта гемоглинопатий*: *гемоглинопатии*, при которых мутация или делеция генов выражается в продукции аномальных глобиновых цепей, и *синдромы талассемии*, когда сложные генетические дефекты приводят к утрате или снижению синтеза глобиновых цепей. Гемоглинопатии 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. К настоящему времени открыто более 300 таких вариантов, но только немногие из них сопровождаются *клинической симптоматикой*. К последним относятся варианты, при которых формируются гемоглобины S, C, D и E. Варианты гемоглобина, образующиеся вследствие замены наружных (полярных) аминокислотных остатков, приводят к клинически явному заболеванию лишь у гомозигот. Самым частым и важным вариантом гемоглобинопатии при этом является серповидно-клеточная анемия. При замене внутренних (неполярных) аминокислотных остатков заболевание развивается у гетерозигот, так как гомозиготы нежизнеспособны.

Серповидно-клеточная анемия. При этом заболевании образуется HbS ($\alpha_2 \beta_2 6^{val}$), 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 серповидно-клеточной анемии. В детском возрасте она может приводить к смерти. Гетерозиготы (HbAS) имеют примерно 40—50 % HbS, и, как правило, заболевание протекает бессимптомно до наступления тяжелого аноксического (гипоксического) состояния. Такая разновидность болезни получила название *серповидно-клеточной аномалии эритроцитов* (см. ниже). Для нее характерно географическое «распределение», которое связано с распространением малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum*. Носители гена серповидно-клеточной аномалии от малярии защищены.

Серповидная форма эритроцитов — результат полимеризации деоксигенированных молекул HbS, которые в таком состоянии складываются особым линейным способом. Первоначально, когда гемоглобин подвергается реоксигенации, процесс обратим, но со временем повреждаются мембраны эритроцитов, а сами клетки приобретают устойчивую серповидную форму. Серповидная трансформация красных кровяных телец выявляется *in vitro* при добавлении к крови восстанавливающего (отнимающего кислород) вещества.

Симптоматика появляется у гомозигот уже в 6-месячном возрасте. Развиваются хроническая гемолитическая анемия и рецидивирующие, болезненные кризы, связанные с окклюзией мелких сосудов, которые блокированы серповидными эритроцитами (криз — внезапно возникающее, относительно кратковременное состояние, характеризующееся появлением новых или усилением имеющихся симптомов болезни). Окклюзия приводит к ишемии тканей и инфарктам. Чаше других органов и тканей поражаются печень, селезенка, кости, легкие, голов-

ной мозг и сетчатка глаз. Иногда появляются язвы на нижних конечностях, а у мужчин — приапизм (длительная болезненная эрекция полового члена). Наступление таких 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 лица подвержены тяжелым бактериальным инфекциям, в частности респираторным, у них могут развиваться септицемия, менингит и остеомиелит. Тяжелая инфекция способна приводить и к гипоплазии костного мозга (апластический криз).

Серповидно-клеточная аномалия эритроцитов (HbA/S). Как уже отмечалось, симптомы при этом отсутствуют либо выражены слабо. Гемолиз и анемия развиваются в условиях продолжительной или тяжелой гипоксии.

Комбинация HbS с другими вариантами гемоглобина встречается не так уж редко. Самый частый тип HbS/C клинически сходен с HbSS, но менее тяжелый. Фетальный гемоглобин (HbF) снижает риск серповидной трансформации, и это объясняет, почему заболевание не развивается до наступления 6-месячного возраста. У лиц с постоянно повышенным содержанием HbF серповидно-клеточная анемия имеет доброкачественную форму.

Варианты с заменой внутренних аминокислот. Они представлены тремя наиболее важными группами заболеваний. Самой большой группой являются варианты *нестабильного гемоглобина*. При замене аминокислотных остатков повреждается место прикрепления гема и возникает несфероцитарная гемолитическая анемия, которой могут болеть даже гетерозиготы. Поскольку нестабильный гемоглобин легко денатурируется, в эритроцитах появляются тельца Гейнца (см. рис. 12.3). 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 прочно связывают кислород, что приводит к последующей гипоксии тканей и эритроцитозу, но иногда эта связь слабая и имеется лишь цианоз.

Синдромы талассемии — наследственные менделевские нарушения. В их основе лежит снижение синтеза нормальных глобиновых цепей, чаще α - или β -цепей. Гены, контролирующие развитие талассемии, имеются у представителей всех рас. Но α -талассемии распространены преимущественно в регионах Дальнего Востока и Африки, а β -талассемии — в странах Средиземноморья. Талассемии наследуются как аутосомно-кодминант-

ные заболевания (см. главу 8), и каждая из них может возникнуть как у гомо-, так и у гетерозигот. Поскольку снижен синтез только одной глобиновой цепи, остальные цепи обнаруживаются в относительном избытке. Однако в эритроцитах создается недостаточная концентрация гемоглобина, эти клетки становятся гипохромными, т.е. с низким цветовым показателем, и приобретают микроцитарную форму. Избыток глобиновых цепей может способствовать гемолизу.

α -Талассемия. α -Цепи кодируются двумя дуплицированными генами на хромосоме 16. Поэтому для полного подавления синтеза α -цепей нужна делеция всех 4 генов. Если же делеция затрагивает меньшее число генов, возникают различные аномалии (табл. 12.2). *Диагностика* основана на обнаружении уменьшенного соотношения α - и β -цепей.

Т а б л и ц а 12.2. **Классификация α -талассемий**

Делеция	Генотип	Клинико-лабораторные данные	Дополнительные сведения
Делеция 1 гена	$-\alpha/\alpha\alpha$	Латентная α -талассемия	—
Делеции 2 генов	$-\alpha/\alpha\alpha$ или $\alpha-\alpha-$	Признаки α -талассемии; легкая анемия и гипохромия	—
Делеции 3 генов	$-\alpha-$	Болезнь НбН; гемолитическая анемия (Hb 70—90 г/л); эритроциты гипохромны с включениями НбН; может возникать недостаточность фолата	Избыток β -цепей объединяется и формирует нестабильный тетрамер НбН (β_4)
Делеции 4 генов	$---$	Признаки летального внутриутробного процесса с многоводием (избыточным количеством околоплодных вод)	Избыток γ -цепей «объединяется», формируется тетрамерный Нб (γ_4)

β -Талассемия. β -Цепи кодируются одним геном на хромосоме 11. Мутации этого гена приводят либо к прекращению синтеза β -цепей (β^0), либо к его уменьшению (β^+). Изучены многочисленные мутации этого гена, представленные чаще всего изменением одного основания. Эти мутации сопровождаются снижением или утратой транскрипции гена, предотвращением сплайсинга РНК с формированием структурно аномальной мРНК, а также образованием стоп-кодона и прерыванием трансляции мРНК (см. главу 8). При отсутствии β -цепей в эритроцитах возникает избыток α -цепей, приводящий к гемолизу. Классификация β -талассемий представлена в табл. 12.3.

Т а б л и ц а 12.3. Классификация β -талассемий

Генотип	Клинико-лабораторные данные	Дополнительные сведения
β^0/β^0 β^+/ β^+	Тяжелая гипохромная микроцитарная анемия; повышенное количество ретикулоцитов; мишеневидная и базофильная зернистость эритроцитов; повышенное отложение железа	Большая талассемия; зависимость от трансфузий; отсутствие НbА, избыток α -цепей, формируются агрегаты в эритроцитах и их предшественниках
β^0/β β^+/β	Гипохромная микроцитарная анемия в слабой или умеренной форме	Малая талассемия; повышенный уровень НbА ₂

β -Талассемии классифицируются как большая, малая и промежуточная. Гомозиготная β^0 -талассемия (β^0/β^0) всегда проявляется в виде большой талассемии. У больных отсутствует НbА, а 98 % гемоглобина составляет НbF. Отмечаются тяжелая анемия и зависимость от переливаний крови. Заболевание часто диагностируется в течение нескольких недель после рождения. Из-за массивного гемолиза эритроцитов и экстрамедуллярного гемопоэза развивается спленомегалия. В мазках крови обнаруживают ретикулоцитоз, эритроциты, содержащие ядра, и мишеневидные эритроциты. Многие больные погибают в младенческом или детском возрасте. У лиц, живущих более продолжительное время, возникают тяжелый гемосидероз и сердечная недостаточность, в конце концов приводящая к смерти. Долго существующая гиперплазия костного мозга сопровождается утолщением костей свода черепа, формированием монголоидных черт лица (из-за перестройки структур лобной кости и верхней челюсти). Другой вариант — гомозиготная β^+ -талассемия (β^+/β^+) — весьма разнообразен по *тяжести течения*. При тяжелой степени анемии болезнь обозначают как большую талассемию (thalassemia major), а при умеренной степени — как промежуточную (thalassemia intermedia). К малой форме (thalassemia minor) относятся как гетерозиготные β^0 , так и β^+ -талассемии (β^0/β и β^+/β). Они сопровождаются незначительной анемией, увеличением концентрации НbА₂, при некоторых вариантах — и повышением содержания НbF. Малая талассемия обычно встречается у взрослых людей и проявляется в виде гипохромной микроцитарной анемии.

Первоначально *диагноз* основывают на наличии анемии, гипохромии, микроцитоза, мишеневидных эритроцитов (см. рис. 12.1) и нарушенного соотношения НbН и НbА₂. Подтверждением диагноза служат результаты измерения соотношения α - и β -цепей (в норме оно равно 1:1). Распознавание болезни возможно и в пренатальном периоде с помощью анализа глобиновых цепей в фетальной крови, взятой во II триместре, или с помо-

щью биопсии ворсин хориона в I триместре. При биопсии получают, как правило, 100 мкг чистой фетальной ДНК, что достаточно для детального изучения генных изменений.

Весьма редкой формой является γ/β -талассемия. Она встречается при сниженном синтезе и γ -, и β -цепей. У гомозигот симптомы сходны с таковыми при большой талассемии. Известно также «сосуществование» β - и α -талассемий. В этом случае соотношение α - и β -цепей сбалансировано, гемолиз небольшой, заболевание расценивают как промежуточную талассемию.

Наблюдаются комбинации талассемии со всевозможными вариантами гемоглобина. Это бывает в тех регионах планеты, которые отличаются высокой частотой обнаружения дефектов в соответствующих генах. При α -талассемии тяжесть серповидноклеточной анемии может быть относительно небольшой, поскольку уровень HbS в эритроцитах несколько снижен. Что касается талассемии HbS/ β^+ , то при ней тяжесть течения анемии варьирует. У больных, имеющих комбинацию с β -талассемией, количество HbS повышено и поэтому β^+ -талассемия может приводить к симптоматике серповидно-клеточной аномалии эритроцитов. В то же время β^0 -талассемия нередко сопровождается тяжелым серповидно-клеточным синдромом. Комбинация β -талассемии с HbC или HbD отличается легким течением, что не требует лечения, а HbE/ β -талассемия считается тяжелым заболеванием.

Аутоиммунные гемолитические анемии. В основе приобретенной гемолитической анемии лежит продукция аутоантител, способных связываться с эритроцитами и повреждать их. Аутоиммунные гемолитические анемии делят на два типа — по температурному режиму, при котором те или иные аутоантитела активны.

Тип тепловых антител проявляется в том, что IgG-антитела связываются с эритроцитами при 37 °С. В некоторых случаях антитела обладают Rh-антигенной специфичностью и подобно Rh-изоантителам являются неполными, т.е. не вызывают агглютинацию эритроцитов в растворе солей. Эритроциты становятся микросфероцитарными и преждевременно путем внесосудистого гемолиза разрушаются в селезенке, печени и костном мозге. Такой тип хронической гемолитической анемии встречается в любом возрасте, у лиц обоих полов, чаще у женщин старше 40 лет, в 50 % случаев — идиопатический. в остальных — как осложнение аутоиммунных нарушений (например, системной красной волчанки или ревматоидного артрита). Этот тип анемии может возникать у больных лейкоемиями или лимфомами, у детей, перенесших инфекции, и у лиц, леченных гипотензивным препаратом метилдофа. При хронической форме отмечаются перемежающаяся гемолитическая анемия и спленомегалия, микросфероцитоз и повышенная осмотическая резистентность эритроцитов. С помощью прямого антиглобулинового

теста с анти-IgG (реакция Кумбса; R. R. A. Coombs) можно обнаружить антитела, связанные с эритроцитами.

Тип холодových антител проявляется в том, что IgM-антитела проявляют высокую активность при 4 °С. Они обеспечивают два процесса: аутоагглютинацию эритроцитов и их сенсибилизацию к активации комплемента с последующим внутрисосудистым гемолизом. С первым процессом связана *болезнь холодогов агглютинина*, со вторым — *пароксизмальная холодовая гемоглобинурия*.

Иммуногемолитическая анемия типа холодогов агглютинина (болезнь холодогов агглютинина) встречается и как хроническая идиопатическая форма, и как осложнение лимфом или болезней соединительной ткани. При холодной погоде течение анемии легкой или средней степени тяжести может быть неблагоприятным. Острая форма анемии легкой степени может «последовать» за инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* или вирусом Эпштейна—Барр. В этом случае реакция антител имеет поликлональный характер. В результате воздействий холодной окружающей среды развиваются приступы гемолиза, выражен акроцианоз (феномен Рейно). При применении прямого антиглобулинового теста с антителами к составным частям комплемента реакция обычно положительная. При всех формах болезни в мазках периферической крови наблюдается агглютинация эритроцитов, результаты же автоматизированных подсчетов форменных элементов крови могут быть ошибочными.

Гемолитическая анемия типа холодогов гемолизина (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия) впервые была описана у большого сифилисом. В настоящее время она очень редко проявляется в качестве аутоиммунного заболевания, а также переходящего осложнения эпидемического паротита или инфекционного мононуклеоза (см. главу 14). В последнем случае анемия часто сопровождается ложноположительной реакцией Вассермана. Холодовое антитело относится к IgG и реагирует с антигенами системы Р (см. главу 5). В среде с низкой температурой оно связывается, а затем становится способным к сильной фиксации комплемента и вызывает внутрисосудистый гемолиз.

Изоиммунные гемолитические анемии. Они представлены *гемолитической болезнью новорожденных* (фетальный эритроцитоз), которая будет рассмотрена в главе 22.

Смешанные типы гемолитической анемии. Лекарственный и иммунный гемолиз. Это заболевание вызывают различные препараты, оно реализуется через продукцию антител к лекарствам или эритроцитам. Лекарственные препараты, против которых вырабатываются антитела, следующие: пенициллин, цефалоспорин (антибиотики, сходные по строению с пенициллином), хининин, фенацетин, дигоксин, сульфаниламиды и хлорпропамид. К препаратам, вызывающим формирование аутоантител к эритроцитам, относится метилдофа.

Анемии, вызванные гемолитическими токсинами и веществами. Патогенные бактерии, выделяющие гемолитические токсины, например фосфолипазы, могут вызвать тяжелый острый внутрисосудистый гемолиз (рис. 12.6). К таким микробам относятся *Clostridium welchii* и *Streptococcus ruogenes*. Из гемолитических химикатов следует назвать фенилгидразин, соединения свинца, мышьяка и меди, сапонины (природные пенообразующие гликозиды) и хлорат калия (см. главу 9). При хронической свинцовой интоксикации развивается повышенная механическая, но сниженная осмотическая резистентность эритроцитов. Последние приобретают способность к микроцитозу, гипохромии, хотя дефицит железа не возникает, и живут недолго. В результате развивается легкая анемия. Свинец осаждает также РНК ретикулоцитов, формируя их пятнистую базофилию. Кроме того, свинец препятствует синтезу гемоглобина, в частности утилизации железа, поэтому в костном мозге появляются сидеробласты с кольцевидным расположением гранул железа.

Синдромы фрагментации эритроцитов (вследствие механического повреждения). Эти синдромы появляются при маршевой гемоглобинурии, микроангиопатической гемолитической анемии, а также у больных с пересаженными клапанами сердца или тяжелыми ожогами. *Маршевая гемоглобинурия* — острое пароксизмальное (т.е. проявляющееся в виде внезапных приступов) заболевание, развивающееся после долгих пеших переходов или продолжительного бега по твердой поверхности. Полагают, что оно возникает из-за механического повреждения красных кровяных телец в сосудах мягких тканей обеих стоп. *Микроангиопатическая гемолитическая анемия* характеризуется фрагментацией эритроцитов и тромбоцитопенией и наблюдается при тяжелом токсикозе беременности, злокачественной гипертензии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, т.е. геморрагическом синдроме с тромбоцитопенией и гемолитической анемией, гемолитико-уремическом синдроме у детей, метастазирующем слизеобразующем раке и септическом шоке. В мелких сосудах происходит распространенное выпадение фибрина вследствие либо повреждения сосудов (микроангиопатии), либо диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. главу 3).

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Это редкое заболевание, при котором у аномального клона стволовой клетки в плазмолеммах отсутствует гликопротеиновый фактор ускорения распада — регуляторный белок комплемента. Этот белок ограничивает активацию комплемента с помощью дополнительного пути — ускорения инактивации С3-конвертазы (см. главу 4). Все форменные элементы крови, являющиеся потомками стволовой клетки внутри аномальных клонов эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, тоже становятся аномальными. Развиваются хронический гемолиз, легкие

тромбоцитопения и лейкопения, рецидивирующий тромбоз вен (особенно в портальной и мозговой венозных сетях), а также повышенная подверженность инфекциям. У таких больных отмечается высокая частота возникновения апластической анемии, острого лейкоза. Вместе с тем у некоторых пациентов наблюдаются прогрессирующее уменьшение числа аномальных форменных элементов крови и наступление явной спонтанной ремиссии. *Диагностика* основана на наличии повышенной чувствительности эритроцитов к лизису, опосредованному комплексом. Небольшое снижение рН 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. Назначение им препаратов железа приводит к ретикулоцитозу и обострению гемолиза. Опасны также переливания крови, если не использовать только отмытые или восстановленные замороженные клетки, так как даже небольшие объемы плазмы вызывают гемолиз, обусловленный наличием компонентов активированного комплемента.

Гемолитические нарушения при инвазии паразитов в эритроциты. Они 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 внесосудистым. При малярийной гемоглобинурии с лихорадкой, которая у европейцев встречается лишь при заболевании, вызванном *Plasmodium falciparum*, имеется тяжелый, нередко смертельный внутрисосудистый гемолиз.

Гиперспленический синдром (гиперспленизм). Синдром выражается в сочетании увеличения селезенки с уменьшением количества одного или нескольких видов форменных элементов крови, а также нормальным или гиперплазированным костным мозгом. Этот синдром не включает в себя состояния, при которых спленомегалия является следствием гемолитической анемии или тромбоцитопении. Кроме того, после спленэктомии он исчезает. *Анемия* при гиперспленическом синдроме связана с повышенным разрушением эритроцитов, депонирующихся в селезенке, с увеличением объема плазмы и постепенным разведением эритроцитной массы.

12.5.2. Дисэритропоэтические анемии

Несмотря на то что количество клеток в костном мозге при этих заболеваниях нормально или повышено, продукция эритроцитов снижена. Такое уменьшение связано с нарушенным или недостаточным эритропоэзом, поэтому и развивается анемия.

Причины дисэритропоэтических анемий следующие.

- Первичные
 - Наследственные
 - Приобретенные (миелодиспластические синдромы)
- Вторичные
 - Сниженный синтез ДНК
 - Недостаточность витамина В₁₂
 - Недостаточность фолиевой кислоты } Мегалобластные анемии
 - Сниженный синтез гема
 - Недостаточность железа
 - Нарушение использования железа
 - Сниженный синтез гемоглобина
 - Гемоглобинопатии

Наиболее важные из этих причин — *мегалобластные* и *железодефицитные анемии*. Врожденные формы редки, наследуются рецессивно и проявляются при анемиях, связанных с неполноценным эритропоэзом.

Мегалобластные анемии. Они характеризуются нарушениями гемопоэза, проявляющимися в изменениях мегалобластов при продукции гранулоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Самыми частыми *причинами* мегалобластной анемии являются недостаточность либо витамина В₁₂, либо фолиевой кислоты (см. главу 9). Реже это заболевание развивается вслед за цитотоксическим воздействием лекарственных средств, ингибирующих синтез ДНК (например, цитарабином, гидроксимочевинной, меркаптопурином, метотрексатом и другими противоопухолевыми средствами). Мегалобластная анемия характеризуется повышением среднего объема (MCV) эритроцитов и может быть *проявлением макроцитарной анемии*. Иными словами, анемии могут быть макроцитарными и без мегалобластных изменений. К ним относятся тяжелые постгеморрагические и постгемолитические анемии, а также заболевания, сопровождающиеся экстрамедуллярным гемопоэзом (с большим количеством ретикулоцитов), алкоголизм, хронический гепатит, микседема и некоторые формы апластических анемий.

Физиологическое воздействие витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Витамин В₁₂ и фолиевая кислота действуют как коферменты и необходимы для нормального функционирования клеток, в том числе для нормального деления их. Фолиевая кислота участвует в переносе отдельных единиц углерода во время синтеза метионина, ДНК и РНК, а также при распаде гомоцистина (деметилизованного продукта метионина). Причем биологическая активность свойственна только полиглутаматной форме фолиевой кислоты. Витамин В₁₂ (гидроксикобаламин, цианокобаламин) содержит два главных компонента: порфириноподобное корриновое кольцо и нуклеотидную группу, состоящую из основания и фосфорилированной

рибозы. Этот витамин биологически инертен и нуждается в ферментах для превращения в активные формы — аденозилкобаламин и метилкобаламин. Он необходим для внутриклеточного превращения транспортной формы фолиевой кислоты, 5-метилтетрагидрофолата, в активный полиглутамат. Поэтому недостаточность витамина В₁₂ приводит к мегалобластному гемопоэзу — в значительной мере за счет снижения синтеза ДНК.

Картина крови при недостаточности и витамина В₁₂, и фолиевой кислоты характеризуется уменьшением количества эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, т.е. панцитопенией. У эритроцитов повышается средний объем клетки (MCV), что часто предшествует анемии. При возникновении анемии наблюдаются анизоцитоз и макроцитоз (рис. 12.7). В наиболее развитых стадиях обнаруживаются также изменения формы (пойкилоцитоз), появляются ядра в цитоплазме и мегалобластные признаки (в частности, тельца Хауэлла—Джолли). Количество ретикулоцитов уменьшается. Отмечается и нейтропения, связанная с ранним появлением 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).

Картина костного мозга тоже весьма характерна. Даже при слабовыраженной анемии происходит заметное распространение гемопоэтической ткани по длинным трубчатым костям. При этом ткань костного мозга богата клетками и утрачивает жир. Все элементы гемопоэза в какой-то степени повреждены, наиболее выраженной является эритроидная гиперплазия, которая приводит к изменению соотношения эритроидных и миелоидных элементов, равному 1:1. Эритропоэз претерпевает мегалобластные изменения. Важным признаком являются задержка дифференцировки ядер, скопление многочисленных клеток, задерживающихся на ранних стадиях развития и создающих картину задержки созревания. Ядра в указанных клетках увеличены и содержат нежную сеть хроматина. Кроме того, встречаются и другие дисэритропоэтические аномалии: полиплоидия и фрагментация ядер, формирование телец Хауэлла—Джолли. Синтез гемоглобина в развивающихся эритроблестах нарушается меньше, и такая асинхронность в дифференцировке ядер и цитоплазмы является одним из наиболее характерных признаков мегалобластного эритропоэза. Нарушение развития гранулоцитов идентифицируется благодаря обнаружению аномальных гигантских метамиелоцитов, при этом количество мегакариоцитов часто снижено.

Неврологические изменения обнаруживаются только при недостаточности витамина В₁₂ и могут развиваться еще до того, как диагностируется анемия. Наиболее важно подострое комбинированное поражение в виде перемежающейся демиелинизации

длинных пирамидных путей (эфферентных проекционных нервных путей, начинающихся в коре предцентральной извилины и идущих к ядрам черепных нервов и моторным нейронам спинного мозга) и задних рогов среднегрудного отдела спинного мозга. Очаговая демиелинизация встречается и в крупных периферических нервах, и в полушариях головного мозга. Поэтому при дефиците витамина B_{12} нередки психические расстройства. Необходимо как можно раньше распознавать неврологические изменения, которые, хотя и могут быть приостановлены с помощью лечения, не всегда полностью обратимы. Назначение только фолиевой кислоты влечет за собой обострение болезни. Если же больной мегалобластной анемией неустановленной этиологии нуждается в срочном лечении, то показано параллельное применение витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Среди поражений других тканей при недостаточности витамина B_{12} следует назвать атрофический глоссит (уменьшение и даже исчезновение сосочков слизистой оболочки языка, иногда сопровождающееся снижением размеров языка) и изъязвления слизистой оболочки полости рта. Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты сопровождается атрофией ворсин в тонкой кишке и бесплодием, обусловленным нарушением созревания зародышевых клеток у лиц обоих полов. Часто отмечается небольшое увеличение селезенки, связанное с интенсивным разрушением эритроцитов или экстрамедуллярным гемопоэзом.

Причины недостаточности витамина B_{12} . Наиболее важная причина — синдром мальабсорбции, обусловленный дефицитом внутреннего фактора и сочетающийся с пернициозной анемией.

Единственный источник витамина B_{12} — пища животного происхождения (мясо, рыба, яйца, молочные продукты). Минимальная суточная потребность человека в витамине B_{12} равна 1 мкг. В норме запасов этого витамина в печени хватает на 3—5 лет. Поэтому последствия недостаточного поступления витамина B_{12} с пищей проявляются лишь через несколько лет. Дефицит витамина B_{12} встречается в регионах, в которых население страдает от голода, а также у лиц, давно и строго придерживающихся вегетарианской диеты. Поскольку витамин B_{12} всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки, заболевания, связанные с поражением этого отдела кишечника — болезнь Крона (В.В.Сrohn; гранулематозные изменения, изъязвления слизистой оболочки и стеноз конечной части подвздошной кишки), резекция подвздошной кишки, тропические спру, а также лимфома кишечника — вызывают нарушение всасывания данного витамина. Большая потеря витамина B_{12} встречается также при стазах содержимого тонкой кишки с чрезмерным развитием кишечной микрофлоры в слепой петле подвздошной кишки и дивертикулах, а также при глистной инвазии широким лентецом (*Diphyllobothrium latum*). Снижение рН в просвете кишки при

хроническом панкреатите, многие лекарственные средства (например, бигуаниды — антидиабетические препараты — производные гуанидина) тоже могут ограничивать всасывание витамина. Уровень витамина V_{12} снижается при беременности.

Пернициозная анемия (perniciosis — характеризующаяся тяжелым злокачественным течением) развивается при хроническом атрофическом аутоиммунном гастрите типа А (см. главу 16), а также после гастрэктомии. У больных так называемой ювенильной (юношеской) пернициозной анемией отмечается врожденная недостаточность или выработка *аномального внутреннего фактора*. Последний наряду с хлористоводородной (соляной) кислотой секретируется в норме париетальными клетками желез в фундальном отделе желудка. Первоначально в кислом содержимом желудка витамин V_{12} высвобождается под действием пепсина. После пептического переваривания освобожденный витамин связывается с кобалофилинами (белками слюны), и лишь небольшое его количество связывается непосредственно с внутренним фактором. Кобалофилины называют еще быстрыми связующими белками (R-белками, от rapid — быстрый). Комплексы R— V_{12} поступают в двенадцатиперстную кишку, где они расщепляются панкреатическими протеазами, и вновь освобожденный витамин V_{12} связывается теперь с внутренним фактором (IF). Новый комплекс IF-витамин V_{12} проходит вместе с содержимым в подвздошную кишку, в которой прикрепляется к IF-специфичным рецепторам эпителиоцитов, а затем уже один витамин проходит через плазмолемму этих клеток. В дальнейшем витамин V_{12} извлекается из кишечных эпителиоцитов плазменным белком транскобаламином II, доставляющим его в печень и другие органы, включая костный мозг и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Классическая пернициозная анемия распространена среди коренных жителей Северной Европы, но может встречаться и у представителей всех рас (рис. 12.8). Чаще болеют пожилые люди. Отмечена тенденция к семейному распространению заболевания. Существуют убедительные данные о том, что хронический атрофический гастрит типа А относится к группе органоспецифических аутоиммунных болезней. Лица, страдающие такими болезнями, а также их родственники часто заболевают аутоиммунным тиреоидитом (см. главу 23). Аутоантитела, обнаруженные у больных указанным гастритом, подразделяют на три группы: *антитела к париетальным клеткам*, реагирующие с микроворсинками каналикулярной системы клеток и выявляемые в сыворотке крови у 90 % больных; *блокирующие антитела к витамину V_{12}* , связывающиеся с сайтом IF и тоже выявляемые в сыворотке, а также желудочном соке у 60 % пациентов; *связующие антитела*, реагирующие с IF и комплексом IF— V_{12} и определяемые в сыворотке и желудочном соке у 50 % больных, причем всегда при наличии в этих жидкостях блокирующих

антител. Наиболее специфичными для пернициозной анемии считаются антитела внутреннего фактора.

Диагностика недостаточности витамина В₁₂ основана на комплексной оценке. Если при исследовании пунктата костного мозга обнаружена мегалобластная анемия, то следует установить, обусловлена ли она недостаточностью витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Дефицит витамина В₁₂ верифицируется на основании снижения его содержания в сыворотке крови, что определяют с помощью радиоиммунного анализа. В норме этот показатель широко варьирует (от 100 до 1200 мкг/л) и зависит также от технического подхода. В каждой лаборатории устанавливают свои контрольные величины. Причину недостаточности витамина В₁₂ часто определяют с помощью теста Шиллинга (R.F.Schilling).

Больному через рот вводят небольшое количество витамина В₁₂, меченого [⁵⁸Co], одновременно парентерально вводят нагрузочную дозу, 1000 мкг, немеченого витамина для того, чтобы довести до минимума использование меченого витамина В₁₂, абсорбированного в кишке. Далее количество всасываемого витамина измеряют путем учета меченого витамина, выделяемого с мочой через 24 ч — при нормальном всасывании более 10 % дозы меченого витамина В₁₂ появляется в моче. Если имеется недостаточность внутреннего фактора, то абсорбция меньше нормальной. Тогда проводят 2-ю стадию теста Шиллинга: витамин В₁₂ дают больному параллельно с пероральным введением внутреннего фактора. Если всасывание витамина нормальное, то устанавливается недостаточность внутреннего фактора.

Несмотря на то что выявление недостаточности внутреннего фактора необходимо для диагностики пернициозной анемии, наличие у больного мегалобластной анемии и ахлоргидрии, не реагирующей на введение гистамина (ахлоргидрия — отсутствие хлористоводородной кислоты в желудочном соке), делает диагноз несомненным.

Причины недостаточности фолиевой кислоты. Пищевыми источниками фолиевой кислоты являются зеленые овощные, а также зерновые продукты, мясо, рыба и яйца. В среднем в суточной диете жителя западноевропейских стран содержится 650 мкг фолиевой кислоты, однако до 90 % ее разрушается при термической обработке пищи. Минимальная суточная потребность в этом элементе составляет 50 мкг, его запасов в печени хватает на 80—100 дней. Всасывание фолиевой кислоты происходит в тощей кишке.

Каковы же причины недостаточности фолиевой кислоты? Неадекватное поступление фолиевой кислоты с пищей встречается при хроническом алкоголизме (см. главу 9), у пожилых лиц и недоношенных младенцев, вскармливаемых молоком. Глютеновая энтеропатия [глютенчувствительная целиакия, глютенная болезнь — диспепсия, возникающая при воздействии на кишеч-

ник продуктов неполного расщепления глютена (белка злаковых культур), обусловленного отсутствием соответствующих ферментов], и тропические спру сопровождаются нарушением всасывания фолиевой кислоты. К таким нарушениям могут также приводить состояние после гастрэктомии, тяжелая форма болезни Крона, диффузная лимфома тонкой кишки и некоторые виды лекарственной терапии. Редкой причиной является 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 действуют как антагонисты фолиевой кислоты. Одни препараты тормозят формирование дегидрофолатредуктазы [метотрексат (противоопухолевое средство), триметоприм (противомикробный сульфаниламидный препарат), хлоридин (rugimethamine, противомаларийное лекарство), триамтерен (triampterine, калийсберегающий диуретик)], другие препятствуют всасыванию и внутриклеточному метаболизму фолата (салазосульфамиридин, или сульфасалазин, — сульфаниламидный препарат), третьи действуют по пока еще неизвестным механизмам [алкоголь, циклосерин (противотуберкулезный препарат), оральные контрацептивы].

Диагностика недостаточности фолиевой кислоты тоже основана на комплексной оценке. При наличии анемии с мегалобластным гемопоэзом и параллельном отсутствии дефицита витамина В₁₂ следует предполагать недостаточность фолиевой кислоты. Сывороточный уровень фолата измеряют с помощью радиоиммунного анализа. В норме этот показатель варьирует от 3 до 15 мкг/л. Уровень фолата в эритроцитах отражает его запас в организме. Содержание фолата в эритроцитной массе здорового взрослого человека колеблется в пределах 160—640 мкг/л.

Железодефицитная анемия. Поскольку в организме человека нет какого-либо механизма, регулирующего выделение железа, содержание последнего контролируется только с помощью интенсивности его всасывания в кишечнике. Около 70 % из тех 3—4 г железа, которые имеются в организме, включено в гемоглобин; 5 % железа находится в миоглобине, небольшое, но очень существенное его количество включено в клеточные цитохромы, каталазу, пероксидазу, ксантиноксидазу и рибонуклеотидредуктазу. Остальное количество (0,3—1,4 г) сохраняется в макрофагах селезенки, костного мозга и печени, а также в клетках разных органов, в частности в гепатоцитах.

Краткие сведения о нормальном метаболизме железа. *Всасывание железа* происходит в основном

в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Пищевое железо состоит из гема, всасывающегося в виде металлопорфирина, и негеминового железа, которое с трудом всасывается главным образом в виде солей двух- и трехвалентного железа. Точный механизм поглощения железа эпителием кишки не известен. Количество всасываемого железа находится в обратной связи с запасами железа в организме. Иными словами, при необходимости каемчатые энтероциты кишки способны сильно (или, наоборот, слабо) восполнять запасы плазменного трансферрина и «сбрасывать» небольшой (или большой) избыток железа в виде ферритина. Всасыванию негеминового железа способствует кислое значение pH. Алкогольные напитки повышают степень усвоения железа не только путем стимуляции секреции кислого желудочного сока, но и благодаря тому, что некоторые из них сами содержат железо. Ахлоргидрия желудка и постоянное наличие в пище фитатов (солей инозитгексафосфорной кислоты), поступающих из зерновых культур, а также танатов (солей таниновой кислоты) и других пищевых консервантов приводит к формированию полимеров, препятствующих всасыванию негеминового железа. Важным источником пищевого железа является гем. Он всасывается в относительно большом количестве; в целом у здорового взрослого человека, использующего высококачественную смешанную диету, усваивается около 10 % пищевого железа.

Потеря железа происходит ежедневно. У детей и взрослых мужчин каждые сутки пассивно выводится из организма менее 1 мг железа, и эти потери восполняются из пищевых продуктов. У женщин среднесуточная потеря железа значительно возрастает при менструальных кровотечениях, достигая 1,6 мг. Кроме того, во II и III триместрах беременности для нужд развивающегося плода требуется до 3 мг железа в 1 сут, которое поступает из организма матери. Поэтому именно у женщин репродуктивного возраста, у которых как раз чаще всего и развивается железодефицитная анемия, баланс железа может быть неустойчивым. Отрицательный баланс появляется в результате избыточной потери и(или) при том уровне поступления или усвоения, который при данных потребностях недостаточен. Такой дисбаланс первоначально компенсируется с помощью мобилизации запасов железа в организме и интенсификации всасывания. Однако запасы быстро истощаются, и в крови появляются изменения, характерные для недостатка железа.

Уровень железа в плазме крови в норме колеблется от 13 до 32 мкмоль/л; 95 % этого количества находится в форме трансферрина (одного из β -глобулинов плазмы, который транспортирует железо). Трансферрин обладает двумя связывающими сайтами для железа, в норме около 30 % этого белка насыщает плазму. Трансферрин переносит железо между слизистой оболочкой кишечника, предшественниками эритроцитов в костном

мозге и гепатоцитами. Макрофаги, располагающиеся в селезенке, костном мозге и печени, не имеют рецепторов для трансферрина и поглощают железо вместе с обломками состарившихся эритроцитов. Уровень плазменного железа оценивают на основании содержания ферритина в сыворотке крови.

Запасы железа, как уже упоминалось, сосредоточены в основном в макрофагах селезенки, костного мозга и печени, но имеются также в гепатоцитах. Для практической оценки этих запасов вполне достаточно указанных типов клеток. Железо сохраняется в *двух формах*: в виде *ферритина*, состоящего из мицелл (частиц дисперсной фазы золя, окруженных слоем молекул или ионов дисперсионной среды) окиси железа и фосфата, заключенных в белковые молекулы (ферритин растворим в воде и содержится в цитозоле), и в виде *гемосидерина*, содержащегося в лизосомах, в которых расщепляется белок ферритина (гемосидерин нерастворим и обнаруживается в форме золотисто-буроватых внутриклеточных гранул, дающих положительную реакцию на берлинскую лазурь по Перлсу). При различных заболеваниях, характеризующихся отрицательным балансом железа, последнее переводится из внутриклеточного ферритина и гемосидерина макрофагов и гепатоцитов в форму плазменного ферритина, и анемия не развивается до тех пор, пока не истощатся запасы железа.

Причины железодефицитной анемии. *Хроническая кровопотеря* — единственная причина потери больших количеств железа. Если больной ежедневно лишается 10—15 мл крови, содержащих 5—7 мг железа, то это эквивалентно максимальному суточному количеству железа, абсорбируемого при нормальном питании. Тяжелые менструальные кровотечения и скрытые кровоизлияния (особенно из пептических язв или язвенных опухолей) часто сопровождаются железодефицитной анемией. Инвазия анкилостомами (*Ancylostoma duodenale* — вид гельминта) вызывает значительные желудочно-кишечные кровотечения и, возможно, является наиболее важной причиной железодефицитной анемии в развивающихся странах.

Мальабсорбция (нарушение всасывания в тонкой кишке) проявляется при уже упоминавшихся выше глютенной энтеропатии, ахлоргидрии, а также после гастрэктомии. В развивающихся странах некоторое значение имеет и недостаточное поступление железа с пищей, особенно для младенцев перед их отнятием от материнской груди.

Изменения в периферической крови и костном мозге составляют основу распознавания железодефицитной анемии. Когда запасы железа в организме полностью истощены, в пунктате костного мозга нет никакого материала (железа), который давал бы реакцию на берлинскую лазурь. Вместе с тем выявляется эритроидная гиперплазия, а поздние эритробласты обнаруживают аномальную гемоглобинизацию. Эритроциты становятся гипо-

хромными и принимают микроцитарную форму. Появляется пойкилоцитоз, и при тяжелом дефиците встречаются кольцевидно окрашенные эритроциты, овалциты и палочковидные красные кровяные тельца.

При латентной железодефицитной анемии картина крови может быть нормальной, но сывороточный уровень железа при этом оказывается ниже нормы. Насыщение сыворотки крови трансферрином, равное в норме 30 %, становится ниже 15 %, а сывороточный уровень ферритина — менее 14 мкг/л (норма 20—100 мкг/л). По мере нарастания дефицита железа и синтеза трансферрина в печени увеличивается связывающая способность всего сывороточного железа, и насыщение падает ниже 10 %.

Изменения в других органах и тканях обусловлены истощением железосодержащих ферментов. Ногти становятся бороздчатыми, полосатыми и ломкими, приобретая со временем ложкообразную (вогнутую) форму — койлонихия. Из-за складчатой деформации слизистой оболочки в шейных отделах пищевода могут возникать атрофический глоссит (воспаление языка), трещины в углах рта и дисфагия (нарушения глотания). Все это составляет синдром Пламмера—Винсона (H.S.Plummer; P.P.Vinson; син.: синдром Брауна—Патерсона—Келли; H.Braun, D.R.Paterson, A.V.Kelly), который для пищевода расценивается как предраковое состояние. Кроме того, возникает атрофический гастрит. Он приводит к ахлоргидрии, усиливающей в свою очередь дефицит железа. Недостаточность железа — самая частая причина гипохромной микроцитарной анемии, но любое снижение синтеза гемоглобина завершится тем же заболеванием. У одних больных имеется дефект синтеза глобиновых цепей (талассемия), а у других — недостаточный синтез гема (сидеробластная анемия).

Анемии вследствие нарушения метаболизма железа. Анемии при хронических заболеваниях. Тяжелые хронические инфекции, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диссеминированные злокачественные опухоли и прочие заболевания сопровождаются микроцитарной анемией, которая развивается в результате блокады освобождения железа из макрофагов. В результате железо не может быть утилизировано в костном мозге, и созревание эритробластов задерживается. Количество сывороточного ферритина в норме или повышено. Отмечаются уменьшение эритропоэтической активности в костном мозге и небольшое укорочение продолжительности жизни эритроцитов.

Сидеробластные анемии. Эти анемии характеризуются наличием гранул железа, выявляемых реакцией на берлинскую лазурь и по расположенным вокруг ядер эритробластов (рис. 12.9) в виде колец (кольцевидные сидеробласты). Все это является следствием ухудшения использования железа внутри эритробластов, что приводит к перегрузке железом митохондрий указанных клеток. Встречается редкая наследствен-

ная форма сидеробластной анемии, которая является X-связанной и встречается у мальчиков и взрослых мужчин. Однако более частая форма *первичной приобретенной сидеробластной анемии* наблюдается у лиц среднего или пожилого возраста, для нее характерны симптомы легкой анемии. У таких больных со временем развивается острый нелимфобластный лейкоз. *Вторичную сидеробластную анемию* вызывают специфические токсины — алкоголь, противотуберкулезные препараты, левомецетин и свинец. Она может быть также связана с лейкозами и другими миелопролиферативными заболеваниями, с карциноматозом и эритропоэтической порфирией (нарушением синтеза пигментов порфиринов эритробластами костного мозга).

12.5.3. Апластические и гипопластические анемии

Анемия называется *апластической*, когда клетки в костном мозге малочисленны или отсутствуют, *гипопластической* — когда количество этих клеток лишь уменьшено. Аплазия, распространяющаяся на предшественников эритроцитов (*чистая эритроцитарная аплазия*), может быть врожденной [синдром Дайемонда—Блекфэна (L.K.Diamond, K.D.Blackfan), или *erythrogenesis imperfecta*] либо приобретенной, возникающей, как правило, у взрослых часто в связи с *доброкачественной тимомой* (см. главу 13). Наиболее характерным заболеванием, в которое вовлекаются все клеточные линии, является панцитопения. Иногда она имеет врожденную форму [*анемия Фанкони* (G.Fanconi)], как правило, сочетается с другими аномалиями, например, с костными пороками или врожденными пороками сердца], но обычно встречается как приобретенное заболевание.

Приобретенная апластическая анемия. Аплазию костного мозга можно предсказать у лиц, получающих при лечении злокачественных опухолей массивные дозы цитотоксических препаратов или облучение (см. главу 9); выраженность аплазии зависит от дозы. Чтобы избежать серьезного повреждения костного мозга, нужно осуществлять тщательный мониторинг (контроль в динамике) состояния периферической крови и в зависимости от этого подбирать дозу.

Аплазия костного мозга может быть результатом идиосинкразии (повышенной чувствительности) к лекарственным препаратам и не зависеть от дозы. Такой тип аплазии костного мозга встречается относительно редко.

Заболеваемость апластической анемией следующая: ежегодно на 1 млн людей белой расы приходится 3—4 вновь заболевших. На Дальнем Востоке заболеваемость выше. Отмечаются явная предрасположенность к этой болезни мужчин и два возрастных пика заболеваемости — до 20 и после 50 лет.

Основное проявление апластической анемии — недостаточность пролиферации и дифференцировки стволовых клеток гемопоэза. В краткосрочных тканевых культурах костного мозга, полученных от больных апластической анемией, обнаруживается снижение количества всех типов коммитированных предшественников. Является ли недостаточность стволовых клеток следствием какого-то внутреннего дефекта или повреждения гемопоэтического микроокружения, неизвестно. У больных обнаруживаются признаки анемии, склонность к незначительным, но стойким инфекциям, а также к кровотечениям. В *периферической крови* выявляются панцитопения и уменьшенное число ретикулоцитов. Для диагностических целей применяют трепанобиопсию. *Костный мозг* представлен жировой тканью, в которой видны мелкие островки миелоидной (гемопоэтической) ткани. При *дифференциальной диагностике* следует исключать предлейкозные состояния и миелодиспластический синдром. У больных моложе 40 лет, подвергшихся аллогенной пересадке костного мозга (гомотрансплантации от другого человека), в 50—60 % случаев наблюдаются ремиссия, а иногда и излечение. Вслед за апластической анемией может возникнуть *острый лейкоз*, так как гипоплазия костного мозга является факультативным предлейкозным состоянием.

12.5.4. Заболевания и состояния, сопровождающиеся анемиями

Беременность. При нормальной беременности уровень гемоглобина падает вследствие возрастания объема плазмы. Возникает физиологическая анемия. По мере развития плода повышаются запросы на железо и фолиевую кислоту, поэтому при родовом ведении беременной женщины следует проводить гематологический контроль и добавлять в пищу железо и фолиевую кислоту.

Болезни печени. При острых и хронических заболеваниях печени нередко возникает легкая анемия, характеризующаяся наличием мишеневидных эритроцитов (см. выше) и небольшим гемолизом. Из-за нарушения депонирующей функции печени развивается недостаточность фолиевой кислоты. Тяжелые алкогольные циррозы могут осложняться синдромом Циве (L.Zieve) с гемолизом и гиперлипидемией. Кроме того, любое анемическое состояние может быть отягощено желудочно-кишечными кровотечениями и гиперспленизмом.

Болезни почек. При хронической почечной недостаточности нередко возникает тяжелая анемия, главной причиной которой является снижение выработки эритропоэтина в почках. Для *лечения* с относительным успехом используют рекомбинантный (полученный *in vitro* в результате рекомбинации генов в клетках эритропоэза) эритропоэтин.

Злокачественные опухоли. Анемия представляет собой одно из частых осложнений опухолевого процесса. Вследствие либо химиотерапии, либо интенсивного использования малигнизированными клетками железа и фолиевой кислоты может развиться недостаточность этих элементов. Замещение костного мозга метастатической опухолевой тканью также способствует возникновению анемии с лейкоэритробластической реакцией, что особенно выражено при множественных метастазах в кости или при метастатической стимуляции миелосклероза. И то и другое часто встречается при бурно прогрессирующем раке предстательной железы.

12.6. Опухоли гемопоэтических тканей

Самыми распространенными опухолями гемопоэтических тканей являются *лейкозы*, обычно *миелоидные* (гранулоцитарные) или *лимфоидные*, при которых опухолевые клетки циркулируют в кровотоке. В лейкоз нередко переходят миелодиспластические синдромы, которые включают различные заболевания, относящиеся к предлейкозам. Другую группу формируют *хронические миелопролиферативные заболевания*. В эту группу отнесены истинная полицитемия с пролиферацией главным образом эритроидных элементов; миелофиброз — заболевание, родственное предыдущему, при котором развивается также фиброз костного мозга; эссенциальная тромбоцитемия с преобладанием пролиферации мегакариоцитов. Три перечисленные заболевания имеют взаимно наслаивающиеся признаки и промежуточные формы, отражающие единое происхождение опухоли из полипотентной гемопоэтической стволовой клетки (поли-, или плюрипотентность, в данном случае характеризует направления дифференцировки). Опухоли из *лимфоидных элементов* включают в себя *лимфоидные лейкозы* (лимфолейкозы) и *плазматочные новообразования* (плазмоцитомы). Большинство из них начинаются в костном мозге, в том числе узловые и неузловые формы (см. главу 13).

Несмотря на то что гемопоэтические новообразования классифицируются по преобладающему типу клеток, при них может быть пролиферация двух и более клеточных линий. Так, размножение мегакариоцитов и тромбоцитов — частый признак хронического гранулоцитарного лейкоза, а при истинной полицитемии пролиферируют эритроидные, миелоидные и мегакариоцитарные клетки. Большинство форм гемопоэтических опухолей отличается от карцином и сарком (см. главу 7) тем, что обычно диффузно инфильтрируют и костный мозг, и другие ткани без формирования опухолевого узла. Они подавляют и замещают элементы нормального гемопоэза, приводя к постепенному снижению продукции красных и белых кровяных телец, а

также тромбоцитов. Высокая степень клеточной дифференцировки, как правило, обусловлена хроническим течением процесса, а более низкая степень — агрессивным поведением опухоли. Однако все формы гемопоэтических новообразований злокачественны и без лечения быстро заканчиваются смертью.

12.6.1. Лейкозы

Лейкозы — первичные опухолевые поражения костного мозга, затрагивающие клоны белых кровяных телец. Из-за проникновения опухолевых клеток в кровоток они могут там накапливаться в огромном количестве (отсюда термин «лейкоз»). Лейкозы делят на *острые* и *хронические*. При острых лейкозах происходит размножение незрелых (низкодифференцированных) клеток, а при хронических — размножение созревающих (дифференцирующихся) элементов. В первом случае больные, не получающие лечения, погибают в течение нескольких недель, а во втором живут гораздо дольше.

Две главные разновидности *острых лейкозов* представлены *острой лимфобластной (ALL)* и *острой нелимфобластной (ANLL) формами*. При последней наблюдаются миелоидное, моноцитарное, эритроидное и мегакариоцитарное направления дифференцировки. Двумя главными типами *хронических лейкозов* являются *хроническая лимфоцитарная (CLL)* и *хроническая гранулоцитарная (CGL) формы*. Ежегодно из каждых 100 000 жителей нашей планеты 9 человек заболевают какой-либо формой лейкоза [по McSween R.N.M., Whaley K., 1994], но в возрастных группах старше 65 лет заболевают уже 69 из 100 000 человек.

Острые лейкозы. В детском возрасте 80 % составляют острые *лимфобластные лейкозы*, а у взрослых (старше 15 лет) 85 % представлены острыми *нелимфобластными формами*. Характерной клеткой при остром лейкозе является низкодифференцированная (незрелая) бластная клетка, которая не проходит дальнейшие этапы дифференцировки. В условиях *in vitro* клеточные элементы, взятые от больного острым лейкозом, дифференцируются до конечных форм только при добавлении в культуру ткани кортикостероидов, гемопоэтических факторов роста и некоторых лекарств. Однако лечение острых лейкозов основано на разрушении лейкозных элементов, а не на модификации их созревания.

Клинические признаки острого лейкоза — это главным образом недостаточность гемопоэза, что приводит к возникновению триады, состоящей из *анемии*, *рецидивирующих инфекций* (из-за уменьшения количества нормальных лейкоцитов) и *кровотечений* (вследствие тромбоцитопении). У детей болезнь начинается внезапно с повышения температуры тела, слабости, бледности, кровоточивости десен, петехий на коже. Нередко присоединяет-

ся какая-либо инфекция, и при отсутствии лечения течение заболевания от начала до смертельного исхода может занять лишь несколько недель. У взрослых болезнь развивается более медленно, хотя симптоматика та же.

У 50 % больных количество лейкоцитов в периферической крови увеличено, у 50 % — может быть нормальным и даже несколько уменьшенным. В мазках крови видно, что большинство форменных элементов представлены бластами с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и ядрышками в ядре. Постоянно обнаруживаются анемия и тромбоцитопения. При исследовании аспиратов костного мозга выявляется, что его ткань практически лишена жира и состоит из бластов. Нормальные элементы гемопоэза (особенно нейтрофилы и мегакариоциты) встречаются крайне редко. Кроме того, наблюдается разрастание ткани костного мозга по каналам тел трубчатых костей.

Поражаются многие другие ткани и органы. Наблюдается умеренное увеличение селезенки. Лимфатические узлы увеличиваются при остром лимфобластном лейкозе, но почти никогда при остром нелимфобластном лейкозе. Иногда у детей лимфоидная опухоль тимуса (опухоль Штернберга; K.Sternberg) предшествует развитию Т-клеточного типа острого лимфобластного лейкоза. Известно, что озлокачествленные клетки при остром лимфобластном лейкозе накапливаются в субарахноидальном пространстве, где они избегают разрушающего действия терапевтических средств (кроме больших доз метотрексата). В ликворе, заполняющем это пространство, эффективные концентрации цитотоксических препаратов не достигаются. Поэтому клетки, там находящиеся, представляют собой потенциальный центр, из которого развивается новый рецидив опухоли. Источником нового рецидива острого лимфобластного лейкоза могут стать и скопления опухолевых клеток в гонадах, особенно в яичках. В то же время вовлечение в процесс мягких мозговых оболочек и яичек при остром нелимфобластном лейкозе наблюдается редко.

Диагностика острых лейкозов основывается на клинической симптоматике, картинах крови и пунктата костного мозга. Чтобы правильно выбрать лечение и оценить прогноз, необходимо отличать острый лимфобластный лейкоз от острого нелимфобластного лейкоза (табл. 12.3) и идентифицировать их подтипы. Субклассификация лейкозов базируется на протоколах франко-американо-британской (FAB) исследовательской группы, которая рубрифицировала острые лимфобластные лейкозы и острые нелимфобластные лейкозы по строению лейкозных клеток, окрашенных по Романовскому (табл. 12.4 и 12.5). С использованием цитохимических и иммуноцитохимических маркеров, представленных в таблицах, классификационное разделение острых лимфобластных лейкозов и острых нелимфобластных лейкозов стало еще более точным. Лишь около 2 % острых лейкозов у взрослых и примерно 1 % у детей не удастся типировать, применяя указанные подходы.

Таблица 12.3. Дифференциально-диагностические признаки острого лимфобластного лейкоза (ALL) и острого нелимфобластного лейкоза (ANLL)

Признаки	ALL	ANLL
<i>Цитологические</i>		
Размеры лейкозных клеток	От малых до умеренных	От умеренных до крупных
Ядрышки в ядрах опухолевых клеток	Имеются 1—2 ядрышка	Часто имеют более 2 ядрышек
Цитоплазма	Скудная или умеренно развитая, однородная	Умеренно развитая или обильная, зернистая, иногда с палочками Ауэра
<i>Цитохимические</i>		
Реакция с пероксидазой и суданом черным В	Отрицательная	Положительная
Реакция с кислой фосфатазой	Положительная	Обычно отрицательная
<i>Окраска на терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу</i>	Положительная	Иногда положительная
<i>Реакции, выявляющие маркеры кластеров дифференцировки (CD, см главу 5) на опухолевых клетках</i>		
CD19 (маркер В-лимфоцитов)	Положительная (общая и нуллерная формы ALL)	Отрицательная
CD7 (рецептор IgM, маркер Т-клеток)	Положительная	»
CD13 и CD33	Отрицательная	Положительная

Таблица 12.4. Франко-американско-британская (FAB) классификация острых лимфобластных лейкозов (ALL)

Типы (L) лейкозов, предложенные FAB-комитетом, и цитологические признаки опухолевых клеток	Иммунофенотип	Мембранные маркеры	Примерная частота, %	
			у детей	у взрослых
<i>L1:</i> клетки мелкие, монорморфные, ядрышки в округлых ядрах почти не видны, ядерный хроматин однородный, встречаются расщепленные и зазубренные ядра	Ранние предшественники В-клеток; нуллерная форма ALL	CD19	10	35
<i>L2:</i> клетки крупные, различного размера, иногда крупные, с одним или двумя ядрышками в ядрах неправильной формы или расщепленных и с неоднородным хроматином	Предшественники В-лимфоцитов; общая форма ALL Т-клеточная форма ALL	CD19 и CD10 CD2 и CD7	75 10	50 10

Типы (L) лейкозов, пред- ложенные FAB-комитетом, и цитологические признаки опухолевых клеток	Иммуно- фенотип	Мембранные маркеры	Примерная частота, %	
			у детей	у взрос- лых
L3: крупные и относи- тельно мономорфные клетки, сходные с анало- гами при L2, но имеющие базофильную и вакуоли- зированную цитоплазму	ALL в форме зрелых В-лим- фоцитов	CD19 и по- верхностные иммуногло- булины (sIg)	Менее 1	2

Т а б л и ц а 12.5. Франко-американо-британская (FAB) морфологическая классификация острых нелимфобластных лейкозов (ANLL)

Тип	Название, данное FAB- комитетом	Частота, % к ANLL	Морфологическая картина костного мозга и некоторые другие диагностические признаки
M ₀	Миелобластный лейкоз с мини- мальной диф- ференцировкой	2—3	Имеется много бластов с отрицательной реакцией на миелопероксидазу и отсут- ствием других цитологических и цитохи- мических миелобластных маркеров, но с экспрессией антигенов миелоидной линии и ультраструктурой миелобластов
M ₁	Острый миело- цитарный лей- коз без опреде- ленной диффе- ренцировки	~20	Пресоблаждают абсолютно незрелые бла- сты; ≥ 3 % из них пероксидазопозитивны. Отмечаются малочисленные азурофиль- ные гранулы и палочки Ауэра, а также начинающаяся дифференцировка, не достигающая стадии миелобласта
M ₂	Острый миело- цитарный лей- коз с диффе- ренцировкой	30—40	Видны все этапы миелоидной диффе- ренцировки через стадию гранулоцитов. Палочки Ауэра отмечаются в большин- стве случаев. Наличие <i>t</i> (8;21) указывает на благоприятный прогноз
M ₃	Острый про- миелоцитарный лейкоз	5—10	Большинство клеток представляет собой гипергранулярные промиелоциты, часто содержащие множество палочек Ауэра. Характерна <i>t</i> (15;17). У больных (сред- ний возраст 35—40 лет) часто развивает- ся ДВС-синдром
M ₄	Острый миело- моноцитарный лейкоз	15—20	Видны явные признаки миелоцитарной и моноцитарной дифференцировки. Миелоидные элементы не отличаются от аналогов типа M ₂ , а моноцитарные дают положительную реакцию на неспе- цифическую эстеразу. Вариант с анома- лией хромосомы 16 характеризуется эозинофилезом ткани костного мозга, прогноз хороший

Тип	Название, данное FAB-комитетом	Частота, % к ANLL	Морфологическая картина костного мозга и некоторые другие диагностические признаки
M ₅	Острый моноцитарный лейкоз	~10	Преобладают монобласты, дающие отрицательную реакцию на пероксидазу и положительную — на неспецифическую эстеразу, а также промоноциты. Обычно встречается у пожилых людей и очень часто сопровождается органомегалией, лимфаденопатией и опухолевыми инфильтратами в разных тканях
M ₆	Острый эритроцитарный лейкоз	~5	Преобладают аномальные эритробласты (мегалобластоиды, либо с гигантскими, либо с множественными ядрами). Встречаются миелобласты
M ₇	Острый мегакариоцитарный лейкоз	~1	Преобладают бласты мегакариоцитарной линии. Они реагируют с тромбоцит-специфичными антителами к GPIIb-IIIa (гликопротеиновым рецепторам тромбоцитов, см. главу 3) или фактору Виллебранда. В костном мозге большинства больных имеются миелофиброз или повышенное количество ретикулиновых волокон

Анализ *иммунофенотипов клеток* по их маркерам облегчается с помощью моноклональных антител, давших возможность выделить множество кластеров (*скоплений антигенов дифференцировки (CD)*). Так, бластные клетки при простих острых лимфобластных лейкозах экспрессируют антигены CD, которые можно определить также в клетках-предшественниках нормального костного мозга, а бласты при Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах экспрессируют антигены клеток тимуса. Таким образом, лейкозные клетки могут продуцировать антигены нормальной дифференцировки, но иногда эти антигены появляются в аномальных комбинациях, не встречающихся в нормальных клетках крови и костного мозга. Помимо прикладной ценности для диагностики, иммунофенотипирование гемопоэтических элементов помогает узнать этапы развития лейкозов и варианты прогноза, а также выбрать способ лечения. Большую пользу приносит и хромосомный анализ, т.е. кариотипирование опухолевых клеток, про результаты и прогностическую ценность которого будет сказано ниже.

Острый лимфобластный лейкоз (ALL) в детском возрасте. Это весьма частое заболевание, которое встречается и у взрослых. Около 80 % всех острых лейкозов детского возраста являются *лимфобластными*, а максимальная частота их возникновения приходится на первые пять лет жизни.

Цитологические и иммунофенотипические признаки этого заболевания суммированы в табл. 12.4 и частично отражены на рис. 12.10 и 12.11. Примерно у 30 % больных опухолевые клетки происходят из пре-В-клеток. У 75 % больных детей экспрессируется общий (лимфоцитарный) ALL-антиген CD10, а для взрослых этот показатель ниже (CD10 часто фигурирует под синонимом *CALLA*, что означает *общий антиген острого лимфобластного лейкоза*). В качестве важного признака, позволяющего отличить острый лимфобластный лейкоз от острого нелимфобластного лейкоза, является наличие в опухолевых элементах ядерного фермента — ДНК-полимеразной терминальной дезокситрансферазы (TdT). Этот фермент, участвующий в биосинтезе ДНК, можно обнаружить цитохимическим методом. Показано, что в 95 % случаев TdT имеется в клетках при остром лимфобластном лейкозе и почти всегда отсутствует в клетках при остром нелимфобластном лейкозе. Для острого лимфобластного лейкоза характерны и некоторые хромосомные аномалии. Наблюдается *гиперплоидия* с числом хромосом между 50 и 60. В 5 % случаев встречается филадельфийская (*Ph*) хромосома — *t(9;22)*, еще у 5 % больных (как детей, так и взрослых) — транслокация другого типа *t(4;11)*. Последняя аберрация характерна также для больных младше 6 мес. При В-клеточных острых лимфобластных лейкозах обнаружена транслокация *t(8;14)*, а при Т-клеточных — *t(9;22)* и *t(4;11)*. Все эти аномалии (особенно если они обнаружены после лечения) указывают на *плохой прогноз*.

Определенное клиническое значение имеет морфоиммунологическая субклассификация острых лимфобластных лейкозов. *Общий острый лимфобластный лейкоз*, развивающийся из пре-В-клеток и встречающийся как у детей, так и взрослых, обычно относится к типу L1 (см. FAB-классификацию в табл. 12.4). Чаще он поражает девочек, причем пик заболеваемости располагается между 3 и 7 годами жизни. Количество белых кровяных телец достигает $5-15 \times 10^9/\text{л}$. Чувствительность к лечению высокая. *Нуллерный острый лимфобластный лейкоз*, развивающийся из нуллерных (n) клеток, т.е. ранних предшественников В-клеток, тоже соответствует типу L1, однако прогноз при нем хуже. *Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз* встречается у детей старшего возраста. Он связан с развитием опухоли тимуса. Лейкозные клетки экспрессируют маркеры тимусных Т-лимфоцитов и находятся в незрелом состоянии. Особенно много белых кровяных телец — более $40 \times 10^9/\text{л}$. Чувствительность к лечению низкая. Нередко возникает рецидив, обусловленный ростом лейкозных клеток, сохраняющихся в мягкой мозговой оболочке. К плохим прогностическим признакам относятся мужской пол, возраст менее 2 или более 10 лет, наличие хромосомных аберраций (кроме гиперплоидии) и морфологический тип L3. При нуллерном, В- и Т-клеточных вариантах прогноз хуже, чем при общем варианте.

У взрослых распределение вариантов острого лимфобластного лейкоза несколько отличается от такового у детей (см. табл. 12.4). Преобладают общий и нуллерный варианты. В опухолевых клетках 20 % больных содержится хромосома *Ph*. При всех вариантах прогноз у взрослых хуже, чем у детей, однако примерно у 25 % больных удается с помощью лечения достичь ремиссии на несколько лет.

Острые нелимфобластные лейкозы (ANLL; острые миелобластные лейкозы, AML) встречаются во всех возрастных группах и по FAB-классификации (см. табл. 12.5) подразделяются на 8 типов (M_0 — M_7). Такое разделение, основанное на результатах изучения маркеров и кариотипов лейкозных клеток, отражает разнородность группы ANLL и оправдывает использование термина «нелимфобластные» взамен прежнего «миелобластные лейкемии», или «миелолейкозы».

Тип M_0 представляет собой недифференцированный (низкодифференцированный) миелобластный лейкоз, клетки которого не воспринимают красители ни для одного из цитохимических маркеров, указанных в табл. 12.3. Типы M_{1-3} — это лейкозы миелобластного ряда, но каждый из этих типов отличается по степени дифференцировки опухолевых клеток (рис. 12.12). При *типе* M_1 менее 10 % клеток достаточно дифференцированные для появления в их цитоплазме азурофильных (красных) гранул (рис. 12.13) или положительной реакции гранул с миелопероксидазой либо суданом черным Б. Большинство клеток обладает крупными округлыми ядрами, в которых видно до 4 ядрышек. *Тип* M_2 отличается наличием двухлопастных или почкообразных ядер, а также азурофильных палочек Ауэра (J. Auer) и гранул, выявляемых с помощью азура и упомянутых выше красителей. Различные количества опухолевых клеток дифференцируются в направлениях аномальных промиелоцитов, миелоцитов и даже гранулоцитов. При *типе* M_3 большинство клеточных элементов богато азурофильными гранулами, дающими реакцию с миелопероксидазой. Некоторые клетки содержат пучки палочек Ауэра и напоминают промиелоциты. При *типе* M_4 представлены две популяции — миелобластов и монобластов. Их можно отличить друг от друга с помощью определения неспецифической активности эстераз. Клетки обеих линий воспринимают этот фермент, но предварительная обработка цитологического препарата фторидом натрия тормозит восприятие фермента монобластами. Тип M_5 характеризуется полным преобладанием монобластов в опухолевой популяции (рис. 12.14), а *тип* M_6 — наличием миелобластов, а также примитивных эритробластов с множественными или сегментированными ядрами. Эритробласты могут составлять до 30 % всех клеток пунктата, имеющих ядра. Тип M_7 представлен мегакариоцитарными лейкозами.

Более 50 % всех острых нелимфобластных лейкозов составляют лейкозы типов M_1 и M_2 , около 30 % — лейкоз типа M_4 , в то время как типы M_3 , M_5 — M_7 встречаются редко. При интенсивной химиотерапии тип M_3 характеризуется наилучшим прогнозом (самой продолжительной выживаемостью больных), а тип M_6 — самым плохим. Остальным типам присущи индивидуальные колебания в чувствительности к лечению и в прогнозе.

Хромосомные aberrации обнаруживаются у более чем 80 % больных острым нелимфобластным лейкозом, причем самой частой аномалией является трисомия 8. Некоторые транслокации обнаруживают специфичность по отношению к тому или иному типу FAB. Так, $t(15;17)$ свойственна типу M_3 , а $t(8;21)$ выявляется примерно у 25 % больных с типом M_3 , особенно у молодых мужчин. Инверсия или делеция $16q$ встречается в 25 % случаев лейкоза типа M_4 и обычно сопровождается эозинофилией. Хромосомные aberrации могут иметь прогностическое значение. Так, $t(8;21)$ и $inv16$ указывают на благоприятный прогноз, $t(15;17)$ и $delY$ — на промежуточный, а остальные — на плохой прогноз. Следует также отметить, что при вторичном лейкозе, вызванном цитотоксическими лекарственными препаратами или природными канцерогенами, хромосомные aberrации, например моносомия 7 или 5, тоже весьма постоянны и обнаруживаются у более чем 90 % больных.

Хронические лейкозы. Возрастное «предпочтение» двух вариантов хронического лейкоза — лимфоцитарного (CLL) и гранулоцитарного (CGL) — не так отчетливо, как вариантов острого лейкоза. Лимфоцитарный хронический лейкоз встречается чаще 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. Другая разновидность — хронический гранулоцитарный лейкоз — наблюдается в основном в возрасте 30—40 лет, но может быть обнаружена практически в любом возрасте, даже у детей. При обоих вариантах в периферической крови циркулируют большие количества белых кровяных телец, которые со временем инфильтрируют различные ткани. Первоначальная лейкозная пролиферация в большинстве случаев легко контролируется с помощью лекарств, но многие больные хроническим лимфоцитарным лейкозом могут чувствовать себя хорошо и без лечения. В противоположность этому прогноз при хроническом гранулоцитарном лейкозе неблагоприятный из-за наличия острой фазы бласттрансформации, характеризующейся снижением созревания (дифференцировки) клеток и большей устойчивостью к лечению.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL, хронический лимфолейкоз). В картине крови обращает на себя внимание огромное количество белых кровяных телец — до $100 \times 10^9/\text{л}$ и более. Почти все элементы белой крови представлены

зрелыми малыми лимфоцитами. 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 иммуноглобулинов и парапротеинемия (наличие в крови иммуноглобулинов, продуцируемых патологически измененными клонами иммунокомпетентных клеток). В 5 % случаев встречается IgM. У 95 % больных развивается хронический лимфоцитарный лейкоз, имеющий В-клеточное происхождение, и у 5 % — Т-клеточное. Лейкозные В-клетки обладают поверхностным иммуноглобулином (sIg), экспрессируют антигены CD19 и CD20 и не содержат TdT. Они имеют значительную продолжительность жизни и низкую пролиферативную активность. В 50 % случаев обнаруживаются хромосомные аберрации, из которых трисомия 12 — самая частая.

В *костном мозге*, начиная с раннего возраста, определяется избыточное количество лимфоцитов, замещающих нормальные гемопоэтические клетки сначала в отдельных очагах, потом диффузно, и врастающих в жировой костный мозг. Отмечается генерализованное увеличение лимфатических узлов. Последние сочны, имеют резиноподобную консистенцию и на разрезе выглядят однородными, розовато-серыми. Под микроскопом определяется утрата их архитектоники, вместо которой видны сплошные массы лимфоцитов. *Селезенка* тоже может быть увеличена из-за безудержного разрастания лимфоцитов, заполняющих красную пульпу и делающих незаметными лимфатические фолликулы. Сходным образом может быть увеличена печень.

Как и при других злокачественных новообразованиях, определение стадий развития хронического лимфоцитарного лейкоза, основанное на данных объективного обследования и картине крови, предпринимается для оценки степени распространения процесса и прогноза. В настоящее время применяют две системы *оценки стадий* хронического лимфоцитарного лейкоза, которые помогают в выборе адекватной терапии.

Клинические стадии хронического лимфоцитарного лейкоза следующие.

- По классификации Рэя [Rai K.R. et al., 1975]

<i>Стадия 0</i>	Лимфоцитоз периферической крови и костного мозга
<i>Стадия I</i>	Лимфоцитоз и увеличенные лимфатические узлы
<i>Стадия II</i>	Кроме признаков стадий 0 и I, имеется гепато- и спленомегалия
<i>Стадия III</i>	Помимо признаков стадий 0, I и II, Hb 110 г/л
<i>Стадия IV</i>	Помимо признаков стадий 0, I, II и III, количество тромбоцитов < 100×10^9 /л

- По классификация Бинэ [Binet J.L. et al., 1981]

Группа А (прогноз хороший, более чем 10-летняя выживаемость) Hb > 100 г/л; количество тромбоцитов > 100×10^9 /л; поражено менее 3 органов

Группа В (прогноз промежуточный) Содержание Hb и тромбоцитов то же, что и в группе А; поражены 3 органа и более

Группа С (прогноз плохой, менее чем 2-летняя выживаемость) Hb < 100 г/л; количество тромбоцитов < 100×10^9 /л.

Исходя из этих оценок, можно сделать общий вывод, что *плохими прогностическими признаками* являются: большое количество циркулирующих пролимфоцитов, массивная спленомегалия, недостаточность костного мозга. Минимальным диагностическим критерием служит постоянный лимфоцитоз крови (более 5×10^9 /л) и костного мозга (более 30 %). Клиническое течение хронического лимфоцитарного лейкоза сильно варьирует. Болезнь может бурно прогрессировать и заканчиваться смертью через 1—2 года, или протекать стабильно в течение десятилетий. Характерна повышенная чувствительность к бактериальным инфекциям, непосредственной причиной смерти больных часто является бронхопневмония.

Различают *три основных варианта хронического лимфоцитарного лейкоза*. *Пролимфоцитарный лейкоз* имеет В-клеточное происхождение в 80 % и Т-клеточное — в 20 % случаев, для него характерно наличие большого количества пролимфоцитов (рис. 12.15). Как правило, количество белых кровяных телец в периферической крови значительно увеличено, выражены спленомегалия и небольшая лимфаденопатия. Болезнь прогрессирует быстрее, чем типичный хронический лимфоцитарный лейкоз.

Волосато-клеточный лейкоз имеет В-клеточное происхождение. Циркулирующие малигнизированные лейкозные клетки обладают тонкими цитоплазматическими отростками, давшими название этому варианту хронического лимфоцитарного лейкоза. Выражена панцитопения. Диагностика основана на цитохимическом обнаружении в ворсинчатых клетках тартратоустойчивой (тартрат — соль тартроновой кислоты) кислой фосфатазы. Болеют, как правило, пожилые мужчины. Лимфатические узлы могут не увеличиваться, но по мере прогрессирования заболевания появляются спленомегалия и тяжелая нейтропения. В таких случаях больным помогает спленэктомия. Кроме того, отмечается фиброз костного мозга. Имеются данные о хорошем лечебном эффекте γ -интерферона. Средняя выживаемость составляет около 5 лет.

Т-клеточный лейкоз встречается редко. Известны два его подтипа — CD4- и CD8-положительные. Первый протекает довольно агрессивно, второй имеет хороший прогноз (рис. 12.16).

Опухолевым клеткам при CD8⁺-подтипе свойственна обильная зернистая цитоплазма. Встречаются также тяжелые гипоплазии — эритроидная и миелоидная.

Хронический гранулоцитарный лейкоз (CGL). При этом заболевании значительно увеличены печень и селезенка. Признаки снижения костномозговой функции, такие как анемия и тромбоцитопения, не привлекают внимания до наступления поздних стадий заболевания. После различного по продолжительности периода, длящегося обычно несколько лет, развиваются острые лимфобластный или нелимфобластный лейкозы общего типа.

Считается общепринятым, что хронический гранулоцитарный лейкоз возникает в результате мутации или серии мутаций в единой плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетке. Аргументы в пользу этого были получены при обследовании больных хроническим гранулоцитарным лейкозом, гетерозиготных по изоформам глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Выяснилось, что все лейкозные клетки экспрессируют один и тот же изофермент. Подтверждение моноклональной природы хронического гранулоцитарного лейкоза получено после изучения кариотипов: хромосома *Ph* обнаружена в клетках, имеющих гранулоцитарное, эритроидное, мегакариоцитарное и даже В-лимфоцитарное происхождение. Переход хронического гранулоцитарного лейкоза в острую форму может выражаться в вовлечении в патологический процесс любой из указанных клеточных линий, а иногда и нескольких из них.

Филадельфийская (Ph) хромосома образуется вследствие реципрокной транслокации материала длинных плечей хромосом 9 и 22 — *t(9;22)(q34;q11)*. Примерно у 90 % больных хроническим гранулоцитарным лейкозом она может быть идентифицирована в метафазных пластинках из ткани костного мозга. У единичных пациентов *Ph*-позитивные стволовые клетки полностью не доминируют в гемопоэзе и поэтому выявляются и *Ph*⁺, *Ph*⁻-метафазы. Это связано с относительно продолжительной выживаемостью. Недавно обнаружено, что лечение α-интерфероном способствует повышению процента нормальных метафаз и даже может приводить к утрате хромосомы *Ph*. Развитие других хромосомных aberrаций в хронической фазе хронического гранулоцитарного лейкоза служит плохим прогностическим признаком и указывает на начало обострения. У 80 % больных с обострением хронического гранулоцитарного лейкоза встречаются и другие aberrации.

Картина крови при хроническом гранулоцитарном лейкозе характеризуется еще большим лейкоцитозом, чем при хроническом лимфоцитарном лейкозе, достигающем и даже превышающем $300 \times 10^9 / л$. В то время как многие клетки представляют собой зрелые нейтрофильные гранулоциты, в мазках всегда имеются метамиелоциты и миелоциты. Последние преобладают

при быстро прогрессирующем хроническом гранулоцитарном лейкозе. Иногда встречаются многочисленные эозинофилы, полезным диагностическим признаком считается значительное возрастание числа базофилов. При хроническом течении заболевания развивается умеренная анемия, однако нарастающая анемия и другие проявления недостаточности костного мозга обычно указывают на переход в острую фазу. У 75 % больных обострение имеет характер миелобластного, а у 25 % — лимфобластного лейкоза. Иногда появляются бластные клетки, представляющие более чем одну линию, например миелобласты и лимфобласты. При бластном кризе большинство больных погибают в течение 6 мес несмотря на лечение.

Диагноз хронического гранулоцитарного лейкоза обычно не сложен, но надо иметь в виду, что при разных состояниях, патогенетически не связанных с лейкозами, выраженный лейкоцитоз (*лейкемоидная реакция*) может имитировать хронический гранулоцитарный лейкоз. Главные признаки, подтверждающие диагноз: большое количество миелоцитов, увеличение абсолютного количества пролиферирующих элементов костного мозга, низкая концентрация щелочной фосфатазы в нейтрофилах (высокая при реактивном лейкоцитозе), повышение содержания витамина В₁₂ в сыворотке в связи с увеличением количества плазменного белка, связывающего витамин В₁₂.

Костный мозг при хроническом гранулоцитарном лейкозе замещается сочной бледно-розовой или зеленоватой тканью, врастающей в костномозговые каналы длинных трубчатых костей. Под микроскопом видны многочисленные клетки, предшественники гранулоцитов, главным образом миелоциты и мегакариоциты.

Масса *селезенки* может превышать 3 кг, иногда происходят спонтанные разрывы селезенки, сопровождающиеся кровотечением. Селезенка плотная, поверхность разреза крапчатая, встречаются зоны инфаркта. Красная пульпа переполнена лейкозными клетками, но в увеличении органа большую роль играют также множественные очаги экстрамедуллярного гемопоэза. Лимфатические фолликулы замещены массивным разрастанием лейкозных клеток. Что касается *лимфатических узлов*, то они, как правило, не поражаются до наступления поздних стадий заболевания. В *печени* отмечается выраженная инфильтрация синусоидов лейкозными клетками. Диффузные инфильтраты из таких клеток могут встречаться и в других органах, например в головном мозге.

Среди *прочих органных изменений* при хроническом гранулематозном лейкозе следует назвать вторичную по отношению к анемии жировую дистрофию печени и других органов, а также распространенные петехии, появляющиеся вследствие тромбоцитопении или дефектной функции тромбоцитов. Иногда развиваются обширные кровоизлияния, особенно в головной мозг.

Геморрагические инфаркты головного мозга являются следствием диффузных окклюзий микроциркуляторного русла агрегатами лейкозных клеток. Повышен сывороточный уровень мочевой кислоты, особенно при лечении цитотоксическими препаратами. Если не принимать превентивных мер, то это может привести к вторичной подагре со снижением функции почек из-за отложений в канальцах кристаллов уратов.

Этиология лейкозов. Роль *наследственных факторов* в возникновении лейкозов строго не доказана. В некоторых семьях отмечена высокая частота хронических лимфоцитарных лейкозов, а у более чем 20 % монозиготных близнецов развивается острый лимфобластный лейкоз, но даже в этих случаях нельзя исключить влияние факторов окружающей среды.

Воздействие *ионизирующей радиации* изучено при обследовании больных, получавших облучение позвоночника по поводу анкилозирующего спондилита (и страдавших затем хроническим гранулоцитарным лейкозом), рентгенологов, работавших в 1930—1940 гг. (и заболевших впоследствии хроническим гранулоцитарным лейкозом), людей, переживших взрывы атомных бомб в Японии в 1945 г. (из которых лица, бывшие тогда детьми, заболели острым лимфобластным лейкозом, а бывшие во время взрыва взрослыми заболели хроническим гранулоцитарным лейкозом). Клинико-патологические признаки пострадиационных и обычных лейкозов оказались одинаковыми. Установлена тесная связь между заболеваемостью и дозой облучения.

Среди *химических и лекарственных агентов*, вызывающих лейкозы, следует назвать бензол, продолжительный контакт с которым повышает риск развития острого нелимфоцитарного лейкоза и, возможно, хронических гранулоцитарного и лимфоцитарного лейкозов. Причем перед развитием лейкоза наблюдается гипоплазия костного мозга. Считается установленным, что цитотоксические и иммуносупрессивные лекарственные препараты (в частности, алкилирующие средства, используемые для лечения новообразований и неопухолевых процессов) тоже повышают риск возникновения острого нелимфоцитарного лейкоза. Лейкоз развивается через несколько лет после начала лечения. Ему предшествует различный по продолжительности период дисэритропоэза.

Различные типы *хромосомных aberrаций* встречаются при всех формах лейкозов, часть из них имеет прогностическое значение. Причинная роль таких aberrаций подтверждается: связью конкретных aberrаций с конкретной формой лейкоза (например, хромосомы *Ph* с хроническим гранулоцитарным лейкозом); повышенной заболеваемостью лейкозами людей с синдромами, относящимися к врожденным аномалиям хромосом (например, заболеваемость острыми лимфобластным или нелимфоцитарным лейкозами при трисомии *21* — синдром Дауна, см.

главу 8); фактом, что радиация и лейкемогенные лекарства повреждают ДНК и вызывают хромосомные aberrации. Однако хромосомные изменения могут быть и вторичными в генетически нестабильных лейкозных клетках.

Лейкемогенные вирусы тоже служат объектом интенсивных исследований. Установление участия онкогенных ретровирусов в возникновении лейкозов у домашних птиц, а также в развитии ряда лейкозов и лимфом у грызунов, крупного рогатого скота и нечеловекообразных приматов привело к настойчивым поискам лейкозогенных вирусов у человека. Из лейкозных клеток человека были изолированы частицы, подобные ретровирусам, и вирусы, напоминающие ретровирусы лейкозов у нечеловекообразных приматов. Однако их этиологическая роль в развитии лейкозов у человека осталась недоказанной. Исключением является ретровирус HTLV-1, вызывающий у взрослых людей Т-клеточный лейкоз или лимфому, которые распространены в некоторых регионах Японии.

Унифицированная концепция лейкозогенеза. Большинство современных исследований лейкозогенеза указывает на важность хромосомных aberrаций, как спонтанных, так и вызванных радиацией, химикатами или ретровирусами. Действительно, при лейкозах существует множество путей, при которых перераспределение генетического материала в хромосомах может вызвать малигнизацию клеток костного мозга. Так, транслокации затрагивают районы, богатые клеточными онкогенами и сайтами генов иммуноглобулинов. Некоторые транслокации, наблюдаемые в клетках крови при различных формах лейкозов, затрагивают целые хромосомы (2, 14 и 22), содержащие гены иммуноглобулинов (соответственно IgK, IgH и IgLC), и могут активировать клеточные онкогены (*c-onc*) путем переноса их в места, близкие к промоторным генам иммуноглобулинов.

При хроническом гранулоцитарном лейкозе маленькая хромосома *Ph* (хромосома 22) формируется в результате транслокации $t(9;22)(q34;q11)$. Точка полома хромосомы 22 повторяется в районе короткой последовательности (5kb), который называется зоной кластеров точечного разрыва (*bcr*). Эта транслокация приводит к inserции онкогена *c-abl* с хромосомы 9 в часть гена *bcr* хромосомы *Ph*. В результате формируется ген слияния *bcr-abl*, который подвергается транскрипции и образует химерную (*bcr-abl*)-мРНК. Трансляция последней приводит к синтезу гибридного протеина, который *in vitro* проявляет активность тирозинкиназы и рассматривается в качестве причинного фактора злокачественной трансформации.

В клетках В-клеточного острого лимфобластного лейкоза также обнаружены транслокации. В 80 % наблюдений это $t(8;14)$, в остальных случаях — $t(2;8)$ и $t(8;22)$. При каждой из них клеточный онкоген *c-myc* может переноситься на хромосо-

му δ по соседству с генами и промоторами иммуноглобулинов. Хромосомы 14, 2 и 22 несут гены, кодирующие иммуноглобулины соответственно тяжелых цепей, легких κ - и легких λ -цепей. Часть хромосомы 22, перенесенная на хромосому 9 при хроническом гранулоцитарном Ph^+ -лейкозе, содержит онкоген *c-sis*, который является структурным геном для фактора роста тромбоцитов, проявляющего митогенную активность.

Активация клеточных онкогенов с помощью интегрированных провирусов лейкозогенных ретровирусов, не обладающих вирусными онкогенами, зависит от случайной инсерции провируса в определенный сайт клеточной ДНК. Пока не получено убедительных доказательств участия ДНК-содержащих вирусов в развитии лейкозов и лимфом человека (если не считать лимфом Беркитта).

Наличие латентного периода, продолжающегося несколько лет, которые проходят с момента облучения или потребления лейкозогенных химических соединений до развития лейкоза, свидетельствует о том, что, подобно канцерогенезу вообще, лейкозогенез представляет собой многоступенчатый процесс. Хромосомные aberrации повышают вероятность дальнейших аномалий, способствуя формированию генетической нестабильности или преимущественному росту пораженных клеток гемопоэза. В частности это видно на примере хронического гранулоцитарного Ph^+ -лейкоза, при котором стволовые клетки, содержащие хромосому Ph , постепенно «овладевают» гемопоэзом. В этом случае бластный криз характеризуется наличием добавочной хромосомной аномалии, которая встречается либо в стволовых клетках клона клеток хронического гранулоцитарного лейкоза, либо в полипотентных Ph^+ -стволовых клетках, еще не ставших малигнизированными. Развитие лекарственной устойчивости к цитотоксическим препаратам у больных лейкозами тоже объясняется возникновением добавочной хромосомной аномалии в лейкозных стволовых клетках.

Следует упомянуть еще о двух аспектах лейкозогенеза. Один из них касается подавляющего воздействия лейкозной пролиферации на гемопоэтическую активность нормальных стволовых клеток. Этот феномен встречается у большинства больных лейкозами и может быть следствием утраты чувствительности лейкозных клеток к фактору лейкозной ингибиторной активности. Этот фактор представляет собой кислый изоферритин, продуцируемый моноцитами и макрофагами. Он задерживает нормальные клетки в S-фазе митоза, но не тормозит пролиферацию лейкозных клеток. Второй аспект касается возможной роли иммуносупрессии в лейкозогенезе. Радиация и лейкозогенные лекарственные препараты — иммунодепрессанты. Таковыми же, но для животных, являются и лейкозогенные ретровирусы. Кроме того, отмечена повышенная заболеваемость лейкозами при некоторых врожденных иммунодефицитных состояниях,

например при уже упоминавшихся синдромах Рандю—Ослера (Рандю—Вебера—Ослера, т.е. наследственной телеангиэктазии) и Вискотта—Олдрича (наследственном нарушении тромбоцитогенеза и снижении в крови содержания иммуноглобулинов).

Пересадка костного мозга является распространенным видом лечения при различных поражениях гемопоэза. Поскольку костный мозг содержит предшественники лимфоидного ряда и гемопоэза, он способен обеспечивать «средства» к восстановлению гемопоэза после воздействия высоких доз химиотерапии или общего облучения, направленных против злокачественных новообразований; вырабатывать новую систему гемопоэза при апластической анемии; замещать пораженные лимфоидные стволовые клетки при различных иммунодефицитных состояниях; замещать пораженные клеточные линии при наследственных заболеваниях, таких как гемоглобинопатии или синдромы ферментной недостаточности (например мукополисахаридозы).

В настоящее время большинство операций пересадки костного мозга выполняют у полностью HLA-совместимых пар донор — реципиент (совместимых по общим лейкоцитарным антигенам). В отличие от других тканей аллотрансплантаты костного мозга отторгаются редко, так как эти больные страдают выраженным так называемым иммунокомпромиссом (недостаточностью иммунных реакций). Кроме того, поскольку костный мозг донора содержит иммунокомпетентные Т-клетки, которые способны действовать против HLA-антигенов реципиента, вполне возможно развитие реакции *трансплантат против хозяина* и даже болезни, т.е. развитие клетками трансплантата иммунных реакций против тканей реципиента (см. главу 5). Предупреждение таких событий теоретически возможно при удалении Т-лимфоцитов с помощью, например, моноклональных анти-Т-лимфоцитарных антител. Однако уменьшение количества Т-клеток в трансплантате приводит к его недостаточному функционированию.

При злокачественных гематологических заболеваниях для быстрой помощи больному проводят пересадку аутогенного (своего собственного) костного мозга после удаления малигнизированных клеток. Для ликвидации лейкозных клеток (например, в мозговых оболочках) или для разрушения генетически измененных клеток-предшественников при наследственных заболеваниях нужны специальные и эффективные методические подходы, в противном случае очень велик риск рецидива. Такие подходы подразумевают использование высоких доз химио- и радиотерапии, при которых отсутствует долговременный онкогенный риск.

Трансплантат костного мозга получают из гребней подвздошных костей донора. Готовят простую клеточную суспензию, которую вводят внутривенно. Инфузия костного мозга обычно хорошо переносится. Спустя 14 дней в костном мозге реципиента определяются отдельные агрегаты гемопоэтических элементов, как

правило, одного клеточного типа. Затем в костном мозге быстро увеличивается количество клеток, а возрастание числа нормальных форменных элементов крови свидетельствует об эффективности и успешном приживлении трансплантата.

12.6.2. Другие опухолевые заболевания

Миелопролиферативные заболевания. В эту группу входят заболевания, характеризующиеся ненормальной, избыточной и непрерывной пролиферацией эритропоэтического, гранулопоэтического и мегакариоцитарного компонентов костного мозга, что часто сопровождается фиброзом (миелофиброзом) и экстрамедуллярным гемопоэзом. Это три заболевания: *истинная полицитемия* [эритремия, красная истинная полицитемия, болезнь Вакеза, или Вакеза—Ослера (L. H. Vaquez, W. Osler), *миелофиброз* и *эссенциальная тромбоцитемия*. Миелопролиферативные заболевания связаны с аномалиями стволовых клеток. Опухолевая их природа объясняется отсутствием любого из известных физиологических стимулирующих факторов и наличием гомогенности (нет изоформ) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в гемопоэтических клетках у гетерозигот. Обнаружен моноклональный характер пролиферации стволовых клеток, все потомки которых на терминальных стадиях дифференцировки могут формировать клетки острого нелимфобластного лейкоза. Несмотря на то что миелопролиферативным заболеваниям присущи также хромосомные aberrации, последние не являются ни стойкими, ни специфическими. Многие из морфо- и цитологических изменений — общегрупповые и различаются лишь по степени гиперплазии клеток костного мозга, развития ретикулина и коллагена в костном мозге, увеличения числа аномальных мегакариоцитов, часто собирающихся в кластеры, и выраженности экстрамедуллярного кроветворения.

Истинная полицитемия. Она встречается в соотношении 1:100 000, причем чаще у мужчин старше 40 лет. Эту болезнь следует отличать от вторичной полицитемии, или эритроцитоза, который обычно является следствием повышения уровня эритропоэтина и встречается при гипоксических состояниях, а также в качестве паранеопластического синдрома (см. главу 7) при гепатоцеллюлярном и почечно-клеточном раке. При истинной полицитемии количество сывороточного эритропоэтина, напротив, как правило, снижено. В ткани костного мозга доминируют эритроидные предшественники, но миелоидные элементы и мегакариоциты тоже пролиферируют.

Наиболее *характерным признаком* заболевания является выраженное увеличение общей массы эритроцитов (эритроцитной массы), превышающее 7×10^{12} /л, а также высокая концентрация гемоглобина — более 180 г/л. Значение гематокритного числа, равное 0,6 л/л у лиц, живущих в относительно равнинных регио-

нах, служит диагностическим признаком. Но даже получив такое гематокритное число, врач должен исследовать эритроцитную массу, что требуется и для подтверждения диагноза, и для оценки тяжести процесса, в частности, если количество клеток в периферической крови не соответствует общей эритроцитной массе. Нарастание последней может сопровождаться истощением запасов железа, и тогда эритроциты могут приобретать микроцитарные формы. Примерно у 50 % больных определяется повышенное содержание белых кровяных телец, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы, а у 60 % пациентов отмечается тромбоцитоз. Кроме того, в нейтрофилах почти всегда, а иногда и значительно увеличивается содержание щелочной фосфатазы.

Кроме нарастания эритроцитной массы, при истинной полицитемии постепенно повышаются объем и вязкость крови, развивается гиперметаболическое состояние, связанное с миелопролиферативными процессами. Появляются различные неспецифические симптомы: головные боли, пелена перед глазами, генерализованный зуд (особенно после мытья). Гиперволемия приводит к переполнению кровью микроциркуляторного русла, что при эритроцитозе и стазах в периферических сосудах создает на лице картину плеторы (гиперемированное, красное лицо в результате переполнения сосудов кровью). Повышение вязкости крови сопровождается гипертензией, наблюдается тенденция к тромбозу. В свою очередь оба этих состояния могут осложняться ишемическими изменениями в миокарде и головном мозге. Несмотря на тромбоцитоз, при истинной полицитемии возникают функциональная недостаточность тромбоцитов и спонтанные кровоизлияния, в частности в желудочно-кишечный тракт. В желудке и двенадцатиперстной кишке у многих больных появляются пептические язвы, т.е. некротические повреждения слизистой оболочки вследствие разрушающего действия желудочного сока. Возрастающий оборот гемопоэтических клеток у 10 % больных сопровождается повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и развитием вторичной подагры с вовлечением в патологический процесс почек.

Лечение истинной полицитемии направлено прежде всего на уменьшение эритроцитной массы и вязкости крови. Этого можно достичь с помощью повторных веносекций или назначения радиоактивного фосфора либо миелосупрессивных препаратов. Часто уже в момент обнаружения болезнь имеет развитую стадию, однако дальнейшее ее течение может быть продолжительным. Смерть возникает от осложнений, связанных с гипертензией или тромбозом, и все же при хорошем контроле за состоянием больного выживаемость достигает 13 лет. Впоследствии примерно у 15 % больных возникают миелофиброз, а еще у 10 % — острые лимфобластный или нелимфобластный лейкозы. Лейкозная трансформация чаще всего происходит у лиц, получавших радиоактивный фосфор или миелосупрессивные сред-

ства. Не исключен ятрогенный характер трансформации, возможна и естественная прогрессия опухолевого процесса.

М и е л о ф и б р о з. Заболевание встречается в возрасте старше 50 лет. При миелофиброзе в гемопоэтическом костном мозге возрастает активность фибробластов, что приводит к появлению огромной массы ретикулиновых и коллагеновых волокон. Пролиферация же самих фибробластов не является моноклональной и расценивается скорее как реакция на основное миелопролиферативное заболевание. Полагают, что размножение фибробластов происходит в ответ на освобождение факторов роста из пролиферирующих аномальных мегакариоцитов и тромбоцитов. Миелофиброз бывает как первичным, так и вторичным заболеванием, которое встречается в виде миелофиброзной трансформации костного мозга при хроническом гранулоцитарном лейкозе и истинной полицитемии. У больных появляются очаги экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке и печени. Какие-либо хромосомные аберрации пока не обнаружены.

Миелофиброз начинается незаметно, с анемии или спленомегалии. Размер селезенки значительно увеличивается, масса органа может достигать 4 кг и более. В селезенке нередко возникают инфаркты. Печень также увеличена. В обоих органах выражен экстрамедуллярный гемопоэз.

Аспирационная биопсия костного мозга не имеет диагностической ценности, и для верификации диагноза нужна трепанобиопсия или открытая хирургическая биопсия костного мозга. Для *костного мозга* характерны диффузный фиброз и исчезновение элементов гемопоэза. У некоторых больных отмечается увеличение количества костных трабекул. Клетки гемопоэза встречаются в отдельных очагах, и среди них попадаются аномальные мегакариоциты. В *крови* доминирует анемия с выраженной полихромазией, отмечаются анизоцитоз и пойкилоцитоз, а также лейкоэритробластическая реакция. У некоторых больных имеются признаки фолатной недостаточности и повышение среднего объема эритроцитов (MCV). Количество гранулоцитов варьирует, но почти всегда развивается тромбоцитоз. Кроме того, в сыворотке крови выявляются высокие уровни щелочной фосфатазы нейтрофилов и мочевой кислоты.

По мере развития заболевания количество всех форменных элементов крови постепенно снижается, прежде всего из-за редуцированного гемопоэза. Средняя продолжительность жизни больных миелофиброзом с момента постановки диагноза составляет 3 года. Большинство больных умирают от инфаркта миокарда или цереброваскулярных осложнений, оставшаяся часть — от недостаточности гемопоэза и тяжелых кровотечений либо инфекционных осложнений. Примерно в 10 % случаев возникает острый нелимфобластный лейкоз.

Э с с е н ц и а л ь н а я т р о м б о ц и т е м и я. При этом очень редком заболевании преобладают мегакариоцитарная гиперпла-

зия и избыточная продукция тромбоцитов. Количество тромбоцитов в периферической крови часто превышает $1000 \times 10^9/\text{л}$. Причем многие из них имеют функциональные дефекты. В желудочно-кишечном тракте наблюдаются повторные кровоизлияния, приводящие к недостаточности железа. Встречаются умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и высокое содержание щелочной фосфатазы нейтрофилов. Нередки тромбоз и инфаркты внутренних органов. Так, селезенка, будучи увеличенной, первоначально может иметь небольшие размеры из-за повторных инфарктов. Несмотря на довольно высокую смертность от кровоизлияний и последствий тромбоза, многие больные после постановки диагноза живут в течение 10 лет. Иногда заболевание прогрессирует в миелофиброз, реже — острый нелимфобластный лейкоз.

Миелодиспластические синдромы. Это первичные заболевания, спонтанно развивающиеся на уровне стволовых клеток, встречаются у пожилых или более молодых людей, получавших в течение долгого времени лечение цитотоксическими препаратами или радиотерапию. Миелодиспластические синдромы характеризуются цитологическими отклонениями и дефектами созревания (дифференцировки) элементов костного мозга, что приводит к неполноценному гемопоэзу. Отмечается весьма переменная, но при некоторых типах миелодиспластических синдромов предсказуемая прогрессия в острый нелимфобластный лейкоз. Для точной *диагностики* необходимы исследования кинетики и цитогенетических параметров клеток в культурах костного мозга *in vitro*. Согласно заключению упоминавшейся выше франко-американо-британской (FAB) группы исследователей, изучавших миелодиспластические синдромы, выделено 5 категорий этого заболевания.

Франко-американо-британская (FAB) классификация миелодиспластических синдромов следующая.

- Рефрактерная (стойкая) анемия и(или) панцитопения Больные моложе 50 лет; в костном мозге имеются микромегакариоцитарные элементы; возможен переход в острый нелимфобластный лейкоз
- Первичная приобретенная сидеробластная анемия Имеются кольцевидные сидеробласты
- Рефрактерная анемия с избыточным количеством бластов Больные, как правило, старше 50 лет; у 30 % из них развивается острый нелимфобластный лейкоз
- Рефрактерная анемия с избыточным количеством бластов в состоянии трансформации
- Хронический миеломоноцитарный лейкоз Больные старше 50 лет; моноцитоз периферической крови ($2 \times 10^9/\text{л}$) с наличием аномальных форм; у 40—50 % больных развивается острый нелимфобластный лейкоз

Указанные категории идентифицируют по процентному содержанию бластных клеток в периферической крови и костном мозге, наличию структурных отклонений (отражающих неэффективный гемопоэз) во всех клеточных линиях и по частоте, с которой у больных миелодиспластическим синдромом возникает острый нелимфобластный лейкоз. В 70 % случаев первичных и более чем в 90 % случаев вторичных миелодиспластических синдромов отмечаются хромосомные aberrации. Наиболее частые среди них: трисомия 8, утрата хромосом 5, 7 или Y и делеция частей хромосом 5 или 20. Самой распространенной одиночной аномалией является $5q^-$, которая проявляется в одноименном синдроме, представляющем собой стойкую анемию пожилых женщин. При этом прогноз хороший, во всех случаях множественные aberrации хромосом сопровождаются худшим прогнозом.

Опухоли из плазматических клеток. Эти опухоли составляют группу заболеваний, при которых происходит моноклональная пролиферация малигнизированных плазматических клеток. Она может приводить к появлению множественных очагов опухолевого роста в костном мозге (*множественной миеломе*), одиночному и часто экстрамедуллярному опухолевому узлу (*плазмоцитоме*) или же *диффузной инфильтрации* костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени [макроглобулинемии Вальденстрема (J.Waldenstrom) и др.]. Малигнизированные плазматические клетки продуцируют иммуноглобулины или компоненты их молекул, и некоторые клинико-патологические признаки той или иной формы плазмоцитарных новообразований обусловлены избыточной продукцией этих белков.

Плазмоцитарные опухоли возникают из В-клеток, находящихся на терминальных стадиях дифференцировки. Далее происходит пролиферация одного клеточного клона, вырабатывающего моноклональный иммуноглобулин 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*, т.е. белками, продуцируемыми патологическим клоном иммунокомпетентных клеток, или *миеломными белками*. Чем дальше на пути дифференцировки к зрелым плазматическим клеткам происходит малигнизация, тем более вероятной становится секреция парапротеина. Моноклональные иммуноглобулины могут иметь любой изотип, хотя самым частым является IgA, затем следуют IgA и IgM, IgD и IgE встречаются редко.

У некоторых больных синтезируется избыток легких или, наоборот, тяжелых цепей, а иногда продуцируются только легкие (болезнь легких цепей) или только тяжелые (болезнь тяжелых цепей) цепи при отсутствии полной молекулы иммуноглобулина. Благодаря низкой молекулярной массе (25 kDa) легкие

цепи в качестве мономеров или димеров выделяются с мочой. Они известны под названием *белка Бенс-Джонса* (H. Bence Jones).

Парапротеины определяют с помощью электрофореза сыворотки крови или мочи на целлюлозно-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. Белок Бенс-Джонса лучше всего определяется при электрофорезе мочи, после чего проводят иммунофиксацию или иммуноэлектрофорез. Однако этот белок выявляется также с помощью «подгонки» рН порции мочи к 4—6 и нагревания, при 50 °С приводящего к преципитации легкой цепи, которая становится вновь растворимой при 80 °С.

Моноклональная гаммапатия неясной природы (доброкачественная моноклональная гаммапатия). Моноклональные белки можно обнаружить и у явно здоровых лиц. Частота такого обнаружения возрастает по мере старения человека: 1,5 % протеинпозитивных лиц старше 50 лет и 3 % — старше 70. Показано, что, например, у 0,5 % вполне здоровых шведов выделяются парапротеины и лишь 1 % заболевают миеломой. Однако практические данные свидетельствуют о том, что у 75 % людей, у которых продуцируются парапротеины, в ближайшем будущем разовьется системная злокачественная опухоль — либо миелома (5% всех протеинпозитивных лиц), либо другая опухоль лимфоретикулярной системы. Оставшиеся 25 % лиц, у которых парапротеины синтезируются в так называемой доброкачественной форме, либо не имеют серьезных заболеваний (60 %), либо с течением времени заболевают болезнями соединительной ткани (см. главу 5) или какими-либо другими хроническими заболеваниями.

«Доброкачественные» *парапротеины* могут быть *временными* и *постоянными*. В первом случае В-клетки, находящиеся под нормальным контролем гомеостаза, вырабатывают парапротеин в ответ на антигенный стимул. Во втором случае вполне допустимо нарушение некоторых нормальных регуляторных процессов. Все больные с парапротеинемией должны быть обследованы для исключения какого-либо основного злокачественного процесса. Но даже те из них, у которых не будет выявлено патологии, должны в дальнейшем проходить мониторинг для своевременного обнаружения В-клеточной злокачественной опухоли или множественной миеломы.

Множественная миелома. При этом заболевании опухолевая пролиферация плазматических клеток или их предшественников, как правило, ограничена пределами костного мозга, но может распространяться и на другие ткани. Болезнь встречается у пожилых лиц, средний возраст которых равняется 60 годам. Ежегодная заболеваемость колеблется в пределах 2—3

случаев на 100 000 человек. *Диагностика* обычно незатруднительна и основывается на выявлении остеолитических поражений при рентгеноскопии скелета, моноклонального белка в сыворотке крови или моче, а также типичных клеточных изменений в костном мозге. Самой частой формой парапротеина, обнаруживаемой у 50 % больных миеломой, является моноклональный IgG. У 25 % больных определяется IgA, а легкие цепи (белок Бенс-Джонса) — лишь у 20 %. При множественной миеломе легкие цепи проходят через клубочковый фильтр в почках и поэтому парапротеин Бенс-Джонса определяется только в моче, но не в сыворотке крови.

Этиология и патогенез неизвестны. В эксперименте плазмочитарные опухоли возникают после продолжительной антигенной стимуляции животных, но у человека подобная связь не отмечена. Примерно у 10 % больных наличие сывороточного парапротеина может предвещать развитие опухоли (иногда за несколько лет). Известны случаи возникновения множественной миеломы у японцев, переживших атомную бомбардировку. Обнаружена более частая заболеваемость у представителей африканской расы, у которых зарегистрированы и случаи семейного поражения. Изучены абберрации, затрагивающие полосу q32 хромосомы 14 и отличающиеся от тех, что наблюдаются при лимфоме Беркитта и других В-клеточных опухолях.

Среди *патоморфологических признаков* на первый план выступают *деструктивные изменения в скелете*. На рентгенограммах и макроскопических препаратах они напоминают выбитые отверстия (или пробоины). Несмотря на то что в процесс может быть вовлечена любая кость, в распределении изменений прослеживается некая закономерность. У 66 % больных поражается позвоночник, у 44 % — ребра, у 41 % — кости черепа, у 28 % — кости таза, у 24 % — бедренная кость, у 10 % — ключица и (или) лопатка. Вследствие этого 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. Экстрамедуллярные опухолевые пролифераты вовлекают в процесс селезенку, печень и лимфатические узлы. На поздних стадиях болезни поражаются и другие органы, очень редко развивается плазмочитарный лейкоз.

В *цитологических* мазках костного мозга картина варьирует. Многие клетки выглядят как нормальные зрелые плазмциты, но часто в мазке преобладают более примитивные элементы — плазмобласты и клетки, имеющие промежуточное строение между лимфоцитом и плазматической клеткой. Нередко определяются (хотя и не имеют диагностического значения) 2- и

3-ядерные клетки, а также оксифильные внутриклеточные белковые агрегаты, известные под названием телец Русселя (или Рассела; W. Russell). 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 и подавление его функций секреторными продуктами опухолевых плазматиков могут привести к нормохромной нормоцитарной анемии, нейтропении и тромбоцитопении. Парапротеины способны обусловить гемолиз эритроцитов и нарушения функции тромбоцитов, тенденцию к кровотечениям. Нейтропения и недостаточность иммуноглобулинов влекут за собой повышение чувствительности к инфекциям, которые чаще всего и становятся непосредственной причиной смерти. Развивается также синдром повышенной вязкости крови, сходный с таковым при макроглобулинемии Вальденстрема (см. ниже). В этом случае определяется IgA, который подвергается полимеризации. Парапротеин вызывает формирование «монетных столбиков» (*rouleaux*, т.е. неустойчивых агрегатов эритроцитов), сдвиг эритроцитов (более устойчивая их агрегация), а также обуславливает высокую СОЭ. При миеломе легких цепей СОЭ не повышается. У 30 % больных встречается гиперкальциемия, связанная с интенсивной резорбцией костного вещества. Она бывает настолько тяжелой, что вызывает запоры, боли в животе и спутанность сознания. Затем развиваются полиурия и гиперкальциурия, а вслед за ними — нефрокальциноз (отложение нерастворимых солей кальция в канальцах почки) и почечная недостаточность. Последняя является частым осложнением миеломной нефропатии или амилоидоза, приводящим к смерти.

Почки при *миеломной нефропатии* внешне могут быть не изменены либо незначительно увеличены и бледноваты, реже сморщены и бледны (из-за интерстициального фиброза). Под микроскопом в межтубулярной ткани иногда встречаются плазматические инфильтраты. Но даже в их отсутствии в дистальных отделах извитых канальцев и в собирательных трубочках видны белковые цилиндры. Большинство из них построены из белка Бенс-Джонса, но они могут содержать и полный набор иммуноглобулинов, альбумин и другие белки. Некоторые цилиндры проявляют тинкториальные свойства амилоида, и это неудивительно, поскольку AL-амилоид (см. главу 5) происходит из белков Бенс-Джонса. Цилиндры окружены многоядерными гигантскими клетками — дериватами слияния макрофагов. Клетки, выстилающие канальцы с цилиндрами, могут подвергаться некрозу или атрофии. Считают, что свободные легкие цепи (белки Бенс-Джонса), фильтрующиеся через клубочки и претерпевающие реабсорбцию с помощью тубулярных клеток, для последних токсичны. Помимо этого, у больных может развиваться пие-

лонефрит, обусловленный крайней предрасположенностью таких лиц к инфекции.

Болезнь отличается разнообразным течением. Одни пациенты с относительно легкими формами живут много лет, другие же погибают в течение 2—3 мес. С применением химиотерапии и других лечебных подходов все больше больных проходят «рубеж» 5-летней выживаемости.

Плазмоцитома (солитарная миелома). От 3 до 5 % моноклональных гаммапатий составляют солитарные (одиночные) плазмочитарные 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 костной локализации болезнь прогрессирует в множественную миелому 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).

Макроглобулинемия Вальденстрема (J.Waldenström). Этот редкий синдром составляет лишь около 5 % всех плазмочитарных заболеваний. Макроглобулинемия Вальденстрема развивается у мужчин старше 50 лет. Опухолевые инфильтраты поражают костный мозг, лимфатические узлы, селезенку и печень. Инфильтраты состоят из лимфоцитов и плазмцитоидных элементов (форм, промежуточных между лимфоцитами и плазматическими клетками), в ядрах которых могут находиться PAS-позитивные включения. Главным отличительным признаком болезни является продукция больших количеств IgM. Его содержание в сыворотке крови составляет 25—80 г/л. Этот белок нерастворим и при разведении в воде преципитирует.

Клиническая картина во многом обусловлена повышенной вязкостью крови, вызванной высоким содержанием IgM в крови. Такая вязкость препятствует нормальной циркуляции крови через капиллярную сеть, возникают осложнения в виде агрегации и сладжа эритроцитов. Появляется неврологическая симптоматика с головокружениями, парезами и ухудшением зрения. Встречаются небольшие кровоизлияния в слизистые оболочки вследствие либо нарушенного кровотока, либо сниженной функции тромбоцитов. В отличие от миеломы остеолитические изменения костей не развиваются. Состояние больных облегчается с помощью плазмафереза (извлечения плазмы крови, но возвращения в кровоток форменных элементов) и цитотоксической химиотерапии, которая приводит к временной ремиссии. Выживаемость больных не превышает в среднем 5 лет.

Болезнь тяжелых цепей. При этом крайне редком опухолевом заболевании из группы моноклональных гаммапатий лимфоидная пролиферация в тканях сопровождается ведущим признаком — наличием в крови или моче специфических тяжелых цепей иммуноглобулинов. При каждой из трех форм болезни тяжелых цепей *прогноз плохой*. Самая частая форма — *болезнь α -цепей* — обнаруживается у молодых людей, живущих в Средиземноморском регионе, некоторых регионах Азии и Южной Америки. Патологический процесс поражает клетки, продуцирующие IgA, характеризуется массивной лимфоцитарной, плазмоцитарной и гистиоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. При этом отмечаются атрофия кишечных ворсин, тяжелая мальабсорбция с поносом и гипокальциемия. *Болезнь γ -цепей*, встречающаяся у пожилых людей, напоминает злокачественную лимфому. У больных обнаруживают лимфаденопатию, анемию, гепато- или спленомегалию и соответствующую парапротеиновую аномалию. Продолжительность болезни варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее редкая форма — *болезнь μ -цепей* — сочетается с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Как и при «чистом» варианте последнего, отмечаются гепато- и спленомегалия, но лимфаденопатия периферических лимфатических узлов незаметна.

Моноклональная гаммапатия не установленной природы. В сыворотке крови у 1 % здоровых лиц старше 50 лет и у 3 % — старше 70 лет можно обнаружить *M-протеины*. Концентрация этих белков не превышает 30 мг/л моноклонального белка в сыворотке крови. Белок Бенс-Джонса отсутствует. Такая диспротеинемия, не связанная с какой-либо явной болезнью, получила указанное выше название. Считают, что это самая частая форма моноклональной гаммапатии. Примерно у 20 % больных в течение 10—15 лет развиваются миелома, макроглобулинемия Вальденстрема или амилоидоз.

12.7. Тромбоцитарные заболевания

Тромбоциты играют важную роль в механизмах гемостаза, воспаления и др. Существует несколько качественных и количественных нарушений, первично происходящих в тромбоцитарной системе.

Тромбоцитопения. Разнообразные *причины тромбоцитопении* следующие.

- Снижение продукции тромбоцитов
Приобретенное
изменения костного мозга
апластические и гипопластические анемии

- синдромы замещения костного мозга: лейкозные поражения и метастазы опухолей
- мегалобластные анемии
- Специфически обусловленное
 - лекарственные и токсические воздействия: алкоголь, цитотоксические препараты и др.
 - вирусные инфекции — заболевания, вызванные вирусом Эпштейна—Барр (см. главу 14)
- Наследственное
 - синдром Вискотта—Олдрича (см. главу 5)
- Иммунологически опосредованное разрушение тромбоцитов
 - Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура
 - Изоиммунные неонатальные и посттрансфузионные состояния
 - Реакции лекарственной гиперчувствительности
 - Вирусные инфекции (вирус Эпштейна—Барр, ВИЧ)
- Увеличенная потребность в тромбоцитах
 - ДВС-синдром
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 - Микроангиопатические нарушения: гемолитический уремический синдром
 - Секвестрация (изоляция) тромбоцитов при гиперспленизме, гигантских гемангиомах
- Причины смешанного характера
 - Тяжелые формы сепсиса
 - Массивные гемотрансфузии.

Тромбоцитопения начинается с того момента, когда количество кровяных пластинок в крови падает ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Спонтанные кровотечения обычно не развиваются, если количество тромбоцитов не уменьшается ниже пороговой величины $20 \times 10^9/\text{л}$ и нет инфекции.

Снижение продукции тромбоцитов чаще всего происходит из-за каких-либо приобретенных факторов. Подавление тромбоцитопоэза иллюстрируется малым количеством мегакариоцитов в костном мозге и отмечается при апластических и гипопластических анемиях, мегалобластных анемиях и при замещении ткани костного мозга в ходе лейкоза или метастазировании опухоли с поражением костного мозга. Тромбоцитопению вызывают цитотоксические лекарственные препараты, токсины, алкоголь, некоторые диуретики. Иногда к ней приводит также инфекция вирусом Эпштейна—Барр. Снижение количества тромбоцитов наблюдается и при синдроме Вискотта—Олдрича (см. главу 5), для которого характерно иммунодефицитное состояние с рецидивирующими инфекциями и экземой. При миелодиспластических синдромах тромбоцитопения часто связана с наличием аномальных мегакариоцитов.

Иммунологически опосредованное разрушение тромбоцитов. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Она наблюдается в основном у детей и молодых людей.

У детей болезнь начинается остро, нередко после вирусной респираторной инфекции, продолжается в течение 2—4 нед. Полагают, что тромбоциты разрушаются под действием антитромбоцитарных антител или иммунных комплексов, связанных с вирусом и адсорбирующихся на тромбоцитах. У молодых лиц (в основном у 20—40-летних женщин) болезнь развивается постепенно и поддерживается в течение нескольких месяцев и даже лет. У таких больных можно обнаружить IgG3-антитела, которые могут давать перекрестные реакции с плацентой, поэтому встречаются наблюдения тромбоцитопении неонатального периода.

Иногда аутоиммунная тромбоцитопения сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, например с системной красной волчанкой, тяжелой миастенией, аутоиммунной гемолитической анемией. Она может также осложнять течение лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза, при которых определенную причинную роль играет замещение опухолью ткани костного мозга.

Кровоизлияния варьируют от небольшой кожной пурпуры (множественных мелких кровоизлияний) до тяжелых внутриматочных или желудочно-кишечных геморрагий. Встречаются кровоизлияния в головной мозг. У многих больных отмечается положительный лечебный эффект после приема иммуносупрессивных препаратов и после спленэктомии (удаление органа, в котором происходит разрушение тромбоцитов). При этом уровень циркулирующих антител, связанных с тромбоцитами, не снижается, однако после спленэктомии может произойти заметный сдвиг в количестве тромбоцитов периферической крови — более $1000 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоциты удаляются главным образом звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетки Купфера) печени, и спленэктомия в этом случае не дает большого эффекта.

Изоиммунная неонатальная и посттрансузионная тромбоцитопения. Тромбоциты, как и другие клетки гемопоэза, обладают специфическими изоантигенами (групповыми антигенами). Среди них у 98 % взрослых людей имеется антиген A1 (PLA-1), поэтому у PLA-1-негативных лиц, получающих тромбоциты с этим антигеном при переливаниях крови, синтезируются соответствующие антитела. Во время беременности PLA-1-отрицательная женщина может иммунизироваться по отношению к своему PLA-1-положительному плоду, при этом развивается неонатальная тромбоцитопения. Данное заболевание в какой-то мере сравнимо с изоиммунной гемолитической анемией.

Другие виды тромбоцитопении. Следует упомянуть о больных ВИЧ-инфекцией и СПИДом, у которых тромбоцитопения — наиболее частое гематологическое проявление.

Тромбоцитарное истощение развивается при ДВС-синдроме (см. главу 3) и выраженном внутрисосудистом тромбозе. Кроме того, тромбоциты вместе с эритроцитами могут механически разрушаться в больших сосудистых опухолях, при микроангиопатической гемолитической анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуре. При тромботической тромбоцитопенической пурпуре тромбоциты обладают аномальной адгезивностью к эндотелию. Причиной такой адгезивности служит снижение синтеза простагландина I₂ эндотелием. Тромбоциты собираются в многочисленные пробки в микроциркуляторном русле. Из многих симптомов, характеризующих это заболевание, ведущее значение имеют почечная недостаточность и кровотечения. Возникает выраженная спленомегалия, одной из причин которой является массовое отторжение тромбоцитов и других форменных элементов крови.

Тромбоцитоз. Значительное увеличение числа тромбоцитов в периферической крови встречается при миелопролиферативных заболеваниях. Вторичный тромбоцитоз развивается вскоре после спленэктомии, кровоизлияний, гемолиза, а также при коллагеновых сосудистых поражениях, диссеминированном опухолевом процессе, некоторых хронических деструктивно-воспалительных заболеваниях (например, язвенном колите) и сверхсильной физической нагрузке.

Качественные аномалии тромбоцитов. Существуют различные геморрагические нарушения, как наследственные, так и приобретенные, которые характеризуются нормальным количеством, но аномальной функцией тромбоцитов в крови. Эти аномалии распознаются на всех стадиях, приводящих к формированию гемостатической тромбоцитарной пробки (см. главу 3), включая адгезию, секрецию и агрегацию. Врожденные заболевания встречаются редко. В их основе лежат аутомно-рецессивные нарушения синтеза мембранных гликопротеинов и секреции тромбоцитов. К первой группе относится *болезнь Гланцмана—Негели* (E.Glanzmann, O.Naegeli; тромбастения), которая выражается в отсутствии агрегации у тромбоцитов, нарушенном взаимодействии с фибриногеном, продолжительных кровотечениях, и *синдром Бернара—Сулье* (J.Bernard, J.P.Soulier). При последнем обнаруживаются большие тромбоциты и снижение их способности к адгезии. Ко второй группе относятся *болезнь фонда накопления*, проявляющаяся в отсутствии электронно-плотных гранул в цитоплазме тромбоцитов и в нарушенном освобождении АДФ, и *недостаточность тромбоксансинтетазы*, которая сопровождается нарушенным освобождением АДФ.

Приобретенные формы качественных аномалий тромбоцитов встречаются чаще и наблюдаются при уремии, печеночной недостаточности, миелопролиферативных заболеваниях и парапротеинемиях. Из лекарств и токсических веществ, повреждающих функцию тромбоцитов, следует назвать *аспирин* и *алкоголь*

(при длительном употреблении в больших дозах того или другого). Аспирин необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов, что снижает синтез простагландинов и тромбоксана А₂. (О действии алкоголя см. главу 9.)

12.8. Различные формы геморрагического диатеза, связанные с нарушениями системы коагуляции крови (коагулопатиями)

В главе 3 шла речь о многочисленных и разнообразных причинах кровотечений и кровоизлияний. Часть этих причин обсуждена в тех разделах глав 4, 7 и 11, которые посвящены повреждению и изменению структуры сосудистой стенки при воспалении, опухолях и патологии сосудов. Другая часть, связанная с нарушениями в системе тромбоцитов, обсуждена выше в разделе 12.7. Однако тромбоциты могут способствовать реализации еще одной группы причинных факторов геморрагических состояний — расстройств коагуляции.

Считают, что устойчивая недостаточность любого из известных факторов коагуляции (см. главу 3) может привести к *кровотечению*. По своему характеру кровотечение при указанной недостаточности отличается от такового при количественных и качественных тромбоцитарных нарушениях. Спонтанное появление петехий или пурпуры отмечается нечасто. Более характерны большие экхимозы или гематомы, возникающие после повреждения. Типичны также долго не прекращающиеся кровотечения при разрывах сосудов, например, травматических или происходящих после любых хирургических вмешательств. Часто отмечаются кровотечения в желудочно-кишечный и мочевой тракт, а также в крупные суставы, особенно нижних конечностей. Расстройства коагуляции могут иметь приобретенную и наследственную природу.

Приобретенные коагулопатии включают множественные аномалии свертывания крови. Недостаточность витамина К (см. главу 9) приводит к подавлению синтеза факторов коагуляции II, VII, IX, X и белка С. Поскольку в печени продуцируются практически все факторы коагуляции, тяжелые поражения этого органа способны вызвать геморрагический диатез. Кроме того, ДВС-синдром приводит к недостаточности сразу многих факторов коагуляции.

Наследственные коагулопатии, как известно из истории, были свойственны отдельным представителям правящих династий Англии и других стран Европы. Возникшие очень давно в результате браков между родственниками, они передавались по наследству потомкам в других монарших домах. На трагическом примере русского цесаревича Алексея, сына императора Николая Второго, особенно ярко видно, какую большую роль сыграв-

ли эти заболевания в истории человечества. Наследственные коагулопатии идентифицированы по отношению к каждому конкретному фактору коагуляции, они затрагивают, как правило, лишь один из них. Недостаточность фактора VIII (гемофилия А) и фактора IX (гемофилия В) передается как рецессивное заболевание, связанное с половыми хромосомами. Для большинства других наследственных заболеваний характерен ауто-сомный тип передачи.

Если опустить обсуждение специальных диагностических тестов для выявления недостаточности того или иного фактора свертывания крови, то природу нарушения гемостаза можно распознать с помощью учета 4 параметров: времени кровотечения, количества тромбоцитов в крови, протромбинового времени [продолжительности (в секундах) формирования свертка плазмы крови в присутствии тромбопластина и солей кальция] и тромбопластинового времени [периода формирования тромбопластина (фактора III тромбоцитов), способствующего превращению протромбина в тромбин]. На основе этих данных выделяют 4 вида коагулопатий.

Недостаточность комплекса фактор VIII — фактор Виллебранда (VIII — vWF). Качественные или количественные дефекты комплекса VIII — vWF, имеющие генетическую природу, вызывают два наиболее частых наследственных заболевания с геморрагическим диатезом — гемофилию А и болезнь Виллебранда (см. главу 3). Плазменный комплекс VIII — vWF состоит из двух отдельных белков — фактора VIII и фактора Виллебранда, каждый из которых можно отличить по функциональным, биохимическим и иммунологическим показателям. Первый компонент необходим для активации фактора X во внутренней системе (внутреннем пути) коагуляции крови (см. главу 3). Его называют либо *фактором VIII*, либо белком — прокоагулянтом фактора VIII. Недостаточность этого компонента дает начало гемофилии А. Посредством нековалентных связей он соединен с гораздо более крупным белком, *фактором Виллебранда (vWF)*, который составляет 99 % массы комплекса VIII — vWF. Он не является самостоятельным белком, а существует в форме ряда полимеров, содержащих до 100 субъединиц с молекулярной массой, превышающей 20×10^6 Да.

Фактор Виллебранда может связываться с несколькими белками, участвующими в поддержании гемостаза: коллагеном, гепарином и мембранными гликопротеинами тромбоцитов (GpIb и Ib/IIIa). GpIb служит главным рецептором для vWF, посредством которого vWF связывается с коллагеном и тромбоцитами. Однако самой важной функцией этого фактора является содействие адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену; vWF — один из решающих факторов в поддержании гемостаза. Его отсутствие при болезни Виллебранда приводит к геморрагическому диатезу. Кроме того, этот фактор служит переносчиком

фактора VIII и стабилизирует его. Период полужизни фактора VIII в кровотоке составляет 12 ч при наличии vWF и лишь 2,4 ч в его отсутствии (например, при болезни Виллебранда). Наличие vWF оценивают с помощью иммунологических методов или так называемого теста агрегации сульфатом ристомидина. Ристомидин, используемый в лечебной практике как антибиотик, связывается с тромбоцитами *in vitro* и активирует на их поверхности рецепторы для vWF. Если последний способен связывать тромбоциты, то происходит их агрегация — это и есть оценочное «ядро» теста.

Оба названных выше компонента комплекса VIII — vWF кодируются разными генами и синтезируются различными клетками. Фактор Виллебранда продуцируется эндотелием (главный источник плазменного vWF) и мегакариоцитами. Его можно обнаружить также в α -гранулах тромбоцитов. Фактор VIII способны синтезировать клетки нескольких тканей, но в отсутствие паренхиматозных поражений печени основным источником этого белка являются гепатоциты. Таким образом, два компонента комплекса VIII — vWF, продуцируемые по отдельности, соединяются и циркулируют в плазме крови в виде самостоятельной единицы, содействующей коагуляции и взаимодействиям между тромбоцитами и сосудистой стенкой для обеспечения гемостаза.

Болезнь Виллебранда (vWD). Болезнь встречается с частотой около 1 % среди наследственных видов геморрагического диатеза и характеризуется спонтанными кровотечениями из слизистых оболочек внутренних органов, избыточными кровотечениями из ран и при менорагиях, увеличенным временем кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов в крови. В большинстве случаев заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, однако известны и редкие аутосомно-рецессивные варианты. Описано более 20 форм vWD, которые следует разделить на две главные группы. В 1-ю группу объединяют I и III типы, ко II группе относят II тип заболевания.

Т и п ы I и III. Эти типы связаны с *уменьшенным количеством* фактора Виллебранда (vWF). Около 70 % всех наблюдений относятся к типу I с довольно легким течением и передающимся по аутосомно-доминантному типу. Что касается аутосомно-рецессивного типа III, то он связан с крайне низкими уровнями vWF и с гораздо более тяжелым течением болезни, соответственно. Он встречается значительно реже, чем тип I.

Т и п II. Данный тип характеризуется *качественным дефектом* фактора Виллебранда и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Вследствие точковых мутаций и иногда делеций (см. главу 8) формируется аномальный vWF с дефектным полимерным набором. Крупные и средние полимеры, представляющие собой наиболее активные формы vWF, пропускаются из плазмы. Объемы кровопотерь варьируют от небольших до умеренных.

Следует отметить также, что поскольку vWF стабилизирует фактор VIII путем связывания с ним, недостаточность vWF обуславливает вторичное снижение уровня фактора VIII. Таким образом, у людей с болезнью Виллебранда имеется сложное нарушение функций тромбоцитов и системы коагуляции крови. Однако за исключением тяжелобольных, как правило гомозиготных, последствия недостаточности фактора VIII (например, гемартрозы крупных суставов), столь характерные для гемофилии, встречаются не часто.

Гемофилия А (недостаточность фактора VIII). Гемофилия А является самой частой наследственной болезнью, протекающей с сильными кровотечениями. Она развивается из-за уменьшения количества или активности фактора VIII. Этот белок служит кофактором для активации фактора X в каскаде коагуляции. Гемофилия А наследуется как X-связанный рецессивный признак и поэтому встречается у мужчин и гомозиготных женщин. Вместе с тем и у гетерозиготных женщин описаны избыточно обильные кровотечения, вызывавшиеся, по-видимому, крайне неблагоприятной лайонизацией (инактивацией нормальной хромосомы X в большинстве клеток, см. главу 8). Поскольку около 30 % больных не имеют ни одного родственника с подобной патологией, остается допустить, что заболевание у них возникло в результате мутаций.

Гемофилия А проявляется в формах, весьма отличающихся по тяжести течения и соответствующим активности фактора VIII. При активности менее 1 % нормы проявляется тяжелая форма, 2—5 % — умеренно тяжелая, 6—50 % — легкие формы гемофилии А.

Различная степень недостаточности, отражающаяся в уровне прокагулянта фактора VIII, обусловлена определенным типом мутации гена этого фактора. Как и при β -талассемиях, обнаружены несколько генетических поражений: делеции, нонсенс-мутации, создающие стоп-кодоны, ошибки сплайсинга (см. главу 8). У больных с делециями и точковыми мутациями, создающими стоп-кодоны, фактор VIII не определяется, следовательно, они страдают тяжелыми формами гемофилии А. У отдельных лиц мутации не повреждают синтез фактора VIII, но изменяют функциональные домены. В этих случаях уровень фактора VIII при биологической оценке остается нормальным, однако сам белок неактивен. Примерно у 15 % больных тяжелой гемофилией А с низким количеством фактора VIII или отсутствием имеются антитела к этому фактору, что может затруднить применение заместительной терапии. Механизм возникновения этих антител не изучен.

Во всех случаях отчетливой симптоматики прослеживается тенденция к массивным *кровозлияниям* после травм или хирургических вмешательств. Так называемые спонтанные кровотечения в наиболее крупные суставы, несущие наибольшую меха-

ническую нагрузку, приводят к гемартрозам без видимой травмы. Повторные гемартрозы заканчиваются деформациями и инвалидизацией суставов. Ни петехии, ни экхимозы для гемофилии А нехарактерны. Обычно у больных время кровотечения и количество тромбоцитов нормальные, но увеличено неполное тромбопластиновое время. Для *диагностики* нужна оценка содержания фактора VIII.

Для *лечения* гемофилии А используют вливания фактора VIII, выделяемого из плазмы крови человека. Такая заместительная терапия небезупречна и связана с риском передачи патогенных вирусов. До середины 80-х годов, т.е. до эпохи скрининга крови на ВИЧ-антитела, тысячи больных гемофилией получили концентраты фактора VIII, содержавшие ВИЧ, и многие из них заболели СПИДом. В настоящее время такая угроза в развитых странах исключена, но возможность передачи возбудителей других неопознанных инфекций остается. Немало сделано для осуществления такой заместительной терапии, при которой будет использован рекомбинантный фактор VIII, полученный с помощью клонированного гена.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса, недостаточность фактора IX). Синоним «болезнь Кристмаса» возник по имени первого обследованного больного, но не в связи с Рождеством (англ. Christmas). Тяжелая степень недостаточности фактора IX представляет собой заболевание, клинически не отличимое от гемофилии А. Более того, оно тоже наследуется как X-связанный рецессивный признак и может протекать бессимптомно или с кровоизлияниями. Примерно у 14 % больных фактор IX обнаруживается, но в нефункциональном состоянии. Как и при гемофилии А, время кровотечения нормально, а неполное тромбопластиновое время увеличено.

12.9. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Этот синдром описан в главе 3 главным образом в связи с кровотечениями. *Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС-синдром) — острое, подострое или хроническое тромбгеморрагическое поражение, возникающее в виде осложнения различных патологических состояний. Для него характерна активация коагуляции, что приводит к формированию микротромбов в микроциркуляторном русле. Таким образом, ДВС-синдром — *коагулопатия*, но поскольку в основе ее патогенеза лежат изменения не только системы коагуляции, но и сосудистой стенки (см. ниже), то указанный синдром следует рассматривать отдельно от тех коагулопатий, о которых шла речь в разделе 12.8. Иногда этот синдром проявляется в локализованной, органной форме.

Как следствие *тромботического диатеза* (duathesis — предрасположение), возникает состояние, характеризующееся дефицитом тромбоцитов, фибрина, факторов коагуляции и вторичной активацией механизмов фибринолиза. Поэтому ДВС-синдром может проявляться в признаках и симптомах тканевой гипоксии и инфарктов, вызванных многочисленными тромбами, а также в качестве геморрагического повреждения, возникновение которого связано с истощением элементов, поддерживающих нормальный гемостаз. Причем *активация фибринолиза обостряет геморрагический диатез*.

Этиология и патогенез. Обе системы коагуляции — наружная и внутренняя — приводят к формированию тромбина, который в свою очередь превращает фибриноген в фибрин (см. главу 3). Этот процесс регулируется воздействиями, сдерживающими свертывание крови: активацией фибринолиза, включающей в себя образование плазмина; очищением от активированных факторов свертывания с помощью системы мононуклеарных фагоцитов или печени; активацией эндогенных антикоагулянтов, таких как белок С. ДВС-синдром — результат патологической активации наружной и(или) внутренней систем коагуляции либо снижения воздействий, сдерживающих свертывание крови. Существуют два главных *механизма*, вызывающих ДВС-синдром: освобождение в кровоток тканевых факторов или тромбопластических субстанций и распространенное повреждение эндотелия.

Тканевые тромбопластические субстанции могут происходить из различных источников, например из плаценты при акушерской патологии (отслойка плаценты, удерживающийся мертвый плод, септический аборт, эмболия околоплодными водами, токсикоз) или из гранул лейкозных клеток при остром промиелоцитарном лейкозе. Муцины, освобождающиеся в железистых комплексах некоторых слизеобразующих аденокарцином, могут действовать как тромбопластические субстанции, поскольку прямо и независимо от фактора VII активируют фактор X. При инфекционных причинах ДВС-синдрома [при сепсисе, вызванном грамотрицательными микробами, менингококкемии, пятнистой лихорадке Скалистых гор, гистоплазмозе, аспергиллезе и малярии (см. главу 14)] токсины грамотрицательной флоры, вызвавшей сепсис, приводят к повышению синтеза и выделению из моноцитов тканевого фактора. Более того, активированные моноциты освобождают также интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), которые повышают экспрессию тканевого фактора на плазмолемме эндотелиоцитов и одновременно снижают экспрессию тромбомодулина. Последний активирует белок С, являющийся антикоагулянтом. В результате активируется система свертывания и подавляется контроль коагуляции. ФНО- α — весьма важный медиатор, способствующий развитию ДВС-синдрома при шоке. В дополнение к воздействиям,

о которых говорилось в предыдущих главах, ФНО- α управляет экспрессией молекул адгезии на эндотелиоцитах и, таким образом, содействует адгезии лейкоцитов. Последние в свою очередь повреждают эндотелиоциты при освобождении свободных радикалов — дериватов кислорода и синтезировавшихся ранее протеаз.

Повреждение эндотелия, другой мощный пусковой фактор для ДВС-синдрома, вызывает выделение тканевого фактора, способствующего агрегации тромбоцитов и активации внутренней системы коагуляции. Даже незначительное повреждение эндотелия может стимулировать прокоагулянтную активность с помощью усиления мембранной экспрессии тканевого фактора. Что касается обширного повреждения эндотелия, то оно может возникнуть при отложении комплексов антиген — антитело, например при системной красной волчанке, воздействии высоких температур (во время теплового удара, ожогов) или микроорганизмов (менингококков, риккетсий).

ДВС-синдром чаще является осложнением акушерской патологии, встречается и при злокачественных опухолях, сепсисе и обширной травме. Факторы, инициирующие этот синдром при указанных состояниях, многочисленны и взаимосвязаны. Так, в ходе инфекционных процессов (в частности, вызванных грамотрицательными микробами) эндотоксины, освобождаемые микробами и повреждающие эндотелий, могут активировать и наружную, и внутреннюю системы коагуляции. Активация происходит вследствие не только повреждения эндотелия, но и выделения тромбопластинов из клеток воспалительного экссудата. Кроме того, эндотоксины снижают антикоагулянтную активность белка С с помощью торможения экспрессии тромбомодулина на эндотелии. Последний может также повреждаться непосредственно менингококками, риккетсиями и вирусами. Комплексы антиген — антитело, формирующиеся в ходе инфекции, способны активировать образование комплемента, фрагменты которого вторично стимулируют тромбоциты и гранулоциты. Помимо этого, эндотоксины, а также другие микробные продукты могут непосредственно активировать фактор XII.

При *массивной травме, обширных хирургических вмешательствах и тяжелых ожогах* важнейшим патогенетическим механизмом формирования ДВС-синдрома является *аутоинфузия* тканевых тромбопластинов. При *акушерской патологии* тромбопластины, происходящие из плаценты или внутриутробно погибшего плода, либо из амниотической жидкости, тоже могут *попадать в кровоток*. Однако обширное повреждение эндотелия вызывается гипоксией, ацидозом и шоком, часто сопровождающими хирургическую и акушерскую патологию. А «наслаивающаяся» инфекция усугубляет состояние. Из *злокачественных опухолей* чаще других с ДВС-синдромом связаны острый промиелоцитарный лейкоз и карциномы легкого, поджелудочной же-

лезы, толстой кишки и желудка. При этих опухолях выделяются различные тромбопластические субстанции, в частности тканевые факторы, протеолитические ферменты, муцины и другие продукты малигнизированной ткани.

Последствия ДВС-синдрома двояки. Во-первых, в микроциркуляторном русле происходит обширное отложение фибрина, что может приводить к ишемии в местах наибольшего поражения или в наиболее уязвимых органах, а также к гемолитической анемии. Последняя развивается вследствие фрагментации эритроцитов, «протискивающихся» через суженное микроциркуляторное русло, и поэтому называется микроангиопатической гемолитической анемией. Во-вторых, в клинической картине может доминировать геморрагический диатез, что является результатом дефицита тромбоцитов и факторов свертывания, а также активации плазминогена. Плазмин не только расщепляет фибрин, но и переваривает факторы V и VIII, снижая их концентрацию. Кроме того, фибринолиз приводит к образованию продуктов деградации фибрина, подавляющих агрегацию тромбоцитов и полимеризацию фибрина и имеющих антитромбиновую активность. Все эти процессы заканчиваются недостаточностью гемостаза и кровотечениями. При разных основных заболеваниях, вызвавших ДВС-синдром, и различных «внутренних» условиях явления тромботического и(или) геморрагического диатеза встречаются в разной последовательности и сложных сочетаниях. Поэтому при диагностике ДВС-синдрома целесообразнее говорить не о стадиях развития синдрома, а о его формах.

Прогноз значительно варьирует и во многом зависит от тяжести основного заболевания. Сложность ведения больных с ДВС-синдромом заключается в том, что перед клиницистами стоит дилемма: пытаться ли блокировать коагуляцию или же контролировать кровотечения, используя коагулянты. Больные требуют индивидуального подхода. В зависимости от клинической картины могут быть назначены сильные антикоагулянты (гепарин, антитромбин III) или, напротив, коагулянты в виде свежезамороженной плазмы. Иногда необходимо делать переливание тромбоцитной массы.

Морфологические изменения. Изменения выражаются в тромбозе с ишемическими последствиями в тканях или без таковых, а также в кровоизлияниях. С убывающей частотой *тромбы* определяются в сосудах головного мозга, сердца, легких, почек, надпочечников, селезенки и печени. Практически нет тканей, в которых сосуды не поразились бы тромбозом, но вместе с тем поражения можно встретить лишь в одном или нескольких органах, в то время как другие органы в процесс вовлечены не будут. Например при *гигантских гемангиомах* тромбоз ограничен пределами опухоли. Полагают, что в таких опухолях тромбы образуются в результате местного стаза и повторной травматизации сосудов, плохо укрепленных стромой. При пора-

жениях *почек* мелкие тромбы обнаруживаются в капиллярах клубочков, что может сопровождаться реактивным набуханием эндотелиальных клеток, однако в тяжелых случаях тромбоз почечного микроциркуляторного русла приводит к микроинфарктам и даже к двустороннему кортикальному некрозу почек. В *легких* выявляются сходные изменения. Множественные фибриновые тромбы заполняют капилляры межальвеолярных перегородок. Иногда это связано с отеком легких и экссудацией фибрина, что создает гиалиновые мембраны, напоминающие таковые при респираторном дистресс-синдроме у взрослых (см. главу 15). В *головном мозге* микроинфаркты, вызванные фибриновыми тромбами, могут сопровождаться свежими кровоизлияниями. Это приводит к развитию разнообразной неврологической симптоматики у больных с ДВС-синдромом. Возникают поражения *эндокринных желез*. При менингококкемии фибриновые тромбы в капиллярах коры надпочечников и массивные кровоизлияния обуславливают развитие синдрома Уотерхауса—Фридериксена (R. Waterhouse, C. Freiderichsen; синдром острой недостаточности надпочечников, в частности при сепсисе). Аналогичные причины обуславливают появление синдрома Шихена (H. L. Sheehan; синдром недостаточности передней доли гипофиза). При выраженном токсикозе беременности в *плаценте* многочисленные микротромбы обеспечивают, по-видимому, преждевременную атрофию цитотрофобласта и синцитиотрофобласта (цитотрофобласт — внутренний слой, а синцитиотрофобласт — поверхностный слой оболочечных тканей зародыша человека на стадии бластоцисты).

Что касается *кровоотечений и кровоизлияний* при ДВС-синдроме, то их локализация и морфологические особенности описаны в главе 3.

Лимфоретикулярная система включает в себя все те ткани и клеточные элементы, которые содействуют иммунологическому процессу. Морфофункциональные стороны этого процесса и общепатологические явления, происходящие в иммунной системе, описаны в главе 5.

Применение термина «лимфоретикулярный» — следствие исторического компромисса, направлено на то, чтобы подчеркнуть тесную функциональную связь между лимфоцитами и клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ, по-старому, РЭС — ретикулоэндотелиальной системы). Одним из ведущих признаков лимфоретикулярной системы является ее широкое распространение по всему организму. Элементы лимфоретикулярных тканей встречаются практически в каждом органе. Эти элементы, а также лимфоидные органы вообще принято подразделять на две большие группы. *Первичные, или центральные, лимфоидные органы* представлены костным мозгом и тимусом. Они обеспечивают микроокружение, необходимое для выработки предшественников лимфоцитов и реализации их первоначальной антигеннезависимой фазы развития (см. главу 5). Большинство постепенно возникающих иммунокомпетентных клеток затем «отправляется» во *вторичные лимфоидные органы*. Стратегически эти органы располагаются так, чтобы быстро встречать антигенный материал в зоне либо его проникновения в организм, либо уже свершившейся пенетрации в ткани, полости или сосуды. Указанные органы включают лимфатические узлы, селезенку и мукозоассоциированные лимфоидные ткани (MALT, см. главу 5). В эту группу могли бы также быть отнесены печень, кожа и костный мозг, поскольку они содержат специализированные элементы системы мононуклеарных фагоцитов. Условность применяющегося подразделения очевидна: для поддержания целостности иммунного механизма огромная часть лимфоцитов подвергается непрерывной *рециркуляции* (циркуляции в замкнутом цикле), многие из лимфоидных элементов вторичных органов являются оседлыми клетками лишь временно. Широкое распространение и непрерывная рециркуляция клеточных элементов имеют значение при многих заболеваниях лимфоретикулярной системы, таких как лимфаденопатии, гепатоспленомегалия, а также при изменениях в популяции лимфоцитов периферической крови.

13.1. Заболевания тимуса (вилочковой железы)

Тимус расположен в верхней части переднего средостения над перикардом. В своей основе это эпителиальный орган. Кортикальная (корковая) его часть развивается из эктодермы, а медуллярная (мозговая) — из энтодермы, представляя собой производное 3-го и 4-го глоточных карманов. Во внешней кортикальной части органа, внутри эпителиального микроокружения, предшественники Т-лимфоцитов — первоначальные дериваты костного мозга — претерпевают инициальную фазу антигеннезависимой пролиферации и дальнейшее развитие (см. главу 5). Этот процесс максимально выражен в детстве. В периоде от младенчества до полового созревания тимус увеличивается, в конце развития его масса достигает 30—40 г. После этого он постепенно уменьшается и во взрослом периоде его масса составляет лишь около 15 г. Недоразвитие эпителиального компонента тимуса сопровождается тяжелой иммунологической недостаточностью.

Увеличение тимуса. Истинная гиперплазия тимуса встречается редко. Большинство случаев неопухолевого увеличения тимуса обусловлено наличием в медуллярной части полностью развитых лимфоидных фолликулов с герминативными центрами (центрами размножения, зародышевыми центрами). К таким случаям относится так называемый тимит, который связан с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и другими аутоиммунными заболеваниями органоспецифического и неорганоспецифического типа. При этом в тимусе имеются немногочисленные В-лимфоциты, а лимфоидные фолликулы редко выглядят нормальными. Увеличение органа отмечается и при опухолевых поражениях: тимоме, карциноиде, лимфоме [болезни Ходжкина (см. ниже), а также Т-лимфобластной и медиастиальной В-клеточной лимфоме], при опухолях из зародышевых клеток — семиноме, тератоме.

Опухоли. Наиболее характерным, хотя и редким новообразованием в тимусе является *тимома*. Она представляет собой эпителиальную опухоль, развитие которой в общих чертах сходно с течением низкодифференцированного рака. Тимома способна прорастать в близлежащие структуры (плевру, перикард), но метастазирует редко (меньше чем у 10 % больных). Под микроскопом опухолевые клетки имеют веретеновидную или круглую форму, иногда обнаруживаются признаки плоскоклеточной или переходно-клеточной дифференцировки (рис. 13.1). В большинстве случаев эти клетки чередуются с нормальными кортикальными и медуллярными тимоцитами, которые иногда столь многочисленны, что приводят к ошибочному диагнозу лимфомы. Часто выявляясь как случайная находка, например во время профилактической рентгеноскопии грудной клетки, тимома проявляет интересные клинические связи. В частности она обнаруживается у 10—20 % больных миастенией (патологическая

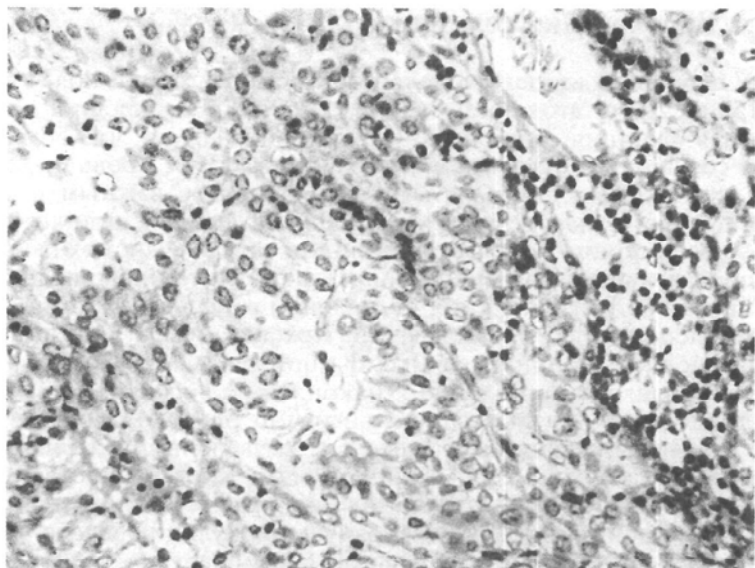


Рис. 13.1. Тимома с медуллярно-клеточной дифференцировкой.

Преобладают сливающиеся эпителиальные комплексы, имеющие дифференцировку переходного-клеточного или эпидермоидного типа с палисадными фигурами вокруг сосудов (препарат IAP).

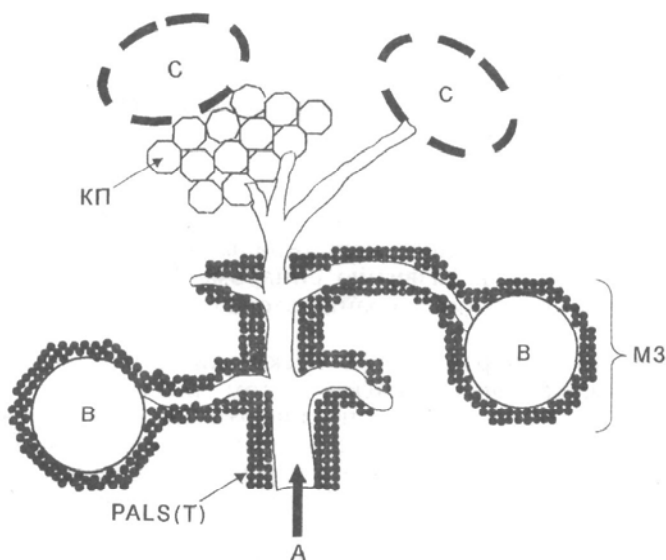
слабость и утомляемость мышц различных групп), но лишь у 25 % из них удаление опухоли приводит к ремиссии. Другие заболевания, ассоциированные с тимомой, — это аплазия эритроцитов (см. главу 12), гипогаммаглобулинемия и аутоиммунные болезни (например, полимиозит и системная красная волчанка). При тимоме, хотя и редко, но встречаются нейроэндокринные опухоли, в том числе карциноиды. Они могут выделять АКТГ и приводить к развитию синдрома Кушинга (см. главу 23). Бывают и сочетания с крайне злокачественными вариантами апудом.

Тимус может поражаться и несколькими разновидностями первичных *лимфоидных опухолей*, в том числе лимфобластной лимфомой, развивающейся из предшественников Т-лимфоцитов и часто эволюционирующей в острый лейкоз, болезнью Ходжкина (см. ниже), которая проявляется в форме нодулярного склероза и чаще всего поражает молодых женщин. Наконец, в тимусе может возникнуть первичная В-клеточная лимфома крупноклеточного типа. Такое новообразование тоже сопровождается склерозом и встречается у молодых людей. Тимус является одной из локализаций опухолей из зародышевых клеток — как тератом, так и новообразований, напоминающих семиномы.

13.2. Заболевания селезенки

У здорового взрослого человека масса селезенки колеблется от 150 до 200 г. Этот орган получает 200—800 мл крови в 1 мин. Главная функция селезенки — фильтрация крови, что обусловлено сосудистым строением органа (схема 13.1). Кровь протекает через селезенку *двумя способами*. Наиболее важным из них является *медленное*, в течение 30—60 мин, *течение*, при котором кровь из артериол попадает в развитую сеть сосудистых каналов красной пульпы и постепенно протекает в синусоиды, представляющие собой разветвления портальной венозной системы. Эти разветвления могут растягиваться. Красная пульпа богата клетками системы мононуклеарных фагоцитов (макрофагами), которые проявляют тенденцию к накоплению в адвентиции синусоидов. Последние выстланы поперечно расположенными эндотелиальными клетками, которые разделены щелевидными пространствами диаметром около 3 мкм. Клетки эндотелия не занимают эти пространства до тех пор, пока не становятся способными вновь попадать в венозную циркуляцию. Небольшой путь через сеть красной пульпы обуславливает то, что в крови увеличивается примерно до 80 % гематокритное число (отноше-

Схема 13.1. Строение селезенки



Обозначения: А — артериола; (PALS)T — периадвентициальная лимфатическая оболочка (Т-зона); В — В-клеточная зона; КП — красная пульпа; С — синусоиды; МЗ — маргинальная зона.

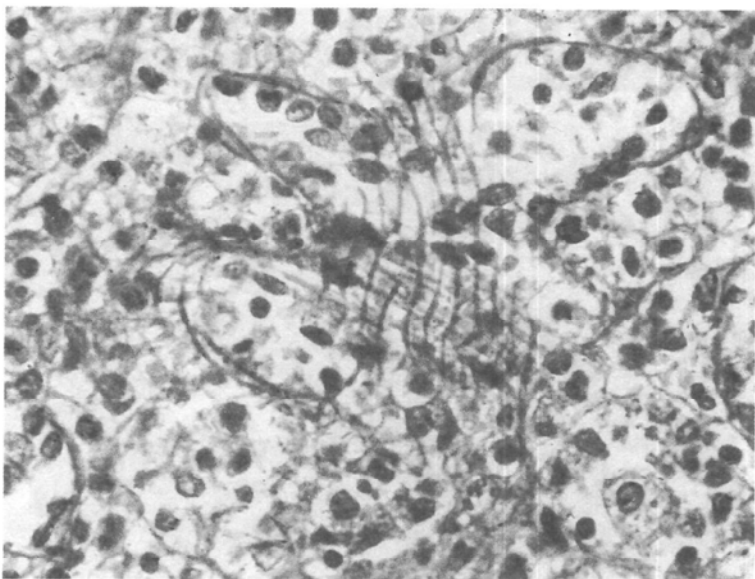


Рис. 13.2. Красная пульпа селезенки.

Тяжи красной пульпы и синусы создают сеть для фильтрации. Макрофаги пульпарных тяжей осуществляют фагоцитоз и разрушение форменных элементов крови (препарат IAP).

ние объема форменных элементов крови к объему плазмы) и эритроциты попадают в условия сильного метаболического стресса. *Второй способ* — быстрое, в течение 2 мин, протекание крови через селезенку прямо из артериол в венозные синусоиды; по этому пути проходит наибольшая часть массы крови. Селезенка содержит обильно развитую лимфоидную ткань. Эта ткань имеет в основном форму футляров, окружающих трабекулярные артериолы в виде мальпигиевых телец (см. главу 5) и включает зоны Т- и В-клеток.

Селезенка выполняет ряд важнейших *функций*. Первая — фагоцитарная. «Обильная» популяция фагоцитов селезенки удаляет нежелательные и лишние продукты и, что более важно, инородные материалы и бактерии любых типов. Кроме того, селезенка благодаря сосудистой сети (в частности, медленному прохождению крови) служит «испытательным» рубежом для эритроцитов. Она устраняет эритроциты, «отслужившие» свой срок, а также аномальные формы эритроцитов, выполняя функцию отбраковки или отбора (рис. 13.2). Этот орган удаляет из эритроцитов некоторые включения и тельца (например, остатки ДНК в виде телец Хауэлла—Джолли), денатурированный гемоглобин (в виде телец Хайнца) или гемосидерин (в виде телец Паппен-

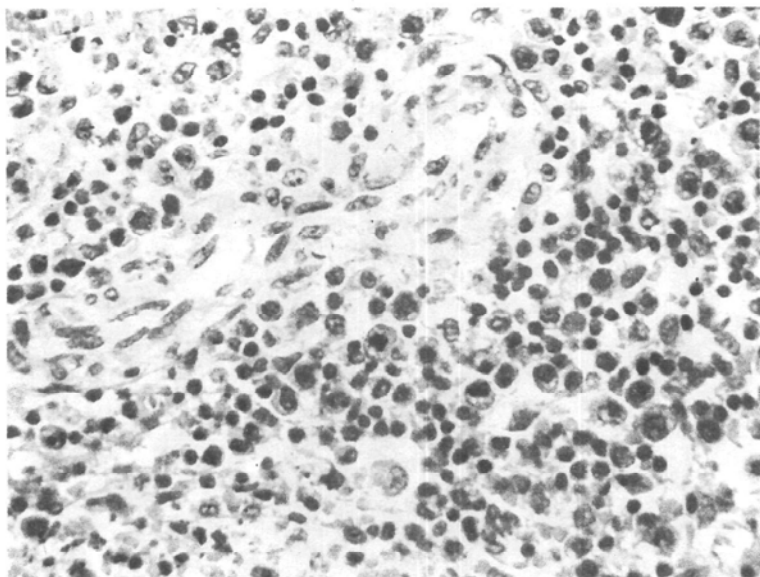


Рис. 13.3. Инфекция Herpes simplex. Белая пульпа содержит лимфоциты. Вторичные герминативные центры не формируются (препарат IAP).

геймера, см. главу 12). Данную важную функцию, так называемый *пиптинг*, также выполняют макрофаги, причем без нарушения целостности плазмолеммы эритроцитов. Наконец, селезенке принадлежит ряд важных иммунологических функций. В ответ на попадание в кровь антигенов в основном в этом органе продуцируются IgM-антитела. Удаление селезенки (особенно в течение первых 2 лет жизни) само по себе может явиться фактором, предрасполагающим к развитию тяжелого, иногда смертельного, инфицирования крови (особенно пневмококками). Двумя крайними патологическими изменениями селезенки являются ее значительное увеличение (*гиперспленизм*) и сильно выраженное уменьшение (*гипоспленизм*). *Спленомегалия* — тоже патологическое увеличение органа, но не достигающее такой крайней степени, как при гиперспленизме.

Гиперспленизм. Большинство патологических процессов с участием селезенки (например, некоторые инфекции) приводит к ее увеличению (рис. 13.3), что сопровождается возрастанием объема красной пульпы с повышением степени изоляции и преждевременным разрушением форменных элементов крови. Последнее легко можно увидеть, когда масса селезенки достигает 1 кг и более. Это называется гиперспленизмом. Оно характеризуется панцитопенией (низким содержанием всех форменных элементов крови) и, как правило, сопровождается компенсатор-

ной гиперплазией костного мозга. Диагностика гиперспленизма простой бывает редко. Наиболее убедительным показателем, подтверждающим это состояние, является улучшение гематологического статуса больных после спленэктомии.

Гипоспленизм. Гипоспленизм встречается редко. Хотя в практике наблюдается даже агенезия — врожденное отсутствие селезенки, которое сочетается с декстрокардией (6-камерным сердцем). Более того, известно много случаев, когда люди длительное время живут после хирургического удаления селезенки по поводу травмы, гастрэктомии или гематологических заболеваний (например, наследственного сфероцитоза или аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры). Некоторые заболевания сопровождаются атрофией селезенки. Ярким примером служит глютеновая болезнь (см. главу 16), при которой гипоспленизм связан с состоянием иммунной недостаточности. Среди прочих заболеваний, сопровождающихся уменьшением селезенки, следует назвать серповидноклеточную анемию и эссенциальную тромбоцитопению (см. главу 12). В обоих случаях атрофия органа обусловлена прогрессирующей окклюзией микроциркуляторного русла.

Снижение функции селезенки, как правило, отражается на состоянии периферической крови. Отмечается накопление аномальных эритроцитов [шизоцитов (фрагментов эритроцитов), мишеневидных эритроцитов], а также появление в эритроцитах включений типа телец Хауэлла—Джолли, которые в норме удаляются с помощью питтинга (см. выше). Хорошо известно, что не только удаление, но и атрофия селезенки создают предрасположенность к рецидивирующим бактериальным инфекциям.

Спленомегалия. Важнейшие *причины* спленомегалии следующие.

- Воспалительные и иммунологические причины
 - Под воздействием бактериальных агентов при брюшном тифе, туберкулезе, бруцеллезе, подостром бактериальном эндокардите
 - Под воздействием вирусов при инфекционном мононуклеозе, цитомегаловирусной инфекции
 - Под воздействием простейших и паразитов при малярии, лейшманиозе, трипаносомозе, токсоплазмозе, эхинококкозе
 - У больных саркоидозом
 - У больных ревматоидным артритом, синдромом Фелти (A.R.Felty; форма ревматоидного артрита), системной красной волчанкой
 - У больных с амилоидозом
- Венозный застой
 - При циррозе печени, шистосомозе, тромбозе воротной вены, синдроме Бадда—Киари (G.Budd, H.Chiari; симптомокомплекс закупорки печеночных вен)

- Гематологические заболевания
При гемолитических анемиях, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, экстрамедуллярном гемопоэзе
- Лизосомные болезни накопления
При болезнях Гоше, Нимана—Пика, мукополисахаридозе
- Злокачественные опухоли
При болезни Ходжкина, неходжкинских лимфомах, хронических лейкозах (миелоидном и лимфоцитарном), острых лейкозах (иногда), миелопролиферативных синдромах, первичных сосудистых опухолях, крайне редких метастатических поражениях органа.

Воспалительные и иммунологические заболевания. Увеличение селезенки имеет место при продолжительном нахождении в кровотоке какого-либо патогенного возбудителя — микробов, вирусов, грибов или простейших — и достигает особенно больших величин при инфекциях, вызванных простейшими. Так называемая *болезнь большой селезенки* — форма спленомегалии и даже гиперспленизма в экваториальных странах — обусловлена малярией с перемежающейся 4-дневной лихорадкой.

Массивная спленомегалия также является важным признаком висцерального лейшманиоза (см. главу 14). При инфекционных поражениях селезенки существует опасность ее разрыва. Это может произойти, в частности, при инфекционном мононуклеозе. Среди других воспалительных заболеваний следует упомянуть ревматоидный артрит, при котором селезенка сильно увеличивается из-за выраженной гиперплазии фолликулов. Гиперспленизм развивается и при повышенной чувствительности к рецидивным бактериальным инфекциям, при этом нередко развивается нодулярная регенеративная гиперплазия печени (см. главу 17).

Портальная гипертензия. Главными причинами спленомегалии являются мелкоузловой диффузный цирроз печени, синдром Бадда—Киари (G. Budd, H. Chiari; сочетание синдрома портальной гипертензии и цирроза печени), а также шистосомоз (см. главу 14). При всех этих заболеваниях отмечаются застойные явления в красной пульпе в виде сильного расширения синусоидов и утолщения их стенок. Встречаются также периартериоларные кровоизлияния, которые постепенно превращаются в фиброзные узелки Ганди—Гамны (Ch. Gandy, S. Gamna), нередко содержащие гемосидерин и соли кальция.

Гематологические заболевания. Уменьшение эластичности и способности к деформации эритроцитов приводит к их задержке в красной пульпе селезенки (рис. 13.4, А). При этом селезенка неизменно увеличена. *Под микроскопом* отмечаются накопление эритроцитов в красной пульпе и сдавливание синусоидов. У больных наследственным сфероцитозом спленэктомия приводит к излечению, но дефект эритроцитов остается. При аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, когда в красной пульпе изолируются тромбоциты (рис. 13.4, Б)

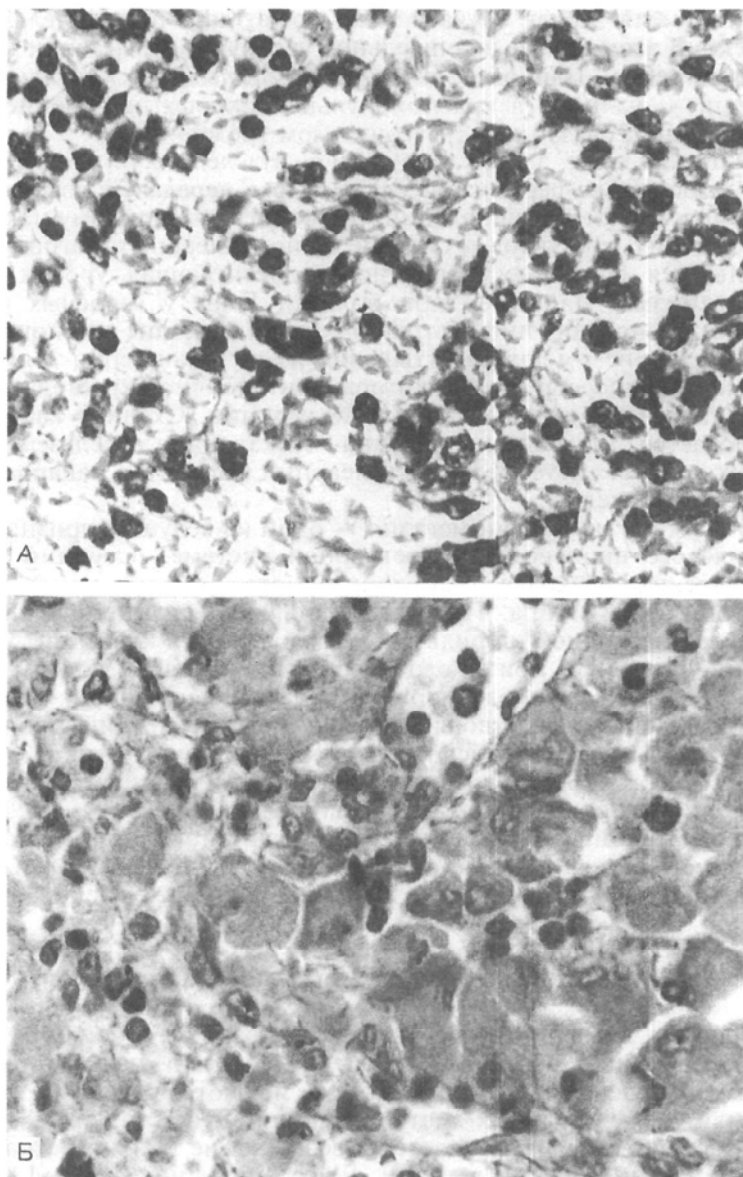


Рис. 13.4. Серповидно-клеточная анемия (А) и иммунная тромбоцитопеническая пурпура (Б).

А — спленомегалия; в красной пульпе селезенки серповидные эритроциты (препарат IAP). Б — изолируемые тромбоциты (препарат IAP).

спленэктомия в ряде случаев тоже может дать положительный эффект. В этом случае значительное увеличение селезенки происходит редко. Наиболее отчетливый *гистологический признак* болезни — наличие в красной пульпе макрофагов с пенистой цитоплазмой, связанных с фагоцитозом тромбоцитов.

Обменные заболевания. Наследственные изменения лизосомных ферментов, связанные с передачей продуктов внутриклеточного расщепления, приводят к массивному накоплению таких продуктов в системе мононуклеарных фагоцитов. Развивается спленомегалия, иногда достигающая уровня гиперспленизма. Например при болезни Гоше у взрослых (см. главу 8) происходит инфильтрация красной пульпы гистиоцитами. Последние имеют раздутый вид из-за накопления в цитоплазме глюкоцереброзидов, которые интенсивно окрашиваются в малиново-красный цвет при PAS-реакции. Сходная картина наблюдается при болезни Нимана—Пика, когда в селезенке и других органах системы мононуклеарных фагоцитов накапливается сфингомиелин.

Опухоли. Спленомегалия — один из ведущих признаков опухолевого процесса в кроветворной системе, особенно при хронических лейкозах гранулоцитарного (миелоидного) или лимфоцитарного типа. При этих заболеваниях селезенка подвергается массивной инфильтрации лейкозными клетками. Увеличение селезенки при миелосклерозе происходит главным образом за счет экстрамедулярного кроветворения в ней. Кроме того, селезенка часто вовлекается в патологический процесс при лимфомах ходжкинского и неходжкинского типов (см. ниже). В то же время даже широко метастазирующие карциномы различных органов исключительно редко поражают селезенку, для которой также нехарактерно возникновение в ее ткани первичной опухоли. Лишь волосато-клеточный лейкоз или сосудистые опухоли могут иметь лиенальное происхождение.

13.3. Заболевания лимфатических узлов

В норме лимфатические узлы представляют собой маленькие бобовидные образования, которые редко пальпируются через кожу. Основными их *функциями* являются захват инородных или «нежелательных» материалов и агентов, а также активное участие в иммунном ответе на воздействие таких субстратов при их проникновении в ткани. Для выполнения своих функций лимфатические узлы обладают *периферическим синусом*, окружающим каждый такой узел под капсулой и по многочисленным приносящим сосудам получающий лимфу из соответствующих органов или тканевых регионов. Из этого периферического синуса выходит ряд других синусов. Последние пересекают ткань лимфатических узлов и проводят лимфу в единственный

выносящий сосуд, возвращающий ее в венозную систему. Синусы богаты клеточными элементами системы мононуклеарных фагоцитов, выстилающими их стенки и местами как бы подвешенными в просвете синусов с помощью цитоплазматических выростов. Эти клетки захватывают антиген и представляют его лимфоидным элементам с помощью промежуточных антигенпредставляющих клеток. Лимфоидные элементы располагаются в соединительнотканном каркасе между синусами. В-клеточные зоны находятся во внешней части коркового слоя, а Т-клеточные занимают более глубокие паракортикальные части лимфатических узлов. Медулярный регион, размещающийся вокруг места выхода выносящего лимфатического сосуда, является местом предпочтительного расположения плазматических клеток.

Когда лимфатические узлы вовлекаются в какой-либо патологический процесс, они обычно увеличиваются и становятся пальпируемыми.

Главные состояния, сопровождающиеся увеличением лимфатических узлов, следующие.

• **Реактивные состояния лимфатических узлов**

Острый лимфаденит при гнойных инфекциях

Фолликулярная гиперплазия у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, а также у лиц с системной красной волчанкой и с другими болезнями соединительной ткани и аутоиммунными заболеваниями

Паракортикальные реакции при лекарственной гиперчувствительности, вирусных инфекциях (вызванных EBV, цитомегаловирусом, возбудителем герпеса)

Синусные реакции: синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией, синусные В-клеточные реакции

Гистиоцитарные реакции при антракозе, после лимфангиографии или попадания инородных материалов в лимфатическое русло, при дерматопатической лимфаденопатии

Гранулематозные реакции

и н ф е к ц и о н н ы е: при туберкулезе, сифилисе, токсоплазмозе, хламидиозе, микозах, лейшманиозе, остром брыжеечном лимфадените

н е и з в е с т н о й э т и о л о г и и: при болезни кошачьих царапин, некротизирующем гистиоцитарном лимфадените, саркоидозе, болезни Крона

Болезнь Уиппла

Васкулиты

Различные заболевания: гистиоцитоз Х, ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов

• **Опухолевые поражения лимфатических узлов**

Метастатические поражения

Болезнь Ходжкина

Неходжкинские лимфомы, включая некоторые лейкозы.

Перечисленные состояния можно разделить на две группы: 1-я — реактивные состояния, 2-я — опухоли.

13.3.1. Реактивная лимфаденопатия

Нередко лимфатические узлы увеличиваются в объеме при острых и тяжелых воспалительных процессах, вызванных гнойной или какой-либо иной микрофлорой (острый лимфаденит). Лимфаденопатия бывает следствием и хронического воспаления. Иногда она сопровождается вполне определенными морфологическими проявлениями, например образованием гранулем. Однако чаще всего речь идет лишь о пролиферативных изменениях, затрагивающих лимфоидные и макрофагальные (гистиоцитарные) элементы. Лимфаденопатию удобно классифицировать по тем группам, которые представлены выше. Рассмотрим вначале реактивные, а затем опухолевые состояния.

Острый лимфаденит. Во время любого острого воспалительного процесса в коже и подкожных тканях возбудитель инфекции может проникать в лимфатические сосуды и достигать дренирующих (региональных) лимфатических узлов. То же самое происходит во внутренних органах и полостях организма. *Патогенетическая цепь* — первичный аффект в области ворот инфекции + лимфангит + лимфаденит — образует первичный комплекс (см. главу 14). В региональных лимфатических узлах возбудитель встречают синусные гистиоциты (оседлые макрофаги); он может быть ими поглощен. Фагоцитоз в синусах — эффективный, хотя и далеко не всегда надежный барьер для дальнейшего распространения инфекции. В самих синусах и вокруг них появляются типичные признаки острого воспаления в виде полнокровия и эмиграции нейтрофилов. Иногда эти признаки распространяются в кортикальную зону или даже за пределы лимфатического узла. В последнем случае возникает периаденит. Может появиться нагноение, например при шейном лимфадените, развивающемся при остром стрептококковом тонзиллите.

Гиперплазия фолликулов. Маркером антигенной стимуляции принято считать формирование герминативных центров или вторичных фолликулов в кортикальных В-клеточных зонах лимфатических узлов. Такие неспецифические изменения можно видеть при разных заболеваниях (хронической язве желудка, хроническом колите, сифилисе и др.).

Стойкая лимфаденопатия бывает важным признаком при *ВИЧ-инфекции*, предшествующей развитию СПИДа. Вначале лишь гиперплазия фолликулов является наиболее заметным морфологическим признаком ВИЧ-инфекции. Даже на ранних стадиях процесса внешние слои фолликулов выглядят недостаточно развитыми. Позднее герминативные центры постепенно исчезают. Сначала могут быть также расширены паракортикальные Т-клеточные зоны, но по мере развития процесса они тоже прогрессивно истощаются, что происходит главным образом вследствие разрушения хелперных Т-клеток, инфицированных ВИЧ.

Лимфаденопатия и спленомегалия развиваются и при *ревматоидном артрите*. При этом наблюдается выраженная фолликулярная гиперплазия с крупными герминативными центрами (рис. 13.5, А, Б). В медуллярной зоне повышено количество плазматических клеток. В селезенке выявляется сходное расширение В-клеточных зон. Такие изменения могут осложниться злокачественной лимфомой, протекающей с дифференцировкой по Т-клеточному типу.

Паракортикальная (Т-клеточная) гиперплазия. В нормальном лимфатическом узле Т-клетки занимают глубокую корковую часть — паракортикальную зону. Они представлены малыми лимфоцитами, чередующимися с антигенпредставляющими ретикулярными клетками, которые вместе с соседними клетками формируют цитоплазматические выпячивания (см. главу 5). В Т-клеточной зоне имеются также посткапиллярные венулы, выстланные высоким эндотелием — зоной миграции, через которую лимфоциты получают доступ в лимфатический узел. Трансформированные или активированные лимфоциты (иммунобласты), как правило, редки и рассеяны. При Т-клеточных реакциях они становятся значительно более многочисленными и вызывают расширение паракортикальной зоны. Хотя реакции такого рода встречаются нечасто, они особенно выражены при лекарственной гиперчувствительности и в связи с определенными вирусными инфекциями. Ярким примером этому служит *инфекционный мононуклеоз*, вызванный вирусом Эпштейна—Барр (см. главу 14). Этот возбудитель размножается преимущественно в В-клетках и способен вызывать обширное повреждение В-клеточных зон в лимфатических узлах, что всегда сопровождается выраженной Т-клеточной реакцией в парафолликулярной зоне с отчетливой иммунобластной пролиферацией. Такую комбинацию изменений иногда ошибочно принимают за опухолевый процесс при лимфоме. Основная архитектура и, в частности, сеть синусов сохранены. Характерно, что трансформированные лимфоциты определяются в самих синусах. Атипичные мононуклеарные клетки, постоянно обнаруживаемые в периферической крови, тоже могут представлять собой трансформированные лимфоциты, возможно Т-клеточного типа.

Гистиоцитоз синусов. Этот термин подразумевает пролиферацию гистиоцитарных элементов (оседлых макрофагов), в нормальных лимфатических узлах занимающих синусную сеть. Такие клетки хорошо выявляются при многих воспалительных и реактивных состояниях, а иногда и в тех лимфатических узлах, которые дренируют пораженный узел, но не содержат метастатических клеток. При некоторых редких заболеваниях гистиоцитоз синусов становится доминирующим признаком. Одним из таких заболеваний является *гистиоцитоз синусов с массивной лимфаденопатией* (болезнь Розаи—Дорфмана; J. Rosai, A. Dorfman). Он представляет собой самокупирующееся состоя-

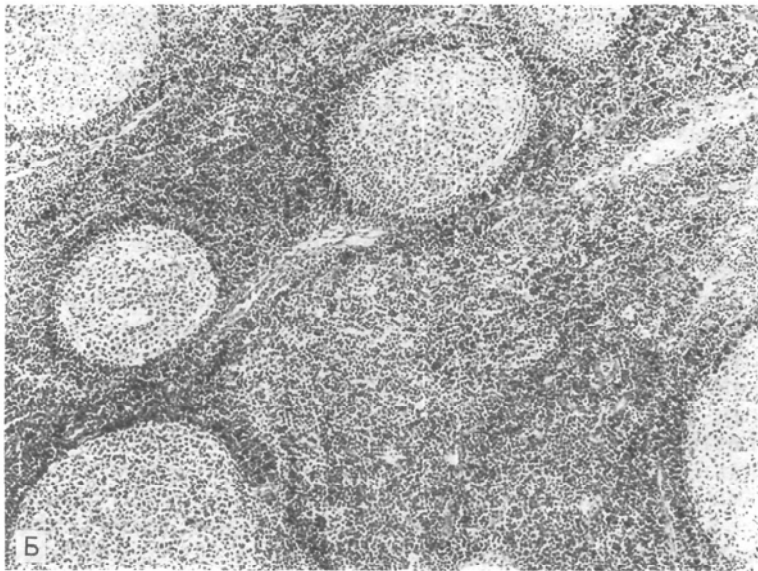
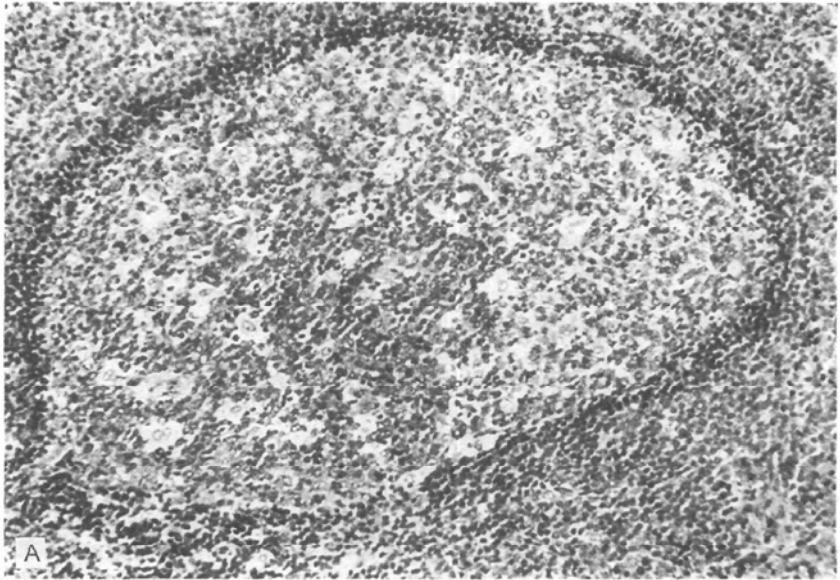


Рис. 13.5. Хорошо очерченные вторичные герминативные центры (А, Б).
В центре расположены трансформированные лимфоциты и макрофаги, далее видны темные и узкие мантийные зоны, затем периферическая светлая ткань, представленная лимфоцитами маргинальной зоны.

ние, встречающееся у детей и молодых лиц африканской расы, и проявляется значительным увеличением лимфатических узлов (как правило, шейных). Последнее происходит за счет пролиферации гистиоцитов, находящихся в синусах и паренхиме узлов. Гистиоциты выглядят набухшими, в цитоплазме содержат фагоцитированные клетки (особенно лимфоциты). Причины этого заболевания неизвестны.

Синусные реакции В-клеток. При некоторых инфекциях, таких как токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция или инфекционный мононуклеоз, в синусах происходит пролиферация моноцитонидных В-клеток (имеющих сходство с моноцитами).

Паренхиматозные гистиоцитарные реакции. Инородные материалы и клеточные обломки эндогенного происхождения довольно часто определяются в лимфатических узлах. Эти материалы попадают сюда в составе фагосом гистиоцитов или захватываются синусными гистиоцитами (оседлыми макрофагами). В любом из этих случаев указанные клетки мигрируют в паракортикальные зоны. Из-за невозможности быстрой переработки инородного материала эти клетки накапливаются. Такой процесс особенно хорошо прослеживается в лимфатических узлах, расположенных в области ворот разных органов и сопровождающих бронхи. Хорошо известно, что в перибронхиальных узлах (особенно у городских жителей) постоянно обнаруживаются признаки паракортикальной инфильтрации гистиоцитами, заполненными антрацитовым угольным пигментом. Последний образуется из аспирированных частиц дыма, сажи и копоти. Другие материалы, приводящие к гистиоцитарным реакциям в лимфатических узлах — это силиконовые эластомеры, используемые для создания искусственных суставов, рентгенологических контрастными веществами и др. Подобные реакции относятся к *ятрогенной патологии*.

Одним из убедительных примеров реакций лимфатических узлов на воздействие эндогенных факторов является *дерматопатическая лимфаденопатия*. У лиц с некоторыми кожными заболеваниями, особенно напоминающими лишай, или с грибвидным микозом распад клеток эпидермиса сопровождается освобождением в окружающую ткань продуктов распада — липидов плазмолеммы и пигмента меланина. Большая часть этого материала достигает лимфатических узлов, где захватывается гистиоцитами (главным образом в паракортикальных зонах), что может приводить к выраженному увеличению лимфатических узлов.

Гранулематозные реакции. Формирование эпителиоидноклеточных гранул — часто встречающееся и важное изменение лимфатических узлов, основной причиной которого является туберкулез (см. главу 14). Важной причиной лимфаденопатии служит также саркоидоз. Некроз в центре саркоидных гранулем развивается реже, чем при туберкулезе, и по мере прогрессирования болезни в гранулемах возникает гиалиноз. Саркоидопо-

добные гранулемы встречаются также в лимфатических узлах, дренирующих злокачественные опухоли. Некоторые злокачественные лимфомы (особенно Т-клеточного типа) тоже могут сопровождаться формированием гранулем. При злокачественных опухолях гранулемы обнаруживаются также в селезенке, костном мозге и печени. Причины развития этих гранулем неясны, но они могут быть связаны с иммунным ответом на опухолевые антигены.

При *токсоплазмозе* источником инфекции могут служить домашние животные (в частности, кошки). В то время как у новорожденных эта болезнь приводит к тяжелым неврологическим проявлениям, у взрослых лиц ведущим клиническим признаком заболевания служит лимфаденопатия. Под микроскопом в лимфатических узлах обнаруживается отчетливая фолликулярная гиперплазия. Встречается и выраженная В-клеточная реакция в синусах. Кроме того, выявляются небольшие эпителиоидноклеточные гранулемы с тенденцией к «проживанию» на территории герминативных центров. Возбудитель болезни *Toxoplasma gondii* в гистологических срезах обнаруживается редко. Поэтому диагноз ставят по получении положительного результата серологического анализа.

Болезнь кошачьих царапин имеет инфекционную этиологию, но ее возбудитель пока неизвестен. Важнейшим клинико-патологическим признаком болезни является лимфаденопатия. Под микроскопом гранулематозные поражения в лимфатических узлах выглядят весьма характерно. Они имеют форму буквы «У» и серпигинозный (ползучий) вид. Эпителиоидные гистиоциты располагаются вокруг зоны некроза или нагноения и образуют палисадные структуры. Встречаются гигантские клетки типа клеток Лангханса. Примерно такой же вид имеют изменения в лимфатических узлах при хламидийных инфекциях, например паховой лимфогранулеме, а также остром брыжеечном лимфадените у детей, вызванном *Yersinia pseudotuberculosis*.

Некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит поражает в основном молодых японок и спонтанно самоизлечивается в течение нескольких месяцев. Лишь изредка он встречается вне Японии. Под микроскопом в кортикальной и паракортикальной зонах пораженных лимфатических узлов определяются очаги некроза, окруженные гистиоцитами. Последние больше похожи на обычные макрофаги, нежели на эпителиоидные клетки, и часто сопровождаются выраженной иммунобластной реакцией. Обращает на себя внимание отсутствие нейтрофилов. Причина заболевания неясна, хотя в некоторых случаях подозревают йерсиниоз.

Заболевания смешанного происхождения. Некоторые из них представляют собой системные заболевания. Наиболее характерными являются гистиоцитоз Х и ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов.

Гистиоцитоз X. Этот термин применяют по отношению к группе заболеваний, характеризующихся пролиферацией одного вида гистиоцитов, известных как клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты; см. главу 5). Эти гистиоциты считаются антигенпредставляющими клетками. В норме они находятся внутри эпидермиса и некоторых других эпителиев, обладают дольчатыми ядрами, их цитоплазма дает положительную реакцию на S100-протеин. В электронном микроскопе видно, что цитоплазма клеток Лангерганса содержит мелкие гранулы, похожие на теннисные ракетки. Это тельца НХ, или гранулы Бирбека (M.S. Birbeck). При гистиоцитозе X в гранулемоподобных очагах клетки Лангерганса почти всегда сопровождаются эозинофилами, иногда весьма многочисленными.

Заболевание по степени тяжести варьирует и проявляется главным образом, в трех *формах*. *Болезнь Леттерера—Сиве* (E. Letterer, S.A. Siwe) поражает детей в возрасте до 4 лет и является наиболее тяжелой формой гистиоцитоза X. В процесс вовлекаются прежде всего лимфоретикулярная система, затем кожа и легкие. Почти всегда заболевание заканчивается смертью. При менее агрессивной форме — *болезни Хенда—Шюллера—Крисчена* (A. Hand, A. Schueller, H.A. Christian) — органичные поражения следующие. Выражены гепатоспленомегалия и лимфаденопатия. Часто поражается скелет, особенно кости черепа. Наименее тяжелой формой гистиоцитоза X является солитарное поражение, известное как *эозинофильная гранулема*. Наряду с обычной локализацией в костях это заболевание затрагивает также лимфатические узлы. В последних пролиферация клеток Лангерганса происходит в основном в синусах, хотя может распространяться и на паренхиму узлов. Эозинофилов в очагах может быть настолько много, что в центре их солидных скоплений, так называемых эозинофильных абсцессов, эти клетки могут разрушаться.

Ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов (болезнь Кастлмена; W. Castleman). При этом заболевании обычно в средостении появляются скопления аномальной лимфоидной ткани, в которой мало синусоидов, но много фолликулоподобных структур. В последних отсутствуют истинные герминативные центры, которые замещаются группами крупных клеток, возможно, дендритических ретикулярных клеток. Среди этих клеток в самом центре видны сосуды с толстыми гиалинизированными стенками, окруженные довольно правильными кольцами из лимфоцитов мантийных зон. Эту форму болезни называют *гиалино-сосудистой*. Встречается и более редкая разновидность, при которой возникают множественные изменения, главным образом в периферических лимфатических узлах. В фолликулах узлов можно видеть нормальные герминативные центры, однако между фолликулами отмечается массивная плазмоцитарная инфильтрация, что дало повод назвать эту форму ангиофол-

ликулярной гиперплазии *плазмоцитарной*. Иногда течение такого варианта болезни сопровождается системной симптоматикой в виде лихорадки и снижения массы тела.

Причины болезни Кастлмена неизвестны. Некоторые исследователи относят описанные изменения к гамартомам. Вместе с тем такие изменения могут возникать в связи с иммунодефицитными состояниями, например СПИДом. Иногда при этом развивается лимфома.

13.3.2. Опухолевые заболевания

Наиболее часто встречающиеся опухолевые поражения лимфатических узлов имеют метастатический, а не первично-системный (лейкозный или лимфомный) характер. За исключением базально-клеточной карциномы кожи все прочие карциномы и меланомы обладают способностью метастазировать по лимфатической системе. Однако некоторые саркомы, например злокачественная фиброзная гистиоцитома, или синовиальная саркома, тоже могут метастазировать лимфогенным путем. Среди первичных новообразований лимфатических узлов прежде всего следует назвать злокачественные лимфомы, затем значительно более редкую саркому Капоши.

Термин «*злокачественная лимфома*» в настоящее время широко применяют для обозначения первичных опухолей, развивающихся в лимфоретикулярной системе. Накапливаются данные, свидетельствующие о возрастающей вероятности того, что источником для большинства таких новообразований является лимфоцит. Все лимфомы расценивают как злокачественные опухоли. Практически все они способны диссеминировать или метастазировать и в отсутствие лечения заметно укорачивают жизнь больных. *Клиническое течение* злокачественных лимфом варьирует. Иногда больной умирает спустя несколько месяцев и даже недель после постановки диагноза. В других случаях пациенты живут много лет. Тот или иной *прогноз* определяется соответственно *высокой* или *низкой* степенью злокачественности опухоли.

Первичная органная *локализация* злокачественных лимфом чрезвычайно широка. Любой орган или ткань, в которых имеется хоть немного лимфоидной ткани, может поражаться такой опухолью. Однако большинство лимфом берет начало в первичных или вторичных органах лимфоретикулярной системы, особенно в лимфатических узлах. Когда лимфомы метастазируют, они обнаруживают склонность к имитации рециркуляции нормальных лимфоцитов, а также к распространению — первоначально при любой степени злокачественности — в другие отделы лимфоретикулярной системы через лимфатическое или кровеносное русло. Выраженная лимфаденопатия и спленомегалия становятся, таким образом, *типичными признаками* такого про-

цесса. При этом опухолевые клетки нередко обнаруживаются в периферической крови (лейкозная фаза) и костном мозге.

Стало общепринятым разделять лимфомы на *болезнь Ходжкина* и *неходжкинские лимфомы*. Такое подразделение основывается на определенных гистологических параметрах и активно обсуждаемых данных о гистогенезе той или иной лимфомы, хотя и является в какой-то мере спорным.

Болезнь Ходжкина (Th.Hodgkin, по-старому лимфогранулематоз) — первый тип лимфомы, изученный клинически более 150 лет назад. В настоящее время болезнь Ходжкина — одна из наиболее частых форм злокачественных лимфом. 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 при этой болезни — 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».

Заболевание по частоте обнаружения имеет два возрастных пика — в возрасте около 30 лет и у лиц пожилого возраста. Несмотря на то что причина болезни Ходжкина неизвестна, имеются некоторые эпидемиологические данные о возможной ее связи с вирусной инфекцией. Отмечено, что в некоторых регионах заболеваемость колеблется параллельно изменению заболеваемости инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна—Барр [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. Считают также, что имеются предрасполагающие генетические факторы.

Ведущим признаком заболевания является увеличение лимфатических узлов шеи или средостения (иногда других локализаций). В редких случаях болезнь начинается вне лимфатических узлов, например в коже или костном мозге. У некоторых больных отмечается системная симптоматика: перемежающаяся гипертермия (пирексия) низкой степени, потоотделение, зуд и снижение массы тела. Наличие других симптомов находится в соответствии с той или иной стадией болезни.

Клинические стадии болезни Ходжкина [каждая стадия подразделяется на два варианта в соответствии с тем, имеется системная симптоматика (А) или нет (В)]

I стадия Болезнь ограничена одной группой лимфатических узлов или в процесс вовлечена какая-либо одна внеузловая (органный или тканевая) зона (I_E).

II стадия Болезнь ограничена несколькими группами лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы (только выше или только ниже) или же протекает с минимальным вовлечением в процесс прилегающей внеузловой зоны (II_E); при этом селезенка приравнивается к лимфатическому узлу.

- III стадия* Поражены группы лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы с минимальным вовлечением в процесс прилегающей внеузловой зоны (III_E).
- IV стадия* Диффузное вовлечение в процесс одной или более внеузловых тканей, например костного мозга или печени.

Иногда отмечается болезненность увеличенных лимфатических узлов, особенно после приема алкоголя. Встречается анемия, как правило, вторичная, которая может сопровождаться нейтрофилией и эозинофилией в периферической крови. Недостаточность клеточно-опосредованного иммунитета (особенно на ранних стадиях болезни) приводит к развитию оппортунистических инфекций: герпеса, туберкулеза, грибковых заболеваний.

Болезнь Ходжкина редко ограничивается пределами первоначально пораженных групп лимфатических узлов. Развивается *инвазия* в близлежащие ткани и органы. Кроме этого, одной из форм первоначального распространения опухолевых клеток является их транспортировка по лимфатическим путям сначала в соседние, затем в отдаленные лимфатические узлы. Селезенка тоже может вовлекаться в процесс на относительно ранней стадии болезни. Позднее поражаются костный мозг и печень. Возможно, это обусловлено гематогенным распространением опухолевых клеток. Затем уже в разных органах, не относящихся к лимфоретикулярной системе, появляются *метастазы*. Этот общий порядок распространения опухолевого процесса лежит в основе системы *определения клинических стадий* болезни Ходжкина (см. выше). Определение этих стадий не только имеет прогностическую важность, но и в значительной мере определяет *лечебный подход*. С этой целью применяют комплексное обследование, которое должно включать рентгенологическое исследование, лимфангиографию, компьютерную томографию (для оценки возможного поражения печени и селезенки), исследование биоптатов лимфатических узлов и костного мозга. Иногда в ходе обследования производят биопсию печени.

Внешне лимфатические узлы, пораженные болезнью Ходжкина, выглядят по-разному. В некоторых случаях они хорошо очерчены, увеличены, имеют резиноподобную плотность и серовато-розовую поверхность на разрезе. В других случаях лимфатические узлы фиброзированы больше, не очень четко очерчены и могут содержать желтоватые зоны некроза.

Болезнь имеет два ведущих *патогистологических признака*. Первый, *клетки Рида—Штернберга* (кРШ), представляет собой важнейший компонент опухолевого инфильтрата. Распознавание этого признака имеет диагностическое значение (рис. 13.6, А—Г). Клетки Рида—Штернберга крупные, обладают двумя ядрами, иногда зеркально похожими (классический тип, см. рис. 13.6, А), либо двухлопастным ядром с вырезкой в ядерной мембране (см. рис. 13.6, Б) или раздвоением и наложением одной части ядра на

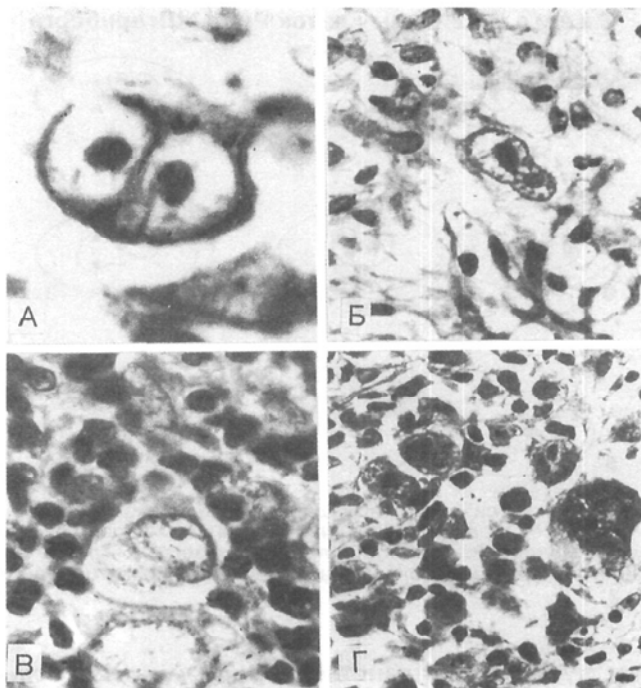


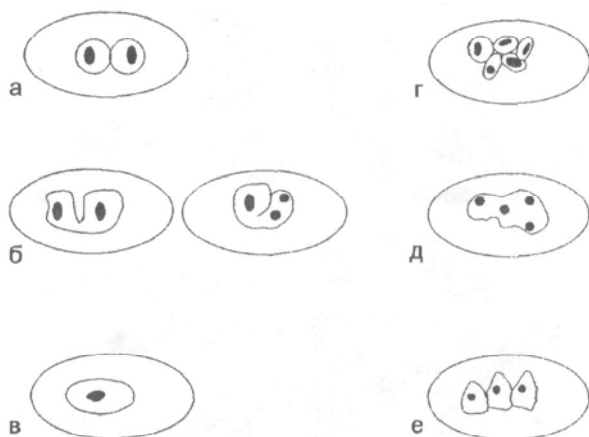
Рис. 13.6. Типы клеток Рида—Штернберга.

А — классический тип с зеркальными ядрами в виде совиных глаз; Б — клетка с раздвоенным ядром (в центре); В — мононуклеарный тип (Ходжкина); Г — полиморфные многоядерные клетки.

другую. При каждом из этих вариантов в центре ядра или его обеих лопастей есть крупное, иногда эозинофильное ядрышко, окруженное светлой зоной. За пределами этой зоны, возле ядерной мембраны конденсирован гетерохроматин (схема 13.2). Цитоплазма клетки Рида—Штернберга хорошо развита и отличается амфифильностью (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 (см. схему 13.2). Так, наличие *крупных одноядерных клеток Ходжкина* (см. рис. 13.6, В) часто помогает идентификации метастатических поражений печени и костного мозга, при которых классические формы клетки Рида—Штернберга редки. Другие варианты клеток Рида—Штернберга могут быть представлены *лакунарными клетками*, имеющими по периферии цитоплазмы вакуоли (при малом увеличении создается впечатление ядра, «взвешенного» в

Схема 13.2. Типы клеток Рида—Штернберга



Обозначения: а — классический тип с двумя зеркальными ядрами в виде глаз совы; б — тип клеток с раздвоенным или перетянутым ядром, близкий к классическому; в — мононуклеарный тип (клетки Ходжкина); г — полиморфный тип; д — лакунарный тип; е — лимфогистиоцитарный тип, или клетка в виде кукурузных зерен

оптически пустом пространстве); лимфогистиоцитарными элементами L- и Н-типа (клетками типа кукурузных зерен) с многолопастными или спирально свернутыми ядрами с относительно небольшими ядрышками; полиморфными, многоядерными клетками (см. рис. 13.6, Г). Иммуногистохимический фенотип клеток Рида—Штернберга следующий: CD⁺, CD3⁺, CD5⁺, TCR-β, HLA-DR⁺, CD25⁺, CD30⁺, CDw70⁺, иногда CD19⁺ и CD20⁺ (положительный характер реакции на указанные антигенные маркеры оценивают в гистологических срезах).

Вторым важным патогистологическим признаком болезни Ходжкина является то, что клетки Рида—Штернберга вызывают выраженный *клеточный ответ*, который прогрессивно «размывает» архитектонику пораженных лимфатических узлов. Такой ответ включает в себя не только лимфоцитарную, плазмоцитарную, гистиоцитарную, нейтрофильную и эозинофильную реакцию, выраженную в различных пропорциях, но и фиброз. Существуют 4 патогистологических типа болезни Ходжкина.

Лимфоцитарное преобладание. Этот тип составляет около 10 % всех случаев болезни Ходжкина, встречается главным образом у молодых мужчин. Лимфоцитарному преобладанию свойственны два главных признака: наличие L- и Н-клеток (кукурузных зерен), в то время как классический вариант клеток Рида—Штернберга выявляется крайне редко; наличие в инфильтрате лимфоцитов и гистиоцитов (рис. 13.7). Гистиоциты могут формировать мелкие гранулемы.

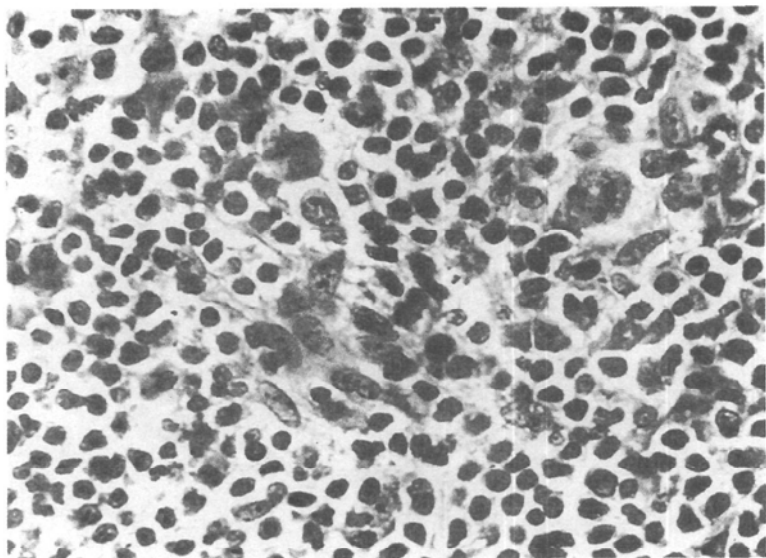


Рис. 13.7. Болезнь Ходжкина, преобладание лимфоцитов.

Нодулярный склероз. Это наиболее распространенный тип заболевания, в Европе и Северной Америке составляет 60—70 % случаев болезни Ходжкина, в тропических регионах встречается гораздо реже. Заболевают в основном взрослые, чаще женщины. Патогистологическая *диагностика* основывается на обнаружении группы лимфатических узлов, каждый из которых окружен толстыми фиброзными тяжами (рис. 13.8), дающих двойное преломление лучей в поляризованном свете. В этих лимфатических узлах определяются классические клетки Рида—Штернберга, хотя более характерными являются клетки лакунарного типа. Состав инфильтрата внутри узлов варьирует. Обычно это преимущественно лимфоциты или же имеется смешанно-клеточный тип. Тогда это *нодулярный склероз 1-го подтипа*. Но иногда в большинстве узлов отмечается заметное лимфоцитарное истощение или выраженный полиморфизм клеток Рида—Штернберга — это *нодулярный склероз 2-го подтипа*. При любом подтипе встречаются гранулемы или очаги некроза.

Смешанно-клеточный тип. Его рассматривают как прототип болезни Ходжкина, он распространен в странах третьего мира. Однако в Европе и Северной Америке заболеваемость этим типом не превышает 20 % общей заболеваемости болезнью Ходжкина. Поражаются в основном лица среднего возраста. Под микроскопом видно, что значительную (иногда довольно большую) часть опухолевой ткани составляют или классические клетки Ри-



Рис. 13.8. Болезнь Ходжкина, нодулярный склероз.

Общий вид пораженного лимфатического узла (негатив А.С.Горделадзе).

да—Штернберга, или клетки Ходжкина. В то же время инфильтрат представлен не только лимфоцитами, но и плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами. Нередко выражен и гистиоцитарный компонент (рис. 13.9, А), причем могут встречаться гранулемы эпителиоидного вида. Часто выявляются очаги некроза, а также своеобразное склерозирование в виде «запутанной» сети ретикулярных волокон (рис. 13.9, Б). Последние, правда, не находятся в виде обручей, как при нодулярном склерозе.

Лимфоцитарное истощение. На этот тип приходится менее 5 % наблюдений болезни Ходжкина. Заболевают, как правило, пожилые люди. Патогистологические отличия от предыдущего типа заключаются в крайне низком количестве лимфоцитов в клеточном инфильтрате, что сопровождается диффузным склерозированием ткани пораженного лимфатического узла. Кроме классических клеток Рида—Штернберга, можно увидеть полиморфные клетки, иногда с гигантскими ядрышками.

Выживаемость пациентов, как правило, связана с типами лимфоцитарного преобладания, или нодулярного склероза 1-го подтипа. Полагают, что наличие многочисленных лимфоцитов или ограничительных фиброзных структур отражает активную тканевую реакцию на опухолевые клетки. Смешанно-клеточный тип, по-видимому, иллюстрирует менее выраженную реакцию и

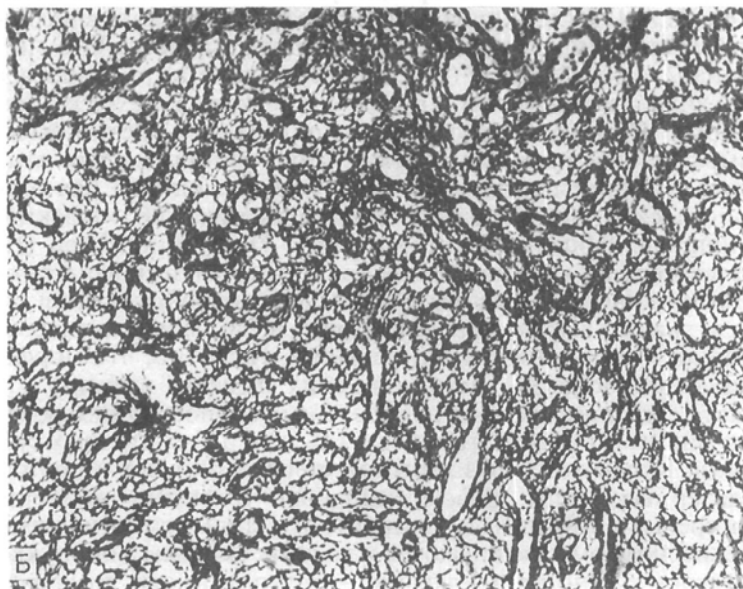
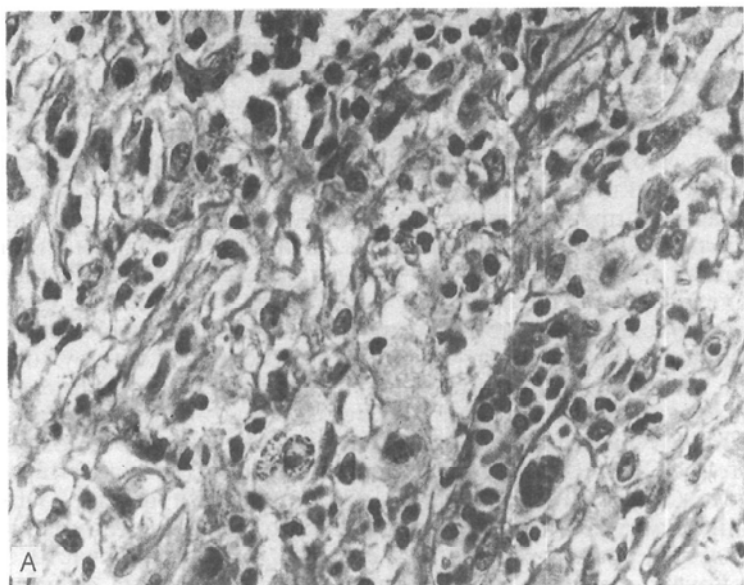


Рис. 13.9. Болезнь Ходжкина, смешанно-клеточный тип.

А — общий вид ткани пораженного лимфатического узла; Б — развитая сеть ретикулиновых волокон в этом же узле.

сопровождается худшим прогнозом. При лимфоцитарном истощении и нодулярном склерозе 2-го подтипа тканевый ответ на опухолевые клетки, очевидно, отсутствует. У некоторых больных наблюдается переход от типа лимфоцитарного преобладания к смешанно-клеточному типу и даже лимфоцитарному истощению. Считают, что это служит признаком прогрессирующего снижения тканевой реакции. Нодулярный склероз 1-го подтипа и тип лимфоцитарного преобладания при первом клиническом обследовании больных часто соответствуют клиническим стадиям I или II, в то время как остальные типы — более тяжелым стадиям III или IV.

Клетки Рида—Штернберга и их варианты принято считать чисто опухолевыми элементами. Исключением является лишь тот вариант клеток Рида—Штернберга, который обнаруживается при лимфоцитарном преобладании и которому приписывают В-клеточное происхождение. Клетки Рида—Штернберга экспрессируют антиген гранулоцитов, определяемый с помощью антител к CD15, хотя эти клетки и не имеют гранулоцитарного происхождения. Тем не менее накапливаются факты, заставляющие думать о лимфоцитарном, возможно В-клеточном, происхождении клеток Рида—Штернберга. Последние часто экспрессируют антигены лимфоцитарной активации, такие как маркер HLA-DR (лейкоцитарных генов) II класса главного комплекса гистосовместимости, рецепторный маркер CD25 интерлейкина-2, а также CD30 (см. главу 5). Причем это свойственно также анаплазированным крупным клеткам в неходжкинских лимфомах. Однако, продуцируя цитокины, эти клетки вызывают выраженный иммунный ответ, столь типичный для данной болезни. Причины активации пока неясны, однако ряд эпидемиологических исследований свидетельствует об инфекционной природе заболевания. Пока вирус Эпштейна—Барр (EBV) является первым кандидатом на роль этиологического агента.

Неходжкинские лимфомы (NHL). Эти новообразования отличаются значительным разнообразием и по морфологическому строению, и по клиническому течению. Известно, что морфологическое разнообразие неходжкинских лимфом связано с тем, что, хотя большинство из них имеет лимфоидное происхождение, все же они могут развиваться как из В-, так и Т-клеточных субпопуляций. Кроме того, до известной степени они могут повторять определенные этапы дифференцировки и стадии жизненного цикла зрелых лимфоцитов. Считают, что лишь немногие неходжкинские лимфомы развиваются из клеток системы мононуклеарных фагоцитов, но не исключено, что и они имеют лимфоидное происхождение. Несмотря на то что большинство неходжкинских лимфом развивается в лимфатических узлах, по крайней мере 30 % опухолей берут начало в костном мозге, тимусе, коже, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, яичках, яичниках, а также в головном мозге. Место возникновения в значительной мере определяет и клиническое поведение неходжкинских лимфом.

В отсутствие лечения почти все неходжкинские лимфомы приводят к смертельному исходу: некоторые из них — быстро, в течение 1 года, это *неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности*. По агрессивному поведению такие опухоли напоминают некоторые карциномы. Их место возникновения, как правило, клинически определимо, местный рост может быть деструктивным, а способ распространения вполне предсказуем и имеет лимфогенную, а затем гематогенную форму. Стадийность роста таких неходжкинских лимфом оценивают так же, как и при болезни Ходжкина. Единственное исключение составляют лимфобластные лимфомы, которые в большинстве случаев превращаются в острые лейкозы. *Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности* протекают менее тяжело. Многие из них уже на ранней стадии проявляются в широко диссеминированных формах. Это обстоятельство отражает не столько выраженные метастатические потенции, сколько особенности циркуляторного поведения лимфоцитов. Наряду с низкой степенью злокачественности, это делает такие неходжкинские лимфомы трудноизлечимыми.

Подавляющее большинство неходжкинских лимфом низкой степени злокачественности возникает в пожилом возрасте и около 80 % из них (у жителей Западной Европы) являются В-клеточными лимфомами. В то же время неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности обнаруживаются в любом возрасте, правда, лимфобластные типы встречаются в основном у детей. Неходжкинские лимфомы могут осложнять иммунодефицитные состояния. Так, лимфома Беркитта (D.Burkitt) поражает тех маленьких детей, у которых иммунные реакции подавлены возбудителем эндемической малярии. При этом создаются условия, когда другой возбудитель, вирус Эпштейна—Барр (EBV), сохраняется в тканях в течение долгого времени и в конце концов может приводить к злокачественной трансформации. У взрослых людей к подобной малигнизации предрасполагают лекарственная иммуносупрессия и СПИД. Т-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности чрезвычайно характерны для восточных регионов и стран, особенно для Японии [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. В таких регионах, кроме EBV, этиологическим фактором для неходжкинских лимфом может служить и ретровирус HTLV-1, встречающийся в эндемических очагах Японского архипелага.

Типирование и классификация. В настоящее время большинство типов неходжкинских лимфом идентифицируют по *морфологическим признакам*. Для адекватной патогистологической *диагностики* особенно важны достаточно тонкие и хорошо окрашенные гистологические срезы. В ряде случаев, но не всегда, большие диагностические трудности могут быть преодолены с помощью дополнительных иммуногистохимических или цитогенетических подходов. Одна из таких *трудностей* возникает

при *дифференциальном анализе* опухолевых и неопухолевых лимфоидных пролифератов. В этой ситуации помогает важный факт, свидетельствующий о том, что клетки лимфомы происходят из одной клетки — родоначальницы клона и являются *моноклональными*, тогда как реактивные пролифераты развиваются из разных элементов и являются *поликлональными*. Таким образом, все клетки в *В-клеточной лимфоме* продуцируют иммуноглобулин с одной и той же легкой цепью. Это называется *рестрикцией* (ограничением) легкой цепи и распознается в гистологических срезах с помощью антител к легким к- или λ-цепям. Точно так же все клетки *В-клеточной лимфомы* демонстрируют клональное перераспределение иммуноглобулиновых генов, которое может быть выявлено при анализе ДНК с помощью электрофореза в южном варианте методики (Southern blot analysis). Что касается *Т-клеточных опухолей*, то их можно идентифицировать при использовании сходного метода, который покажет клональное перераспределение рецепторных генов Т-клеточного антигена. В настоящее время это единственно надежный способ определения природы Т-клеточного инфильтрата. Такой методический подход вполне применим для установления не только типа лимфомы, но и внутритиповых вариантов. В связи с прикладной диагностической важностью кластеров дифференцировки в иммуногистохимическом распознавании того или иного типа неходжкинских лимфом приводим табл. 13.1.

Точная *классификация* неходжкинских лимфом важна и для оценки прогноза, и для усовершенствования терапевтических схем, которые должны соответствовать специфическому воздействию на тот или иной тип лимфомы. Имеется несколько классификаций неходжкинских лимфом, основанных на разных принципах. Классификацию, принятую в г. Киле в 1974 г. (Кильскую классификацию), используют во многих европейских странах. В- и Т-клеточные типы неходжкинских лимфом подразделены на категории низкой и высокой степени злокачественности. Опухоли низкой степени злокачественности большей частью состоят из мелких клеток, дифференцировка которых обозначена прилагательным с окончанием «-цитарный». Они поражают лиц пожилого возраста. Опухоли высокой степени злокачественности состоят, как правило, из крупных «бластных» элементов и встречаются практически в любой возрастной группе. Внутри В-клеточной группы различные подварианты (субкатегории) можно связать с разными фазами жизненного цикла В-лимфоцитов. Однако это сложнее сделать с Т-клеточными новообразованиями, хотя в этом случае и выделены тимусная фаза и фаза предшественника, а также посттимусная и периферическая формы.

Клиницисты, имеющие дело с неходжкинскими лимфомами, не всегда используют Кильскую классификацию. Они чаще придерживаются той *классификации*, которая специально разработана

Т а б л и ц а 13.1. Важнейшие антигены, присущие клеткам иммунной системы и используемые при иммуногистохимическом распознавании злокачественных лимфом

Наименование антигенов (CD; кластеров дифференцировки) ¹	Типы выявляемых клеток, экспрессирующих тот или иной антиген
Первично-связанные с Т-клетками CD1 CD2 CD3 CD4 CD5 CD7 CD8	Кортикальные тимоциты Все Т-клетки: тимусные и относящиеся к периферическим лимфоидным органам, а также НК-клетки Т-клетки периферических лимфоидных органов Хелперные клетки (часть Т-лимфоцитов периферических органов) Все Т-клетки и некоторые В-лимфоциты Все Т-клетки Цитотоксические клетки (часть популяции Т-лимфоцитов) и некоторые НК-клетки
Первично-связанные с В-клетками CD10 (CALLA) CD19 CD20 CD21 (рецептор EBV) CD22	Развивающиеся В-клетки Развивающиеся и зрелые В-лимфоциты (но не плазматические клетки) Зрелые, а также развивающиеся В-клетки, уже экспрессирующие CD19 Покоящиеся В-лимфоциты Все покоящиеся В-клетки
Первично-связанные с моноцитами и макрофагами CD13 CD14 CD15 CD33	Незрелые и зрелые (дифференцированные) моноциты и гранулоциты Все моноциты Все гранулоциты (не лейкоциты, а мононуклеарные гранулоциты) Клетки-предшественники в костном мозге и моноциты
Первично-связанные с НК-клетками CD16 CD56	Все НК-клетки и гранулоциты Все НК-клетки и часть Т-лимфоцитов
Первично-связанные с клетками-предшественниками и стволовыми клетками CD34	Полипотентные (плюрипотентные) стволовые клетки и клетки-предшественники многих линий гемопоэза
Имеющиеся на всех лейкоцитах CD45 CD11a	

¹CD иногда расшифровывается как «cluster designation», т.е. «указание антигенного кластера», но чаще так обозначают маркерный «кластер дифференцировки».

для клинического применения и прогноза. Это рабочая схема Национального ракового института США, предложенная в 1982 г. Из табл. 13.2 следует, что могут быть некоторые «наложения» между опухолями разной степени злокачественности. Это может создавать определенные трудности в клинической практике, если используется только одна классификация. Важнейшие цито- и морфологические признаки, на которых основаны кильская и американская классификации, представлены на схеме 13.3.

Таблица 13.2. Взаимосвязь двух современных морфологических классификаций неходжкинских В- и Т-клеточных лимфом: Кильской (Kiel, 1974) и рабочей схемой Национального ракового института США (Bethesda, 1982)

В-клеточные лимфомы (Kiel)	Рабочая схема (Bethesda)	Т-клеточные лимфомы (Kiel)
НИЗКАЯ СТЕПЕНЬ		
Низкая степень злокачественности	А <i>Из малых лимфоцитов:</i> хронический лимфоцитарный лейкоз	<i>Лимфоцитарная:</i> хронический лимфоцитарный лейкоз
	<i>Плазмоцитонидная</i>	
	В <i>Фолликулярная:</i> преимущественно из малых клеток с расщепленными ядрами	<i>Из малых церебриформных клеток:</i> грибовидный микоз и синдром Сезари
Плазмоцитарная: множественная миелома	С <i>Фолликулярная:</i> из малых расщепленных и больших клеток	
Центробластно-центроцитарная (фолликулярная)	ПРОМЕЖУТОЧНАЯ СТЕПЕНЬ	Низкая степень злокачественности
Центробластно-центроцитарная (диффузная)	D <i>Фолликулярная</i> преимущественно из больших клеток	
Центроцитарная	E <i>Диффузная:</i> из малых, расщепленных клеток	
	F <i>Диффузная:</i> из малых и больших клеток	<i>Ангиоиммуобластная лимфаденопатия</i> <i>Лимфоэпителиоидная Т-зональная лимфоцитарная</i> <i>Полиморфная из малых клеток</i>

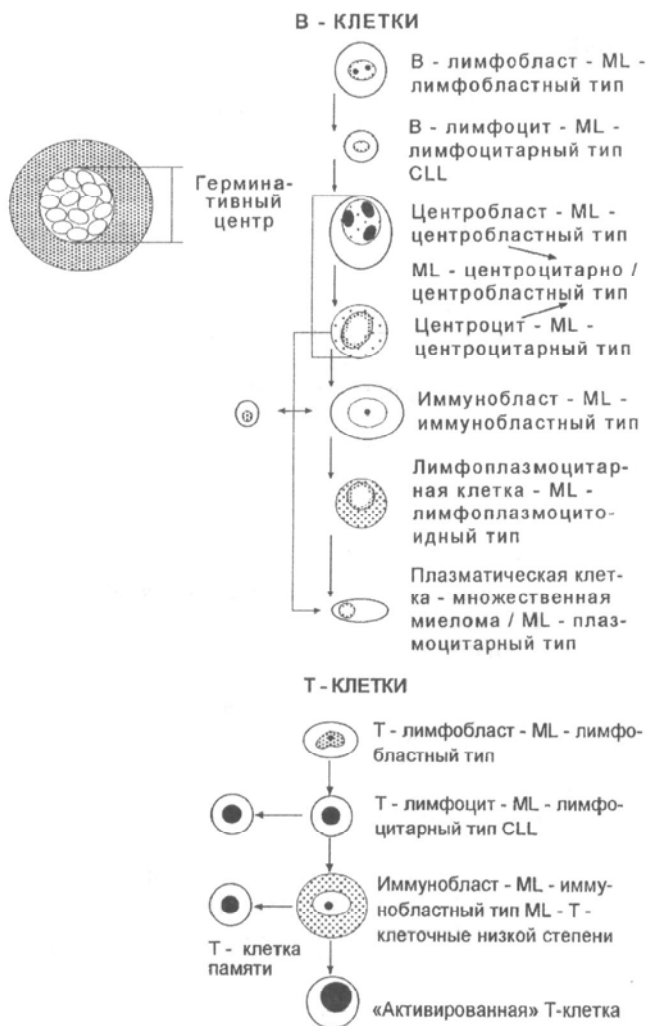
В-клеточные лимфо- мы (Kiel)	Рабочая схема (Bethesda)	Т-клеточные лимфомы (Kiel)
Высокая степень злокачественности	G Диффузная: из боль- ших клеток	
	ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ	
	H Из больших клеток: иммунобластная, плазмочитоидная, светлоклеточная, полиморфная	Иммунобластная по- лиморфная, из сред- них или больших клеток (HTLV-1) Анапластическая
	I Лимфобластная: с из- витой или неизвитой ядерной мембраной	Лимфобластная
	J Из малых нерасщеп- ленных клеток: лим- фома Беркитта	Высокая степень злокачественности

В-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности.

В конце XX в. в Западной Европе и США большинство случаев неходжкинских лимфом относится к этой группе. Ведущим клиническим симптомом является лимфаденопатия. Внешне лимфатические узлы представляют собой отдельные конгломераты резиноподобной плотности. Каждый из них увеличен и на разрезе представлен гомогенной, серовато-розовой тканью.

Л и м ф о ц и т а р н ы й т и п. Он является одним из наиболее частых типов неходжкинских лимфом. Обычно такие опухоли возникают в костном мозге и приводят к хроническому лимфоцитарному лейкозу (см. главу 12). Чаще поражаются лица пожилого возраста. По мере прогрессирования болезни лимфатические узлы и селезенка увеличиваются в объеме, в процесс могут вовлекаться многие ткани. Под микроскопом опухолевый инфильтрат состоит преимущественно из малых лимфоцитов, которые при обычных цито- или гистологических окрасках не легко отличить от нормальных аналогов (рис. 13.10). Архитектоника пораженных лимфатических узлов размыта. Сами узлы внутри популяции опухолевых лимфоцитов содержат группы (фокусы пролиферации) из более крупных клеток с выделяющимися ядрышками; такие клетки напоминают иммунобласты. **Иммунофенотип** опухолевых клеток CD19⁺, CD20⁺, CD21⁺ и CD5⁺. При соответствующем лечении многие больные живут дольше 5 лет. Смертельный исход обусловлен, как правило, инфекционными осложнениями (например, очаговой пневмонией).

Схема 13.3. Типы клеток в неходжкинских лимфомах



Лимфоплазмоцитоидный тип. Сходство с предыдущим типом состоит в поражении пожилых лиц и частом вовлечении в процесс костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и печени. Иногда неходжкинские лимфомы этого типа возникают вне лимфатических узлов, например в подкожных тканях. Помимо лимфоцитов, преобладающих в опухолевом инфильтрате, отчетливым *гистологическим признаком* является наличие плазмоцитоидных лимфоцитов (рис. 13.11) и(или) сфор-

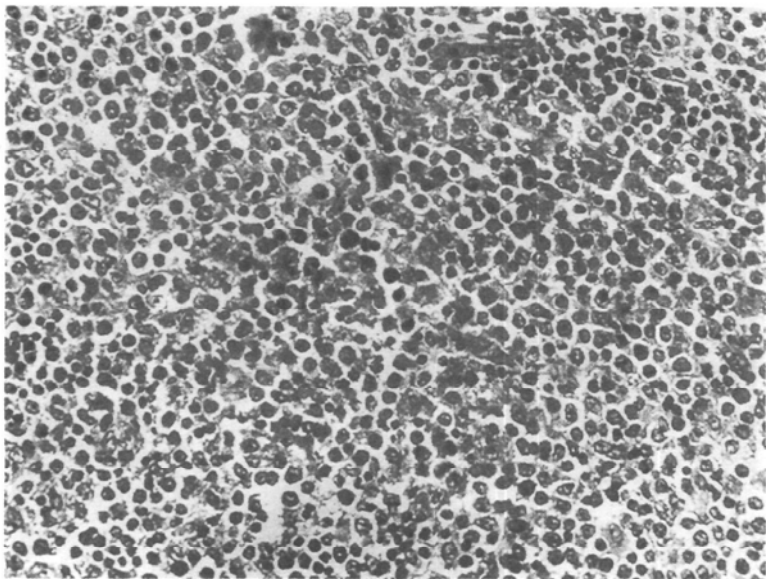


Рис. 13.10. В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, лимфоцитарный тип.

мированных плазматических клеток. Иногда в перинуклеарном пространстве лимфоидных элементов видны PAS-положительные депозиты иммуноглобулина. Неходжкинские лимфомы данного типа часто продуцируют иммуноглобулины (IgS и др.), как правило, IgM в больших количествах. С этим типом неходжкинских лимфом связана макроглобулинемия Вальденстрема (см. главу 12).

Плазмоцитарный тип. По неясным причинам большинство опухолей, развивающихся из плазматических клеток, возникает в костном мозге и может приводить к такому заболеванию, как множественная миелома. Лишь изредка такие новообразования развиваются первично в экстрамедуллярной ткани, например, в лимфатическом узле или лимфоидных образованиях желудочно-кишечного тракта.

Центробластно-центроцитарный тип (фолликулярная лимфома). Это самый частый вариант неходжкинских лимфом — до 40 % всех наблюдений. Он встречается в основном у взрослых людей, редко у лиц моложе 30 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Опухоль возникает первично в лимфатических узлах, однако в дальнейшем в процесс нередко вовлекаются селезенка и костный мозг. *Гистологическое строение* опухолевой ткани фолликулярное или диффузное. Ткань опухоли состоит из клеток герминативных центров, центроци-

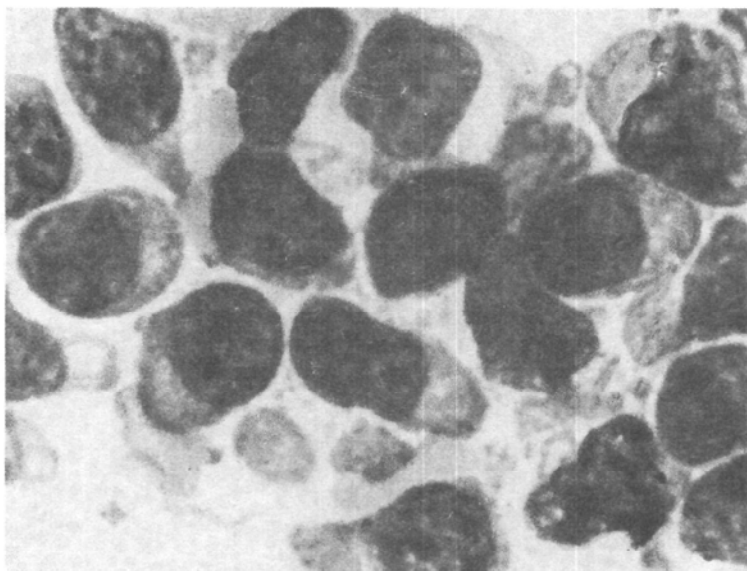


Рис. 13.11. В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, лимфоплазмоцитойдный тип.

Цитологический мазок из пораженного лимфатического узла, иммуноцитохимический фенотип опухолевых клеток: Dg, CD5, CD19, CD20, CD45, IgS; мазок-отпечаток (препарат IAP).

тов и центробластов, распределенных в различных пропорциях. Иногда при фолликулярном типе строения опухоль нелегко отличить от реактивной гиперплазии фолликулов. В таком случае с помощью иммунопероксидазных методик на лимфоидных клетках следует определить рестрикцию легких цепей, т.е. наличие на поверхности этих клеток κ-цепей (но не λ-цепей), свидетельствующее о появлении иммуноглобулина. *Иммунофенотип* опухолевых элементов при фолликулярном строении центробластно-центроцитарной неходжкинской лимфомы CD10⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD21⁺, иногда CD17⁺ и CD25⁺, но всегда CD5⁻. Иммунофенотип при диффузном строении данной лимфомы не изучен.

Распознаванию помогает и *цитогенетическое исследование*. Опухоли этого типа часто характеризуются хромосомной транслокацией *t(14;18)*, затрагивающей гены тяжелых цепей иммуноглобулинов. Точкой разрыва генетического материала на хромосоме 18, поврежденной при транслокации, является сайт возможного онкогена — *bcl2*. Больные с данным типом неходжкинских лимфом живут в среднем около 7 лет, изредка больше. Иногда этот тип опухоли трансформируется в гораздо более аг-

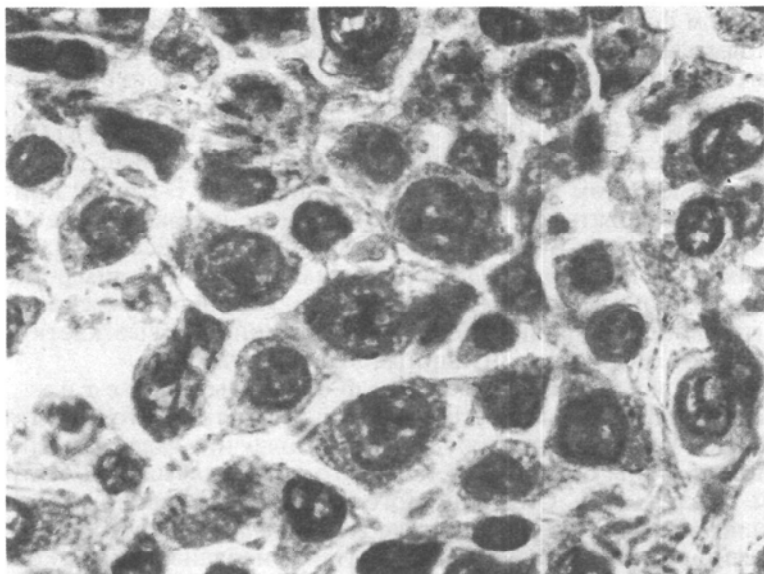


Рис. 13.12. В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности, центроцитарный тип.

рессивную лимфому центробластного типа. В этом случае пациенты живут в течение нескольких месяцев.

Центроцитарный тип. Он представляет собой наиболее агрессивную разновидность В-клеточных лимфом низкой степени злокачественности. Опухолевая ткань состоит исключительно из небольших, но довольно полиморфных лимфоцитов типа клеток герминативного центра (рис. 13.12). Фолликулярное строение в пораженных лимфатических узлах отсутствует. *Иммунофенотип* опухолевых клеток sIg^+ , $CD10^+$, $CD5^+$. Существуют сомнения в том, действительно ли опухоль развивается из клеток истинного герминативного центра или она происходит из элементов мантийной зоны. В отличие от предыдущей (фолликулярной) лимфомы неходжкинские лимфомы этого типа чаще встречаются у мужчин. С момента установления диагноза средняя продолжительность жизни больных составляет около 3 лет.

Т-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности.

В странах Западной Европы на долю этих новообразований приходится менее 10 % всех неходжкинских лимфом. Большинство опухолей развивается из периферических посттимусных лимфоцитов. Болезнь обычно поражает взрослых людей. У некоторых пациентов возникает лимфаденопатия, хотя симптоматика этих лимфом разнообразна и включает признаки, варьирующие от лейкоза до внеузловых поражений, как правило, в коже.

Л и м ф о ц и т а р н ы й т и п. Известно несколько внутри-
типовых вариантов этой лимфомы. Большинство из них прояв-
ляется в форме хронического лимфоцитарного лейкоза и встре-
чается редко. Более агрессивно, чем В-клеточные лейкозы, про-
являет себя Т-хелперная форма с иммунофенотипом CD4⁺. Под
микроскопом видно, что опухолевые клетки в лимфатическом
узле или костном мозге обладают общим для Т-клеток призна-
ком, т.е. узловатыми ядрами, имеющими неправильные и не-
ровные контуры. Более легкой является Т-супрессорная форма
с иммунофенотипом CD8⁺, известная и как Т-γ-лимфоцитоз.
Однако при этой форме подавляется гемопоэз и развивается
нейтропения. В периферической крови опухолевые клетки на-
поминают большие гранулярные лимфоциты.

Т и п м а л ы х ц е р е б р и ф о р м н ы х к л е т о к. Это
название опухолевых клеток происходит от того, что их вытяну-
тые ядра как бы оставляют за собой ползучий след, заметный с
одной стороны от ядра и лучше всего определяемый в электрон-
ном микроскопе. Опухоль этого типа, как правило, первонач-
ально возникает в коже в виде *грибовидного микоза*. У некото-
рых лиц с таким микозом развивается генерализованная кожная
сыпь с лимфаденопатией и крупными атипичными Т-лимфоци-
тами в периферической крови. Перечисленные признаки форми-
руют *синдром Сезари* (A.Sezary; см. главу 25). Преобладающим
типом клеток являются CD4⁺-лимфоциты. Средняя продолжи-
тельность жизни больных от момента установления диагноза 7—
8 лет.

А н г и о и м м у н о б л а с т н а я л и м ф а д е н о п а т и я
(AILD). Этот тип Т-клеточной лимфомы встречается у пожилых
людей, у которых развивается генерализованная лимфаденопа-
тия, часто сопровождающаяся лихорадкой, кожной сыпью, ге-
молитической анемией и поликлональной гипергаммаглобули-
немией. *Гистологические* изменения выражаются в полном ис-
чезновении обычной архитектоники лимфатических узлов, а
также в пролиферации в них Т-клеток, принимающих форму
малых лимфоцитов и иммунобластов; Т-клетки преимущественно
CD4⁺. Наблюдается инфильтрация лимфатического узла
плазматическими клетками, эозинофилами, гистиоцитами,
иногда группирующимися в мелкие гранулемы, а также дендри-
тическими ретикулярными клетками. Кроме того, отмечается
пролиферация ветвящихся толстостенных кровеносных сосудов,
напоминающих посткапиллярные венулы. По сравнению с дру-
гими неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачест-
венности этот тип отличается быстрым течением, его трудно
сдерживать даже с помощью химиотерапии. У некоторых боль-
ных эта опухоль эволюционирует в иммунобластную лимфому
высокой степени злокачественности.

Л и м ф о э п и т е л и о и д н ы й т и п (лимфома Леннерта;
K.Lennert). Это весьма агрессивная форма, как бы пограничная в

группе Т-клеточных неходжкинских лимфом низкой степени злокачественности. Она характеризуется генерализованной лимфаденопатией, иногда с вовлечением в процесс лимфоидной ткани в глотке. Однако признаки системного поражения выявляются нечасто. Под *микроскопом* видно, что обычное строение лимфатических узлов утрачено из-за пролиферации Т-клеток и иммунобластов. Проллиферация сопровождается появлением заметных количеств эпителиоидных гистиоцитов, формирующих мелкие гранулемы. Лимфома Леннерта может трансформироваться в иммунобластную лимфому высокой степени злокачественности.

Т-зональный лимфоцитарный тип. Эта опухоль поражает лимфатические узлы и представляет собой фолликулярную (центробластно-центроцитарную) лимфому. Опухолевый инфильтрат распространяется на паракортикальные зоны лимфатических узлов и повторяет структуру нормальной Т-зоны, включая наличие посткапиллярных вен и ретикулярных клеток с интердигитациями цитоплазмы. При этом сохраняются В-клеточные зоны с нормальным строением. В них формируются отчетливые герминативные центры в ответ на пролиферацию опухолевых Т-клеток, почти всегда CD4⁺.

Плеоморфный (полиморфный) мелкоклеточный тип. Неравномерная и извитая линия ядерной мембраны — характерный признак Т-клеточных опухолей. Этот признак сильнее выражен при наличии у больного вируса Т-клеточных лейкозов (HTLV-1). Многие новообразования отличаются агрессивностью, но те опухоли, в которых преобладают мелкие клетки (по сравнению со зрелыми лимфоцитами), имеют тенденцию к более медленной прогрессии и относятся к лимфомам с низкой степенью злокачественности. Большинство этих опухолей развивается в лимфатических узлах и может трансформироваться в лейкозные формы.

В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности.

На эту категорию приходится около 30 % всех неходжкинских лимфом. Не считая лимфомы Беркитта, почти все такие опухоли состоят из крупных лимфоидных клеток с диаметром ядра примерно в 4 раза большим, чем у нормального лимфоцита. Наряду с тем, что большинство таких новообразований развивается в лимфатических узлах, малигнизация внеузловой лимфоидной ткани, например в глоточном кольце Вальдейера (H.W.G. Waldeyer) или кишечнике, тоже не является редкостью.

Центробластный тип. Опухоли этого типа обнаруживаются, как правило, в лимфатических узлах у пожилых лиц. Из названия следует, что опухолевые элементы происходят из герминативных центров. В одних случаях они развиваются из клеток фолликулярных (центробластно-центроцитарных) лимфом, в других — возникают de novo (сразу как таковые). Инфильтративный рост новообразования может иметь узловой или диффузный характер. Инфильтрат состоит почти исключительно

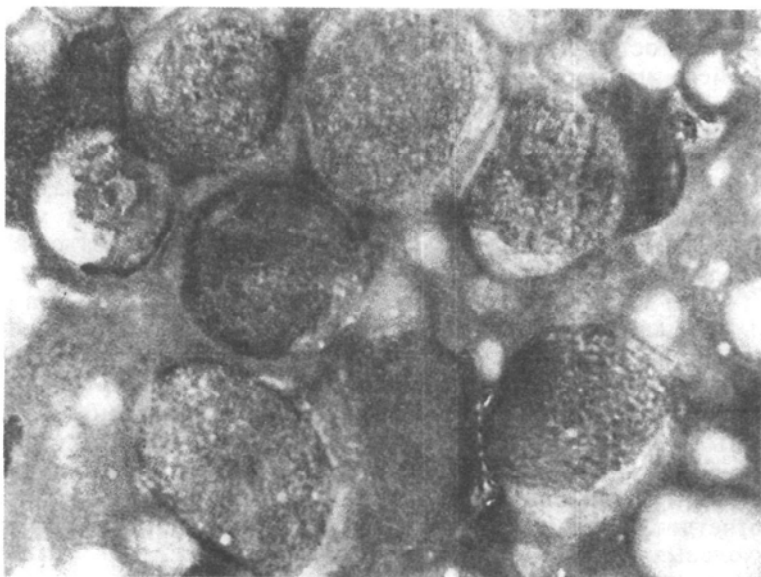


Рис. 13.13. В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, центробластный тип.

В цитологическом препарате, сделанном из пораженного лимфатического узла, крупные клетки, иммуноцитохимический фенотип: Dg, CD19, CD20, IgS (препарат IAP).

но из крупных клеток, ядра которых содержат 2 ядрышка или больше, нередко оттесненных к ядерной мембране. Сами ядра имеют округлую форму (рис. 13.13), но встречаются также бесформенные и многолопастные ядра. При отсутствии лечения эта опухоль обладает быстрой прогрессией и распространенной диссеминацией на конечных стадиях процесса.

И м м у н о б л а с т н ы й т и п. Заболевание часто поражает лимфатические узлы. Опухоль этого типа может появиться de novo (особенно у пожилых людей) или же в результате трансформации из В-клеточных новообразований, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз или лимфоплазмоцитоидные опухоли. Иногда она осложняет иммунодефицитные состояния. При *гистологическом* изучении часто определяется диффузный тип опухолевой инфильтрации. Клетки такого инфильтрата крупные, в центре ядер видны четкие довольно крупные ядрышки. Эти клетки способны приобретать лимфоплазмоцитоидный вид, имеют обильную оксифильную цитоплазму (из-за высокого содержания ДНК) и в инфильтрате часто сопровождаются плазматическими клетками. *Иммунофенотип* таких клеток sIg⁺, CD19⁺, CD20⁺.

Лимфома Беркитта (D.Burkitt) распространена главным образом в тропических широтах, например в регионах Восточной Африки. Ее связь с эндемическими очагами малярии и вирусом Эпштейна—Барр (EBV) обсуждена в главе 7. Лимфома Беркитта встречается в основном у детей раннего возраста и обладает отчетливым типом роста вне лимфатических узлов. У мужчин местом первичного роста нередко являются кости челюсти, у женщин — яичники. Периферические лимфатические узлы в процесс вовлекаются редко, и болезнь лишь изредка трансформируется в лейкоз.

Под *микроскопом* видно, что опухолевым клеткам присущи диффузный характер роста и развитые межклеточные контакты. Эти клетки крупнее малых лимфоцитов и имеют высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Быстрый рост новообразования документируется большой митотической активностью и наличием многочисленных гистиоцитов, содержащих остатки ядер тех клеток, которые подверглись апоптозу. Упомянутые гистиоциты имеют светлую цитоплазму и при небольшом увеличении создают картину «звездного неба». Парадокс, но при крайне высоком уровне репликации малигнизированных клеток опухоль весьма успешно поддается химиотерапии. Поэтому у большинства пациентов отмечается *благоприятный исход* заболевания. *Иммунофенотип* опухолевых клеток при данной лимфоме IgM⁺, маркеры В-клеток⁺, CD10⁺, CD21⁻, но у африканцев CD21⁺. Подобно фолликулярным лимфомам, для опухоли Беркитта, как правило, характерны хромосомные aberrации *t(8;14)*, реже *t(8;2)* или *t(8;22)*. Появление таких aberrаций в популяции В-клеток, инфицированных EBV, может давать им преимущество в пролиферации посредством активации онкогена *c-myc* и становиться финальной стадией в опухолевой трансформации.

Т-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности. Они не очень часто встречаются в Европе и Америке, но имеют широкое распространение в Японии и других странах Востока. Их *гистологическое строение* проявляется в *4 типах*.

Тип полиморфных клеток средних или крупных размеров. Именно этот тип характерен для Дальневосточных регионов. Он может быть связан или не связан с инфекцией, вызванной HTLV-1 (см. выше). В первом случае опухоль поражает не только лимфатические узлы и селезенку, но и кожу. Она также вызывает лейкозные изменения в виде лимфо-лейкозного синдрома и гиперкальциемию. В иммуногистохимических реакциях опухолевые клетки оказываются CD4⁺ и немного крупнее лимфоцитов. Изредка встречаются еще более крупные и даже гигантские клетки. Полагают, что наличие последних служит маркером вирусной этиологии этого типа неходжкинских лимфом. Ядерная мембрана у всех опухолевых клеток имеет неровный контур.

И м м у н о б л а с т н ы й т и п. В клиническом и патогистологическом плане этот тип очень похож на В-клеточные лимфомы, он столь же широко распространен в западных странах. Опухоль способна эволюционировать из лимфом низкой степени злокачественности или обнаруживает связь с инфекцией, вызванной HTLV-1. Под *микроскопом* опухолевые элементы могут быть неотличимы от В-клеточных аналогов. Однако они имеют более светлую цитоплазму, более часто ориентированы к Т-лимфоцитам, а не к плазматическим клеткам. Их *иммунофенотип* CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺ или CD8⁺, но CD1⁻.

Л и м ф о б л а с т н ы й т и п. Новообразования этого типа развиваются из предшественников Т-клеток и встречаются в основном у юношей (соотношение заболеваемости мужчин и женщин равно 2:1). Более чем у 50 % больных отмечаются первичное поражение и увеличение тимуса, по поводу чего чаще всего заболевшие обращаются к врачу. На начальном этапе или уже после появления отчетливого опухолевого узла болезнь может протекать как острый лимфобластный лейкоз. *Фенотип* опухолевых клеток характеризуется экспрессией маркеров тимусных лимфоцитов (CD2, CD5 и CD3), а иногда коэкспрессией CD4 и CD8. Эти клетки обладают диффузным типом роста, при котором они «теснятся» друг к другу, имеют более крупные размеры, чем у малых лимфоцитов, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение и извитой характер ядерной мембраны. Ядра таких клеток обладают нежной сетью хроматина и маленькими, почти незаметными ядрышками. При отсутствии лечения болезнь приобретает агрессивное течение с распространенной диссеминацией и скорым смертельным исходом.

К р у п н о к л е т о ч н ы й а н а п л а с т и ч е с к и й т и п. Этот тип выделен недавно, объединяет лимфомы Т- и В-клеточных линий (чаще Т-клеточных), которые построены из крупных, атипичных и полиморфных клеток. Последние не имеют каких-либо определенных морфологических признаков, кроме одного — экспрессии антигенов активации лимфоцитов, в частности CD30. Новообразования этого типа в лимфатических узлах формируют очаговые фокусы роста, прорастают синусоиды. Иногда они напоминают заболевание, которое раньше называлось злокачественным гистиоцитозом. Указанные фокусы состоят из анаплазированной ткани, и их нередко принимают за метастазы карциномы или саркомы. Поражаются взрослые лица молодого возраста. Иногда под действием лечения степень биологической агрессивности снижается. Отмечено сходство опухолевой популяции с лимфомой Ходжкина. В частности обнаружены клетки, подобные клеткам Рида—Штернберга, дающие положительную реакцию на CD15. На этом основании предполагают возможную связь между описываемой формой неходжкинской лимфомы и лимфомами Ходжкина.

Инфекция — биологическое явление, сущностью которого являются внедрение и размножение вредоносных прокариотических и эукариотических организмов в организме человека с последующим развитием различных форм взаимодействия — от бессимптомного носительства внедрившихся организмов до выраженной болезни. В практической медицине термином «инфекция» обозначают *инфекционную болезнь*, или *инфекционный процесс*, т.е. комплекс патологических изменений и реакций на внедрение и размножение возбудителей болезни. С ними тесно связано понятие «*инфицирование*» (заражение) — попадание возбудителя инфекционной болезни в клетки или ткани организма. Инфицирование необязательно приводит к возникновению инфекционной болезни. Оно может выражаться в *посетельстве* возбудителей инфекции в организме человека (в том числе в его клетках) без каких-либо признаков заболевания.

Несмотря на улучшение условий жизни человека, вопреки распространению вакцинации и доступности высокоэффективных антибиотиков инфекционные болезни приводят к большим потерям среди населения. В экономически развитых государствах (например, в США) эти потери касаются в основном лиц со СПИДом (см. главу 5). В развивающихся странах плохие санитарные условия и недостаточность питания обуславливают огромную роль инфекционных болезней в патологии человека; от различных инфекций погибают более 10 млн человек ежегодно. В основном умирают дети с респираторными и кишечными заболеваниями, вызванными вирусами и бактериями.

Наши представления об инфекционном процессе основаны на следующих *постулатах* выдающегося немецкого бактериолога Роберта Коха (R. Koch, 1843—1910). 1. Возбудитель инфекции должен обнаруживаться во всех случаях при данной болезни, но не должен встречаться при других заболеваниях или у здоровых людей. 2. Возбудитель может быть выделен или изолирован из организма больного в чистой культуре. 3. Экспериментальное введение чистой культуры микроба в организм, чувствительный к этому возбудителю, вызывает данную болезнь у подопытного животного. Революция в молекулярной биологии, произошедшая в течение последних 10—15 лет, облекла постулаты Коха в «*молекулярную*» форму. Последняя связывает в большей мере

признаки патогенного, т.е. вызывающего болезнь, возбудителя и конкретного инфекционного процесса: фенотип или характерные особенности возбудителя должны быть отнесены к вирулентным, но не к авирулентным штаммам данного возбудителя [*вирулентность* — мера патогенности возбудителя в отношении данного организма, включает в себя *инфективность* (способность к внедрению в организм), *инвазивность* (способность к распространению в организме) и *токсичность*]; специфическая инактивация гена, обеспечивающего вирулентность (например, при замещении его нормального, так называемого дикого типа, измененным или мутантным геном), должна сопровождаться определенным снижением патогенности; обратное замещение мутантного гена геном дикого типа должно приводить к полному восстановлению патогенности возбудителя (паразита).

Согласно сложившейся лексике, мы часто пользуемся понятиями «паразит», «паразитирование», «паразитизм» в широком смысле этих слов. *Паразиты* — это любые организмы, относящиеся либо к прокариотам, либо к эукариотам, т.е. или к соответствующим вирусам и микробам, или к простейшим, грибам, гельминтам и др., которые в качестве среды обитания и(или) источника питания используют другой организм (в частности, организм человека), нанося ему в большинстве случаев вред. В таком широком толковании понятия «паразит» и «возбудитель» практически уравниваются. Паразиты (возбудители) бывают *облигатными*. Это значит, что они непременно существуют (*паразитируют*) в другом организме, в частности в *его клетках*. Вне макроорганизма они жить не могут. Но паразиты бывают также *факультативными*, т.е. способными к существованию как внутри организма (в том числе внутри его клеток), так и вне него. Вместе с тем в практической медицине термином «паразит» нередко обозначают только эукариотические организмы, рассматриваемые отдельно от вирусов и бактерий. Ими занимается *паразитология*, которая изучает *паразитарные болезни*, вызываемые одноклеточными и многоклеточными эукариотами. Существуют понятия об *эндопаразитах*, обитающих внутри полостей, тканей и клеток макроорганизма, и *эктопаразитах*, живущих на поверхности тела.

Глава 14 начинается с обсуждения механизмов инфекционного процесса в современном представлении. Рассматриваются два разных, но взаимосвязанных аспекта — специфические свойства патогенных возбудителей и основные реактивные проявления у хозяина в ответ на воздействие паразитов (понятие «*хозяин*», т.е. организм-носитель или реципиент возбудителя инфекции, тоже широко принято в инфекционной патологии). Этим оправданы краткий обзор различных групп инфекционных агентов и краткое обсуждение механизмов, с помощью которых всевозможные агенты вызывают болезни. Многие частные инфекционные процессы — пневмонии, аппендициты, хо-

лециститы, маститы, простатиты, дерматиты и др. — изучают и лечат не врачи-инфекционисты, а специалисты другого профиля: терапевты, хирурги, гинекологи, урологи, дерматологи и т.д. Поэтому в соответствии с традициями некоторые такие частные инфекции будут рассмотрены в других главах, посвященных общей и системной патологии. Это сделано еще и потому, что некоторые процессы легче рассматривать в тесной связи с обсуждением патологии какой-либо системы (например, СПИД рассмотрен в главе 5, посвященной патологии иммунной системы). Вместе с тем группа венерических инфекций, которая традиционно распределена по разным клиническим дисциплинам (дерматология, урология, гинекология), рассмотрена в этой главе.

14.1. Инфекционные агенты

Патогенные микроорганизмы и более крупные агенты, способные проникать в организм человека и потому называемые *эндопаразитами*, составляют целый ряд групп или классов. Их величина варьирует от 2 нм у полиовируса, возбудителя полиомиелита, до 10 м у ленточных гельминтов (глистов) (табл. 14.1). Кроме того, имеется несколько групп членистоногих эктопаразитов, осуществляющих свои повреждающие воздействия только через кожу.

Вирусы. Поскольку жизнедеятельность и размножение всех вирусов в полной мере зависят от клеточного метаболизма организма хозяина, эти возбудители относятся к *облигатным*, т.е. обязательным *внутриклеточным паразитам*. Их классифицируют, исходя из ДНК- или РНК-содержащего генома и формы их белковой оболочки — капсида. Последний может иметь сферическую форму, если капсидные белки формируют многогранник, или цилиндрическую форму, если они образуют спираль. Из более 400 известных видов вирусов, населяющих организм человека, громадная часть не вызывает никакой болезни, однако другие являются частой причиной острых заболеваний. Отдельные виды патогенных вирусов способны к пожизненному латентному паразитированию и долговременной реактивации (например, вирус герпеса) или же могут дать начало хроническому заболеванию (например, вирус гепатита В, HBV). В совокупности вирусы вызывают наибольшую часть инфекционных заболеваний человека. Следует также иметь в виду, что одна и та же клиническая картина (например, при респираторном заболевании) бывает обусловлена воздействием разных вирусов. И, наоборот, один и тот же вид вируса (например, цитомегаловирус, CMV) может приводить к различным повреждениям, зависящим от возраста человека и его иммунного статуса.

Т а б л и ц а 14.1. Эндопаразиты человека

Таксономический класс	Размер возбудителей	Вид и место паразитирования	Названия некоторых основных возбудителей из указанных таксономических классов	Вызываемые заболевания
Вирусы	20—30 нм	Облигатные внутриклеточные паразиты	Вирус полиомиелита (полиовирус)	Полиомиелит
Хламидии	200—1000 нм	То же	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Трахома
Риккетсии	300—1200 нм	» »	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Сыпной тиф
Микоплазмы	125—350 нм	Внеклеточные паразиты	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Атипичная пневмония
Бактерии, спирохеты, микобактерии	0,8—15 мкм	Паразитируют в коже, слизистых оболочках; являются внеклеточными и факультативными внутриклеточными паразитами	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Раневые инфекции Холера Пневмония Туберкулез
Грибы несовершенные	2—200 мкм	То же	Группа грибов <i>Trichophyton</i> <i>Candida albicans</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Эпидермофития стопы Кандидоз Споротрихоз Гистоплазмоз
Простейшие	1—50 мкм	Паразитируют в слизистых оболочках в качестве факультативных и облигатных внутриклеточных паразитов	<i>Giardia lamblia</i> <i>Trypanosoma gambiense</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leishmania donovani</i>	Лямблиоз Сонная болезнь Болезнь Шагаса (<i>S. Chagas</i>) Висцеральный лейшманиоз (кала-азар)
Гельминты	3 мм—10 м	Паразитируют вне и внутри клеток в слизистых оболочках	<i>Enterobius vermicularis</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Trichinella spiralis</i>	Энтеробиоз (оксиуроз) Филяриоз Трихинеллез

Бактериофаги, плазмиды, транспозоны. Это передающиеся генетические элементы (вирусные или иные фрагменты ДНК), кодирующие факторы бактериальной вирулентности: адгезины, токсины, ферменты, определяющие устойчивость к антибиотикам, и др. Они способны инфицировать бактерии и встраиваться в их геном. При этом они могут превращать безвредные микробы в вирулентные формы, а бактерии, чувствительные к антибиотикам, в лекарственно устойчивые формы. Обмен такими элементами между микробными штаммами и видами обеспечивает возбудителей-реципиентов патогенными свойствами, либо условиями преимущественного выживания, либо тем и другим.

Бактерии. Бактерии относятся к прокариотам, не имеющим ядер и эндоплазматической сети. Стенки бактериальных клеток относительно плотные и устойчивые. Они состоят из двух двойных фосфолипидных слоев, между которыми у грамотрицательных микробов располагается пептидогликановый слой, или из одного двойного слоя, покрытого у грамположительных бактерий пептидогликаном. Микробы синтезируют собственные ДНК, РНК и белки, но зависят от хозяина (носителя) в отношении благоприятных условий для жизнедеятельности и размножения. Одни бактерии растут преимущественно на поверхностях тела человека. В норме на коже находится примерно 10^{12} микробов, среди которых имеются *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium asnes*. Последний вызывает подростковые угри. Известно также, что в нормальном желудочно-кишечном тракте живет 10^{14} бактерий, из которых 99,9 % — анаэробы (т.е. существуют при отсутствии свободного кислорода), включая бактериоиды — анаэробы, не образующие спор (т.е. микробы с очень устойчивой многослойной оболочкой). Множество патогенных микроорганизмов, например пневмококки, проникает в ткани хозяина и размножается там вне клеток или же внутри и вне клеток одновременно (например, *Mycobacterium tuberculosis*). По частоте заражения человека бактерии представляют собой следующую за вирусами группу возбудителей инфекционных заболеваний.

В естественных условиях бактерии практически никогда не живут в виде одиночных, изолированных клеток. Они формируют *колониеподобные и смешанные микробные сообщества*. Первые из них представляют собой результат размножения большого числа микробов одного вида, вторые — двух и более разных видов, не проявляющих антагонизма. Вокруг таких сообществ образуется общая поверхностная пленка, т.е. гигантская мембрана с дополнительными слоями белков и полисахаридов. Между микробами в сообществах имеются *контакты* двух видов: цитоплазматические мостики и тесное прилипание, при котором на определенных участках бактерии имеют общую стенку. Наличие таких контактов обеспечивает обмен молекулами, важными для жизнедеятельности, генетической информа-

цией и возможность генерировать общий ответ на внешний раздражитель. В этих условиях легче возникает *изменчивость*, свойственная многим патогенным возбудителям.

Тенденция к образованию сообществ сохраняется у многих возбудителей и при попадании в организм человека. Это связано с тем, что отдельные бактерии и их мелкие группы гораздо легче уничтожить фагоцитами и силами гуморального иммунитета, не говоря уже об антибактериальной терапии. In vivo бактерии не всегда успешно образуют общую поверхностную пленку, но контакты между микробными клетками составляют целую развитую систему. Формируя сообщества, как правило, колониеподобные возбудители обладают *выживаемостью в организме* человека в тысячи раз большей, чем изолированные микроорганизмы в идентичных условиях. Такое важное биологическое свойство следует иметь в виду и при лечении больных, и при определении чувствительности микробной флоры к антибиотикам in vitro.

Хламидии, риккетсии и микоплазмы. Их группируют вместе из-за сходства с микробами, поскольку они тоже размножаются делением, чувствительны к антибактериальным препаратам, однако не имеют некоторых структур (например, у микоплазм отсутствует клеточная стенка) либо некоторых особенностей метаболизма (например, у хламидий нет синтеза АТФ).

Хламидии часто служат причиной мочеполовых и легочных инфекций, а также конъюнктивитов у новорожденных. Большинство *риккетсий* передается насекомыми, в частности *вшами*, вызывающими эпидемический (сыпной) тиф, а также *клещами*, индуцирующими лихорадку Скалистых гор, и *водяными клещами*, которые вызывают туцугамуши (японскую речную лихорадку, акамуши). Риккетсии — облигатные внутриклеточные паразиты, размножающиеся в цитоплазме эндотелиальных клеток. При повреждении эндотелиоцитов риккетсии вызывают геморрагический васкулит, часто проявляющийся в виде кожной сыпи. Но они могут привести и к пневмонии или гепатиту (например, при ку-лихорадке), а также к повреждению центральной нервной системы со смертельным исходом (лихорадка Скалистых гор и сыпной тиф).

Микоплазма и близкородственная ей *уреаплазма* являются после вирусов самыми мелкими из свободноживущих микроорганизмов. *Mycoplasma pneumoniae* передается от человека к человеку аэрозольным путем. Посредством адгезина P1 она связывается с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей и вызывает атипичную пневмонию с перибронхиальными лимфоплазмоцитарными инфильтратами (см. главу 15). Уреаплазмы передаются половым путем и могут приводить к уретриту.

Грибы. Грибы обладают толстой клеточной стенкой, содержащей эргостерин (эргостерол, полициклический спирт). Они

растут в качестве совершенных форм *in vitro*, размножающихся половым путем, и как несовершенные формы *in vivo*, включающие почкующиеся дрожжевые клетки и тонкие простые или разветвленные трубочки или нити — *гифы* (*hyphae*). Некоторые из них формируют споры, устойчивые к сильным воздействиям окружающей среды, а гифы могут давать дочерние тельца, называемые *конидиями* и представляющие собой разновидность спор. Сплетение гифов формирует *мицелий*, вегетативное тело гриба.

Некоторые виды грибов (например, из группы возбудителей дерматомикозов, в частности эпидермофитии стопы) относятся к кожным паразитам, другие *дерматофиты* поражают преимущественно стержни волос или ногти. Существуют грибы, способные к инвазии в подкожные ткани и формированию там абсцессов или гранулем, что можно видеть при споротрихозе (хроническом микозе, вызываемом грибом *Sporotrichum*, и сопровождающемся изъязвлениями пораженной жировой клетчатки, мышц, сосудов и других тканей), а также при тропических микозах. Глубокие грибковые инфекции, т.е. глубокие микозы, могут распространяться по системам, поражая жизненно важные органы у лиц с нарушенным иммунитетом. В то время как у других лиц они могут спонтанно излечиваться или оставаться латентными.

Распространение некоторых глубоких микозов — кокцидиозов, гистоплазмозов, бластомикозов — ограничено конкретными географическими регионами. Оппортунистические (условно-патогенные) грибы, такие как *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, напротив, являются вездесущими паразитами, заселяющими нормальную кожу или кишечник человека без индукцирования там патологического процесса. Только у людей с подавленным иммунитетом оппортунистические грибы дают начало заболеваниям, угрожающим жизни. Кроме того, больные СПИДом на поздних стадиях заболевания часто подвергаются инфекции оппортунистическим грибоподобным возбудителем *Pneumocystis carinii* (этот возбудитель пневмоцистоза вызывает тяжелую интерстициальную пневмонию, см. главу 15). Подобно бактериям, многим грибам присущи свойства формировать смешанные и (или) колониеподобные сообщества.

Простейшие. Патогенные простейшие являются одноклеточными организмами, обладающими подвижностью, легко деформируемой плазматической мембраной и сложными цитоплазматическими органеллами. Представитель жгутиковых — влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*) — передается половым путем. Кишечные простейшие — дизентерийная амеба (*Entamoeba histolytica*), кишечная лямблия (*Giardia lamblia*) — распространяются фекально-оральным путем. Паразиты, размножающиеся внутри клеток системы крови — плазмодии и лейшмании — передаются через кровососущих насекомых, в орга-

низме которых они совершают сложный жизненный цикл, прежде чем попадают к новому носителю. Еще один внутриклеточный паразит, токсоплазма (*Toxoplasma gondii*), проникает в организм человека либо после контакта с кошками, выделяющими ооцисты (оплодотворенные клетки споровиков), либо при употреблении продуктов из недоваренного мяса, которые содержат цисты (оболочечные формы паразита).

Гельминты (глисты, паразитические черви). Они представляют собой довольно сложные многоклеточные организмы с различающимися жизненными циклами. Большинство червей сменяет друг друга в период половым размножением, происходящим в организме определенного носителя, и бесполой репродукцией, осуществляемой в организме промежуточного хозяина или вектора (переносчика возбудителя). Поэтому в зависимости от вида червя человек может заразиться либо взрослыми его особями (например, аскаридами), либо незрелыми (например, собачьими токсокарами) или неполовыми личиночными формами (например, эхинококком). Взрослые особи, поселяясь в организме человека, непосредственно не размножаются, но откладывают яйца или личинки, предназначенные для следующих фаз цикла. Исключение составляет кишечные угрицы (*Strongyloides stercoralis*). Их личинки способны проникать в тонкую кишку и вызывать непреодолимый инфекционный процесс, особенно у лиц с подавленным иммунитетом (так, осенью 1997 г. в Чечне была зарегистрирована вспышка стронгилоидоза). Существует два важных последствия того, что взрослые особи не осуществляют репликацию: болезнь часто развивается как воспалительная реакция на яйца или личинки, реже на самих взрослых особей; степень выраженности болезни, как правило, пропорциональна количеству червей, инфицировавших организм (например, 10 дуоденальных анкилостом вызывают легкие формы кишечного анкилостомоза, а 1000 особей — тяжелую анемию с ежедневным потреблением около 100 мл крови). К счастью, большинство людей, попадающих в эндемические очаги, заражаются очень небольшим количеством червей, которые могут вообще не вызывать болезни, и только меньшинство лиц получают большие дозы агентов и заболевают.

Паразитические черви подразделяются на 3 подкласса. *Нематоды* (круглые черви) характеризуются наружной коллагеновой оболочкой и несегментированным строением. Среди кишечных обитателей этот подкласс включает в себя аскарид, анкилостом и кишечных угриц, а среди инвазивных форм — филарий и трихинелл. *Цестоды* (плоские расчлененные черви) относятся к внекишечным паразитам, у которых от головки (*scolex*) отходит лента, составленная из плоских сегментов (проглоттид), покрытых всасывающей оболочкой. К этому подклассу относят свиного и бычьего солитеров, широкого лентеца, а также личиночные формы лентецов в виде цистицерков и гидатидных кист (пу-

зырьков с жидкостью). *Трематоды* (плоские нерасчлененные черви) представляют собой подкласс примитивных листовидных червей с синцитиальной оболочкой. К ним относятся печеночная и легочная двуустки и живущие в кровеносной системе шистосомы.

Эктопаразиты. Они принадлежат к типу членистоногих. В эту группу входят вши, клещи, клопы и блохи, которые, прикрепляясь к коже, на ней и паразитируют. Кроме того, кожные поражения могут быть вызваны жалом москитов (двукрылые насекомые, самки которых относятся к кровососущим; обитают в теплых регионах) или пчел. Примером тяжелого дерматита, вызванного клещами, которые проникают в роговой слой эпидермиса, является чесотка. Другим примером служат кожные узелки, индуцируемые личинками овода и представляющие собой воспалительные инфильтраты, богатые эозинофилами. Кожные членистоногие могут выполнять также функцию переносчиков возбудителей, например спирохет рода *Borrelia*, передаваемых клещами.

14.2. Механизмы инфицирования

Первыми и наиболее труднопреодолимыми барьерами для инфекций являются здоровая кожа, слизистые оболочки и их секреторно-эксcretорные продукты. Например лизоцим, секретуемый слезными железами, расщепляет пептидогликаны стенки бактерий, предохраняя глаза от инфекции. Кислый желудочный сок губителен для некоторых патогенных возбудителей из кишечной группы. В экспериментах, проводившихся за рубежом, добровольцы, зараженные холерным вибрионом, не заболели в том случае, если доза возбудителя, вводимого через рот, не достигала 10^{11} микробов [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Напротив, шигеллы и лямблии относительно устойчивы к хлористоводородной кислоте желудочного сока и доза менее 100 микробов приводит к заражению человека. Общеизвестно также, что кожные инфекции у здоровых лиц имеют тенденцию возникать в местах повреждения — раневого, ожогового, хирургического — и могут вызываться резидентной микрофлорой (резидент — постоянный житель), имеющей относительно низкую вирулентность. В то же время агенты, проникающие в дыхательный, пищеварительный и мочеполовой тракты, изначально обладают вирулентностью, достаточной для нанесения повреждения и даже для преодоления барьеров в виде неповрежденных слизистых оболочек.

Итак, *местом первичного внедрения* инфекционных агентов, иначе говоря, *входными воротами инфекции* являются слизистые оболочки и кожа. В области входных ворот формируются некоторые характерные черты и даже весь ход дальнейшего инфек-

ционного процесса, определяются возможные пути дальнейшего распространения возбудителей по организму. Все это заставляет специально уделить внимание тем защитным барьерам и тем механизмам их преодоления со стороны возбудителей, которые действуют в области ворот инфекции.

Дыхательный тракт. Ежедневно жители городов вдыхают в среднем около 10 000 микробов, включая вирусы, бактерии и грибы. Большинство из наиболее крупных вдыхаемых бактерий и грибов улавливается слизистыми оболочками и реснитчатым покровом верхних дыхательных путей. Те же, которые достигают трахеи, эвакуируются с помощью либо кашлевого толчка, либо реснитчатого аппарата эпителия в глотку, затем заглатываются со слюной и погибают. Альвеол достигают только частицы, имеющие размер 5 мкм и менее, атакуются и поглощаются альвеолярными макрофагами или нейтрофилами, привлекаемыми сюда посредством цитокинов. Эта система очищения в норме вполне эффективна, однако ее роль может быть снижена при курении, секреции вязкого субстрата при наследственном муковисцидозе, аспирации желудочного содержимого и травматической интубации. Она также ослабляется при вирусных инфекциях. Некоторые вирусы респираторной группы (например, возбудители гриппа) обладают гемагглютинидами, которые прикрепляют углеводы к поверхности эпителия и тем самым препятствуют мукоцилиарному клиренсу, т.е. очищению с помощью слизи и ресничек. Встречаются бактерии (из гемофильной, коклюшной и паракоклюшной групп), которые вырабатывают токсины, парализующие деятельность эпителиальных ресничек. А есть возбудители, например туберкулезная палочка, которые поселяются в легочных альвеолах благодаря своей устойчивости к киллерному действию неактивированных макрофагов.

Желудочно-кишечный тракт. Большинство патогенных возбудителей попадает в пищеварительную трубку вместе с пищей или питьем и загрязненными материалами. *Профилактика* этой угрозы известна давно и включает в себя санитарное уничтожение отходов и паразитов, борьбу с мухами, мытье рук, использование чистой воды и хорошо проваренной пищи. В противном случае возникают кишечные заболевания.

Естественные барьеры на пути проникновения возбудителей кишечной группы включают кислотную часть желудочного сока, вязкий слой слизи, покрывающий внутреннюю поверхность кишечника, лизирующее действие панкреатических ферментов и выделение IgA-антител. Кроме того, патогенные возбудители должны конкурировать в овладении питательными веществами с обильной сосуществующей аутофлорой (резидентными бактериями), в виде многочисленных смешанных сообществ, населяющей дистальные отделы кишки. Наконец, большое количество любых бактерий, живущих в терминальных от-

делах кишечника, периодически удаляются при дефекации. Защитные свойства пищеварительной трубки снижаются при небольшой кислотности желудочного сока, использовании антибиотиков, изменяющих баланс нормальной кишечной аутофлоры, а также при нарушении перистальтики или механической обструкции кишечника. Большинство вирусов, снабженных оболочкой, погибает под действием пищеварительных соков, однако вирусы, лишенные оболочки, могут оказаться устойчивыми [например, вирус гепатита А, ротавирусы, вирус Норвока и реовирусы (респираторно-кишечные вирусы)]. Ротавирусы непосредственно повреждают инфицированные ими кишечные эпителиоциты, в то время как реовирусы проходят через М-клетки слизистой оболочки кишки и проникают в кровоток без повреждающего воздействия на какие-либо клетки.

Энтеропатогенные бактерии вызывают поражения желудочно-кишечного тракта различными путями. Вырастая на загрязненных пищевых продуктах, определенные штаммы стафилококков при попадании в кишечник высвобождают сильные энтеротоксины, т.е. экзотоксины, продуцируемые различными бактериями при их паразитировании в кишечнике. Экзотоксины вызывают симптомы пищевого отравления даже без признаков размножения возбудителя в кишке. Холерный вибрион и токсигенная *Escherichia coli* (кишечная палочка) размножаются в слизи, покрывающей эпителий кишки. Их колониеподобные сообщества освобождают экзотоксины. Последние «побуждают» слизистую оболочку к выделению избыточных объемов жидкости и, таким образом, к диарее (поносу). Шигеллы, сальмонеллы и кампилобактер, напротив, врастают в слизистую оболочку и собственную пластинку кишечника, повреждают их, вызывая изъязвления, воспаление и кровоизлияния. Возбудитель брюшного тифа *Salmonella typhi* проходит путь, начинающийся в поврежденной слизистой оболочке тонкой кишки, затем продолжающийся через групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), потом через мезентериальные лимфатические узлы вплоть до кровеносных сосудов. После попадания возбудителя в кровоток возникает системная инфекция.

Микозы желудочно-кишечного тракта встречаются главным образом у лиц с неполноценным иммунитетом. Грибы рода *Candida* проявляют склонность к паразитированию в многослойном плоском эпителии и вызывают кандидозный стоматит (молочницу полости рта) или мембранозный эзофагит. Они способны также поражать желудок, дистальные отделы кишечника и некоторые другие внутренние органы.

Цисты, т.е. оболочечные, формы кишечных простейших устойчивы к хлористоводородной кислоте желудочного сока. В кишке цисты превращаются в подвижные трофозоиты (вегетативные формы простейших) и с помощью лектинов прикрепляются к сахарам на поверхности кишечного эпителия. Даль-

нейшие события зависят от видовой принадлежности паразита. Лямблии прикрепляются к щеточной кайме эпителиальных клеток, тогда как криптоспоридии проникают в энтероциты, внутри которых образуют гаметы и споры. *Entamoeba histolytica* вызывает контактно-опосредованный цитолиз, аналогичный тому, который возникает под влиянием цитотоксичных Т-лимфоцитов. Он развивается под действием каналоформирующего белка ядерных пор, который деполяризует и убивает клетку. Вследствие этого слизистая оболочка толстой кишки изъязвляется, и возбудитель проникает в стенку органа. Что касается *кишечных гельминтов*, то они, как правило, вызывают болезнь только в случае либо скопления в большом количестве, либо эктопической локализации, т.е. в нетипичном месте (например, глистная обструкция кишки или инвазия аскарид в желчные протоки с повреждением последних). Анкилостомоз с хронической потерей крови может привести к железодефицитной анемии, а дифиллоботриоз — к недостаточности витамина В₁₂. При этом симптоматика сходна с таковой при пернициозной анемии (см. главу 12). Личинки некоторых глистов на пути к какому-либо органу довольно быстро проходят через кишку. Так, личинки трихинелл образуют оболочку чаще всего в мышцах, а личинки эхинококка — в печени или легких.

Мочеполовой тракт. Несмотря на то что мочева среда «располагает» к росту многих бактерий, нормальные мочевыводящие пути обычно стерильны. Механизмы, с помощью которых развивается инфекция этих путей, требуют отдельного рассмотрения, они важны для понимания патогенеза пиелонефрита и цистита и поэтому обсуждаются в другой главе (см. главу 18).

Кожа. Кожа здорового человека населена различными видами бактерий и грибов, включая возбудителей оппортунистических инфекций, таких как *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans*. Эти смешанные сообщества поддерживаются в метаболическом равновесии и с разной степенью эффективности подавляют избыточный рост любого из резидентных представителей или новых вирулентных «пришельцев». Плотный внешний роговой слой эпидермиса, содержащий некоторых резидентных микробов, ритмично слущивается и обновляется. Низкие рН, а также содержание жирных кислот в нормальной коже дают преимущества сосуществующим резидентам бактериям перед патогенными микробами. Нагревание и повышенная влажность могут снизить устойчивость кожи к дерматофитным и оппортунистическим грибам. Кроме того, если влажная кожа раздражена или повреждена (например, во время половых сношений), то этот барьер может быть преодолен различными возбудителями венерических болезней, в частности бледной спирохетой (*Treponema pallidum*), вызывающей сифилис. Грязная и влажная кожа привлекает в свои поверхностные слои всевозможных патогенных агентов, среди которых чаще всего встречаются грам-

положительные стафилококки и возбудители импетиго (фолликулярной поверхностной стафилодермии). Большинство других патогенных агентов проникает через повреждения кожи — раны, язвы, ожоги и хирургические разрезы, терапевтические проколы, повреждения от протезов. При таких повреждениях возбудители проникают не только в кожу, но и в кровь. У лиц, вводящих наркотики внутривенно, проколы иглой представляют собой частый путь внесения ВИЧ и вируса гепатита В, а также бактерий и грибов. В госпитальных условиях больные с постоянными катетерами нередко страдают от оппортунистических инфекций, вызванных *Staphylococcus epidermidis* или грибами *Candida*.

Многие важные патогенные возбудители *избегают эпидермальный барьер*, попадая в кожу при укусах насекомых. Видовой спектр таких возбудителей довольно широк. Он варьирует от *вирусов* (например, возбудитель лихорадки Денге, острой природно-очаговой инфекции, передаваемой комарами в тропиках и субтропиках), *риккетсий* (возбудителей пятнистых лихорадок) и *бактерий* (возбудитель болезни Лайма) до *простейших* (например, возбудитель малярии или лейшманиоза) и даже *гельминтов* (возбудителей филяриатоза). В некоторых случаях проникновение возбудителя облегчается под действием факторов распространения или ферментов, содержащихся в слюне насекомого. Это относится, в частности, к песчаной мушке семейства *Psychodidae* рода *Phlebotomus*, населяющей некоторые морские побережья. При укусах животных могут передаваться некоторые инфекционные агенты, из которых наиболее известен вирус бешенства. Все же даже такой мощный защитный барьер, как неповрежденная кожа, в ряде случаев уступает натиску патогенного возбудителя. Так, личинки глистов анкилостом и шистосом активно преодолевают кожный барьер с помощью секреции протеолитических ферментов.

Распространение и диссеминация (обсеменение, рассеивание) возбудителей. Формирование сообществ и распространение микробов по влажной и теплой поверхности слизистых оболочек идут быстрее, чем по прохладной и сухой коже. Некоторые патогенные возбудители паразитируют главным образом на поверхностях полых или трубчатых органов (например, холерный вибрион), другие же прикрепляются к эпителиальным клеткам и размножаются на них или в их цитоплазме. Многочисленные бактерии, грибы и гельминты являются *инвазивными паразитами*, т.е. способны проникать во внутренние ткани посредством собственной подвижности и продукции протеолитических ферментов (стрептококковой гиалуронидазы, шистосомной протеазы и др.).

Первоначально возбудители распространяются по поверхностям тканей, имеющих низкую сопротивляемость, например, вдоль апоневрозов. Еще быстрее происходит их расселение по

поверхностям серозных полостей — плевры, брюшины, мозговых оболочек — или вдоль периферических нервов. Это так называемый *контактный путь* распространения инфекции. Однако нередко бактерии из ворот инфекции по лимфатическим путям проникают в региональные лимфатические пути — это *лимфогенный путь* распространения. При этом в воспалительный процесс последовательно вовлекаются сначала сосуды (возникает лимфангит), а потом лимфатические узлы (развивается лимфаденит). Сочетание *первичного аффекта*, т.е. патологических изменений в области ворот инфекции, с лимфангитом и региональным лимфаденитом называется *первичным комплексом*. Из лимфатических узлов микробы попадают в кровеносные сосуды, и именно так начинается *гематогенный путь* распространения инфекции. Например, нелеченая стафилококковая инфекция из локализованного небольшого абсцесса (фурункула) в области входных ворот способна формировать первичный комплекс. Далее, если процесс прогрессирует, начинаются бактериемия и возможные более тяжелые осложнения: эндокардит и множественные абсцессы в почках, головном мозге и других органах. Развивается септикопиемия — форма сепсиса, при которой в результате микробной эмболии в разных органах возникают *метастатические абсцессы* (о сепсисе см. ниже). При гематогенном пути распространения в зависимости от вида возбудителя вторично формирующиеся дистантные (по отношению к воротам инфекции) очаги воспаления могут приобретать форму абсцессов или гранулем. Они бывают одиночными и крупными, например, абсцесс или туберкулома, или множественными и мелкими, имеющими размер зерен проса. Таковы очажки при миллиарном туберкулезе [миллиарный — от слова *millium*, что означает просо, хлебный злак, из мелких зерен которого (диаметр 1—1,5 мм) получают пшено] или микроабсцессы при кандидозе.

Вирусы могут распространяться от клетки к клетке при *слиянии* последних или *благодаря транспорту* по аксонам (полиовирус). Однако, подобно прочим факультативным внутриклеточным паразитам (например, туберкулезным палочкам), они способны проникать в кровоток и перемещаться в различные места с помощью либо блуждающих макрофагов (ВИЧ-1), либо циркулирующих эритроцитов (возбудитель клещевой колорадской лихорадки).

Таким образом, в ряде случаев важнейшие *признаки* инфекционного процесса формируются и проявляются в зонах, *удаленных от ворот инфекции*. Так, вирусы кори и ветряной оспы проникают в организм через дыхательные пути, но первые признаки болезни появляются в виде кожной сыпи. Возбудитель полиомиелита, полиовирус, попадает в организм человека через рот, но размножается в стенке кишечника. Далее возникает вирусемия, вследствие которой вирус проникает в головной мозг и уничтожает там моторные нейроны. Наконец, некоторые глист-

ные паразиты (например, анкилостомы) попадают в организм через кожу, находясь в личиночной стадии, а завершают свой миграционный цикл и созревание в кишечнике.

Проникновение в кровоток отдельных слабовирулентных или невирулентных возбудителей происходит гораздо чаще, чем это считается. Обычно они быстро подавляются защитными реакциями организма. Но если возникают стойкое проникновение в кровоток и распространение патогенных возбудителей, т.е. *виремия*, *бактериемия*, циркуляция в крови *грибов* или *паразитов*, то это серьезное «поражение», сопровождающееся повышением температуры тела, снижением артериального давления и множеством других системных и органных симптомов и синдромов. Возникающие патологические процессы запускаются с помощью каскада цитокинов и других медиаторов, которые активируются бактериальными эндотоксинами или лизированными продуктами поврежденных клеток. Массивное попадание патогенных бактерий в кровоток или проникновение туда микробных эндотоксинов может быстро привести к смерти даже здорового человека.

Если инфекционные агенты попадают в беременную матку через наружный маточный зев или кровоток, они могут пройти через плаценту и вызвать тяжелое *поражение плода*. Возбудитель сифилиса *Treponema pallidum* преодолевает плаценту в конце II триместра беременности и обуславливает у ребенка развитие признаков врожденного сифилиса, тяжесть которого варьирует от деформации зубов до мертворожденности. Напротив, наследственная передача вирусов или токсоплазмы таит в себе наибольшую опасность в ранние сроки беременности. Это вызывает тяжелые системные заболевания плода (например, при цитомегаловирусной инфекции), а также нарушения развития плода, глухоту и врожденные пороки сердца. При так называемых TORCH-инфекциях, в «сборную» группу которых входят сходные по своим признакам заболевания, вызванные токсоплазмой, вирусом краснухи, цитомегаловирусом, вирусом герпеса и другими агентами (аббревиатура TORCH образована от *Toxoplasma, other agents, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes virus*), часто поражается центральная нервная система. Эти же возбудители способны приводить к умственной отсталости, утрате способности к учебе. Плоды, зараженные на поздних сроках беременности или при прохождении по родовым путям, а также дети, получившие вирусы с материнским молоком, если и заболевают, то в формах, более легких, чем при инфицировании на этапах раннего эмбриогенеза. Частота мертворожденности и дефектов развития у ребенка возрастает при инфицировании матерей ВИЧ-1. Несмотря на то что типичные признаки детской формы СПИДа развиваются менее чем у 50 % пораженных детей, последние составляют быстро увеличивающуюся группу жертв этого заболевания. В странах третьего мира, а также у

женщин, больных наркоманией, часто отмечается материнская передача вируса гепатита В (HBV). В дальнейшем, став взрослыми, такие дети подвергаются риску возникновения рака печени.

Освобождение и передача микробов. Для того чтобы произошла передача патогенных микробов, последние должны быть способны покинуть организм хозяина. В зависимости от локализации процесса *освобождение* возбудителей обеспечивается при сдирании эпидермиса, контактах слизистых оболочек разных лиц, кашлевых толчках, чиханье и других вариантах выброса слюны и содержимого носа и носоглотки, при выделении слизи, спермы, мочи и каловых масс. Микробы, передаваемые непосредственно от человека к человеку контактным или аэрозольным путем (например, вирусы кори и ветряной оспы), называются *контагиозными*. Так, вирусы, паразитирующие в слюнных железах (возбудители герпеса или свинки), освобождаются при поцелуях и плевании.

Множество инфекционных агентов *передается* половым путем — ВИЧ-1, вирусы герпеса (HSV-2) и папиллом, возбудители гонореи, сифилиса, а также трихомонады, хламидии, уреаплазма и др. Бактерии и грибы, передающиеся через респираторный тракт, становятся опасными лишь в том случае, если очаг, содержащий эти агенты, открыт в воздухоносные пути. Это хорошо видно на примере легочного туберкулеза. Множество патогенных возбудителей передается фекально-оральным путем после употребления воды или пищи, содержащей визуально незаметные примеси фекальных масс, часто принесенных мухами. Эти возбудители нередко формируют различные сообщества, споры, цисты. Яйца гельминтов снабжены толстой оболочкой. Все эти эволюционно выработанные приспособления помогают возбудителям инфекционных болезней выживать при неблагоприятной температуре и в условиях сухой среды. В то же время некоторые лица, носители энтеропатогенных сальмонелл, оставаясь сами интактными к этим агентам, способны выделять их в течение долгого времени.

Кровососущим насекомым для передачи возбудителей требуются либо циркуляция возбудителя в кровотоке, либо его постоянное наличие в коже, например при онхоцеркозе (вид гельминтоза, распространенный в Африке, Центральной и Южной Америке). Некоторые глистные паразиты, откладывая яйца в испражнениях, получают доступ к новому хозяину посредством проникновения личинок в кожу. Такой путь присущ анкилостомам и шистосомам. Более высокоорганизованным видам паразитов — простейшим и гельминтам — в ходе эволюции стали свойственны сложные циклы передачи, включающие в себя цепь промежуточных и векторных хозяев (векторный хозяин — переносчик в определенном направлении). В организме этих хозяев паразиты (например, печеночная двуустка) проходят ту или иную стадию своего развития. Как упоминалось ранее, передача

человеку патогенных агентов происходит не только от другого человека, но и от различных животных (полевых мышей, крыс, домашних животных, скота и др.). Болезни, передающиеся таким путем, называют *антропозоонозами*, или *антропозоонозными* инфекциями (в отличие от «чистых» антропонозов и зоонозов).

Передача возбудителей гепатита В и ВИЧ через кровь и продукты крови нередко происходит при переливании и инъекциях субстанций, содержащих указанные агенты.

14.3. Механизмы патогенного действия болезнетворных агентов

Инфекционные агенты вызывают развитие болезни и повреждение тканей, действуют по трем важнейшим *направлениям*. *Во-первых*, они могут непосредственно способствовать гибели клеток, либо контактируя с ними, либо проникая в них. *Во-вторых*, эти агенты могут освобождать эндо- или экзотоксины, уничтожающие клетки на разном удалении от возбудителя, а также повреждающие сосуды и вызывающие ишемический некроз. Кроме токсинов, выделяются ферменты, расщепляющие компоненты тканей. *В-третьих*, патогенные возбудители вызывают клеточные реакции. Последние, будучи направлены против возбудителей, тем не менее могут дополнительно повреждать ткани, например, при гнойном ферментоллизе, рубцевании и реакциях повышенной чувствительности (см. главы 4 и 5). Таким образом, в некоторых защитных процессах проявляется диалектический принцип единства противоположностей: с одной стороны, эти процессы необходимы для преодоления инфекции, с другой — они способствуют повреждению тканей.

Действие на ткани патогенных вирусов. Эти возбудители повреждают клетки организма, проникая в них и размножаясь за счет носителя. На поверхности вирусов имеются специфические белки, которые связываются со специфическими рецепторными белками клеточной поверхности. Большинство функций последних довольно хорошо изучены. Например, ВИЧ связывается с белком, участвующим в представлении антигена на хелперных Т-лимфоцитах (CD4), а вирус Эпштейна—Барр — с рецептором комплемента на макрофагах (CD2). Возбудитель бешенства связывается с рецептором ацетилхолина на нейронах, а риновирусы (род возбудителей острых респираторных заболеваний, не имеющих оболочки и обладающих одной нитью РНК) — с молекулами адгезивного белка ICAM-1 на поверхности слизистых эпителиоцитов. Одна из причин *тропизма* вирусов, т.е. избирательной локализации паразитирования, связана с наличием или отсутствием клеточных рецепторов, позволяющих вирусу прикрепляться к клетке. Другая и тоже важная причина та-

кого тропизма — избирательная способность вируса размножаться в клетках определенного типа.

Будучи прикрепленными, вирион (вирус, существующий вне клетки) или его часть, тоже содержащая геном и весьма важные полимеразы, *проникают в цитоплазму клетки* по одному из трех путей: перемещение всего вируса через плазмолемму, слияние оболочки вируса с плазмолеммой или рецепторно-опосредованного поглощения (эндоцитоза) вируса и слияние его с мембранами эндосом (об эндосомах см. главу 2). Находясь внутри клетки, вирусная частица теряет оболочку, ее геном отделяется от своих структурных компонентов и сам вирус утрачивает инфективные свойства. Затем он начинает размножаться, используя ферменты, специфичные для каждого семейства вирусов. Например, РНК-полимеразой «пользуются» РНК-негативные вирусы для воспроизведения нитей мРНК, а обратная транскриптаза (ревертаза) служит ретровирусам для воспроизводства ДНК с их матриц РНК с последующим встраиванием созданной ДНК в геном хозяина. Для синтеза вирусы используют также ферменты организма-носителя, находящиеся в высокодифференцированных тканях. Из вновь синтезированных вирусных геномов и капсидных белков в ядре или цитоплазме «монтируются» последующие вирионы, которые могут освобождаться непосредственно, если они лишены оболочки, и отпочковываться через плазмолемму, если они имеют оболочку.

Вирусная инфекция бывает *абортивной*, т.е. не достигающей полного развития, *латентной* с неполным циклом размножения возбудителя [например, при опоясывающем лишае (герпесе), когда возбудитель персистирует (сохраняется) в скрытом состоянии в дорсальных корешковых ганглиях, а затем вызывает болезненные опоясывающие поражения] или *персистентной*, при которой вирионы синтезируются непрерывно и без изменения или с изменениями функции клеток (гепатит В).

Существует по меньшей мере 8 *механизмов*, с помощью которых вирусы *уничтожают клетки* организма-носителя. *Во-первых*, они способны подавлять синтез ДНК, РНК и белков в клетках организма. Например, полиовирус инактивирует белок, обеспечивающий посылку для нуклеиновых кислот и необходимый для белкового синтеза, управляемого с помощью покрытой мРНК клеток. В то же время на непокрытой мРНК самого полиовируса белковый синтез происходит беспрепятственно. *Во-вторых*, вирусные белки встраиваются в плазмолемму клеток и нарушают ее целостность или способствуют слиянию клеток (ВИЧ, вирусы кори и герпеса). *В-третьих*, вирусы хорошо размножаются и лизируют клетки хозяина. Так происходит с гепатоцитами, пораженными возбудителем желтой лихорадки, и с нейронами, в которые внедряется вирус полиомиелита. *В-четвертых*, *медленные вирусные инфекции*, характеризующиеся длительными персистенцированием и *инкубационным периодом* (време-

нем накопления возбудителя до порогового количества, вызывающего болезнь), достигают максимального развития уже в форме тяжелой, прогрессирующей болезни. *В-пятых*, вирусные белки, находящиеся на поверхности клеток, распознаются иммунной системой, и лимфоциты хозяина атакуют клетки, которые содержат вирусы. Это хорошо видно на примере гепатоцитов, инфицированных возбудителем гепатита В (HBV). *В-шестых*, вирусы повреждают клетки, участвующие в противомикробных защитных реакциях, что приводит к развитию вторичных инфекций. Например, вирусные поражения респираторного эпителия способствуют возникновению очаговых пневмоний, вызванных пневмококком или гемоглобинофильными (гемофильными) бактериями; ВИЧ истощает Т-хелперы CD4⁺, которые в физиологических условиях подавляют оппортунистические инфекции, уничтожающие другие клетки хозяина. *В-седьмых*, уничтожение вирусами одного типа клеток таит в себе риск или влечет за собой уничтожение какого-либо другого типа, тесно связанного с первым через метаболизм, клеточные кооперации и т.д. Так, упоминавшаяся выше атака полиовируса на моторные нейроны приводит к денервации, а затем и к дегенерации мышечной ткани. *В-восьмых*, вирусы способны вызывать *опухолевую трансформацию клеток*. Это доказано, в частности, в отношении Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV-1), HBV, вируса папилломы, вируса Эпштейна—Барр и др. (см. главу 7).

Бактериальные адгезины и токсины. Повреждающее действие микробов на ткани зависит от способности микробов прикрепляться к клеткам, проникать в них, а также от способности освобождать токсины. Согласованные действия в прикреплении возбудителей и выделении токсинов настолько важны для проявления *вирулентности* бактерий, что гены, кодирующие адгезивные (прикрепительные) белки и токсины, часто регулируются одновременно с помощью специфических сигналов из микроокружения. Например, вирулентность энтеротоксичной палочки *E.coli* зависит от согласованной экспрессии адгезивных протеинов, обеспечивающих прикрепление палочек к энтероцитам кишечной выстилки. Вирулентность зависит также от синтеза и освобождения термоллабильных и термостабильных токсинов. Эти токсины стимулируют энтероциты секретировать изотоническую жидкость (в изотоническом растворе осмотическое давление равно таковому в плазме крови).

А д г е з и н ы. *Типы* этих субстанций, связывающих возбудителей с клетками, не столь многочисленны, но они включают в себя ряд вариантов, определяемых специфичностью тех или иных клеток. *Фибриллы*, покрывающие поверхность грамположительных кокков, например стрептококков, состоят из белка М и липотейхоевых кислот. Последние гидрофобны и связываются с поверхностью всех клеток эукариот, правда, с большей

силой с поверхностными рецепторами клеток крови и эпителиоцитов полости рта. *Фимбрии (реснички)* на поверхности грамотрицательных палочек и кокков являются нежгутиковыми, волокнистыми структурами, состоящими из повторяющихся субъединиц. Половые реснички используются для обмена генами, которые несут на себе плазмиды, и транспозонами (см. главу 8), переносимыми от одной бактерии к другой. Поэтому прикрепление грамотрицательных микробов к клеткам организма обеспечивают другие реснички. Основания субъединиц, закрепляющих реснички в стенке бактериальной клетки, у различных возбудителей одинаковы. Но на внешних концах ресничек, реализующих адгезию, находятся второстепенные белковые компоненты, которые определяют, к каким именно типам клеток данный вид возбудителя будет прикрепляться. Так осуществляется *бактериальный тропизм*. У кишечных палочек эти второстепенные белки имеют определенное антигенное строение и играют этиологическую роль в возникновении каких-либо частных инфекций. Так, белки I типа связываются с маннозой и вызывают инфекции мочевых путей, протеины типа Р связываются с галактозой и становятся причиной пиелонефрита, а белки типа S связываются с сialовой кислотой и вызывают менингит. Каждая бактерия может экспрессировать более одного типа реснитчатых и нереснитчатых адгезинов.

В противоположность вирусам, которые способны инфицировать широкий спектр клеток организма, факультативные внутриклеточные паразиты-бактерии (шигеллы и энтероинвазивные кишечные палочки) заражают преимущественно *эпителиальные клетки, макрофаги* (в них проникают туберкулезные и лепрозные микобактерии, *Legionella pneumophila*, йерсинии), а также *оба указанных типа клеток* (возбудитель брюшного тифа *Salmonella typhi*). Многие микробы прикрепляются к клеточным интегринам — белкам плазмолеммы, связывающимся с компонентом или белками внеклеточного матрикса (см. главы 2 и 4). Так, легионеллы, туберкулезная палочка и лейшмании связываются с CR3, являющимся клеточным рецептором для компонента комплемента C3b_i [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Некоторые внутриклеточные микробные паразиты не способны к прямому активному проникновению в клетки организма, но они активно поглощаются с помощью *эндоцитоза* (см. главу 2) эпителиальными клетками и с помощью *фагоцитоза* макрофагами (см. главу 4). В дальнейшем они могут использовать гемолизин для высвобождения из внутриклеточной вакуоли в цитоплазму поглотившей их клетки. Находясь в цитоплазме, определенные бактерии (например, шигеллы и кишечные палочки) подавляют белковый синтез клетки, быстро размножаются, формируют колониеподобное сообщество и лизируют клетку. Другие внутриклеточные паразиты (сальмонеллы, микобактерии и йерсинии), напротив, способны размножаться

внутри фаголизосом макрофагов. А легионеллы и токсоплазмы подавляют окисление, которое происходит, когда эндосомы сливаются с лизосомами. Множество бактерий способно размножаться внутри макрофагов при отсутствии действенного иммунного ответа со стороны хозяина. Так, в частности, происходит при бугорковой (лепроматозной) лепре и инфицировании больных СПИДом *M. avium*. Однако активированные макрофаги могут убивать таких возбудителей и замедлять и даже подавлять инфекции.

Э н д о т о к с и н. Он представляет собой липополисахарид, являющийся структурным компонентом внешней части стенки грамотрицательных микробов. Молекула эндотоксина состоит из фиксирующей жирной кислоты (липида А), скомпонованной из длинных цепей и связанной со стержневой цепью сахара. Обе части одинаковы у всех грамотрицательных бактерий. К стержневому сахару прикрепляется изменчивая углеводная цепь (О-антиген), которая используется для серотипирования и распознавания различных микробов. Все биологические свойства липополисахаридов, повышающих температуру тела, активирующих макрофаги и повышающих митогенность В-клеток, обусловлены липидом А и стержневым сахаром и опосредуются с помощью цитокинов, в частности фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 (см. главы 2, 4 и 7).

Э к з о т о к с и н ы. Микробы выделяют различные ферменты: лейкоцидины, гемолизины, гиалуронидазы, коагулазы, фибринолизины. Их биологическое действие *in vitro* довольно хорошо изучено на соответствующих субстратах, но их роль в патологических процессах у человека остается неясной. Что касается большинства экзотоксинов, то их роль и молекулярные механизмы действия исследованы весьма подробно. Дифтерийный токсин состоит из фрагмента В, помещающегося на карбоксильном конце молекулы (карбоксильная группа состоит из карбонильной $>C=O$ и гидроксильной $-OH$ групп и определяет кислотные свойства карбоновых кислот) и обеспечивающего прикрепление к клеткам, и фрагмента А, который находится на аминоконце ($-NH_2$) и связан с фрагментом В дисульфидным мостиком. Связанный дифтерийный токсин проникает в эндосомы клеток, в которых он сливается с мембраной эндосомы и проходит в цитоплазму. В цитоплазме нарушается дисульфидная связь токсина и освобождается фрагмент А, обладающий ферментной активностью и катализирующий ковалентный переход аденозиндифосфатрибозы (АДФ-рибозы) из никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в рибосомный фактор удлинения EF-2. Последний, будучи участником синтеза белка, инактивируется. С помощью АДФ-рибозилирования более чем 1 млн молекул EF-2 одна молекула дифтерийного токсина способна уничтожить любую клетку организма. Дифтерийный экзотоксин «создает» целые слои погибших клеток в глотке, на которых

Corynebacterium diphtheriae образует колониеподобные сообщества и подавляет рост конкурирующих микробов. В дальнейшем широкое распространение этого токсина вызывает характерные поражения нервной ткани и миокарда.

Термолabile энтеротоксины холерного вибриона (*Vibrio cholerae*) и кишечной палочки (*Escherichia coli*) также построены из фрагментов А и В и имеют АДФ-рибозилтрансферазу. Однако последняя катализирует переход аденилатциклазы из НАД в гуанилнуклеотидзависимый регуляторный компонент. В результате образуется избыток циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который стимулирует кишечные эпителиоциты к секреции изосмотической жидкости, что приводит к выраженной диарее, обезвоживанию организма и потере электролитов.

Примером еще одного хорошо изученного экзотоксина является α -токсин, вырабатываемый возбудителем газовой гангрены, грамположительной анаэробной палочкой *Clostridium perfringens*. Он представляет собой лецитиназу, которая способна разрушать плазматические мембраны эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток, приводя к повреждениям тканей.

14.4. Механизмы уклонения инфекционных агентов от защитных реакций организма

Гуморальные и клеточные иммунные реакции, защищающие организм от большинства инфекций, а также механизмы иммуноопосредованного повреждения тканей, вызванного микробами — анафилактические процессы, реакции иммунных комплексов и др. — обсуждены в главе 5. Здесь же мы коснемся нескольких других механизмов, с помощью которых микроорганизмы могут избегать иммунных воздействий. Выделяют 4 таких *механизма*: недоступность для иммунных реакций, устойчивость к лизису, опосредованному комплементом, и к фагоцитозу, изменение или утрата антигенов и осуществление специфической или неспецифической иммуносупрессии.

Сообщества микробов, размножающиеся в просвете кишечника (например, *Clostridium difficile*) или желчного пузыря (например, *Salmonella typhi*) недоступны для иммунных реакций организма хозяина. Недоступны для этого и те вирусы, которые слущиваются с поверхности эпителиоцитов (например, цитомегаловирус, обнаруживаемый в моче или материнском молоке, или полиовирус, выявляемый в кале), а также вирусы, инфицирующие ороговевающий эпителий (поксвирусы из группы возбудителей оспы, вызывающие дерматоз у детей). Некоторые возбудители вызывают инфекции, быстро проникая в клетки организма еще до того, как иммунный ответ становится эффективным. Так действуют малярийные спорозоиты (стадия разви-

тия внутриклеточных спорообразующих паразитов), проникающие в гепатоциты, а также трихинеллы и *Trypanosoma cruzi*, внедряющиеся в скелетные мышцы или миокард. Некоторые более крупные паразиты — личинки ленточных червей и др. — в большинстве тканей образуют цисты, покрытые плотной фиброзной капсулой, которая защищает паразитов от иммунных реакций хозяина.

Все важнейшие возбудители пневмонии и нетуберкулезного менингита (пневмококки, менингококки, гемоглобинофильные бактерии) на своей поверхности имеют углеводную капсулу, которая придает им большую вирулентность, защищая бактериальные антигены и предупреждая фагоцитоз нейтрофилами. Палочки *Pseudomonas* выделяют лейкотоксин, разрушающий нейтрофильные лейкоциты. Некоторые штаммы кишечной палочки обладают антигеном К, предупреждающим активацию комплемента с помощью альтернативного пути и лизис соответствующих клеток (см. главу 5). В то же время ряд грамотрицательных микробов обладает длинными цепями полисахаридных О-антигенов, связывающих антитела хозяина и активирующих комплемент на таком расстоянии от бактерий, что их лизис не происходит. Обнаружено, что стафилококки покрыты молекулами белка А, которые связывают Fc-порцию антител и тем самым подавляют фагоцитоз. Род нейссерий (*Neisseria*), а также гемоглобинофильные палочки и стрептококки секретируют протеазы, расщепляющие антитела.

Вирусная инфекция вызывает продукцию нейтрализующих антител, которые предупреждают прикрепление вирусов, их проникновение в клетки и утрату оболочек. Эта высокоспецифичная иммунная реакция служит основой при противовирусной вакцинации. Однако она неспособна защитить от вирусов, располагающих множеством антигенных вариантов, например от возбудителей гриппа или риновирусов. Известно также, что у пневмококков может быть более чем 80 пермутаций капсульных полисахаридов, поэтому при повторных инфекциях организм хозяина уже не способен распознать новый серотип (новую антигенную дифференцировку) пневмококка. Возбудитель гонореи обладает обеспечивающими прикрепление реснитчатыми белками, каждый из которых состоит из постоянного и переменного районов. Переменный район позволяет гонококкам изменять антигенную дифференцировку в ходе инфекции, предупреждать иммунный клиренс и затягивать инфекционный процесс. Подобным же образом спирохета *Borrelia recurrentis* вызывает возвратный тиф с помощью повторного изменения своих поверхностных антигенов, прежде чем каждый последующий микробный клон будет элиминирован организмом. Сменяющие друг друга клоны африканских трипаносом также изменяют свой главный поверхностный антиген для избежания реакции со стороны антител хозяина. Церкарии *Schistosoma mansoni*

(церкарий — последняя стадия личинки) в течение нескольких минут, необходимых им для пенетрации в кожу, сбрасывают антигенные субстанции, которые затем уже распознаются антителами организма или активируют комплемент по альтернативному пути. Следует еще упомянуть о вирусах, инфицирующих лимфоциты (ВИЧ, вирус Эпштейна—Барр), повреждающих иммунную систему и вызывающих оппортунистические инфекции.

14.5. Методы выявления инфекционных агентов

Некоторые инфекционные агенты и продукты их жизнедеятельности можно обнаружить в *гистологических срезах*, сделанных из разных тканей и *окрашенных* гематоксилином и эозином. К ним относятся оксифильные и базофильные внутриклеточные тельца, образованные цитомегаловирусом, возбудителями герпеса или гриппа; базофильные микроколонии различных бактерий; скопления грибов, особенно оксифильных *Candida* или базофильных актиномицет; большинство простейших; все гельминты. Однако многие инфекционные агенты выявляются лишь при специальных, основанных на характерных свойствах оболочек возбудителей окрасках цитологических или гистологических препаратов. К таким окраскам относятся популярный дифференциально-диагностический *метод Грама* (H.Ch.J.Gram), а также *окраски* анилиновыми красителями (метиленовым синим, тионином), азур-эозином, по Гимзе (G.Giemsa), муцикармином, прочным зеленым, солями серебра или с помощью PAS-реакции. Туберкулезные палочки окрашиваются карболовым фуксином по *Цилю—Нильсену* (F.Ziel, F.K.A.Neelsen). Независимо от способов окраски возбудителей легче выявить в зонах прогрессирующих реактивных изменений, а не в центре очагов, особенно некротизированных.

Все перечисленные методы окраски не дают информации ни об антигенной структуре, ни о лекарственной чувствительности или вирулентности возбудителей. Часто остается неизвестным и вид микроорганизма (вид инфекции). Поэтому параллельно применяют *бактериологические посевы* из исследуемого материала с целью изучения свойств инфекционных агентов в культуральных условиях. В настоящее время используют также *анализ последовательностей ДНК* с помощью полимеразной цепной реакции на гистологических срезах (см. главу 1).

Безотносительно к методикам выявления микроорганизмов на финальном этапе распознавания инфекционного агента следует сопоставлять все полученные данные о самом возбудителе со сведениями о клинико-морфологических признаках тех поражений, которые он вызывает.

14.6. Варианты местных и общих реакций при инфекциях

В противоположность обширному молекулярно-биологическому и биохимическому разнообразию инфекционных агентов количество вариантов тканевых реакций на эти агенты весьма невелико. Многие патогенные вирусы, микробы и более крупные паразиты вызывают идентичные микроскопические изменения в тканях, и лишь немногие процессы носят черты этиологической специфичности.

Гнойное воспаление. Оно характеризуется повышенной сосудистой проницаемостью и лейкоцитарной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, которые попадают в очаги инфекционного поражения под действием хемоаттрактантов, освобождающихся, в частности, из быстро делящихся пиогенных микробов — грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. Бактериальные хемоаттрактанты состоят из пептидов, выделяемых микробами и содержащих остатки N-формилметионина на своих аминокислотных концевых остатках. Эти остатки распознаются специфическими рецепторами нейтрофилов. Кроме того, бактерии освобождают эндотоксин, который стимулирует макрофаги к секреции интерлейкина-2 или фактора некроза опухоли, или расщепляет комплемент на хемоаттрактантные пептиды. Эти продукты также являются хемоаттрактантами для нейтрофилов.

Массовые скопления лейкоцитов приводят к образованию гноя. Размеры экссудативных поражений варьируют от мельчайших микроабсцессов, которые могут появиться в различных органах, до диффузного вовлечения в патологический процесс частей органов (например, доли легкого при пневмококковой инфекции). Степень разрушающего действия гнойного очага зависит от многих причин, среди которых наибольшее значение имеют локализация и вид возбудителя. Например, бактериальный фарингит заживает без последствий, а нелеченый острый микробный артрит может вызвать разрушение сустава за несколько дней. Пневмококки, как правило, не разрушают межальвеолярные перегородки, а стафилококки и клебсиеллы, формируя абсцессы, разрушают их.

Мононуклеарная и гранулематозная реакции. Диффузные, преимущественно мононуклеарные, инфильтраты (особенно в интерстициальной ткани) встречаются при вирусных, спирохетозных и гельминтных поражениях, а также при внутриклеточном паразитировании бактерий и более крупных паразитов. Какой из видов мононуклеарных клеток преобладает в воспалительной реакции, зависит от иммунного ответа организма. Так, в шанкрах (chancre — по-французски, язва) при первичном сифилисе обнаруживаются преимущественно плазматические клетки, а для изменений, сопровождающих гепатит В или ви-

русные поражения головного мозга, больше характерны лимфоциты. Последние отражают клеточно-опосредованный иммунитет против возбудителя или инфицированных им клеток. *Гранулематозное воспаление* встречается в тех случаях, когда формируются скопления измененных макрофагов, обычно вокруг зоны некроза.

В ряде случаев макрофаги могут сливаться и формировать гигантские многоядерные клетки (см. главу 4). Такие клетки придают гранулемам весьма характерный вид. Их можно наблюдать при поражениях, вызванных относительно медленно размножающимися инфекционными агентами (туберкулезной палочкой, гистоплазмой и др.) или крупными возбудителями (например, яйцами шистосом) при наличии иммунитета, опосредованного Т-лимфоцитами. Мощный иммунный ответ можно обнаружить у лиц, зараженных возбудителями лепры и кожного лейшманиоза. В этом случае очаги содержат мало возбудителей и макрофагов, но многочисленные лимфоциты. Обратные микробно-клеточные соотношения отмечаются у людей со слабым иммунным ответом на указанные инфекции.

Воспаление, связанное с вирусным поражением клеток. Некоторые вирусы размножаются внутри клеток и создают в них скопления, оптически различимые в виде телец или включений. Ряд возбудителей (например, вирусы кори и герпеса) могут также вызывать слияние клеток и образование многоядерных гигантских клеток. Очаговые клеточные повреждения приводят к утрате способности клеток к сцеплению, что проявляется в образовании пузырей. Есть вирусы, которые могут вызывать пролиферацию эпителиальных клеток и формирование всевозможных образований эпителиального типа. Примерами служат остроконечные кондиломы (бородавки, чаще локализующиеся на коже половых органов) или контагиозный моллюск (дерматоз у детей с небольшими узелками, имеющими пупкообразное вдавление), вызываемые соответственно вирусом папилломы человека и поксвирусом. Наконец, вирусы индуцируют диспластические изменения и злокачественные опухоли в эпителиальных тканях и лимфоцитах.

Воспаление с преобладанием некроза. *Clostridium perfringens* и другие возбудители, выделяющие очень сильные токсины, настолько быстро вызывают тяжелые повреждения тканей, что в картине воспаления некротические изменения становятся доминирующими. Поскольку при этом в зону некроза вовлекается крайне малое число клеток, то указанная зона часто напоминает ишемический инфаркт с кариолизисом, кариорексисом и сохранением контуров некоторых клеток. Другой возбудитель, *Enterococcus histolytica*, становится причиной язв в толстой кишке и абсцессов в печени. Для этих абсцессов характерны обширное разрушение ткани, увлажнение некротических масс и отсутствие выраженной воспалительной инфильтрации. Вирусы тоже

могут индуцировать воспаление с преобладанием некроза при помощи совершенно разных механизмов. Объемы повреждения бывают весьма значительными, например, разрушение височных долей головного мозга вирусом герпеса или обширные поражения печени при вирусном гепатите В.

Бактериемия (наличие микробов в циркулирующей крови) и **сепсис**. Для того чтобы установить имеющуюся *бактериемию*, лучше использовать бактериологические посеы крови.

Даже при легких инфекционных процессах у человека в кровь время от времени попадает небольшое количество возбудителей. Даже после чистки кариозных зубов можно высеять из крови *Streptococcus viridans*. У лиц с пневмококковой очаговой пневмонией или циститом, вызванным кишечной палочкой, тоже можно высеять возбудителя. Подобные примеры временной и самокупирующейся бактериемии многочисленны и не имеют клинического значения. Важнее те варианты бактериемии, которые приводят к поселению возбудителей в каком-либо одном или нескольких внутренних органах, удаленных от входных ворот инфекции и(или) первичного очага воспаления. Эти варианты обеспечивают не только *гематогенную диссеминацию* микробов, но и *генерализацию инфекции*, т.е. распространение повреждения по органам и системам организма. Таким образом, не всякая диссеминация бактерий реализуется в генерализации инфекции, поскольку для этого нужно, чтобы возбудитель смог закрепиться на новом месте и осуществить свое патогенное действие. Гематогенная генерализация инфекции может принимать форму сепсиса.

Сепсис — особая форма генерализованной инфекции, вызванной бактериями или грибами. Она выражается в утрате организмом хозяина способности локализовать безудержно распространяющийся процесс. Среди возбудителей сепсиса в настоящее время следует в первую очередь назвать стафилококки, клебсиеллы, синегнойные палочки, реже стрептококки, пневмококки и грибы. Изредка встречаются септические варианты туберкулеза, брюшного тифа (см. далее). *Септический очаг* — место, из которого началось распространение инфекционного процесса по организму, — далеко не всегда совпадает с входными воротами инфекции. Например, септический очаг — абсцесс печени, который развился после микробной эмболии из флегмонозно-измененного аппендикса.

Вместе с тем существует много примеров совпадения септического очага и входных ворот инфекции: пупочный сепсис у младенцев, катетеризационный сепсис, связанный с плохой стерилизацией различных катетеров, легочный, кишечный, маточный, хирургический и др. При отсутствии септического очага сепсис называют *криптогенным*. Традиционно различают три *формы сепсиса*: септикопиемию, септицемию и септический эндокардит. *Септикопиемия* характеризуется образованием

гнойников в различных органах и тканях, возникших в результате распространения микробных эмболов из септического очага. Нередко источниками эмболии являются тромбы в сосудах септического очага, подвергшиеся микробному размягчению. В этом случае наряду с возбудителем циркулируют кусочки тромба, что часто приводит к *септическим инфарктам*. Метастатические гнойники чаще всего находят в легких, почках, печени, подкожной клетчатке и костном мозге. Иногда на клапанах сердца развивается острый септический полипозно-язвенный эндокардит (см. главу 11). Часто отмечается спленомегалия: септическая селезенка дает обильный соскоб гиперплазированной красной пульпы, в которой отмечается выраженный диффузный лейкоцитоз. *Септицемия* означает прежде всего выраженную токсемию при отсутствии метастатических гнояных очагов. При этом встречаются геморрагический синдром, гемолитическая желтуха и спленомегалия. *Септический* (инфекционный) *эндокардит* описан в главе 11.

Хроническое воспаление и рубцевание. Финальным изменением, общим для многих инфекций, является хроническое воспаление, которое может завершаться заживлением и даже полным восстановлением ткани, но часто заканчивается рубцеванием. Для некоторых медленно размножающихся инертных возбудителей (например, яиц шистосом или туберкулезной палочки) характерно выраженное рубцевание, которое становится главной причиной дисфункции пораженных органов. Кожные проявления при лейшманиозе нередко включают две различные зоны: центральную, с изъязвлением и лейкоцитарной инфильтрацией в краях и дне язвы, и периферическую, содержащую лимфоциты и другие мононуклеарные элементы, где и локализируются лейшмании. Легкие больного СПИДом могут быть заражены цитомегаловирусом, вызывающим цитолитические изменения, а также пневмоцистами, индуцирующими воспаление в интерстициальной ткани. Сходные типы воспалительных изменений встречаются при физических и химических повреждениях, а также поражениях неясной этиологии.

14.7. Инфекции, поражающие преимущественно органы дыхания

14.7.1. Вирусные инфекции

Эти инфекции являются наиболее частыми инфекционными заболеваниями. По степени тяжести они варьируют от легкого недомогания до тяжелых форм с пневмониями, угрожающими жизни и встречающимися чаще всего у ослабленных лиц или больных с подавленным иммунитетом. Вирусные инфекции повреждают эпителий бронхов, способствуют обструкции дыха-

тельных путей и могут сопровождаться суперинфекцией, вызванной пневмококками, стафилококками и гемоглобинофильной палочкой. Из многочисленных вирусов, приводящих к поражениям верхних дыхательных путей (риниту, синуситу, отиту, фарингиту и тонзиллиту), а также нижних отделов респираторного тракта (ларинготрахеобронхиту, бронхолиту, интерстициальной пневмонии и плевриту), наиболее важными и изученными являются *риновирусы* и *вирусы гриппа*.

Риновиральные поражения. Эти поражения составляют более 50 % простудных заболеваний. Возбудители, риновирусы, относятся к семейству пикорнавирусов, т.е. мелких частиц, содержащих одну нить РНК. Кроме них, в это семейство входят возбудители полиомиелита, гепатита А и инфекции Коксаки (вирусы Коксаки вызывают миокардит, диарею, различные болезни новорожденных и др.). Риновирусы не имеют капсулы, их капсид построен как правильный двадцатигранник и содержит 4 белка, варьирующих по антигенной структуре и насчитывающих более 100 серотипов. На поверхности вирусной частицы имеется расщелина, недоступная для антител. В ней нет серотипических белковых различий, и она служит местом прикрепления вируса к клеткам хозяина. Рецептором, с которым связываются риновирусы, а также некоторые простейшие (*Plasmodium falciparum*) и интегрин (LFA-1, Mac-1), является молекула межклеточной адгезии ICAM-1, входящая в суперсемейство иммуноглобулинов. Место связывания риновируса на ICAM-1 то же самое, что и для молекулы адгезии лейкоцитов LFA-1 (см. главу 4).

Риновирусы заражают человека и тех высших приматов, у которых на эпителиальных клетках есть ICAM-1. Инфекция развивается в верхних дыхательных путях, так как эти возбудители лучше всего размножаются при температуре 33—35 °С. Повреждения эпителиоцитов сравнительно небольшие. Но медиаторы воспаления (брадикинины и др.) вызывают выраженную секрецию слизи, столь характерную для явлений общей простуды. Риновирусы индуцируют выработку специфических IgG- и IgA-антител, в течение некоторого времени предохраняющих от повторного заражения возбудителем того же серотипа, но не предохраняющих от риновируса другого серотипа.

Грипп (инфлюэнца). Возбудители гриппа крупнее и сложнее, чем риновирусы. Их геном состоит из 8 спиралей или одиночных нитей РНК, каждая из которых кодирует какой-либо ген и связана с нуклеопротеином, детерминирующим (строго определяющим) тип вируса гриппа — А, В или С. Поверхность сферической частицы возбудителя гриппа образована двуслойной липидной оболочкой, содержащей вирусные антигены — гемагглютинин (Н) и нейраминидазу (N), которые определяют подтип вируса — Н1—Н3; N1—N2. Опосредуя входение вируса в эндосомы клеток организма, палочковидный агглютинин свя-

зывается с белками, содержащими сиаловую кислоту, и с липидами этих клеток. Когда эндосомы сливаются с лизосомами и окисляются, вирусный гемагглютинин претерпевает рН-зависимые структурные изменения, обеспечивающие слияние с плазмолеммой и внедрение в цитозоль. Этот процесс напоминает вхождение в цитозоль дифтерийного токсина. Нейраминидаза формирует грибовидный выступ на поверхности вируса и при удалении сиаловой кислоты может играть важную роль в освобождении вирусов из клеток. Антитела к гемагглютинину и нейраминидазе, вырабатываемые организмом, предупреждают возможную повторную гриппозную инфекцию или снижают ее интенсивность. Известны два механизма освобождения организма от первичной инфекции: цитотоксические Т-лимфоциты разрушают клетки, инфицированные вирусом; цитокины — α - и β -интерфероны — вызывают образование в макрофагах внутриклеточного противогриппозного белка, обозначаемого как Мх1.

Вирусы гриппа типа А заражают человека, свиней, лошадей и птиц. Именно они служат причиной развития *пандемий*, т.е. эпидемий, захватывающих население одной страны, нескольких стран и даже континента, а также эпидемий этой инфекции. В конце XX в. было отмечено преобладание лишь одного подтипа вируса гриппа А. Крупнейшая пандемия гриппа в 1918 г., унесшая жизни более 20 млн человек, произошла, когда и гемагглютинин, и нейраминидаза были заменены с помощью рекомбинации соответствующих сегментов РНК на сегменты вирусной РНК, воспринятые от животных. В результате такого *антигенного сдвига* генетически пораженные лица стали чувствительными к новому вирусу гриппа. Эпидемии гриппа, имеющие гораздо меньшие масштабы, но ежегодно повторяющиеся в разных странах, возникают благодаря мутациям генов гемагглютинина и нейраминидазы, позволяющим возбудителю избежать воздействия большинства антител организма. Все это получило название *антигенного дрейфа*. Вирусы гриппа типов В и С не подвержены антигенному дрейфу. Они чаще поражают детей, у которых продуцируются антитела, препятствующие реинфекции.

Морфологические изменения. В России и ряде других стран принято различать легкую, средней тяжести и тяжелую формы гриппа. При *легкой форме* гриппа в слизистых оболочках носа и гортани, подвергающихся гиперемии и отеку, развивается катаральное воспаление (рис. 14.1) с обильным серозно-слизистым экссудатом. Помимо этих признаков, под *микроскопом* видно, что мерцательные эпителиоциты местами теряют реснички, кое-где слущиваются. В их цитоплазме заметны мелкие и округлые базофильные и оксифильные тельца (включения). Считают, что базофильные тельца представляют собой скопления вирусных частиц, а оксифильные яв-

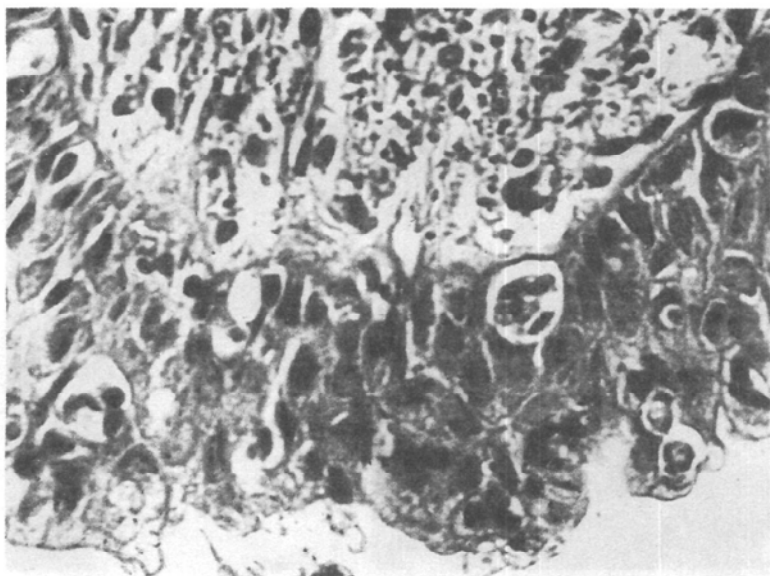


Рис. 14.1. Легкая форма гриппа, катаральный трахеит.

Инfiltrация слизистой оболочки лейкоцитами и макрофагами (негатив В.Н.Парусова).

ляются продуктом реакции клетки на вирус. Более надежным способом обнаружения возбудителя гриппа по сравнению с обычными гистологическими окрасками является методика *иммунофлюоресценции* (рис. 14.2, А, Б). Бокаловидные клетки усиленно секретируют слизь, а в субэндотелиальных слоях отмечается лимфоцитарная и плазмоцитарная инfiltrация.

При гриппе *средней тяжести* воспалительный процесс захватывает не только верхние дыхательные пути, но также трахею, бронхи, бронхиолы и иногда легочную ткань. В трахее и бронхах развивается серозно-геморрагическое воспаление, иногда с очагами некроза в слизистой оболочке. Слученные эпителиоциты и экссудат, богатый слизью, создают пробки, закупоривающие бронхи, что приводит к ателектазу (спадению легочной ткани), очаговой эмфиземе и очаговой пневмонии. При пневмонии экссудат, заполняющий легочные альвеолы, преимущественно серозный, реже серозно-геморрагический. В нем встречаются макрофаги, изредка многочисленные эритроциты, слученные клетки альвеолярного эпителия, единичные лейкоциты.

Для *тяжелой формы* гриппа характерны два варианта течения. При *токсическом варианте*, помимо изменений, отмечен-

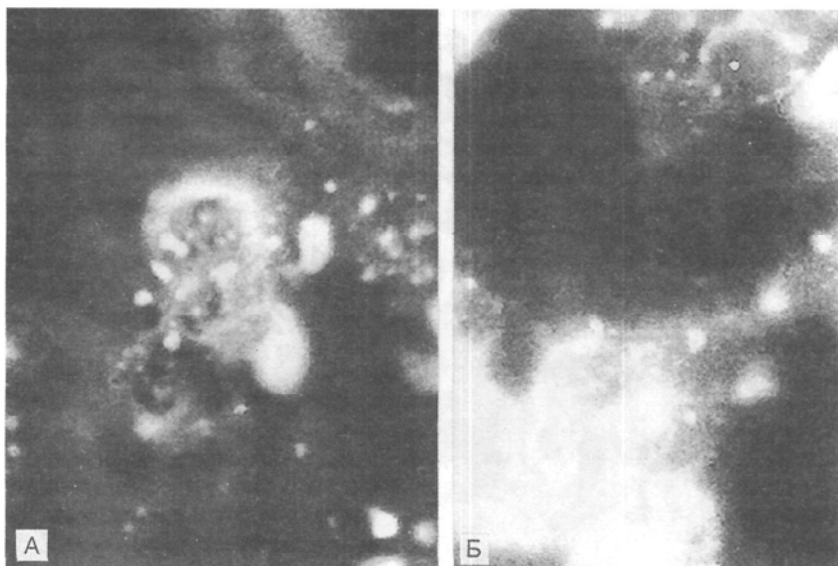


Рис. 14.2. Легкая форма гриппа.

Иммунофлюоресценция микроколоний вируса (мелкие светящиеся точки), находящихся внутри (А) и вне (Б) клеток (крупные светящиеся тела — это лейкоциты; негатив В.Н.Парусова).

ных выше, наблюдается геморрагический отек легких или кровоизлияния в головном мозге (зачастую смертельные), серозных и слизистых оболочках, а также в некоторых внутренних органах.

Другой вариант, протекающий с *легочными осложнениями*, обусловлен наслаивающейся вторичной бактериальной инфекцией. При этом можно обнаружить фибринозно-геморрагический ларингит и трахеит, а также панбронхит (рис. 14.3) и крупноочаговую пневмонию. Сочетание последней с участками ателектаза, отека, мелкими кровоизлияниями и микроабсцессами создает картину *большого пестрого легкого* («большого» — потому, что при вскрытии грудной клетки такие легкие почти не спадаются; «пестрого» — потому, что макроскопически на разрезе легкого чередуются светло-серые очажки пневмонии с темно-красными зонами полнокровия и отека, а иногда и с мелкими красными участками кровоизлияний). Следует отметить, что вирусно-бактериальные пневмонии, подобно бактериальным поражениям легких, проявляются в различных морфологических формах (см. главу 15).

О с л о ж н е н и я г р и п п а. Тяжелая форма гриппа у детей нередко приводит к бронхоэктатической болезни (глава 15). У взрослых она сопровождается как легочными осложне-

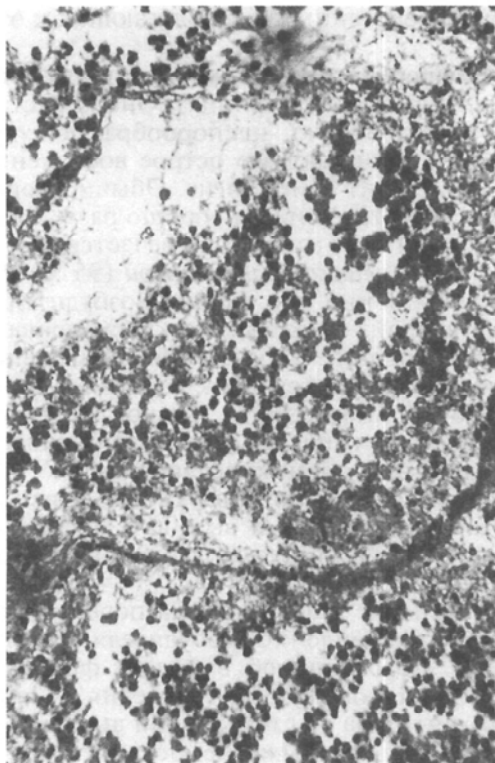


Рис. 14.3. Тяжелая форма гриппа, бактериальная суперинфекция. Гнойно-некротический панбронхит; видны контуры разрушенной стенки бронха; лейкоцитарная инфильтрация.

ниями (пневмофиброзом, хронической пневмонией, хронической эмфиземой), так и более редкими внелегочными осложнениями: гайморитом (воспалением слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи), энцефалитом и арахноидитом (воспалением мягких оболочек головного и спинного мозга).

14.7.2. Бактериальные инфекции

Среди них особую важность имеет *очаговая пневмония*, не только как одно из самых частых инфекционных поражений человека, но и как банальное, иногда тяжелое, осложнение различных основных заболеваний и как непосредственная *причина смерти* многих больных. Практически любой тип микроба с достаточной степенью вирулентности способен вызвать очаговую

пневмонию при определенных, располагающих к этому обстоятельствах.

Инфекция *Haemophilus influenzae* (не путать с вирусом инфлюэнцы, т.е. с возбудителем гриппа). Она представляет собой неподвижную, полиморфную, неспорообразующую, грамотрицательную палочку, вызывающую острое воспаление дыхательного тракта, а также отит и менингит. Обычно поражаются маленькие дети. *H. influenzae* живет и хорошо размножается в глотке, в полости которой этот микроб встречается как в *инкапсулированной* (5 %), так и *неинкапсулированной* (95 %) формах. Если встречаются одновременно обе формы возбудителя, то первая преобладает над второй, поскольку инкапсулированные палочки выделяют антибиотик гемоцин, убивающий неинкапсулированные формы. Из 6 существующих серотипов (a—f) инкапсулированных палочек инфлюэнцы только тип b, обладающий полирибозофосфатной капсулой, является наиболее частой причиной заболевания. Неинкапсулированные формы тоже способны распространяться по поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и вызывать воспаление полости среднего уха, синусит (воспаление в околоносовых пазухах) и бронхопневмонию.

Реснитчатый аппарат и адгезины на поверхности *H. influenzae* обеспечивают прикрепление возбудителя к респираторному эпителию. Кроме этого, микроб выделяет фактор, дезорганизующий реснички на поверхности эпителия, и протеазу, расщепляющую IgA-антитела — главный тип антител, продуцируемых в дыхательном тракте. Выживаемость палочки инфлюэнцы в кровотоке определяется наличием капсулы. Последняя, как и у пневмококков, защищает микроб от опсонизации, т.е. от воздействия факторами иммунной сыворотки, усиливающими фагоцитоз и влияние комплемента. Если у человека имеются антитела к капсуле микроба, то они предохраняют от заболевания. Поэтому в вакцине, используемой для детей, содержится капсульный полисахарид b. При менингите, вызванном палочкой инфлюэнцы, липополисахаридный эндотоксин возбудителя вызывает хемотаксис и лейкоцитоз, а пептидогликан микробной стенки повреждает эндотелий сосудов и разрушает гематоэнцефалический барьер.

Морфологические изменения слизистых оболочек гортани, среднего уха, синусов и небных миндалин, вызванные палочкой инфлюэнцы, напоминают вирусные повреждения верхних дыхательных путей, хотя иногда бывают тяжелые состояния с бактериемией и высокой лихорадкой, особенно когда возбудитель инфекции устойчив к обычным антибиотикам. *H. influenzae* нередко становится причиной острого эпиглоттита (воспаления надгортанника), а также отека небного язычка и голосовых связок, что приводит к закрытию голосовой щели и может вызвать удушье.

Очаговая пневмония, индуцированная палочкой инфлюэнцы, может следовать за вирусной респираторной инфекцией. Почти всегда она относится к тяжелой педиатрической патологии и характеризуется высокой смертностью. Патогенетическая схема в этом случае следующая. В результате прогрессирующего в нисходящем направлении ларинготрахеобронхита происходит обструкция мелких бронхов плотными, фибринозно-лейкоцитарными пробками. Развивается пневмония, напоминающая пневмококковый процесс. Обычно она имеет дольковый объем поражения, но может становиться сливной и приобретать долевого характер.

H. influenzae является одной из самых частых причин гнойного менингита у детей в возрасте до 5 лет (см. главу 26). Этот возбудитель у детей вызывает также острый гнойный конъюнктивит, а у ослабленных взрослых — септицемию, эндокардит, пиелонефрит, холецистит и гнойный артрит.

Туберкулез. В конце XX в. *Mycobacterium tuberculosis* инфицирует около 30 % населения Земли и убивает ежегодно примерно 3 млн больных. Внедрение в лечебную практику эффективных антибиотиков, более равномерное географическое распределение населения, наконец, повсеместная профилактическая вакцинация новорожденных с помощью БЦЖ — все это в течение примерно 40 лет привело к значительному снижению заболеваемости туберкулезом в наиболее развитых странах [БЦЖ (BCG) — от «бациллы Кальметта—Герена» (*A.L.Ch.Calmette, C.Guerin*) — вакцинного штамма возбудителя со сниженной вирулентностью]. Но затем вновь был отмечен рост заболеваемости в этих странах и, кроме того, в Африке отчасти в связи с высокой распространенностью туберкулеза у больных СПИДом [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Больные СПИДом имеют сниженную устойчивость к туберкулезной палочке, болеют туберкулезом чаще и тяжелее и являются наиболее вероятным источником заражения других лиц. Помимо этого, у таких больных выявлены новые формы возбудителя туберкулеза, которые устойчивы ко многим лекарствам и при активном выделении возбудителя во внешнюю среду представляют особую опасность для окружающих. Такие формы с мультилекарственной устойчивостью являются смертельными для 80 % больных СПИДом и для 50 % нелеченых лиц без иммунодефицита.

В России проблема туберкулеза вновь приобретает былую остроту. Лишь в течение 1993—1998 гг. заболеваемость российских граждан этой болезнью выросла на 42 %, а детей — на 62 %. На каждые 100 000 человек приходится 15 умерших от разных форм туберкулеза.

Этиология и патогенез. Два вида возбудителя туберкулеза патогенны для человека: *M.tuberculosis* и *M.bovis* (бычий тип). Оба возбудителя называют иногда *палочками Коха*.

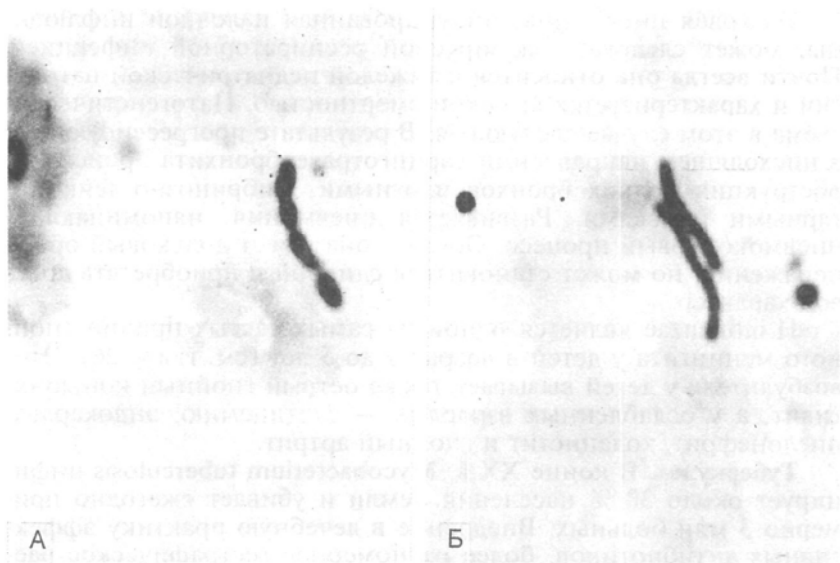


Рис. 14.4. *Mycobacterium tuberculosis* (А, Б) в мазке из мокроты больного туберкулезом.

Mycobacterium tuberculosis передается путем вдыхания мелких капелек, содержащих возбудитель и выделяемых больным при кашле или чиханье. *Mycobacterium bovis* передается через молочные продукты, полученные от больных коров, и сначала вызывает поражение небных миндалин и кишечника. В промышленно развитых странах гигиенические условия содержания скота, бактериологический контроль и пастеризация молока практически искоренили *M.bovis*. Следует упомянуть еще два других типа микобактерий — *M.avium* (птичий тип) и *M.intracellulare* (внутриклеточный тип). Эти два тесно связанных между собой типа не проявляют вирулентности у обычных людей, но могут вызывать диссеминированные формы инфекции у 15—24 % больных СПИДом.

Микобактерии относятся к аэробным, неспорообразующим и неподвижным микробам с восковой капсулой. Именно последняя обеспечивает устойчивость возбудителя к кислотам и воспринимает красный карболовый фуксин Циля (рис. 14.4, А, Б). Палочки Коха растут в культуре в 20—100 раз медленнее других микробов. Так, для получения колонии *M.tuberculosis* (например для изучения лекарственной устойчивости) нужны 4—6 нед.

С целью выявления *носительства возбудителя*, но не активной инфекции, традиционно используют: *пробу Пирке* (С.Р.Pir-

quet) — определяют площадь местной гиперемии кожи, т.е. выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на нанесение туберкулина на искусственно поврежденный участок кожи; *пробу Манту* (Ch.Mantoux) — реакцию оценивают после внутрикожного введения туберкулина. Вместо туберкулина, ранее представлявшего собой концентрированную водно-глицериновую вытяжку культуры микобактерий, в настоящее время применяют очищенный белковый дериват (PPD) *M.tuberculosis*.

К концу XX в. твердо установлено, что у взрослых лиц, впервые заболевших туберкулезом, можно обнаружить не только классические формы палочки Коха, но и измененные варианты в виде Z-форм и ультрамелких, микрококковых форм. Имеется много данных о лекарственной устойчивости возбудителей туберкулеза, довольно быстро формирующейся по отношению к тому или иному препарату.

В патогенезе туберкулеза есть три важнейших аспекта: основы поддержания вирулентности возбудителя, взаимосвязь между гиперчувствительностью и противотуберкулезным иммунитетом, патогенез специфического повреждения тканей и развития творожистого (казеозного) некроза.

Говоря о *вирулентности*, прежде всего следует признать, что у палочек Коха до сих пор не выявлено каких-либо эндотоксинов, экзотоксинов или гистолитических ферментов. Их патогенное действие связано главным образом со способностью избегать губительного влияния макрофагов и вызывать реакции гиперчувствительности замедленного типа. Это обеспечивается 5 компонентами клеточной стенки туберкулезной палочки. Первым таким компонентом является *корд-фактор* (фактор жгутообразования), «вынуждающий» *M.tuberculosis* расти *in vitro* в виде извитых жгутов. Вирулентные штаммы возбудителя имеют этот фактор на поверхности бактериальной клетки, а авирулентные штаммы им не обладают. Введение очищенного корд-фактора подопытным мышам вызывает у них формирование типичных туберкулезных гранулем. Вторым компонентом считаются *сульфатиды*, представляющие собой серосодержащие гликолипиды бактериальной поверхности и присутствие тоже только вирулентным штаммам. Они предупреждают слияние фагосом макрофагов, содержащих палочки Коха, с лизосомами. Третий компонент — *фактор, подавляющий активацию макрофагов* (LAM). Он представляет собой главный гетерополисахарид, по строению сходный с эндотоксином грамотрицательных микробов и выполняющий функцию подавления с помощью γ -интерферона. LAM обеспечивает также выработку макрофагами фактора некроза опухоли- α , вызывающего лихорадку, снижение массы тела и повреждение тканей, а также выработку интерлейкина-10 (см. главы 2, 4 и 5) и тормозящего пролиферацию Т-лимфоцитов. Четвертым компонентом является высокоимму-

ногенный белок *теплового шока* с молекулярной массой в 65 kD. Этот белок возбудителей туберкулеза, по строению сходный с белками теплового шока человека, возможно, играет определенную роль в развитии аутоиммунных реакций, вызываемых микобактериями. Пятый компонент — комплемент, активированный на поверхности микобактерий, способный опсонизировать возбудителей и облегчать их поглощение посредством макрофагального комплементного рецептора CR3 (интегрин MAC-1).

Развитие *клеточно-опосредованной гиперчувствительности IV типа* (см. главу 5) к возбудителю туберкулеза, возможно, объясняет его разрушение в тканях, а также развитие устойчивости к нему. В самом начале первичного проникновения палочек Коха в ткани воспалительная реакция не является специфической и напоминает реакцию на любую форму бактериальной инвазии. Однако в течение 2—3 нед воспалительная реакция приобретает гранулематозный характер. Затем центральные зоны гранулем подвергаются творожистому (казеозному) некрозу, и формируются типичные бугорки.

Развитый туберкулезный бугорок (гранулема) содержит в центре округлую зону *творожистого некроза*. Названия «творожистый» и «казеозный» возникли на основе макроскопического вида серовато-белых, маслянистых и крошковатых некротических масс. Вокруг некроза располагаются активированные макрофаги, известные как *эпителиоидные клетки* (см. главу 4). Они образуют циркулярный слой различной толщины. Среди них встречаются *многоядерные гигантские клетки Лангханса* (Th. Langhans), возникающие в результате слияния эпителиоидных клеток. Некоторые исследователи находили в цитоплазме эпителиоидных и гигантских клеток палочки Коха, окрашивая их по Цилю—Нильсону или флюорохромом аурамином. Однако большинство ученых считают, что возбудителя можно обнаружить лишь при обострении некротического процесса, протекающего с небольшой лейкоцитарной реакцией. Внешние слои бугорка, как правило, представлены *сенсibilизированными T-лимфоцитами*. Наиболее ранняя стадия развития туберкулезной гранулемы — *эпителиоидно-клеточный бугорок* — еще не имеет в центре зону некроза (рис. 14.5). Возможными вариантами прогрессии развитого бугорка являются бурное *развитие казеозного некроза (казеификация)*, при неблагоприятном течении болезни достигающее значительных объемов; *фиброз* и *петрификация* (обызвествление, кальцификация), наблюдающиеся при заживлении туберкулезных очагов.

Первичный туберкулез легких начинается после аспирации туберкулезной палочки, а закончиться может по-разному. Впервые палочка попадает в организм человека в детском, реже юношеском возрасте. В результате такой «встречи» возникает *первичный аффект*, т.е. очаг первичного повреждения, в

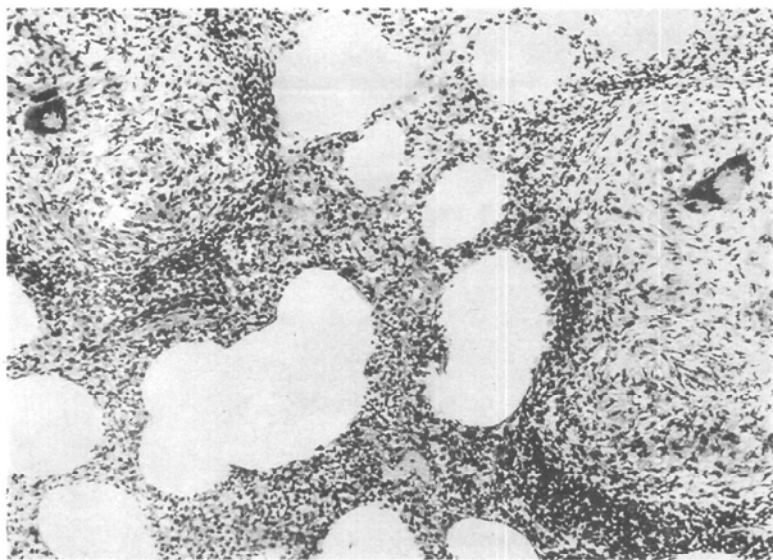


Рис. 14.5. Туберкулезные бугорки (гранулемы) с гигантскими много-ядерными клетками Лангханса в легком.

данном случае развитый бугорок или более крупный очаг казеозного некроза, который чаще всего располагается под плеврой в правом легком, в хорошо вентилируемых сегментах — III, VIII, IX и X. Объем этого очага варьирует, очаг может занимать либо несколько альвеол, либо ацинус, дольку и даже сегмент. У детей с развитым противотуберкулезным иммунитетом на этом все и заканчивается: активированные макрофаги постепенно уничтожают фагоцитированного возбудителя, а в зоне первичного аффекта формируется рубчик или петрификат — участок, инкрустированный солями кальция. Этот участок может иметь разные размеры, но редко превышает диаметр горошины; его называют очагом Гона (A.Ghon). Он может служитьместилищем неактивного возбудителя у носителей инфекции. С течением времени из него могут развиваться прогрессирующие формы первичного туберкулеза или вторичный туберкулез.

У детей со слабым противотуберкулезным иммунитетом менее активированные макрофаги не способны справиться с микобактериями в зоне первичного аффекта. До известных пределов возбудитель размножается и, распространяясь, приводит к формированию первичного комплекса (рис. 14.6). Через несколько недель развивается иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами, что иллюстрируется положительными кожными пробами. Т-лимфоциты, активированные микобактериями, взаимодейст-



Рис. 14.6. Первичный туберкулезный комплекс.

Справа — некротизированный прикорневой лимфатический узел.

вуют с макрофагами *двумя путями. Во-первых*, хелперные Т-лимфоциты $CD4^+$ выделяют γ -интерферон, который активирует макрофаги и обуславливает их способность к уничтожению возбудителя с помощью промежуточных азотистых соединений (NO , NO_2 и HNO_3). Именно на этом этапе формируются эпителиоидные гранулемы и происходит очищение от возбудителя. *Во-вторых*, супрессорные Т-лимфоциты $CD8^+$ уничтожают макрофаги, содержащие палочки Коха, приводя к образованию развитых бугорков с казеозным некрозом, что отражает реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Некроз может быть результатом и прямого токсического действия возбудителя на макрофаги. Возбудитель не может далее размножаться в подкисленной среде, вне клеток, без кислорода и, таким образом, инфекция попадает под контроль иммунных реакций организма. Те зоны первичного комплекса, где развился творожистый некроз, подвергаются фиброзированию и петрификации. Так формируется комплекс Гона.

Когда первичный туберкулез *прогрессирует*, возбудитель получает возможность распространяться из первичного комплекса по организму ребенка всеми 4 путями — контактным, гематогенным, лимфогенным и по анатомическим каналам. Прогрессирующий первичный туберкулез проявляется в 6 основных

формах, обусловленных тем или иным путем распространения палочки Коха. Увеличение и казеификация первичного аффекта как следствие контактного пути распространения захватывает иногда долю легкого. Обширная казеозная пневмония часто заканчивается смертью от «скоротечной чахотки». Однако могут произойти частичное удаление творожистых масс и образование острой каверны. Каналикулярное и гематогенное распространение выражаются в 3 формах — *быстро развивающихся крупноочаговых легочных поражениях* (с казеозным некрозом), *милиарном туберкулезе* (с генерализацией процесса и появлением просовидных очажков в легких и других органах) и *базиллярном лептоменингите* (поражении мягких мозговых оболочек). Очень редко наблюдается *острый туберкулезный сепсис* в сочетании с менингитом. Лимфогенное распространение приводит к вовлечению в процесс бифуркационных, паратрахеальных, шейных и других лимфатических узлов. Набухание пораженных шейных лимфатических узлов, способствующее утолщению шеи, называется *скрофулезом* (от лат. scrofa — свинья, scrofula — свинка).

Вторичным туберкулезом легких, как правило, заболевают взрослые люди, у которых в детстве сформировался и благополучно зажил как минимум небольшой туберкулезный первичный аффект, а часто и полный первичный комплекс. Поэтому речь идет о *реинфекции*, т.е. повторном заражении легких либо извне (по-видимому, снова аэрогенным путем), либо из очагов инфекции (гематогенным путем). В организме, который уже встречался с возбудителем туберкулеза или инфицирован им, после разрешающей дозы повторного заражения могут формироваться различные сочетания проявлений активных иммунных реакций и реакций гиперчувствительности замедленного типа (см. выше). Эти сочетания выражаются в разнообразных морфологических формах поражения легочной ткани.

В России и некоторых других странах принято различать 8 *морфологических форм* вторичного туберкулеза, часть которых может переходить одна в другую и, следовательно, являться стадиями одного процесса. 1. *Острый очаговый туберкулез* (очаги Абрикосова) проявляется в виде фокусов акцинозной или дольковой казеозной пневмонии, развивающейся после предшествующего поражения внутридолькового бронха. По периферии некротических фокусов располагаются слои эпителиоидных клеток, затем лимфоцитов. Встречаются клетки Лангханса. Один или два очага Абрикосова возникают в верхушках, т.е. в I и II сегментах правого (реже левого) легкого в виде фокусов уплотнения диаметром менее 3 см. Иногда наблюдается двустороннее и симметричное поражение верхушек еще более мелкими очагами. 2. *Фибринозно-очаговый туберкулез* развивается на основе заживающих, т.е. инкапсулированных и



Рис. 14.7. Прогрессирующая инфильтративная форма туберкулеза легких.

даже петрифицированных, очагов Абрикосова. Такие вновь «ожившие» очаги могут дать начало новым ацинозным или добулярным фокусам казеозной пневмонии. Сочетание процессов заживления и обострения и характеризует эту форму туберкулеза. 3. *Инфильтративный туберкулез* представляет собой дальнейшую стадию прогрессии острой очаговой формы или обострения фиброзно-очаговой (рис. 14.7). Фокусы казеозного некроза небольшие, а по площади преобладает перифокальный клеточный инфильтрат, захватывающий в редких случаях целую долю. Специфические черты — эпителиоидные и гигантские клетки Лангханса — в инфильтрате не всегда четко выражены. 4. *Туберкулема* — инкапсулированный очаг творожистого некроза диаметром до 5 см. Он располагается в I или II сегменте верхней доли, чаще справа. 5. Казеозная пневмония может быть продолжением инфильтративной формы, если некротические процессы начинают преобладать над продуктивными. Масштаб поражения — от ацинозного до лобарного.

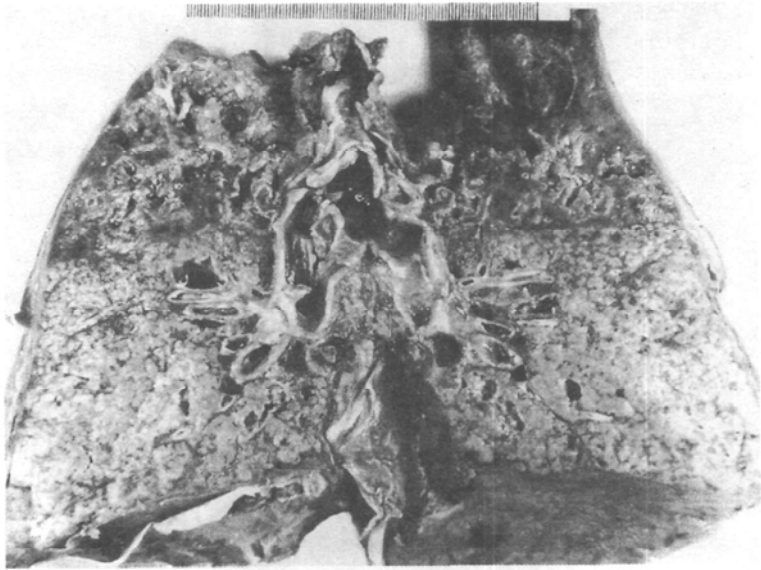


Рис. 14.8. Острый кавернозный туберкулез легких.

В области верхушки острая каверна; под каверной сливные очаги казеозной пневмонии.

6. *Острый кавернозный туберкулез* развивается в результате быстрого формирования полости в казеозных массах, удаляемых главным образом вместе с мокротой при кашле. Каверна диаметром 2—7 см располагается обычно в области верхушки легкого и часто сообщается с просветом сегментарного бронха (рис. 14.8). Ее стенки изнутри покрыты творожистыми массами, под которыми находятся слои эпителиоидных клеток с рассеянными клетками Лангханса. 7. Фиброзно-кавернозный туберкулез (легочная чахотка) имеет хроническое течение и является продолжением предыдущей формы. Внутренний слой каверны представлен казеозными массами, в среднем слое много эпителиоидных клеток, многоядерных гигантских клеток Лангханса и лимфоцитов, наружный слой образован фиброзной капсулой (рис. 14.9). При этой форме (особенно в период обострения) характерна «этажность» изменений: под каверной можно видеть очаговые поражения, более старые в средних и более свежие в нижних отделах легкого. По бронхам с мокротой процесс переходит на второе легкое. 8. *Цирротический туберкулез* представляет собой мощное развитие рубцовой ткани не только на месте бывшей каверны, но гораздо шире. Легочная ткань при этом деформируется, появляются межплевральные спайки, а также бронхоэктазы.



Рис. 14.9. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
В полости каверны сосудисто-бронхиальная ножка.

Осложнения вторичного туберкулеза связаны главным образом с кавернами. *Кровотечения* из поврежденных крупных сосудов (см. рис. 14.9), особенно повторяющиеся, могут заканчиваться смертью от постгеморрагической анемии. *Разрыв каверны* и проникновение ее содержимого в плевральную полость приводят к *пневмотораксу* и *плевриту*. Из прочих осложнений следует назвать *спутогенное поражение кишечника* (вплоть до развития язв) при постоянном заглатывании инфицированной мокроты (sputum — мокрота). Наконец, при долговременном, волнообразном течении вторичного туберкулеза легких может развиться *амилоидоз* (см. главу 5). Последний особенно часто отмечается при фиброзно-кавернозной форме и иногда приводит к смерти от почечной недостаточности.

Гематогенный туберкулез развивается из очагов дремлющей инфекции, находящейся в заживших фокусах либо первичного



Рис. 14.10. Туберкулезный спондилит с кавернозной деструкцией тел позвонков — Th₁₂ и L₁.

комплекса, либо гематогенных поражений при ранее прогрессирувавшем первичном туберкулезе.

Самой частой разновидностью в этой группе является *внелегочный туберкулез*, включающий *три главные формы*, при которых встречаются и деструктивные, и продуктивные изменения. *Костно-суставная форма* представлена туберкулезными спондилитом, кокситом и гонитом. Деструктивные поражения тел позвонков (рис. 14.10), тазобедренного или коленного суставов нередко приводят к *сколиозу*, т.е. искривлению позвоночника в виде кифосколиоза (горба, обращенного кзади) или лордосколиоза (горба, обращенного кпереди) либо к *анкилозу*, т.е. неподвижности сустава в результате сращения суставных поверхностей. *Туберкулез мочевыводящей и половой систем* проявляется в интерстициальном туберкулезном нефрите, аднексите (воспалении придатков матки), простатите и эпидидимите.



Рис. 14.11. Милиарный туберкулез легкого.

При гематогенном (внелегочном) туберкулезе иногда развиваются и *гематогенные поражения легких*. *Морфологически* для них нехарактерно такое разнообразие, как для описанных выше форм вторичного туберкулеза. Однако, помимо очаговых, встречаются и кавернозные изменения. Отличия гематогенных поражений от форм вторичного туберкулеза легких заключаются в наличии внелегочного очага, симметричного поражения обоих легких, склонности легочных очагов или каверн к прогрессирующему перифокальному фиброзу («штампованные каверны»), отсутствии «этажности» поражений в легком. Иногда у больных гематогенным туберкулезом развивается *генерализация инфекции*, которая проявляется во многих органах в виде милиарной (рис. 14.11) или крупноочаговой диссеминации, изредка сочетающейся с менингитом.

14.7.3. Инфекции диморфными грибами, характерными для определенных географических регионов

Речь пойдет о гистоплазмозе и кокцидиоидомикозе, которые из-за *трех общих особенностей* рассматриваются вместе. *Во-первых*, в основе обоих заболеваний лежит гранулематозный процесс в легких, напоминающий туберкулез. *Во-вторых*, оба микоза вызывают диморфные грибы, которые в окружающей среде существуют как гифы, образующие споры, а в организме человека — как сферические или эллипсоидные дрожжи, растущие в легких. *В-третьих*, возбудители этих микозов распространены главным образом в регионах Карибского моря, долины Миссисипи (*Histoplasma capsulatum*), в Мексике, на Западе и Юго-Западе США (*Coccidioides immitis*).

Гистоплазмоз. *Histoplasma capsulatum* проникает в легкие при вдыхании почвенной пыли, содержащей споры этого гриба. Споры попадают в почву из помета птиц и летучих мышей. Подобно палочке Коха *H. capsulatum* является факультативным внутриклеточным паразитом, предпочитающим макрофаги. Клинико-морфологические проявления гистоплазмоза во многом напоминают таковые при туберкулезе. Для этого микоза *характерны*: ограниченное, одиночное и часто латентно протекающее первичное поражение легких (округлые тени на рентгенограммах легких); формирование первичного комплекса; существование вторичных форм легочного гистоплазмоза с хроническим, прогрессирующим течением, поражением верхушек легких и симптомами в виде кашля, небольшой гипертермии и ночного пота; ограниченные внелегочные поражения в средостении, надпочечниках, печени и мягких мозговых оболочках; возможность развития диссеминированных форм (особенно у лиц с подавленным иммунитетом). Гистоплазмоз от туберкулеза отличают по результатам кожных аллергических проб на соответствующие антигены, по характерным рентгенологическим и морфологическим признакам очаговых изменений, а также результатам идентификации возбудителя после выделения его из мокроты или другого субстрата.

Разные формы гистоплазмы — и существующие в окружающей среде, и паразитирующие у человека — связываются с β-цепью рецепторов интегринов LFA-1 (CD11a/CD18) и MAC-1 (CD11b/CD18). Дрожжевые элементы гистоплазмы поглощаются неактивированными макрофагами, размножаются в фаголизосомах и лизируют фагоциты. Возбудитель распознается Т-лимфоцитами по антигену его клеточной стенки и белкам теплового удара. Впоследствии Т-клетки выделяют γ-интерферон, который активирует макрофаги. Последние в результате этого приобретают способность уничтожать дрожжевые частицы гриба. Кроме того, гистоплазма стимулирует выработку мак-

рофагами фактора некроза опухоли- α , который в свою очередь стимулирует другие макрофаги к уничтожению возбудителя. Лица, у которых отсутствует клеточный иммунитет (в частности, больные СПИДом) подвержены диссеминированным формам гистоплазмоза, последний у них является главной оппортунистической инфекцией.

В легочной ткани гистоплазмы формируют эпителиоидно-клеточные гранулемы, подвергающиеся, как правило, коагуляционному некрозу и постепенно сливающиеся в более крупные очаги. Последние после размягчения и удаления масс некроза способны превращаться в каверны. При хорошей иммунной реакции или при соответствующем лечении возможен и другой исход: фиброз и обызвествление. При микроскопической диагностике необходима идентификация возбудителя. Дрожжевые формы гистоплазм имеют длину 2—5 мкм, весьма устойчивы в тканях и видны при обзорных гистологических окрасках, но лучше всего выявляются с помощью солей серебра. При хроническом гистоплазмозе серовато-белые очаги располагаются в верхушках легких. Плевра деформируется и утолщается еще до превращения очагов в участки фиброза.

Кокцидиоидомикоз (кокцидиоидоз). Практически каждый человек, вдохнувший споры гриба *Coccidioides immitis*, становится инфицированным, и на этот гриб у него развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа. Более 80 % людей, живущих в эндемических очагах Америки, Африки и других континентов, имеют положительные кожные аллергические пробы. Одной из причин высокой инфективности *S.immitis* является его способность блокировать слияние фагосом и лизосом в альвеолярных макрофагах, «добычей» которых он становится в легких. Таким способом возбудитель избегает уничтожения. Первичное инфицирование *S.immitis* происходит, как правило, бессимптомно, но у 10 % лиц отмечаются пневмония с кашлем, лихорадкой, болями в груди, а также узловатая или многоформная экссудативная эритема. *Узловатая эритема* — это дерматоз с появлением плотных и болезненных узлов в дерме и подкожной клетчатке нижних конечностей, которые постепенно меняют окраску от ярко-красной до фиолетово-желтой. Многоформная эритема отличается от узловатой: на разгибательных поверхностях конечностей и некоторых слизистых оболочках появляется сетчатая сыпь, красноватые папулы, реже пузыри, расположенные кольцами.

Первичные и вторичные поражения легких, вызванные *S.immitis*, сходны с гранулематозными изменениями при гистоплазмозе. Возбудитель обнаруживается главным образом внутри макрофагов или гигантских клеток, реже вне клеток, в виде толстостенных сферул диаметром 20—60 мкм, часто заполненных эндоспорами, не обладающими инфективными свойствами. При очень редких прогрессирующих формах гранулематозные и

даже гнойные очаги могут появляться также в мягких мозговых оболочках, коже, костях, надпочечниках, лимфатических узлах, селезенке и печени. Гнойная реакция характерна для лиц с низкой сопротивляемостью к инфекции.

14.8. Инфекции, поражающие преимущественно желудочно-кишечный тракт

В этом разделе рассмотрены лишь те *инфекции, которые являются основной причиной диареи.*

<i>Инфекционные агенты, вызывающие диарею</i>	<i>Некоторые признаки болезней, протекающих с диареей</i>
Вирусы	
Ротавирусы	Заражение происходит из загрязненной воды орально-фекальным путем. Могут возникать эпидемии. Встречаются преимущественно у детей в возрасте до 6 лет
Кишечные аденовирусы	Аденовирусные инфекции, в основном спорадические, поражают и детей, и взрослых
Бактерии	
Энтеротоксигенные E.coli	Эти виды коли-энтерита часто возникают у путешественников
Сampylobacter jejuni	Источники заражения — загрязненная вода и пища. Очень распространенная инфекция. Поражаются лица любого возраста
Yersinia enterocolitica	То же, что и при кампилобактериозе
Шигеллы	Фекально-оральный путь передачи, источники заражения те же, что при кампилобактериозе. Очень распространенная инфекция. Могут возникать эндемические и эпидемические очаги
Энтеропатогенные E.coli	Возможны эпидемические вспышки в детских учреждениях
Сальмонеллы	Природные резервуары, источники и пути заражения, симптоматика связаны с серотипами возбудителей
Clostridium difficile	Инфекция может иметь ятрогенную природу
Холерный вибрион	Возможны эпидемические вспышки и эпидемии. Поражаются лица любого пола и возраста
Кишечные простейшие	
Лямблии	Лямблиоз очень распространен, часто возникает у путешественников. Могут быть эпидемии
Entamoeba histolytica	В развивающихся странах имеется большой резервуар бессимптомного носительства. Путь передачи — фекально-оральный, реже половой (в частности, при половых извращениях), а также через загрязненную воду или пищу

Вирусные энтерит и диарея. Острую самокупирующуюся инфекционную диарею (понос) — главную причину детской смертности — чаще всего вызывают кишечные вирусы (ротавирусы); возбудители, подобные вирусам Норвока; коронавирусы;

адено- и астровирусы. У младенцев инфекционная диарея может сопровождаться тяжелым обезвоживанием и, как следствие, метаболическим ацидозом. В развивающихся странах такой ацидоз нередко заканчивается смертью.

Ротавирус — частица, имеющая оболочку и геном из сегментированной двойной нити РНК. Инфекция этим вирусом является самой частой причиной поноса у маленьких детей. Подобно другим кишечным вирусам, ротавирус передается фекально-оральным путем. Он внедряется в зрелые эпителиоциты верхней и средней части кишечных ворсин и разрушает эти клетки. Вирусная диарея развивается из-за уменьшения всасывания из просвета кишки натрия и воды, но не из-за выделения жидкости стенкой кишки и повышенной секреции, как это бывает при токсических бактериальных диареях. Дети старших возрастных групп и взрослые люди обладают устойчивостью к этой инфекции, так как у них имеется иммунитет к поверхностным антигенам ротавируса. Антитела к антигенам обнаружены в материнском молоке, поэтому ротавирусная инфекция часто возникает в период отнятия детей от груди. Впервые ротавирусы были выделены из каловых масс и изучены под электронным микроскопом. В настоящее время их идентифицируют с помощью ферментных реакций иммуноабсорбции.

Другим этиологическим агентом энтерита и диареи являются вирусы, подобные *вирусу Норвока*. Это мелкие многогранные частицы содержат одну нить РНК. Они вызывают у детей эпидемический гастроэнтерит с диареей, тошнотой и рвотой. *Коронавирусы* — полиморфные частицы, снабженные оболочкой и крупными булавовидными выступами (коронами). Эти возбудители становятся причиной не только диареи, но и инфекции верхних дыхательных путей. Они дают скорее эндемические, нежели эпидемические вспышки. *Кишечные аденовирусы* отличаются от своих аналогов, вызывающих респираторные заболевания, неспособностью расти в культуре. Инфекция этими вирусами — вторая по частоте причина диареи у детей младшего возраста.

Несмотря на то что перечисленные кишечные вирусы существенно отличаются друг от друга по строению и генетическим свойствам, те изменения, которые они вызывают в кишечнике, имеют *морфологическое сходство*. Эпителиоциты кишечных ворсин, пораженные вирусами, создают картину клеточного частоткола и многоочагового слушивания из-за разрушения их внутриклеточных структур и гибели. Возбудителей, находящихся в цитоплазме эпителиальных клеток, можно выявить под электронным микроскопом или с помощью иммунофлюоресценции (см. главу I). Отмечаются вторичная гиперплазия эпителиоцитов в области кишечных крипт, а в собственной пластинке слизистой оболочки — пестрая воспалительная клеточная инфильтрация.

Бактериальный энтерит. Бактериальная дизентерия. Ведущим признаком бактериальной дизентерии является диарея с кишечными спазмами и тенезмами, т.е. ложными и болезненными позывами к дефекации. Жидкие каловые массы могут содержать кровь, гной и слизь. В развивающихся странах эта болезнь уносит жизни около 500 000 детей ежегодно. Возбудителями бактериальной дифтерии являются *Shigella dysenteriae*, *S.flexneri*, *S.boydii* и *S.sonnei*, а также определенный О-тип энтеротоксичной *E.coli*. Шигеллы являются грамотрицательными факультативными анаэробами, которые в отличие от сальмонелл паразитируют только у человека. Путь передачи — фекально-оральный, часто реализуется через мух. Для развития заболевания необходимо небольшое количество микробов: всего лишь 10 бактериальных клеток, введенных добровольцам с пищей, вызвали болезнь у 10 % из них, а 500 клеток — у 50 % испытуемых [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. В эндемических очагах, встречающихся в развивающихся странах, где плохо соблюдаются правила гигиены и обработки пищи, самым частым возбудителем бактериальной дизентерии является *S.flexneri*.

Внедряясь в слизистую оболочку кишки, шигеллы обязательно проникают за пределы собственной пластинки этой оболочки. Механизм возникающей при этом диареи не совсем ясен. Заболевание начинается тогда, когда бактерии покидают фаголизосомы эпителиоцитов, размножаются в цитоплазме этих клеток, а затем разрушают их и освобождаются в виде колониеподобных сообществ. Часть генома шигелл, связанная с бактериальной вирулентностью, включает гены, кодирующие: основную регуляторный белок; липополисахаридную капсулу; микробные белки, обеспечивающие связывание с клетками хозяина; гемолизин, обеспечивающий разрушение фаголизосом; белки, участвующие в процессах внеклеточного распространения возбудителя; супероксиддисмутазу, защищающую шигеллы от макрофагов; шига-токсин, который, как и шигаподобный токсин кишечной палочки, блокирует синтез белков в клетках хозяина путем расщепления рибосом 28S-РНК. Шига-токсин участвует также в развитии гемолитико-уремического синдрома при инфекциях, вызванных шигеллами и кишечными палочками (см. главу 18).

При бактериальной дизентерии поражаются главным образом прямая и сигмовидная кишка, реже нисходящая ободочная, еще реже остальные отделы ободочной кишки. В России и некоторых других странах выделяют 4 *стадии колита*: катаральную, фибринозную, язвенную и стадию заживления язв. Для *катарального колита*, продолжающегося в течение 2—3 дней, характерны гиперемия, отек и диффузная макрофагально-лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки (рис. 14.12). Встречаются поверхностные изъязвления и крово-

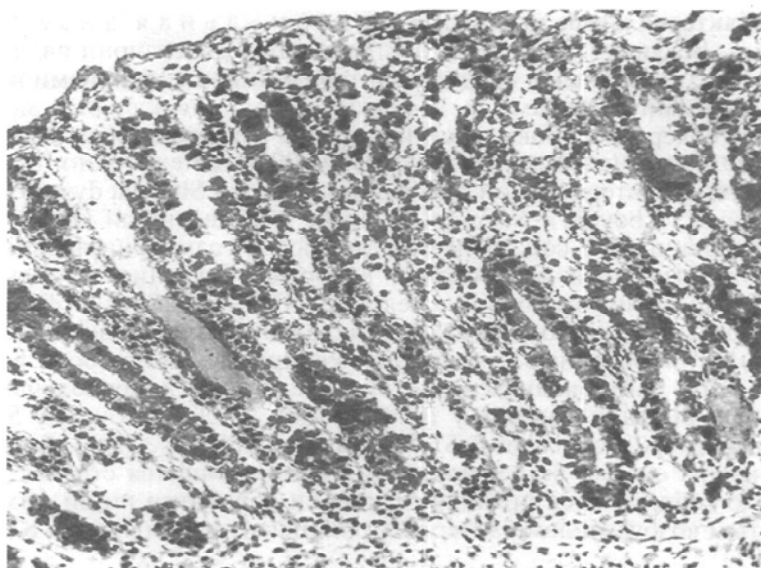


Рис. 14.12. Дизентерия, катаральный колит.

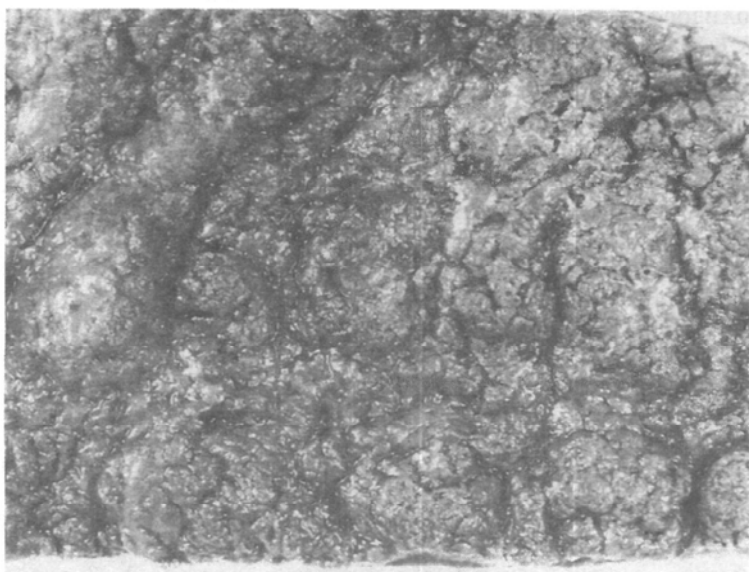


Рис. 14.13. Дизентерия; фибринозный колит, дифтеритическая форма. Сероватые массы фибрина покрывают слизистую оболочку ректосигмоидной зоны и плотно связаны с подлежащей тканью.

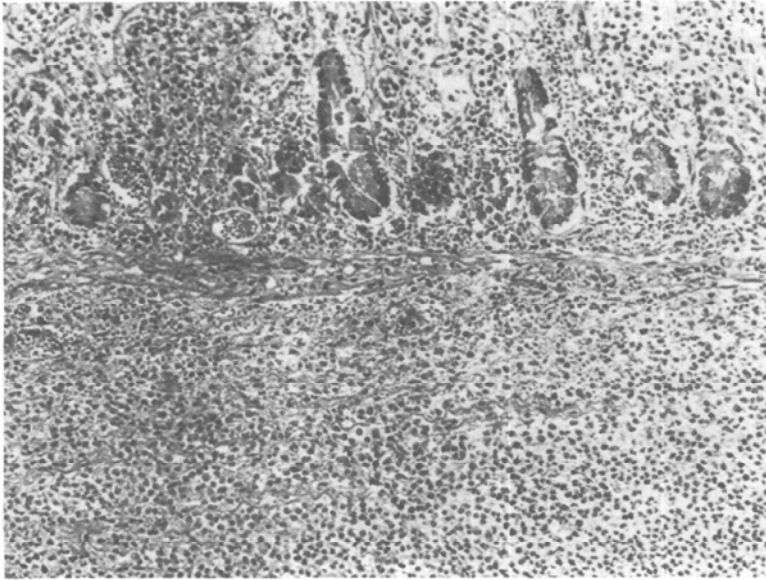


Рис. 14.14. Флегмонозное воспаление толстой кишки.

излияния. В слипавшихся, а также в остающихся на месте эпителиоцитах обнаруживаются шигеллы. Под эпителием, особенно в зонах поверхностного некроза, видна лейкоцитарная инфильтрация. Иногда процесс заканчивается на этой первой стадии, после чего наступает выздоровление. Однако у многих пациентов заболевание прогрессирует.

Фибринозный колит проявляется в дифтеритической форме (см. главу 4) и продолжается около 1 нед (рис. 14.13). Отечная слизистая оболочка покрыта серовато-бурыми массами фибрина, оксифильными при гистологических окрасках. Зона некроза глубже, чем при катаральном колите, и пропитана массами фибрина и лейкоцитами. По периферии этих зон в стенке кишки наблюдаются гиперемия, кровоизлияния, диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Последняя может приобретать флегмонозный характер (рис. 14.14). В интрамуральных вегетативных нервных сплетениях — подслизистом (мейснеровом; G.Meissner), межмышечном (ауэрбаховом; L.Auerbach) — отмечаются вакуолизация, разрушение нервных клеток и волокон. В результате нарушается перистальтика толстой кишки.

Язвенный колит развивается обычно на 10–12-е сутки дизентерии. Язвы возникают после отторжения фибринозно-некротических масс и имеют разные размеры и глубину. Стадия *заживления язв* длится около 1 мес. Некротические дефекты за-

полняются сначала грануляционной тканью, которая затем дифференцируется в фиброзную.

Осложнения дизентерийного колита подразделяются на группу *кишечных* и *внекишечных*. К первым относятся перфорация язв с последующим развитием перитонита или парапроктита (т.е. воспаления параректальной клетчатки); кровотечение из язв с более массивной кровопотерей, чем просто примесь крови к калу; рубцовые стенозы толстой кишки. К внекишечным осложнениям относятся явления общей интоксикации (особенно у детей), очаговая пневмония, абсцессы печени, пиелонефрит, а также истощение и амилоидоз.

Кампилобактерный (геликобактерный) энтерит. *Helicobacter pylori* (*Campylobacter*) — граммотрицательный микроб, снабжен жгутиками, часто имеет форму запятой. Раньше его относили к вибрионам. Только при создании специальных культуральных условий, позволивших изолировать этот микроб, выяснилось, что он является причиной хронического гастрита, энтероколита и даже септицемии. Заражение этим возбудителем происходит при употреблении загрязненных молочных продуктов, мяса домашних птиц или воды. Эпидемии, если и возникают, то очень ограниченные. Чаще встречаются спорадические заболевания, которые и у взрослых, и у детей могут быть результатом заражения от другого человека или животного (в частности, домашние собаки являются частыми носителями кампилобактера).

Известно три *механизма поражения кишечника*. Первый — токсическое воздействие, вследствие которого появляется водянистый стул. Второй механизм реализуется при инвазии и размножении кампилобактера в эпителиоцитах и их последующей гибели, что приводит к кровавому поносу и наличию в жидких каловых массах клеток воспалительного экссудата. Третий механизм получил название транслокации, так как возбудитель проникает через слизистую оболочку кишечника и размножается в собственной пластинке, а также в брыжеечных лимфатических узлах, что сопровождается лихорадкой без выраженной диареи.

Воспаление может захватывать весь кишечник, от тощей кишки до ануса. В случае инвазивного типа инфекции при проктоскопии можно увидеть рыхлую слизистую оболочку кишки, имеющую поверхностные эрозии. Под *микроскопом* отмечаются отек, гиперемия, инфильтрация слизистой оболочки нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками. В области крипт наблюдаются мелкие абсцессы или изъязвления, что придает процессу сходство с хроническим язвенным колитом. В тонкой кишке, кроме того, заметно укорочение ворсин.

Йерсениозный энтерит. *Eysinia enterocolitica* и *Y.pseudotuberculosis* относятся к граммотрицательным факультативным

тивным внутриклеточным микробам, родственным *Y.pestis*, вызывающему эпидемическую чуму. Путь передачи фекально-оральный. Источниками йерсиниозов нередко являются грызуны или кошки. Отмечены эндемические очаги. В России йерсиниозы распространены на Дальнем Востоке, но спорадические заболевания и даже небольшие эпидемические вспышки регистрируются повсеместно. И *Y.enterocolitica*, и *Y.pseudotuberculosis* являются причиной илеита, а также брыжеечного лимфаденита, которыми чаще заболевают дети, но они могут наблюдаться и у взрослых.

Известно, что псевдотуберкулезная палочка содержит на своей поверхности молекулы, участвующие в прикреплении к клеткам хозяина и фагоцитозе. К таким молекулам относится белок инвазии, связывающийся с интегринами β -1, которые в свою очередь связываются с фибронектином и коллагеном. Находясь внутри клеток, *Y.pseudotuberculosis* выделяет серин- или треонинкиназу, а также тирозинфосфатазу, которая повреждает клетки хозяина. Повреждение осуществляется путем прерывания путей сигнальной трансдукции (см. главы 2 и 8).

Йерсиниозы могут начинаться с *тонзиллита*, похожего на другие формы ангины, или с *фарингита*. Затем инфекция распространяется по пищеварительному каналу. *Энтерит*, как правило, выражается в поражении терминальных отделов подвздошной кишки, сочетающемся с колитом. Преобладают катаральные или катарально-эрозивные изменения. При *аппендикулярной форме* йерсиниоза обнаруживаются явления острого аппендицита, обычно сопровождающиеся терминальным илеитом и брыжеечным лимфаденитом. Нередко больных оперируют по поводу аппендицита, хотя их легко можно вылечить, применяя антибиотики. Йерсиниозные гранулемы, характерные для начальных стадий процесса, состоят из эпителиоидных клеток и макрофагов, среди которых могут быть гигантские клетки типа клеток Лангханса. В дальнейшем гранулемы подвергаются абсцедированию, а затем рубцеванию. Описаны отдельные наблюдения *септической формы* йерсиниозов, которая у 50 % больных заканчивается смертью.

Брюшной тиф и другие сальмонеллезы. Сальмонеллы относятся к жгутиковым, грамотрицательным микробам, передающимся человеку с загрязненной пищей или водой (*S.typhi*, *S.enteritidis*, *S.typhimurium*, *S.cholerae suis* и др.). Вызываемые ими заболевания относятся как к типичным антропонозам (брюшной тиф), так и к антропозоонозам (другие сальмонеллезы).

Б р ю ш н о й т и ф. Это самая опасная форма сальмонеллезов. *Патогенез* является предметом научных споров. В настоящее время его представляют следующим образом. Преодолев зону первичного аффекта в тонкой кишке и зону регионального лимфаденита в брыжеечном первичном комплексе, *S.typhi* поступает в



Рис. 14.15. Брюшной тиф, стадия мозговидного набухания.

кровь. Бактериемия сохраняется в течение 1-й недели болезни, приводит к генерализации инфекции и становлению гуморального иммунитета. Начиная со 2-й недели, в крови с помощью реакции Видалья (F.Widal) [т.е. серологической реакции агглютинации инактивированных бактерий (диагностикумов) сывороткой крови больных в различных разведениях] определяют антитела к возбудителю. В этот период больные особенно заразны, так как выделяют сальмонеллы не только с калом и мочой, но и с потом, материнским молоком. Циркулируя по кровотоку, *S.typhi* находит для себя оптимальную среду для размножения в желчном пузыре. Возникают *бактериохолия* и иногда *брюшнотифозный холецистит*. Попадая с желчью опять в тонкую кишку, бактерии индуцируют многоступенчатые реакции гиперчувствительности в интрамуральном лимфатическом аппарате кишки [особенно в групповых лимфатических фолликулах (пейеровых бляшках)], что завершается некрозом и формированием язв.

Морфологически различают 5 стадий местных изменений в подвздошной кишке (реже в процесс вовлекается также толстая кишка). Каждая стадия продолжается около 1 нед. Для стадии мозговидного набухания характерно увеличение солитарных фолликулов, особенно пейеровых бляшек, которые выступают в просвет кишки как большие пуговицы, имеют розовато-серую окраску и бороздчатую поверхность, что создает сходство с поверхностью головного мозга (рис. 14.15). Под микроскопом в бляшках видна резко выраженная гиперплазия клеток моноцитарно-макрофагального ряда, вытесняющих лимфоциты. Как правило, она носит гранулематозный, реже диффузный, характер (рис. 14.16, А).

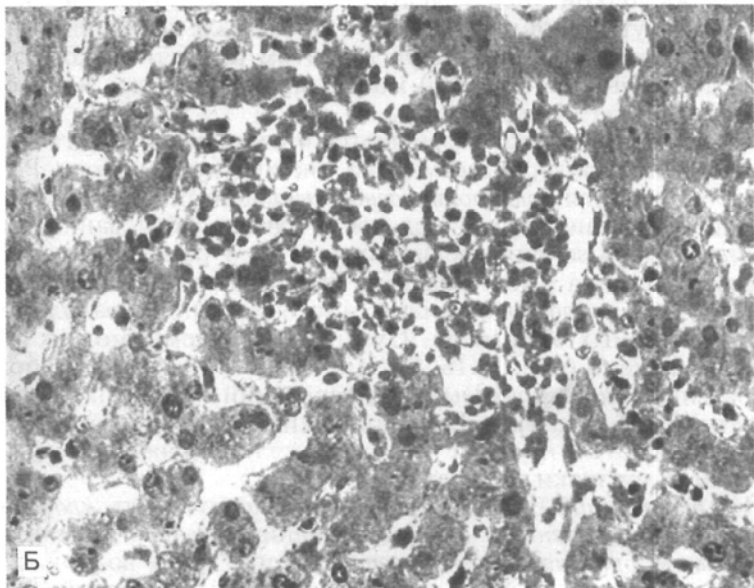
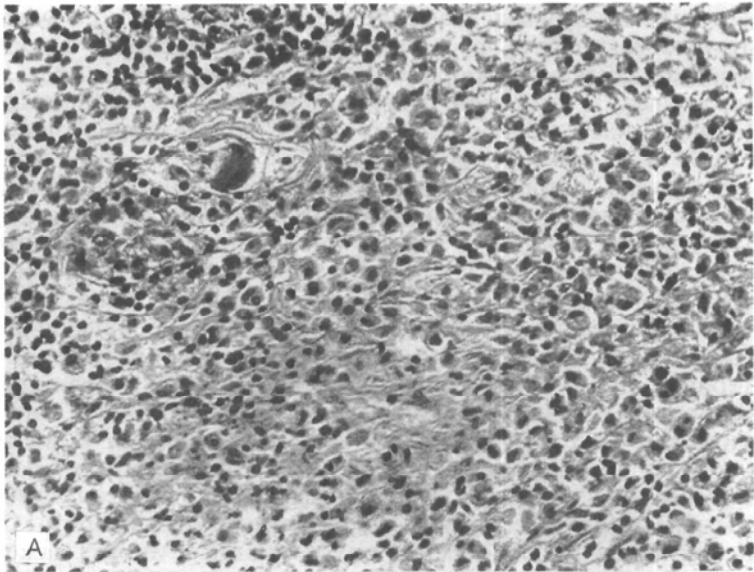


Рис. 14.16. Брюшной тиф.

А — стадия мозговидного набухания пейеровых бляшек; гиперплазия макрофагов. Б — брюшнотифозная гранулема в печени.

Раньше эти гранулемы называли брюшнотифозными узелками, а крупные макрофаги, формирующие такие узелки, — брюшнотифозными клетками. Природа указанной гиперплазии, по-видимому, связана с реакцией гиперчувствительности замедленного (IV) типа. В настоящее время нет надежных сведений о наличии возбудителя внутри или вне макрофагов в тифозных узелках.

На *стадии некроза* происходит разрыхление увеличенных пейеровых бляшек и начинается отторжение некротических масс в просвет кишки. Развивается демаркационное воспаление. Некроз нередко распространяется за пределы бляшек и фолликулов, затрагивая подлежащие ткани в стенке кишки. *Стадия образования язв* характеризуется прогрессирующим отторжением некротических масс и формированием язвенных кратеров в пораженных бляшках и фолликулах. Края и дно таких кратеров имеют «грязный» вид из-за наличия в них некротических масс и экссудата. Процесс начинается в дистальных отделах подвздошной кишки и распространяется в проксимальном направлении. На *стадии чистых язв* некротические дефекты имеют ровные, слегка закругленные края и чистое дно, представленное мышечными слоями кишки, а иногда даже серозной оболочкой. Далее следует *стадия заживления язв*, реализующаяся путем заполнения дефектов вначале грануляционной, а затем рубцовой тканью. При развитом первичном комплексе сходные изменения (без язв) могут сменять друг друга и в *брыжеечных лимфатических узлах*.

При брюшном тифе развиваются и изменения общего характера, имеющие аллергическую или токсическую природу. Розеолярно-папулезная *брюшнотифозная сыпь* появляется на коже туловища примерно через 1 нед после начала заболевания. *Спленомегалия* проявляется увеличением в 3—4 раза селезенки. На разрезе селезенка имеет красный цвет и дает обильный соскоб пульпы. Под *микроскопом* видны многочисленные гранулемы из мононуклеарных элементов. Сходные гранулемы можно обнаружить в печени (рис. 14.16, Б). Иногда на 2—3-ю неделю болезни развивается *восковидный* (ценкеровский; F.A.Zenker) некроз скелетной мускулатуры. В мышцах живота, бедра (реже в других) появляются плотные серовато-желтые очаги с сальным блеском и признаки некроза.

Из *осложнений* брюшного тифа нужно отметить *кровотечения* из язв, *прободения язв* с последующим *брюшнотифозным перитонитом*, *брюшнотифозный сепсис*. Могут также возникать *инфекционные осложнения*, вызванные микробной флорой: очаговые пневмонии, абсцессы, остеомиелит и др.

Другие сальмонеллезы. *Интестинальная форма сальмонеллеза*, вызываемая *S.cholerae suis*, иногда другими сальмонеллами, часто развивается при пищевых отравлениях. Она характеризуется острым энтеритом, сходным с холерой (см. далее). В подобных случаях возможен анафилактический шок.

Септическая форма встречается относительно редко. У больных наблюдаются гематогенная генерализация инфекции и формирование гнойных очажков во многих внутренних органах. При еще более редкой *брюшнотифозной форме*, вызываемой *S. paratyphi A* и *B*, в кишечнике, брыжеечных лимфатических узлах и селезенке возникают изменения, аналогичные тем, которые встречаются при брюшном тифе, но выражены слабее (отсюда и возникло название «паратиф»). Осложнения встречаются крайне редко.

Холера. *Vibrio cholerae* — узкие грамотрицательные жгутиковые микробы, часто имеют форму запятой. В разное время они становились причиной величайших и продолжительных пандемий, последняя из которых зарегистрирована в 1961—1974 гг. Большинство из них начиналось в долине реки Ганг (Индия и Бангладеш), где постоянно имеются очаги холеры, и затем распространялось на запад [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Небольшие эпидемии отмечались в Перу и других странах Латинской Америки, а также в России.

Тяжелая *диарея* с выделением обильных водянистых каловых масс связана с действием энтеротоксина, образуемого серотипом *O1* холерного вибриона. Последний никогда не проникает в кишечный эпителий. Оставаясь в просвете кишки, он проявляет свою вирулентность, формирует колониеподобные сообщества, вырабатывающие указанный токсин. В основе этого механизма лежат функции некоторых из 17 наиболее важных генов возбудителя, обуславливающих его вирулентность. Для успешной колонизации требуется функционирование жгутиковых белков, обеспечивающих подвижность и прикрепление вибриона, что отличает возбудителя холеры от шигелл и кишечных палочек, которые не обладают подвижностью, хотя и инвазивны. Открепление вибриона от эпителиоцитов кишки реализуется с помощью гемагглютинина, который у этого возбудителя представляет собой металлопротеиназу и действует аналогично нейраминидазе у вируса гриппа.

Молекула *холерного энтеротоксина* состоит из 5 связующих пептидов *B* и катализирующего пептида *A*. Пептиды *B* связываются с углеводами на ганглиозиде GM_1 , находящемся на поверхности кишечных эпителиоцитов. Внутри клеток дисульфидная связь, соединяющая два фрагмента пептида *A* (*A1* и *A2*), разрывается, и катализирующий пептид *A1* взаимодействует с *G*-протеинами цитозоля клетки, названными АДФ-рибозилирующими факторами (ARFs). Эти факторы и гуанозинтрифосфат-связывающие белки (ГТФ, см. главу 7) повышают активность холерного токсина. Последний подвергает АДФ-рибозилированию белок *G* (обозначаемый как G_{sa}), который в свою очередь стимулирует аденилциклазу. При состояниях с активированными ГТФ-белками всегда появляется АДФ-рибозилированный G_{sa} , приводящий к устойчивой активации аденилатциклазы, вы-

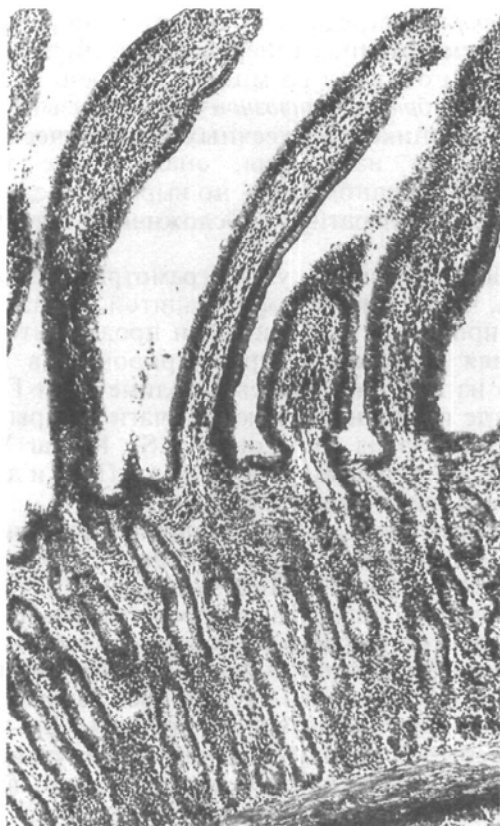


Рис. 14.17. Тонкая кишка в норме.

сокому уровню внутриклеточного АМФ, а также массивному выделению хлоридов, натрия и воды. В таких условиях из стенки тонкой кишки выделяется большое количество жидкости, напоминающей рисовый отвар (так выглядят испражнения у больного холерой) и содержащей хлопья слизи и немногочисленные лейкоциты. Своевременное введение жидкости и электролитов снижает уровень смертности при холере минимум на 50 %. Существует еще один холерный токсин, характерный для мутантных форм вибриона, у которых первичный токсин отсутствует. Эта мутантная субстанция вызывает диарею гораздо более легкой степени, нарушает плотные соединения между кишечными эпителиоцитами.

Для холеры характерно развитие *серозного* или *серозно-геморрагического энтерита*. В отечной слизистой оболочке тонкой кишки (рис. 14.17 и 14.18), расширенной и заполненной жид-

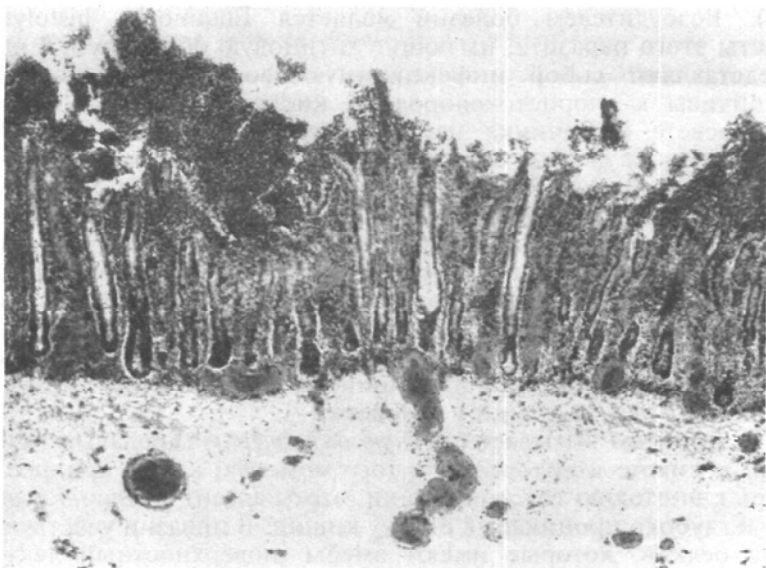


Рис. 14.18. Холера, диффузный катарально-геморрагический энтерит.

костью, появляются единичные или множественные кровоизлияния. Чуть позже в процесс может вовлекаться желудок с развитием *гастроэнтерита*. Из-за диффузного характера поражения кишки, препятствующего нормальному всасыванию жидкости, быстро прогрессируют явления *эксикоза* (обезвоживания организма). Когда обезвоживание достигает крайней степени, наступает *алгидный период* (фаза) *холеры*, т.е. холодный период, характеризующийся гипотермией. У умерших, имевших алгидную фазу, гораздо сильнее обычного выражено трупное окоченение, которое сохраняется в течение нескольких дней. Слегка согнутые конечности создают характерную «позу боксера (гладиатора)», в которой находится тело. Кожа выглядит сухой, морщинистой, особенно на кистях рук («рука прачки»). Трупная кровь густая и темная. В желчном пузыре определяется светлая прозрачная («белая») желчь. Иногда развивается некроз эпителия почечных канальцев и *постхолерная уремия*. Еще реже отмечается *холерный тифоид* — дифтеритический колит, весьма похожий на дизентерийный.

Амебиаз (амебная дизентерия). Это хроническое протозойное (Protozoa — простейшие) заболевание, в основе которого лежит хронический язвенный колит. В конце XX в. амебиазом болели около 500 млн человек, живущих в развивающихся странах (Индии, Мексике, Колумбии, республиках Средней Азии и

др.). Возбудителем болезни является *Entamoeba histolytica*. Цисты этого паразита, имеющие хитиновую оболочку и 4 ядра, представляют собой инфекционную форму, поскольку они устойчивы к хлористоводородной кислоте желудочного сока. В просвете кишечника из цист освобождаются трофозоиты (вегетативные формы простейших). Трофозоиты размножаются в анаэробных условиях, не причиняя вреда хозяину. Лишенные митохондрий и ферментов цикла Кребса, амёбы являются облигатными катализаторами брожения глюкозы и образования этанола. На этом основано действие *трихопола* (метронидазола) — самого лучшего средства против инвазивных форм амёб, а также лямблий, трихомонад и анаэробных бактерий. Он разрушает *ферридоксинзависимую пируватоксидоредуктазу* (фермент, необходимый для брожения и имеющийся у перечисленных возбудителей, но отсутствующий у человека).

E. histolytica вызывает *амёбную дизентерию* (кровавый понос, боли в животе и лихорадка) с того момента, когда, прикрепившись к эпителию толстой кишки, этот паразит *лизирует эпителий* и глубоко проникает в стенку кишки. В инвазии участвуют 3 вида белков, которые имеют амёбы: поверхностный лектин, связывающий возбудителя с углеводами на поверхности эпителиоцитов кишки; каналоформирующий белок, который содержит двунаправленную спираль, индуцирует образование пор в плазмолемме эпителиальных клеток и лизирует эти клетки; цистеинпротеиназы, способные разрушать белки внеклеточного матрикса.

При амёбиазе только 10 % зараженных людей заболевают амёбной дизентерией. Этому есть объяснение, основанное на данных иммунологических и молекулярно-биологических исследований. Существуют две генетически различные формы *E. histolytica*. Цисты вирулентных и авирулентных штаммов возбудителя, выделяемых из испражнений больных, имеют сходное строение. И только обнаружение трофозоитов, содержащих поглощенные эритроциты (рис. 14.19, А), свидетельствует о кишечной инвазии вирулентным штаммом амёбы.

В отличие от бактериальной дизентерии при амёбной дизентерии чаще поражаются слепая и восходящая ободочная кишка. Затем по частоте поражения следуют сигмовидная, прямая кишка и червеобразный отросток слепой кишки (аппендикс). При тяжелых формах болезни иногда поражается вся толстая кишка. Гиперемия и отек слизистой оболочки кишки быстро сменяются некрозом и формированием язв. Некроз развивается благодаря гистолитическим свойствам амёб. Под *микроскопом* видно, как глубоко (вплоть до мышечных слоев) проникают зоны некроза. Края язв могут иметь подрывтый вид и несколько нависать над дном. Их размеры варьируют и иногда увеличиваются по мере развития заболевания. Амёбы обнаруживаются, как правило, по периферии зон некроза. Они бывают очень по-

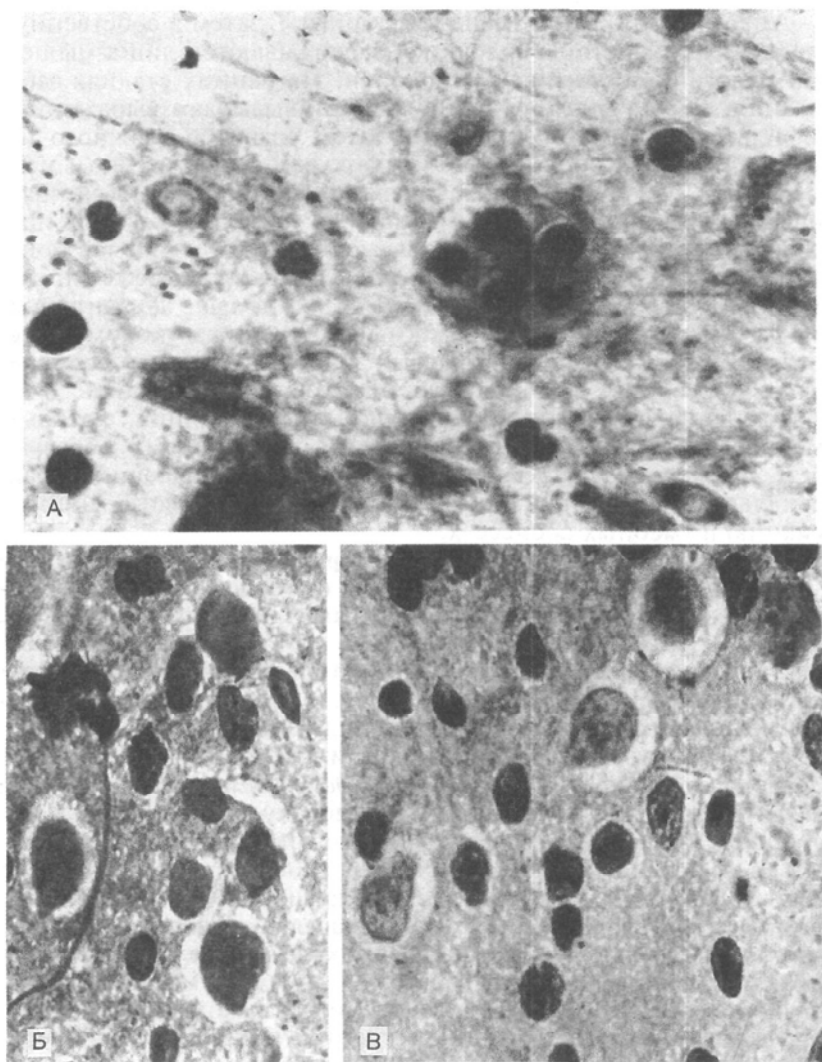


Рис. 14.19. Дизентерия.

А — дизентерийная амеба; эритроциты внутри возбудителя. Б, В — биоптат из двенадцатиперстной кишки; среди мононуклеарных клеток экссудата каплевидные лямблии со светлым ободком вокруг каждой из них.

хожими на макрофаги из-за аналогичных размеров и многочисленных вакуолей в цитоплазме. Однако у возбудителя имеется маленькое круглое ядро с крупным ядрышком.

Амебы проникают в кишечные крипты, затем в собственную пластинку слизистой оболочки и задерживаются лишь мышечной пластинкой слизистой оболочки. На ранних стадиях заболевания, еще до формирования язв, они вызывают выраженную инфильтрацию нейтрофилами, а затем развитие влажного некроза. Слизистая оболочка между фокусами поражения (и между язвами) в течение всего заболевания может оставаться практически неизменной. Примерно у 40 % больных амебы проникают в ветви портальной вены, а затем в виде эмболов попадают в печень и становятся причиной одиночных, реже множественных, абсцессов. *Амебные абсцессы печени*, достигающие иногда 10 см в диаметре (и заметные при ультразвуковом исследовании печени), имеют в краевых зонах выраженную воспалительную реакцию и ворсистую окантовку из фибрина. В их центральной зоне часто происходят кровоизлияния, которые, смешиваясь с гнойно-некротическим материалом, образуют тестообразную массу шоколадного вида. Наслаивающиеся бактериальные инфекции могут значительно усилить гнойную реакцию в амебных абсцессах.

Лямблиоз (Д.Ф.Лямбль), или **жиардиаз** (*Giardiasis*). *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*) является наиболее распространенным из всех простейших патогенным кишечным паразитом. Инфекция может протекать латентно или сопровождаться острым или хроническим поносом, стеатореей (маслянистым стулом) и запорами. В тех регионах, где хлорирование водопроводной воды производится без фильтрации через песок, лямблии могут становиться причиной эндемий. Лямблии, как и амебы, сбрасывают глюкозу и существуют в *двух формах*: латентных, но инфективных цист, попадающих к человеку от другого лица или от кошек, бобров, медведей; трофозоитов, способных размножаться в просвете кишки и вызывать болезнь. В отличие от амеб, трофозоиты лямблий чаще обладают двумя ядрами, чем одним, имеют жгутики, «охотнее» населяют двенадцатиперстную, а не толстую кишку, чаще прикрепляются к кишечному эпителию, а не проникают в него и тем самым могут вызывать только понос, а не полный дизентерийный комплекс.

Трофозоиты лямблий прикрепляются к сахарам на поверхности эпителия с помощью лектина, который активизируется при расщеплении протеазами. Последних довольно много в просвете двенадцатиперстной кишки. Плотный контакт между возбудителем и эпителиоцитами осуществляется с помощью поршнеобразного диска, состоящего из цитоплазматического тубулина и единственного в своем роде промежуточного филамента, названного *жиардином*. Лямблии не образуют энтеротоксин, и вызываемая ими диарея, по-видимому, является вторичной, развивающейся скорее вследствие недостаточности всасывания, а не избыточной отдачи жидкости с электrolитами. Лямблии могут блокировать всасывание, покрывая поверхность эпителия свои-

ми сообществами, или механически повреждая микроворсинки щеточной каймы на апикальной поверхности цилиндрических (всасывающих) энтероцитов. И в том, и другом случае поверхность всасывания значительно уменьшается. Известно, что лица с агаммаглобулинемией (т.е. синдромом дефицита антител) болеют особенно тяжелыми формами лямблиоза, а у людей с нормальной иммунной защитой, опосредованной антителами, важную роль играет секреторный IgA.

В мазках из испражнений большого трофозоиты *Giardia lamblia* имеют стреловидную форму, два ядра и местами напоминают короткие мазки кистью художника. В дуоденальных биоптатах можно наблюдать сообщества этих стреловидных или каплевидных (рис. 14.19, Б, В) возбудителей, тесно связанных вогнутыми дисковыми площадками с эпителиальными клетками кишечных ворсин. Несмотря на то что *морфологическая картина* в кишечнике варьирует от абсолютно нормальной до явно патологической, различают несколько типичных изменений. В большинстве случаев лямблии вызывают утолщение концов ворсин, снижение соотношения длины ворсин и крипт, а также пеструю воспалительную инфильтрацию в собственной пластинке слизистой оболочки. К этому можно добавить указанное выше неравномерное повреждение щеточной каймы всасывающих энтероцитов и гипертрофию лимфоидных фолликулов, свойственную лицам с дефицитом антител.

14.9. Гнойные инфекции, вызываемые грамположительными бактериями

Стафилококковые инфекции. Речь пойдет о представителях вида *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка), являющихся неподвижными грамположительными кокками с выраженной тенденцией к формированию колониеподобных сообществ, напоминающих виноградные кисти. Эти микробы обладают пиогенным (гноеродным) действием. Они вызывают множество кожных поражений (фурункулы, карбункулы, импетиго и др.). Стафилококки становятся причиной фарингита, пневмонии, эндокардита, пищевых отравлений и токсического шока. Многие из перечисленных заболеваний рассматриваются в других главах тома 2, поэтому мы сделаем лишь *общий обзор инфекционных процессов, обусловленных золотистым стафилококком.*

S. aureus — главная причина инфицирования тяжелых ожоговых, а также хирургических ран. После кишечной палочки он является следующим по значимости этиологическим агентом внутрибольничных инфекций. *S. epidermidis*, родственный золотистому стафилококку вид, вызывает оппортунистические инфекции у больных с катетерами, пациентов с протезами сердечных клапанов (см. главу 11) и у больных наркоманией. У большинства ста-

филококков нет оболочки, они типифируются по способности к заражению бактериофагами, т.е. вирусами, инфицирующими бактериальную клетку. Кроме того, стафилококки отличаются большим количеством плазмид (внехромосомных носителей наследственной информации, см. главу 8), кодирующих ферменты, которые обеспечивают устойчивость к антибиотикам, а также прочие факторы вирулентности. *S.aureus* и другие вирулентные стафилококки обладают множеством *факторов вирулентности*: поверхностные белки, участвующие в процессах прикрепления к клеткам хозяина, ферменты, расщепляющие белки организма носителя, и токсины, повреждающие ткани хозяина:

- на поверхности *S.aureus* имеются рецепторы для фибриногена, фибронектина, витронектина, которые используются в качестве мостиков для связывания с эндотелием сосудистой сети;
- *S.aureus* обладает рецептором для ламинина, сходным с таковым у метастазирующих малигнизированных клеток (см. главу 7); с помощью рецептора микробы связываются с белками внеклеточного матрикса и осуществляют инвазию;
- стафилококки, инфицирующие протезированные клапаны сердца и всевозможные катетеры, имеют экзополисахаридную оболочку, позволяющую им прикрепляться к искусственным материалам;
- липаза *S.aureus* расщепляет липиды на поверхности кожи человека, экспрессия этого фермента обуславливает способность возбудителя вызывать абсцессы кожи;
- *S.aureus* вырабатывает множество гемолитических токсинов, включая α -, β - и λ -токсины. α -Токсин является белком, который образует поры в эпителии, он способен включаться в плазмолемму клеток хозяина и вызывать ее деполаризацию, т.е. снижать или изменять мембранные потенциалы. β -Токсин представляет собой сфингомиелиназу, а λ -токсин — пептид с двойным действием;
- энтеротоксины золотистого стафилококка могут вызывать пищевые отравления, их действие связано со стимуляцией рвотных рецепторов в пищеварительном тракте. Кроме того, эти токсины являются суперантигенами, т.е. антигенами с резко повышенной иммуногенностью, они связываются с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости макрофагов, а затем с сайтом рецепторной β -цепи Т-лимфоцитов, что приводит к мощной стимуляции Т-клеток хозяина и освобождению цитокинов, опосредующих системные воздействия энтеротоксинов возбудителя;
- эксфолиативные (отслаивающие) токсины *S.aureus* вызывают развитие стафилококкового синдрома ошпаренной

кожи, при этом клетки зернистого слоя эпидермиса разъединяются и формируют пузыри;

- токсин синдрома токсического шока (TSST-1) выделяется *S.aureus* стафилококком, населяющим влагалища женщин, которые используют различные тампоны. Он способен вызвать шок с помощью механизмов, присущих также энтеротоксинам стафилококка, по своим проявлениям такой шок относится к группе септического шока.

Если поражения локализуются в коже, легких, костях или клапанах сердца, *S.aureus* вызывает гнойное воспаление, приводящее к различному по своей выраженности местному расплавлению тканей. Исключая импетиго, при котором инфекция ограничена поверхностными слоями эпидермиса, стафилококковые процессы в коже так или иначе связаны с *волосянными фолликулами*. *Фурункул* — местное гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула и окружающей его дермы — бывает одиночным и множественным (фурункулез), развивается преимущественно во влажных и волосистых зонах кожи, в которых также образуется кожный жир. Типичной локализацией являются лицо, задняя часть шеи, подмышечные впадины, паховая область, нижние конечности и складки под молочными железами. Начавшись в одном фолликуле, процесс иногда прогрессирует до более крупного и глубокого абсцесса, который, расплавляя покрывающие его ткани, прорывается наружу и бесследно заживает. *Карбункул* — гнойно-некротическое воспаление нескольких расположенных рядом сальных желез и волосяных фолликулов, распространяющееся на окружающую дерму и подкожную клетчатку. Типичная локализация — задняя часть шеи, где фасциальные поверхности облегчают распространение процесса. Сходные абсцессы в зоне апокриновых желез (чаще в подмышечной впадине) называются *гнойным гидраденитом*. Абсцедирующее воспаление в околоногтевой области называют *паронихией*, а более глубокий процесс в тканях пальца — *панарицием*.

Синдром ошпаренной кожи (болезнь Риттера; G.R.Ritter) представляет собой эксфолиативный дерматит, опосредованный действием токсинов и встречающийся в основном у детей со стафилококковыми поражениями носоглотки или кожи. При этом синдроме появляется сыпь цвета загара, которая распространяется по всему телу и из элементов которой развиваются хрупкие пузыри. При разрыве этих (иногда очень многочисленных) пузырей происходит значительная потеря эпидермиса. При формировании пузырей эпидермис расщепляется на уровне зернистого слоя, что отличает данный синдром от токсического эпидермального некролиза (болезни Лайелла; A.Lyell). Последний представляет собой лекарственную гиперчувствительность и выражается в расщеплении кожи на уровне эпидермально-дермального стыка.

Стрептококковые инфекции. Стрептококки являются факультативно анаэробными, грамположительными микробами. растут парами или цепочками. Они тоже вызывают множество гнойных поражений кожи, ротоглотки, легких и клапанов сердца. Большое значение имеют и постстрептококковые заболевания, особенно ревматизм (см. главу 11), иммунокомплексный гломерулонефрит (см. главу 18) и узловатая эритема (см. главу 25). *Большинство стрептококков относится к β -гемолитическому типу*, представители которого различаются по поверхностным антигенам и насчитывают три главных вида: *S.pyogenes* (группа А), вызывающий фарингит, скарлатину, рожистое воспаление кожи, импетиго, ревматизм и гломерулонефрит; *S.agalactiae* (группа В), индуцирующий сепсис в неонатальном периоде и инфекции мочевых путей; *Enterococcus faecalis* (группа D), служащий причиной эндокардита и инфекций мочевыводящего тракта. Помимо представителей стрептококка β -гемолитического типа, следует назвать еще по меньшей мере три важных типа стрептококков. *S.viridans* — *зеленящий стрептококк*, является α -гемолитическим микробом и поэтому дает зеленый цвет на пластинах кровяного агара. Он входит в группу нетипируемых вариантов и способен вызывать эндокардит (см. главу 11). *S.pneumoniae* — *пневмококк*, который типифируется по антигенам оболочки и является главной причиной пневмоний и менингококкового менингита у взрослых. Наконец, *S.mutans* — *изменячивый стрептококк*, он представляет собой типичного возбудителя зубного кариеса.

Как и у других микробов, жизнедеятельность стрептококков регулируется многочисленными генами, определяющими вирулентность и реагирующими на всевозможные раздражители из окружающей среды. Они вырабатывают белок М, палочковидный поверхностный протеин, предохраняющий возбудителя от фагоцитоза; поверхностный белок, который связывается с Fc-рецепторами иммуноглобулинов хозяина; пептидазу С5а комплемента, расщепляющую соответствующий пептид хемотаксиса. Стрептококки обладают поверхностными молекулами (например, молекулами липотейхоевой кислоты), которые связываются с ламинином — белком внеклеточного матрикса хозяина, а пневмококки имеют даже оболочку из полисахаридных молекул, предохраняющих их от фагоцитоза. Стрептококки продуцируют кодируемый фагом пирогенный экзотоксин, который вызывает лихорадку и сыпь при скарлатине. *S.mutans* индуцирует кариес, превращая сахарозу в молочную кислоту (последняя и обуславливает деминерализацию зубной эмали) и выделяя высокомолекулярные глюканы, которые способствуют агрегации бактерий и формированию зубного налета (отложение, покрывающее коронку зуба и состоящее из остатков пищи, микробов, слущенных клеток эпителия и слизи). Стрептококки вырабатывают и другие ферменты, участвующие в обеспечении вирулент-

ности; это гемолизины, нейраминидаза, протеазы, расщепляющие иммуноглобулины, и стрептокиназа, расщепляющая тромбин. Постстрептококковые аутоиммунные заболевания сердца (например, ревматизм) могут быть результатом перекрестной реакции антител к белку М с миозином кардиомиоцитов.

Стрептококковые инфекции характеризуются диффузными интерстициальными инфильтратами, состоящими в основном из нейтрофилов. Разрушение ткани минимальное. Кожные проявления — фурункулы, карбункулы и импетиго — напоминают аналогичные изменения, вызываемые стафилококками (см. выше), но тенденции к изолированному абсцедированию выражена меньше. Остановимся на трех наиболее часто встречающихся видах стрептококковой инфекции. [Пневмококковые пневмонии, очаговые и долевые (крупозные) будут рассмотрены в главе 15.]

Рожистое воспаление (рожа, erysipelas) чаще всего встречается у лиц среднего возраста, живущих в теплых климатических условиях. Его вызывает экзотоксин, освобождаемый главным образом из стрептококков группы А, изредка — группы С. Заболевание выражается в быстро распространяющемся эритематозном (т.е. с явлениями гиперемии) набухании кожи, которое может начинаться на лице, реже туловище или конечностях. Зоны покраснения имеют четкие, но серпигинозные (ползучие) границы и на лице обычно создают фигуру бабочки, «туловищем» которой является нос. Под микроскопом определяются диффузный отек дермы и рыхлая инфильтрация нейтрофилами, которая может затрагивать эпидермис и подкожную клетчатку. Особенно много лейкоцитов скапливается вокруг сосудов дермы и придатков кожи, т.е. корней волос, сальных и потовых желез. Иногда развиваются микроабсцессы, однако некроз возникает редко.

Стрептококковый фарингит — важнейший предвестник постстрептококкового гломерулонефрита (см. главу 18), выражается в сильном отеке небных дужек и точечных абсцессах небных миндалин, набухании надгортанника, иногда также в лимфаденопатии шейных лимфатических узлов. По мере распространения инфекции из глотки в процесс могут вовлекаться дыхательные пути, что чаще происходит при наличии перитонзиллярных или ретрофарингеальных (заглоточных) абсцессов. Под микроскопом видны отек, гиперемия и сильная диффузная лейкоцитарная инфильтрация тканей.

Скарлатина встречается у детей в возрасте 3—15 лет, нередко связана с фарингитом или тонзиллитом, вызванными стрептококком группы А. Начальные изменения в виде гиперемии слизистой оболочки полости рта и зева («алый зев», «малиновый язык»), а также явления катаральной ангины сменяются картиной некротической ангины. Появляется сильная лихорадка. Сероватые и тусклые очажки некроза могут отторгаться из мин-

дали и давать начало язвенным поражениям. Под микроскопом в массах некроза, заполняющих крипты миндалин и окружающих лейкоцитами, видны микроколонии стрептококка. В первые же дни болезни на теле и лице ребенка, кроме зоны носогубного треугольника, может появиться точечная красная сыпь. В элементах сыпи развивается гиперкератоз, который после исчезновения лихорадки сопровождается шелушением кожи. *Осложнения*, связанные с распространением инфекции (отиты, заглоточные абсцессы, флегмоны шеи, сепсис и др.), а также отражающие гиперчувствительность замедленного типа (постстрептококковый гломерулонефрит), в настоящее время наблюдаются очень редко.

14.10. Инфекции, вызываемые анаэробными возбудителями

Клостридиозы. Их возбудители, клостридии, представляют собой грамположительные микробы, растущие в анаэробных условиях и образующие споры, которые часто находят в почве. Различают 4 типа этих возбудителей, патогенных для человека. *Виды и места их паразитирования* различны:

- *C.perfringens (welchii)*, *C.septicum* и некоторые другие виды инфицируют травматические и хирургические раны; вызывают анаэробный целлюлит или мионекроз (газовую гангрену), осложняют криминальные аборты, способствуя развитию мионекроза в матке, инфицируют тонкую кишку у лиц с ишемическими явлениями или нейтропенией, вызывая тяжелый сепсис;
- *C.tetani* (столбнячная палочка) паразитирует в колотых или различных загрязненных ранах, иногда в пупочной культе у новорожденных. Палочка выделяет сильнейший экзотоксин, который называют также нейротоксином (или тетаноспазмином). Это вещество вызывает тяжелые приступы судорожных сокращений скелетных мышц (столбняк);
- *C.botulinum* (палочка ботулизма) растет в неправильно стерилизуемых и неправильно консервируемых пищевых продуктах и выделяет сильный нейротоксин, способный блокировать освобождение ацетилхолина в синапсах и вызывать тяжелый паралич дыхательной и скелетной мускулатуры (ботулизм);
- *C.difficile* подавляет рост обычной кишечной флоры у лиц, леченных большими дозами антибиотиков. Этот микроб продуцирует множество токсинов и становится причиной псевдомембранозного колита (см. главу 16).

Тяжелые боевые травмы, обильные загрязнения ран и поздняя хирургическая помощь обуславливают высокую частоту развития *газовой гангрены*. В мирных условиях 50 % тяжелых ин-

фекций, вызванных *S. perfringens*, приходится на повреждения, полученные при катастрофах, и 50 % — на послеоперационные осложнения в хирургии кишечника и желчных путей. Массовые иммунизации детей столбнячным анатоксином (токсоидом, т.е. экзотоксином, потерявшим токсичность под длительным воздействием формалина, но сохранившим антигенные свойства), проводимые в развитых странах, снизили значение столбняка в патологии человека.

Клостридии продуцируют коллагеназу и гиалуронидазу, которые расщепляют белки внеклеточного матрикса и способствуют проявлению инвазивности возбудителей. Однако наиболее мощными факторами вирулентности являются разнообразные токсины. Так, *S. perfringens* вырабатывает 12 токсинов, из которых как важнейший назовем α -токсин. Это фосфолипаза С, способная расщеплять лецитин — главный компонент плазмолеммы разных клеток [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Благодаря этому микроб разрушает эритроциты, тромбоциты, мышечные клетки (волокна) и вызывает мионекроз. α -Токсин обладает также активностью сфингомиелиназы, способствующей повреждению нервных волокон. θ -Токсин связывает холестерин и формирует поры, дестабилизирующие плазмолемму. Поры способствуют лизису лейкоцитов, что объясняет наличие малых количеств полиморфно-ядерных лейкоцитов в зоне газовой гангрены. β -Токсин является главной причиной энтерита у овец, телят и свиней. Он вызывает пищевые отравления у лиц с недостаточным питанием, которые могут использовать в пищу мясо зараженных животных. Следует упомянуть и энтеротоксин, образующий поры в плазмолемме эпителиальных клеток-мишеней и разрушающий эти клетки.

Тетаноспазмин, вырабатываемый *S. tetani*, — единственный токсин, вызывающий столбняк. Молекула токсина состоит из каталитического домена А и домена В, связывающегося с ганглиозидами и рецептором для тиреостимулирующего гормона. Столбнячный токсин проникает в периферические нервы и транспортируется внутри аксона к ядру, затем освобождается и воспринимается задерживающими нейронами. Последние блокируются выделяющимися ингибиторными нейротрансмиттерами (передатчиками нервного импульса), которые в норме контролируют развитие мышечных судорог.

Нейротоксин, продуцируемый возбудителем ботулизма (*S. botulinum*), — самый мощный из всех известных микробных токсинов: 1 мкг этого вещества может убить 200000 лабораторных мышей. В отличие от других экзотоксинов, нейротоксин не выделяется, а освобождается при гибели или аутолизе микроба. Пораженные им нейроны теряют способность выделять ацетилхолин в зонах нервно-мышечных соединений, а также синаптических ганглиев и парасимпатических концевых пластинок вегетативной нервной системы, что сопровождается развитием паралича, нис-

ходящего от черепных нервов к конечностям. Токсин палочки ботулизма, экзофермент СЗ, осуществляющий АДФ-рибозилирование белка G, обозначают rho, поскольку он связан с онкогеном gas и необходим для формирования волокон актина.

S. difficile продуцирует *токсин А*, который является энтеротоксином и сильным хемоаттрактантом, для зернистых лейкоцитов, а также *токсин В*. Последний считают цитотоксином, цитопатически действующим на клетки, культивируемые *in vitro*. Его часто используют для распознавания возбудителя инфекции *S. difficile*.

Клостридиозный целлюлит, развивающийся в ранах, можно отличить от инфекции, вызванной гноеродной кокковой флорой, по зловонному запаху, скудному и бесцветному экссудату. Но особенно примечательны глубина и объем разрушения. Под микроскопом площадь зон некроза не соответствует малым количествам грамположительных палочек и нейтрофильных лейкоцитов. По периферии некротических зон, как правило, отмечается бордюр из грануляционной ткани. Заболевание лечат с помощью хирургической обработки ран и антибиотиков.

Газовая гангрена — тяжелое заболевание, вызываемое *S. perfringens* и представляющее угрозу для жизни. Уже на 1—3-й день после ранения развиваются резко выраженный отек и некроз (ферментное расплавление) скелетных мышц в зоне поражения. Экссудат, перенасыщенный жидкостью и бедный клетками, приводит к набуханию пораженных тканей и покрывающей их кожи. Нередко образуются, а затем спонтанно лопаются крупные пузыри. Внутри погибших тканей можно видеть мелкие пузырьки газа, появляющиеся в результате микробного брожения. По мере прогрессирования инфекции и под сильным протеолитическим действием освобождаемых микробных ферментов пораженные мышцы становятся влажными, синюшно-черными, рыхлыми и вязкими. Под микроскопом обнаруживаются тяжелейший *мионекроз*, распространенный гемолиз и выраженное повреждение сосудов с *тромбозом*. *S. perfringens* вызывает также темные и клиновидные инфаркты тонкой кишки, особенно у больных с нейтропенией. Независимо от первичного очага при гематогенной диссеминации возбудителя и формирования очагов поражения во внутренних органах в них можно наблюдать образование пузырьков газа.

Несмотря на тяжелые неврологические повреждения при ботулизме и столбняке, изменения в нервной ткани могут быть едва уловимыми и неспецифическими.

Инфекции, вызываемые неспорообразующими анаэробами.

В этот вид входят многочисленные микробы, в норме населяющие желудочно-кишечный тракт (99,9 %), женские гениталии, полость рта и кожу. К ним относятся грамотрицательные (бактероиды, фузобактерии и др.), грамположительные микробы и грибы — актиномицеты (рис. 14.20) и *Propionibacterium acnes*, а также грамположительные кокки (пептострептококки). В отличие от предыдущих возбудителей, клостридий, неспорообразующие ана-

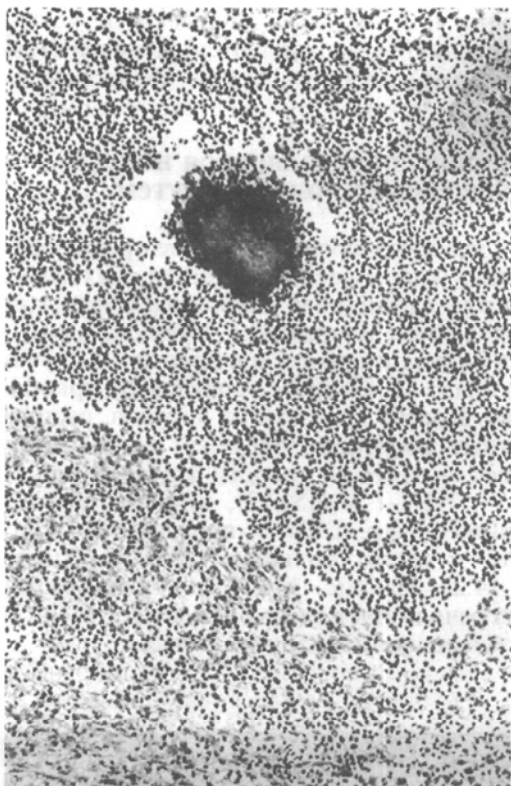


Рис. 14.20. Актиномикоз, друза (микроколония) лучистого гриба *Actinomyces israelii* в гнойном экссудате.

эробы токсины не вырабатывают. Вместо этого в большинстве случаев они вызывают оппортунистические инфекции, например, угри у подростков при закупорке пор кожным салом (*Propionibacterium*); интраабдоминальные абсцессы после хирургических вмешательств и перфораций (*Bacteroides fragilis* и др.); септический аборт и сальпингит (*Prevotella*); периодонтальные абсцессы (*Bacteroides melaninogenicus*). Последний возбудитель самостоятельно или в сообществе с аэробными микробами способен вызывать абсцессы, располагающиеся обычно выше диафрагмы, в области дна полости рта, задней стенки глотки, а также в легких и головном мозге. *Bacteroides fragilis* — типичный инфекционный агент, индуцирующий сепсис или участвующий в его развитии. Сепсис возникает из интраабдоминальных либо забрюшинных очагов. У женщин старше 20 лет он может становиться причиной тазового перитонита. Иногда указанный микроб инфицирует хирургичес-

кие раны живота или вызывает абсцессы легкого. Во всех этих случаях гной бесцветен и отличается зловонностью (особенно в легочных гнойниках), а капсула вокруг абсцессов развита слабо.

14.11. Инфекции, передающиеся половым или преимущественно половым путем

Несмотря на некоторое снижение распространенности в развитых странах классических венерических болезней — гонореи, трихомоноза, хламидиоза, сифилиса и фтириоза (от *Phthirus pubis* — лобковая вошь, платица) — заболеваемость другими формами половых инфекций растет и в некоторых случаях (см. в главе 5 о СПИДе и главе 17 о вирусе гепатита В) приобретает угрожающее значение. Кроме того, группа вирусов, распространяющихся при интимных контактах, включает в себя возбудителей, которые вызывают поражения полости рта и гениталий (вирусы герпеса обезьян — HSV-1 и HSV-2), инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна—Барр, EBV) и врожденные оппортунистические инфекции у детей, больных СПИДом (цитомегаловирус, CMV) (табл. 14.2). На рис. 14.21 изображен вирус папилломы. В этом разделе речь пойдет лишь о тех венерических болезнях, которые не рассматриваются в других главах.

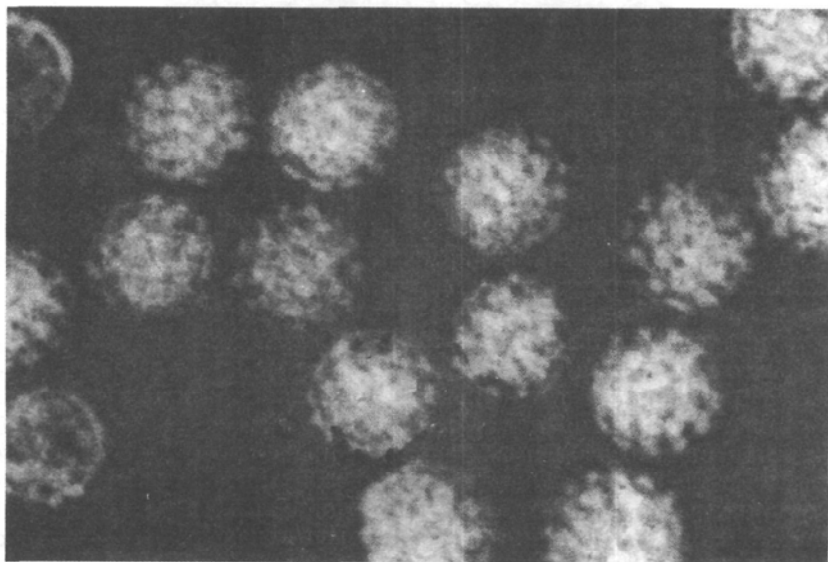


Рис. 14.21. Электронограмма вируса папилломы (из журн. «Мир медицины», 1996).

Т а б л и ц а 14.2. Инфекции, передающиеся половым путем (венерические болезни)

Агенты	Заболевания
<i>Венерические заболевания, регулярно передающиеся половым путем</i>	
Вирусы HIV-I, HIV-II Вирусы герпеса 1, 2 (HSV-1, -2) Вирусы папилломы (см. рис.14.21)	Синдром приобретенного иммунодефицита Герпес Остроконечная кондилома, дисплазия эпителия шейки матки, опухоли (см. рис. 14.21)
Хламидии, микоплазмы Chlamydia trachomatis (типы L ₁ , L ₂ и L ₃) Chlamydia trachomatis (см. табл.14.3) Ureaplasma urealyticum	Паховый лимфогранулематоз Негонорейные уретриты и цервициты Негонорейные уретриты и цервициты
Бактерии Гонококк (Neisseria gonorrhoeae) Бледная спирохета (Treponema pallidum) Haemophilus ducreyi Calymmatobacterium donovani	Гонорея Сифилис (люэс) Мягкий шанкр (4-я венерическая болезнь) Венерическая гранулема (5-я венерическая болезнь) Вагинит, цервицит
Простейшие Влагалищная трихомонада (T.vaginalis)	Трихомоноз
Членистоногие эктопаразиты Лобковая вошь (Phthirus pubis)	Лобковый педикулез
<i>Инфекции, передающиеся половым путем и иными способами</i>	
Вирусы Цитомегаловирус, вирус гепатита В, вирус Эпштейна—Барр, вирус контагиозного моллюска	
Бактерии Стрептококки группы В, грамотрицательные микробы	
Грибы Кандида	
Простейшие Амеба (Entamoeba histolytica)	

Инфекции, вызванные вирусами герпеса. Вирусы герпеса крупные, снабжены оболочкой и имеют геном из двойной нити ДНК, кодирующей около 70 белков; 8 типов вируса, относящиеся к 3 группам, выделены от человека. Это нейротропные вирусы α-группы: HSV-1 и HSV-2, возбудители ветряной оспы и

опоясывающего лишая; лимфотропные вирусы β -группы: CMV, вирусы герпеса человека 6 и 7; а также вирусы γ -группы (например, EBV и др.).

Для любых клеток, пораженных HSV-1 и HSV-2, характерно наличие в их ядрах крупных, розоватых или красных включений (телец Каудри; E.V.Cowdry; типа A). Эти включения содержат интактные или разрушенные вирионы и оттесняют базофильный ядерный хроматин к ядерной мембране. Несмотря на то что размеры ядер и клеток при этом увеличиваются незначительно, вирус герпеса формирует многоядерный синцитий с тельцами Каудри, тоже имеющий диагностическую ценность при исследовании жидкости из кожных пузырей. HSV-1 и HSV-2 вызывают поражения, варьирующие от самокупирующейся простуды, гингивитов и стоматитов до диссеминированных висцеральных очагов и энцефалита с угрозой для жизни.

Простой герпес, или герпетическая лихорадка, развивается на стыке эпидермиса и слизистых оболочек в углах ротового отверстия или в области ноздрей. В результате межклеточного отека и баллонизации эпидермальных клеток образуются внутриэпителиальные пузырьки, которые вскоре лопаются и покрываются корками, но иногда прогрессируют в поверхностные язвы. *Гингивит* и *стоматит*, которые обычно встречаются у детей, вызывает HSV-1. Эти поражения представлены пузырьковидными (пустулезными) очажками, распространяющимися от языка к ретрофарингеальной зоне и сопровождающимися лимфаденопатией. Герпетический *эпителиальный кератит* выражается в типичном вирусном цитолизе поверхностных слоев роговичной выстилки. Он поддается лечению противовирусными препаратами. При *герпетическом стромальном кератите* возникают инфильтраты из мононуклеарных и эндотелиальных клеток. Затем развиваются васкуляризация, рубцевание, помутнение роговицы и, наконец, слепота. Считают, что это выраженная иммунологическая реакция на вирус, так как она поддается кортикостероидной терапии.

Диссеминированные герпетические поражения кожи и внутренних органов наблюдаются, как правило, у больных с тяжелым опухолевым процессом или состоянием после иммуносупрессивного лечения. *Вариолиморфный пустулез* — генерализованный дерматоз в виде множественных пузырьков на коже. *Герпетическая экзема* — дерматоз со сливными пустулезными или геморрагическими поражениями, часто осложненными нарастающей микробной инфекцией. Оба заболевания могут привести к диссеминированным поражениям внутренних органов. *Герпетический эзофагит* сопровождается вторичной бактериальной или фунговой инфекцией. *Герпетическая бронхопневмония* протекает по некротическому типу, а *герпетический гепатит* приводит к печеночной недостаточности. О *герпетическом энцефалите* см. главу 26.

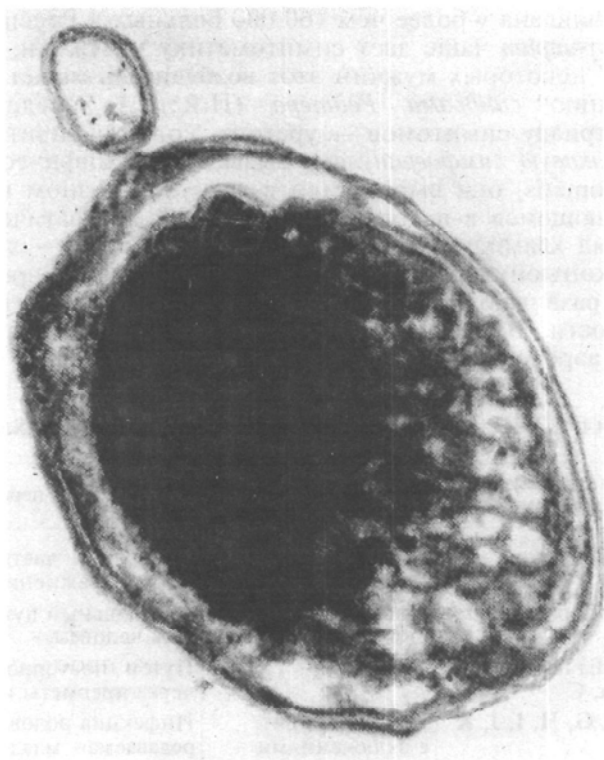


Рис. 14.22. Электронограмма *Chlamydia trachomatis* (из журн. «Мир медицины», 1996).

Генитальный герпес характеризуется наличием пузырьков в слизистых оболочках внутренних и наружных половых органов. Везикулы быстро превращаются в поверхностные язвы, обрамленные воспалительным инфильтратом. HSV-2 попадает к новорожденным из родовых путей инфицированных матерей. И хотя процесс, вызываемый вирусом у младенцев, может протекать в мягкой форме, он все же нередко сопровождается лимфаденопатией, спленомегалией и развитием очагов некроза в легких, печени, надпочечниках и центральной нервной системе.

Хламидиозы. *Chlamydia trachomatis* (рис. 14.22) — облигатный внутриклеточный паразит, обитающий в эпителиоцитах и вызывающий уретрит, паховую лимфогранулему и трахому (табл. 14.3). Родственные *S.pneumoniae* и *S.psittaci* становятся причиной соответственно легкой и тяжелой *пневмоний*. В качестве агента, вызывающего *негонорейный уретрит*, *S.trachomatis*

была выявлена у более чем 160 000 больных в России. *Хламидиозный уретрит* чаще дает симптоматику у мужчин, чем у женщин. У некоторых мужчин этот возбудитель может привести к появлению *синдрома Рейтера* (H.Reiter), представляющего собой триаду симптомов — уретрит, конъюнктивит и полиартрит. *Паховую лимфогранулему* вызывает специфический штамм *S.trachomatis*, она выражается в гранулематозном воспалении, развивающемся в паховых и ректальных лимфатических узлах. Этот вид хламидий индуцирует также *трахому* — хронический кератоконъюнктивит, который является ведущей причиной слепоты в развивающихся странах и следствием бедности и перенаселенности. Возникая в одном глазу, он часто переносится в другой аэрозольным и контактным (ручным) путем.

Т а б л и ц а 14.3. Хламидии, патогенные для человека, и хламидозы

Вид и серотип возбудителя	Заболевания	Путь передачи
<i>Chlamydia psittaci</i>	Орнитоз (пситтакоз)	Аспирация частиц, содержащих испражнения птиц
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Пневмония легкой степени тяжести	Аэрозольный путь (от человека к человеку)
<i>Chlamydia trachomatis</i> A, B, Ba, C	Трахома	Путем повторного контакта, через предметы и насекомых
D, E, F, G, H, I, J, K	Конъюнктивит с включениями	Инфекция родовых путей, передаваемая младенцам, половой путь, заражение из сырой воды
То же	Негонорейный уретрит	Сексуальный контакт
» »	Постгонорейный уретрит	То же
» »	Проктит, фарингит, цервицит, артрит	» »
L ₁ , L ₂ , L ₃	Паховый лимфогранулематоз	» »

Хламидии существуют в виде элементарных телец, которые никогда не делятся, но являются заразными, а также в виде сетчатых (ретикулярных) телец, которые размножаются внутри вакуолей клеток хозяина, но не заразны. Элементарные тельца имеют стенку, жесткость которой обеспечивается скорее дисульфидными связями, нежели перекрестно связанными пептидогликанами, характерными для большинства бактерий. Поэтому хламидии нечувствительны к пенициллину. На поверхности телец имеются адгезины, которые связываются с микроворси-

нами цилиндрических клеток хозяина. В зависимости от вида хламидий и типа клеток возбудитель проникает в клетки через эндосомы или фагосомы. Находясь внутри эндосом в качестве включений, не сливающихся с лизосомами, элементарные тельца превращаются в сетчатые и могут доводить «уровень размножения» до 500 особей на 1 клетку. Поскольку хламидии неспособны синтезировать АТФ, они «побуждают» митохондрии клеток-носителей тесно смыкаться с тельцами-включениями. Затем сетчатые тельца снова превращаются в элементарные, которые приводят к разрушению клеток, тем самым способствуя заражению других клеток.

Внутриклеточные включения хламидий лучше всего выявлять с помощью окраски флуоресцирующими антителами к этому возбудителю. Возбудитель *хламидийного уретрита*, а также *цервицита* можно распознать после культивирования на среде Мак-Коя (G.W. McCoy), содержащей свернутый желток свежих куриных яиц. Диагноз устанавливают после определения в сыворотке пациента антихламидийных антител.

Паховый (венерический) *лимфогранулематоз* (4-я венерическая болезнь, паховая лимфогранулема) сначала проявляется мелким эпидермальным пузырьком, возникающим на гениталиях в области входных ворот инфекции. Пузырек изъязвляется и из него начинает сочиться экссудат, богатый нейтрофилами. В дальнейшем на основе язвы развивается хроническое, часто гранулематозное воспаление. Возникает первичный комплекс. В процесс вовлекаются паховые, тазовые и ректальные лимфатические узлы. Тканевая реакция в них имеет смешанное, гранулематозное и гнойное выражение. Гнойные изменения представлены абсцессами характерной неправильной формы (звездчатые абсцессы), имеющими некротический центр и окруженными зонами грануляционной ткани. Гигантские многоядерные клетки, как правило, отсутствуют. Поражения напоминают таковые при болезни кошачьих царапин, вызываемой полиморфными граммотрицательными микробами. На поздних стадиях в очагах пахового лимфогранулематоза гранулем значительно меньше, появляются плазмочитарные инфильтраты, прогрессирует фиброз.

Конъюнктивит с включениями (паратрахома) — самокупирующееся заболевание детей, рожденных женщинами с цервицитом, который вызван *S. trachomatis*. Конъюнктивы полнокровны, отечны, содержат моноцитарные инфильтраты.

Орнитоз (пситтакоз), или *респираторный хламидиоз*, возникает при заражении человека *Chlamydia psittaci*. Возбудитель во внешнюю среду попадает от зараженных птиц (*psittacus* — попугай) и вдыхается человеком вместе с пылью. Инфекция часто имеет практически бессимптомное или мягкое течение. Однако иногда развиваются тяжелые пневмонии с крупноочаговыми, а иногда лобарными поражениями. При генерализации инфекции

в печени и селезенки могут возникать большие очаги некроза. В редких случаях, отмечаемых лишь в эпидемических очагах орнитоза, бывают смертельные исходы.

Гонорея (триппер). Гонококк (*Neisseria gonorrhoeae*) — гное-родный, грамтрицательный микроб, снабжен ресничками, его диаметр 0,6—1 мкм. Это диплококк, обе парные бобовидные клетки которого покрыты общей капсулой. Ежегодно в крупнейших развитых странах мира регистрируются сотни тысяч случаев *гонорейного уретрита*. Однако при нетрадиционных сексуальных отношениях гонококк может также вызывать *фарингит* (воспаление слизистой оболочки глотки) и проктит (воспаление слизистой оболочки прямой кишки). *Хроническая гонорея* у мужчин приводит не только к стриктурам уретры, но и к эпидидимитам, простатитам и вовлечению в процесс семенных пузырьков. У женщин хроническая инфекция становится причиной сальпингита (воспаления маточных труб), что нередко завершается рубцовым стенозом труб и последующим бесплодием, возможной внематочной беременностью. При стойкой гонококковой бактериемии у некоторых больных развиваются артриты и дерматиты. Что касается *гонорейного конъюнктивита*, то эту крайне редкую форму можно обнаружить у маленьких детей, родившихся от женщин с гонореей, а также у взрослых лиц, занесших инфекцию в глаз механическим путем.

Генетически гонококк очень сходен с менингококком — возбудителем менингита *N.meningitidis* (см. главу 26), который тоже относится к роду нейссерий (*A.L.S.Neisser*). *N.gonorrhoeae* является факультативным внеклеточным паразитом, который связывается с эпителиальными клетками хозяина и способен преодолевать эпителиальный барьер. Связывание обеспечивается адгезинами или ресничками, которые обладают антигенными различиями, обусловленными внутригеномной рекомбинацией (см. главу 8) и рекомбинацией, наступающей вслед за встраиванием экзогенной ДНК из лизированных гонококков. Проникновение возбудителя в ткани обеспечивается набором адгезинов, называемых непрозрачными белками внешней мембраны. У этих адгезинов тоже есть антигенные различия, обусловленные генетически. Капсульные полисахариды гонококков участвуют в поддержании микробной вирулентности, по мере возможности подавляя фагоцитоз в отсутствие антигонококковых антител. Патогенные нейссерии выделяют протеазу, расщепляющую IgA. Они также освобождают пептидогликаны и эндотоксины, вызывающие продукцию фактора некроза опухоли- α , который может стать причиной шока и недостаточности различных систем.

При всех гонококковых поражениях прослеживается выраженная экссудативная, обычно гнойная, реакция (рис. 14.23, А, Б). Она сменяется формированием грануляционной ткани, плазмоцитарной инфильтрацией, а затем фиброзом. В течение

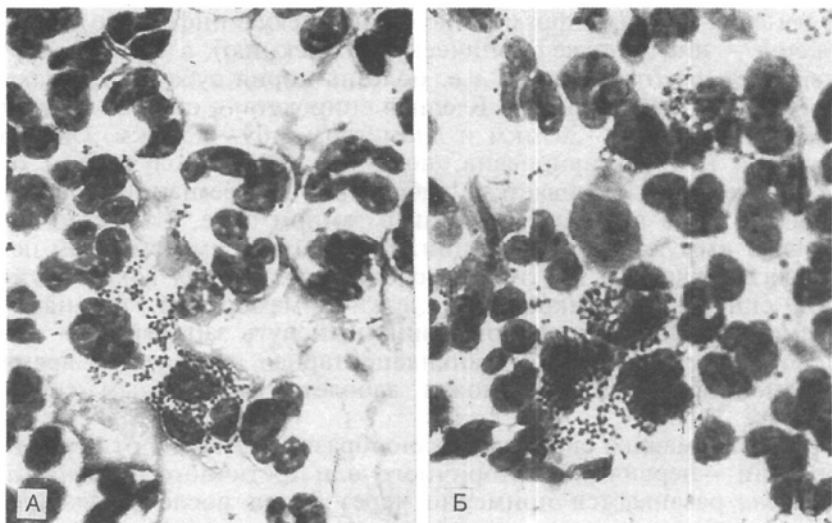


Рис. 14.23. Мазки (А, Б) содержимого уретры, полученные от больных острой формой гонореи.

В гнойном экссудате фагоцитоз гонококков полиморфно-ядерными лейкоцитами.

2—7 сут со времени заражения гонококки вызывают у мужчин *острый уретрит* со слизисто-гнойной экссудацией. Губки наружного отверстия уретры отечны и слегка вывернуты наружу. При отсутствии лечения антибиотиками процесс через разное время затрагивает заднюю уретру, а затем поражает придатки яичек, предстательную железу и семенные пузырьки. В этих органах возникают очаги гнойного воспаления вплоть до абсцессов. Хроническое воспаление может приводить не только к стриктурам уретры, но и мужскому бесплодию. У женщин уретрит выражен слабее, но зато гнойный процесс нередко развивается в большой железе преддверия (бартолиновой железе; С. Bartholin). Он приводит к *бартолиниту* (воспалению большой железы преддверия влагалища), а также *скинеиту* (воспалению парауретральных протоков Скина; А. J. Ch. Skene). Среди многочисленных *осложнений* следует назвать цервицит и сальпингит с последующей рубцовой деформацией маточных труб. Изредка гнойный сальпингит прогрессирует до tuboовариальных абсцессов и даже тазового перитонита.

Сифилис (люэс). *Treponema pallidum* (бледная трепонема, бледная спирохета) относится к микроаэрофильным спирохетам и вызывает венерическую болезнь с системными поражениями и множеством симптомов, известную под названием «сифилис». У этого возбудителя есть много родственных видов трепонем:

T. pertenuis вызывает фрамбезию (тропическую инфекцию), *T. cagatum* — пинту (тоже тропическую инфекцию), а *T. denticola* — периодонтоз (пародонтоз, т.е. болезнь корня зуба и окружающих тканей, см. главу 16). Бледная спирохета — спиралевидный микроб длиной 5—20 мкм и диаметром 0,09—0,5 мкм. Она до сих пор не культивирована, но в материале, полученном от больного, обнаруживается либо при импрегнации солями серебра, либо при исследовании в темном поле, а также с помощью иммунофлюоресценции. Возбудитель имеет осевой периплазматический жгутик, способный обвиваться вокруг нежной спиральной микробной клетки с мембраной, так называемой внешней оболочкой. Типичный путь заражения — половой. Возможна также трансплацентарная передача во время беременности, ребенок может заболеть врожденным сифилисом.

Симптоматика сифилиса разнообразна и зависит от периода болезни — первичного, вторичного или третичного. *Первичный сифилис* развивается примерно через 3 нед после заражения. В области входных ворот инфекции, находящихся на головке полового члена, на шейке матки, вульве, стенке влагалища, реже в анусе или на слизистой оболочке губ либо полости рта, возникает первичный аффект. Его часто называют *твердым шанкром* (от франц. *chancre* — язва), или сифиломой. Шанкр представляет собой одиночное красноватое уплотнение слизистой оболочки диаметром несколько миллиметров. Через 1—2 нед твердый шанкр может превратиться в поверхностную язву со скудным экссудатом и почти чистым дном (рис. 14.24, А, Б). Одновременно развивается первичный комплекс с вовлечением в процесс региональных лимфатических узлов. При отсутствии лечения начинается гематогенное распространение возбудителя, а первичный аффект через 8—12 нед может зажить с исходом в рубец. *Вторичный сифилис* (или вторичный период) развивается через 2—10 нед после появления твердого шанкра и характеризуется появлением *сифилидов* — сыпи и множественных очагов воспаления (розеол, папул и пустул) на коже и слизистых оболочках. Эти изменения сопровождаются лихорадкой, лимфаденопатией, головной болью, иногда артритом. В сифилидах содержится возбудитель, поэтому при изъязвлении пустул или папул он высвобождается во внешнюю среду — больные во вторичном периоде считаются заразными. Сифилиды также заживают с исходом в малозаметное рубцевание. *Третичный* (висцеральный, гуммозный) *сифилис* проявляется через несколько лет после заражения. В процесс могут вовлекаться многие внутренние органы, в которых появляются *гуммы* — очаги продуктивно-некротического воспаления (*gummi*, или *cuttmi*, означает клеевидное или смолистое вещество, камедь). Поражения не только очаговые, но и диффузные. Наибольшее значение имеют изменения сердца и аорты, а также нейросифилис.

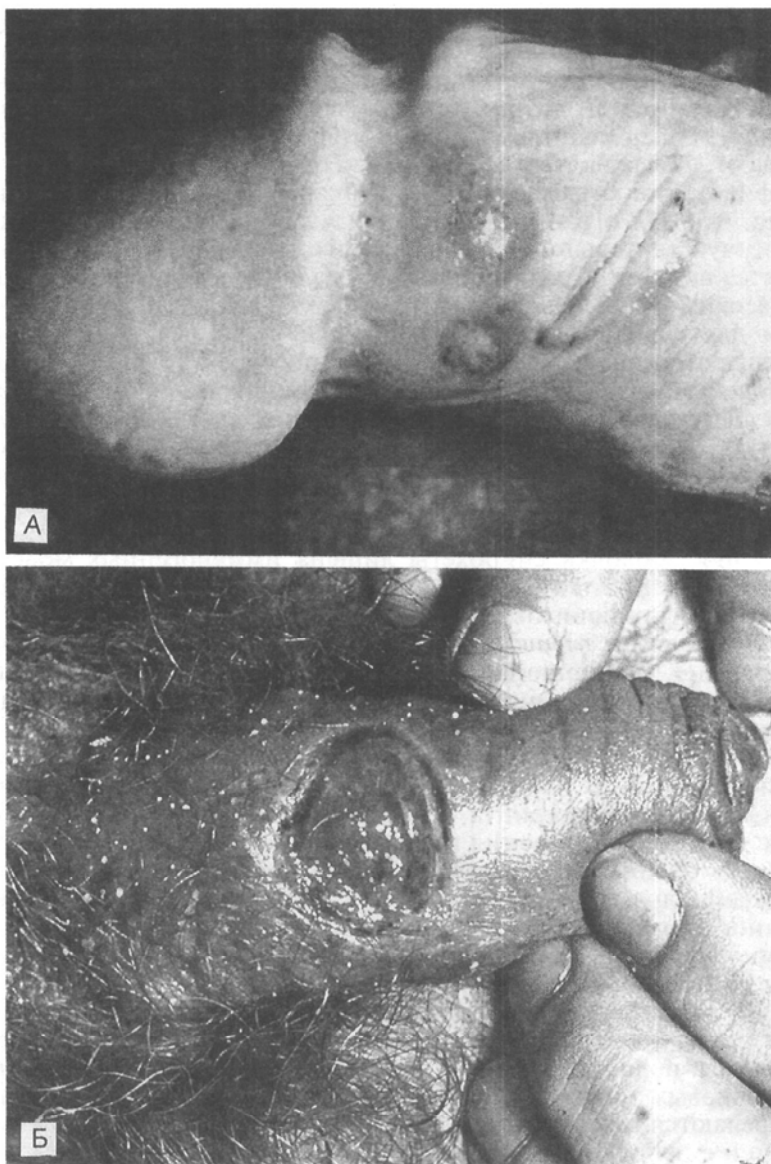


Рис. 14.24. Первичный сифилис.

Различные виды (А, Б) шанкра на крайней плоти и коже полового члена (негативы В.А.Пирятинской).

Независимо от периода болезни и локализации поражений *гистологические признаки* сифилиса выражаются в эндартериите и лимфоплазмочитарных инфильтратах, часто периваскулярных. Эндартериит возникает после связывания спирохет с эндотелием, содержащим молекулы фибронектина, которые и связывают поверхность возбудителя. Появление моноклеарных инфильтратов отражает иммунный ответ. В эксперименте показано, что для ограничения первоначальной инфекции реакция гиперчувствительности замедленного типа более важна, чем синтез антител. Среди последних различают антитела к специфическим антигенам возбудителя. Такие антитела служат основой для серологической диагностики сифилиса. Кроме того, появляются антитела к антигенам, перекрестно-реагирующим с молекулами хозяина и являющимся основой для оценки *реакции Вассермана* (A.Wassermann; реакция связывания комплемента). Механизмы гуморального и клеточного иммунитета способны предотвратить формирование шанкра при повторном заражении бледной спирохетой. Однако они не могут очистить организм от возбудителя. Возможно это связано с тем, что внешняя оболочка спирохеты лишена иммуногенных молекул или может играть вторичную роль в нарушении регуляции хелперных Т-лимфоцитов класса T_H1 .

В *первичном периоде* твердый шанкр локализуется на половом члене или мошонке у 70 % мужчин, в вульве или шейке матки у 50 % женщин. Его макроскопическое описание дано выше. Под *микроскопом* он представляет собой густой инфильтрат из плазматических клеток с рассеянными макрофагами и лимфоцитами. В этом инфильтрате видны мелкие артерии с признаками эндартериита, в частности, пролиферацией эндотелия. По мере изъязвления шанкра на поверхности дефекта с помощью специальных методов можно обнаружить спирохеты. В региональных лимфатических узлах на высоте развития первичного комплекса определяются острый или хронический неспецифический лимфаденит, плазмочитарные инфильтраты или эпителиально-клеточные гранулемы.

Во *вторичном периоде* распространенные поражения кожи и слизистых оболочек встречаются в основном на ладонях, подошвах и в полости рта. Чаще всего это *сыпь* в виде красновато-коричневых макул (пятен) с диаметром менее 5 мм. Однако встречаются также пустулы (пузырьки с гноем), фолликулы (мешочки с небольшим количеством экссудата), кольцевидные уплотнения либо чешуйчатые очажки. Красноватые пятна на слизистых оболочках полости рта или влаглища содержат особенно много спирохет и являются крайне опасными источниками заражения. Изменения в области шанкра, если они не переходят в рубцевание, прогрессируют в слегка приподнятые красновато-коричневые бляшки (гипертрофические папулы) с диаметром 2—3 см, называемые *широкими кондиломами*. Под *микроскопом*

местные изменения при вторичном сифилисе представлены плазмочитарными инфильтратами и эндартериитами, однако менее интенсивными, чем в первичном периоде.

В *третичном периоде* чаще всего поражаются аорта (80—85 % случаев), центральная нервная система (5—10 %), а также печень, кости и яички. Сифилитический мезаортит (см. главу 11) представлен деструктивными изменениями в средней оболочке аорты, которые могут быть причиной образования аневризм. Изменения в аорте включают в себя также рубцовую деформацию сосуда, рубцовые сужения устьев коронарных артерий и вторичную недостаточность аортальных клапанов, обусловленную деформацией сосуда. Примерно у 10 % больных третичным сифилисом развивается *нейросифилис*, который проявляется в 3 формах: менингеальной, паретической и сухотке спинного мозга (спинной сухотке, *tabes dorsalis*). *Менингеальная форма* — хронический менингит, при котором можно наблюдать и эндартериит, и периваскулярные плазмочитарные инфильтраты. *Паретический нейросифилис* [парез — уменьшение силы и(или) амплитуды произвольных движений, обусловленное нарушениями иннервации мышц] является следствием проникновения спирохет в головной мозг. При этом происходит гибель многих клеток мозга. Затем развивается атрофия мозга с прогрессирующей утратой умственных и физических функций, изменениями психики (бред величия и др.) вплоть до тяжелого слабоумия и прогрессивного паралича. Отмечается также нейрогенное нарушение функции зрачков (синдром Аргайлла Робертсона; Argyll Robertson). Зрачки сохраняют реакции на аккомодацию (изменение преломления при восприятии предметов, находящихся на разном расстоянии) и конвергенцию (сведение зрительных осей обоих глаз на фиксируемом объекте), но не реагируют на свет, имеются миоз (сужение) и деформация зрачков. Под микроскопом обнаруживаются заметное уменьшение количества нейронов коры головного мозга, пролифераты микроглии и глиоз (разрастание астроцитов с избыточной продукцией глиальных волокон). *Tabes dorsalis*, результат повреждения задних корешков и задних рогов спинного мозга, проявляется в виде нарушений глубокой чувствительности, сенсоривной атаксии (нарушениях координации движений, возникающих при поражении путей глубокой чувствительности), арефлексии, синдроме Аргайлла Робертсона, стреляющих болях в ногах и вегетативных кризах (вазомоторных расстройствах, нарушениях ритмов дыхания и сердечной деятельности). Для третичного сифилиса характерно также наличие *сифилитических гумм* в коже, подкожной клетчатке, костях, суставах, печени и других внутренних органах. Гуммы — беловато-серые очаги разного диаметра, гомогенное содержимое которых по консистенции варьирует от клеевидного до каучукоподобного. В наиболее крупных гуммах под микроскопом хорошо виден некротический центр, окру-

женный палисадными слоями макрофагов и фибробластов, снаружи от которых располагаются лимфоциты и плазматические клетки. Спирохет в гуммах мало, и их весьма трудно обнаружить.

Врожденный сифилис протекает особенно тяжело, если до рождения ребенка у матери он был в «свежей» форме. Эта инфекция становится причиной позднего выкидыша, мертворождения или смерти ребенка сразу после родов, что объясняется проникновением спирохет в плаценту и ткани плода, начиная с 5-го месяца внутриутробного развития. Возбудитель может долгое время сохраняться в латентной форме. Сифилис новорожденных и младенцев характеризуется диффузной сыпью, отличающейся от таковой при вторичном сифилисе более интенсивным слущиванием эпидермиса, в частности, на ладонях, стопах, в окружности рта и ануса. В легких возникает *интерстициальная пневмония* с белесоватыми прослойками фиброзной ткани (белая пневмония, по Р.Вирхову). Поражение печени проявляется в *интерстициальном гепатите*. Иногда встречаются гуммы разной величины. Многоочаговый некроз гепатоцитов, круглоклеточная инфильтрация в строме, склероз — вот набор изменений в этом органе. В костях развиваются *сифилитический остеохондрит* (воспаление в зоне стыка кости и хряща) и *периостит* (воспаление надкостницы). Они особенно выражены в костях носа и дистальных отделах нижних конечностей. Разрушение сошника (непарной плоской кости, входящей в состав перегородки носа) приводит к провалу переносицы и позднее к характерной *седловидной деформации носа*. Периостит большеберцовой кости приводит к избыточному остеосинтезу на передней ее поверхности и развитию *саблевидной голени*. Имеются также распространенные нарушения в формировании эндохондральной кости. Эпифизы расширяются из-за интенсивного роста хряща, а в метафизах обнаруживаются эктопические островки хондропластики. Для поздно проявляющихся форм врожденного сифилиса характерна триада: *паренхиматозный (интерстициальный) кератит* с появлением мелких инфильтратов в роговице и сетчатке глаза («пятнистая сетчатка»); *зубы Гетчинсона* (J. Hutchinson) — так называют верхние центральные резцы с коронкой в форме усеченного конуса (причем на уровне шейки зуб шире, чем на свободном крае), а также с полулунной выемкой на режущем крае, уменьшением общей длины и ширины резцов. Атрофические процессы в восьмой паре черепных нервов и в n. opticus проявляются соответственно *глухотой* и *снижением зрения*. Они развиваются вторично, после менинговаскулярных сифилитических изменений.

Трихомоноз. *Trichomonas vaginalis*, влагалищная трихомонада, передается половым путем, она жгутиковый паразит, относящийся к простейшим. Ежегодно на планете им вновь заражаются примерно 3 млн человек. Это наиболее просто устроенный

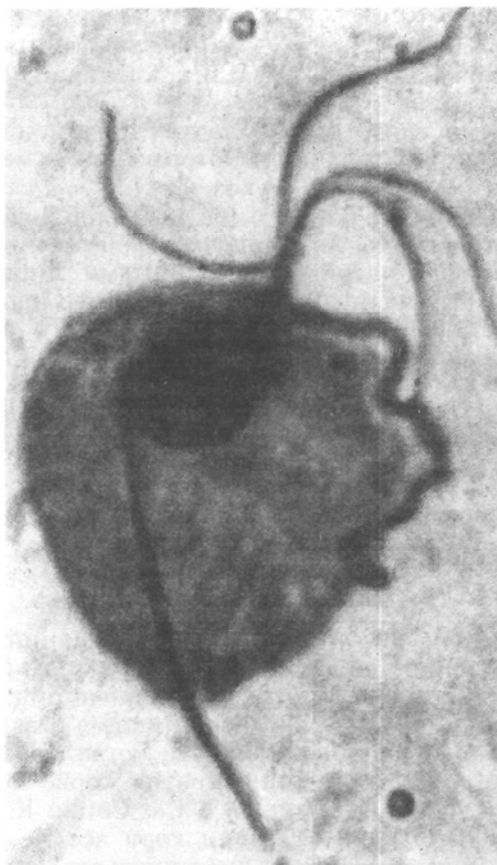


Рис. 14.25. *Trichomonas vaginalis* в препарате «висячая капля».

паразит из всех простейших (рис. 14.25). Он существует лишь в *одной трофозойтной форме*, которая может прикрепляться и вызывать поверхностное поражение слизистых оболочек мужских и женских половых путей. К инвазии в ткани трихомонады неспособны. У *женщин* трихомоноз связан с отсутствием кислотообразующей палочки Дедерлейна (*A. Doederlein*) — основного компонента нормальной микрофлоры влагалища. Нередко он протекает бессимптомно, но иногда вызывает зуд и обильные выделения. Во время менструации и беременности эта инфекция может обостряться. Формирование колониеподобных сообществ влагалищных трихомонад в уретре приводит к учащению и расстройствам мочеиспускания. У *большинства мужчин* трихомоноз тоже не имеет симптомов, но все же иногда сопровожда-

ется так называемым *негонококковым уретритом*, а изредка даже простатитом. Новорожденные, инфицированные *T.vaginalis*, спонтанно освобождаются от паразита в течение нескольких недель.

В пораженных слизистых оболочках трихомонады вызывают очаговую гиперемию, отек и у некоторых лиц — мелкие пузырьки и папулы («земляничная мукоза»). Под *микроскопом* видно, что слизистая оболочка и поверхностный слой подслизистой основы инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Лишь иногда воспаление имеет выраженный гнойный характер наподобие гонококкового уретрита. Трихомонады легче всего обнаружить в свежеприготовленном препарате «висячая капля» (капля теплого изотонического раствора хлорида натрия). В таком препарате неокрашенный паразит хорошо заметен благодаря своей подвижности. В уретральных мазках, окрашенных по Гимзе, трихомонады выявляются гораздо труднее.

14.12. Инфекции детского и подросткового возраста

Корь (*Rubeola*). Вирус кори является причиной ежегодной гибели более 2 млн детей в странах третьего мира. Из-за плохого питания вероятность смерти от коревой пневмонии у этих детей в 10—1000 раз выше, чем у их сверстников в развитых странах. Например, в США, начиная с 1963 г., когда официально была разрешена широкая вакцинация против кори, заболеваемость этой инфекцией снизилась на 95 % [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Однако вспышки кори все же бывают либо среди невакцинированных лиц, либо среди тех, кто вакцинацию прошел, но не получил после нее соответствующего иммунитета (при недостаточности первичной вакцинации).

Вирус кори содержит РНК и относится к семейству парамиксовирусов. Известен лишь один его штамм. Он снабжен оболочкой, содержащей гемагглютинин, который связывается с клетками хозяина, а также небольшой гликопротеин, обладающий гемолитической активностью и обеспечивающий проникновение вируса в цитозоль клеток. *Заражение* происходит воздушно-капельным путем, и вирус размножается не только в эпителиоцитах верхних дыхательных путей, но и в мононуклеарах: В- и Т-лимфоцитах, а также макрофагах. Временная виремия способствует распространению возбудителя по организму и может привести к возникновению крупа (острого ларингита или ларинготрахеита, сопровождающихся спастическим сужением гортани), пневмонии, диареи при энтеропатии с потерей белка, кератита с рубцовыми осложнениями и слепотой, энцефалита и кровоизлияний. Однако у большинства детей развивается Т-кле-

точный иммунитет к возбудителю, одним из выражений которого является коревая сыпь — следствие реакции гиперчувствительности кожи к антигенам вируса. Сыпь отсутствует у детей с недостаточным клеточно-опосредованным иммунитетом, но возникает у больных с агаммаглобулинемией. Иммунитет к вирусу кори предохраняет детей от реинфекции. Существуют также мутантные формы вируса, которые не формируют матричных или оболочечных белков. Эти формы могут вызывать поздние осложнения: подострый склерозирующий панэнцефалит и коревой энцефалит с оксифильными включениями (тельцами) в нейронах.

Пятнистая красновато-коричневая *экзантема* (сыпь) обнаруживается на лице, туловище и конечностях. Ее элементы представлены расширенными сосудами кожи с периваскулярными муфтами из мононуклеарных клеток. В полости рта, на слизистой оболочке щек, напротив малых нижних коренных зубов появляется *энантема* (сыпь на слизистой оболочке), представленная мелкими беловатыми *пятнами Коплика* (H. Koplik). Элементы энантемы могут изъязвляться, и тогда к периваскулярным мононуклеарным муфтам присоединяются некроз и нейтрофильная инфильтрация. В лимфоидных органах отмечаются выраженная гиперплазия фолликулов, крупные герминативные центры, а в фолликулах — беспорядочно рассеянные гигантские многоядерные клетки Уортина—Финкельдея (A.S. Warthin, W. Finkeldey). В ядрах и цитоплазме гигантских клеток содержатся мелкие и полиморфные оксифильные включения (тельца). Такие же гигантские клетки можно видеть в перибронхиальных и интерстициальных мононуклеарных инфильтратах при легких формах *коревой пневмонии* (рис. 14.26). Тяжелые формы пневмонии сопровождаются наслоением бактериальной инфекции, а также гнойно-некротическими *панбронхитами* и *фокусами пневмонии*. Микробная суперинфекция в таких случаях может приводить к смерти.

Эпидемический паротит (свинка). Возбудитель этого заболевания — вирус, сходный с вирусом кори, — вызывает воспаление околоушных слюнных желез. Иногда он также поражает яички, поджелудочную железу и головной мозг. Отличие возбудителя свинки от вируса кори состоит в том, что большой гликопротеин, имеющийся на поверхности возбудителя, обладает «параллельной» активностью гемагглютинаина и нейраминидазы. *Заражение* происходит воздушно-капельным путем. Вирус паротита размножается внутри эпителиоцитов дыхательных путей, слюнных желез, а также в Т-клетках лимфатических узлов. Очень редко этот возбудитель становится причиной вирусного менингита и энцефалита.

Эпидемический паротит в 70 % случаев является двусторонним процессом. Пораженные околоушные слюнные железы увеличены, имеют тестовидную консистенцию, на разрезе —

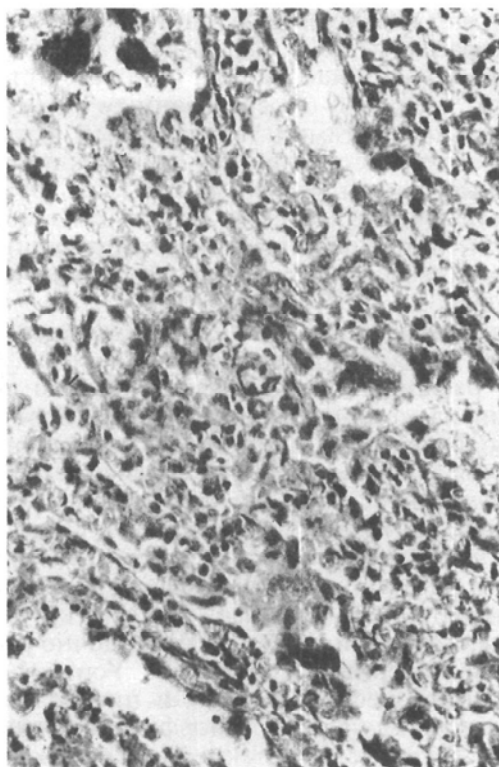


Рис. 14.26. Корь, осложненная пневмонией. Среди пестрого по составу экссудата видны диффузно рассеянные гигантские многоядерные клетки.

влажную, блестящую, красновато-коричневую ткань. Под *микроскопом* видны отек и диффузная инфильтрация интерстициальной ткани гистиоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками, которые могут сдавливать дольки и протоки. Нейтрофилы и некротические массы заполняют протоки и вызывают очаговое повреждение их выстилки. Опасной формой инфекции является *орхит* — воспаление яичек. У мальчиков в увеличенных яичках отмечаются отек, очаговые кровоизлияния и мононуклеарная инфильтрация. Отек затрудняет кровоснабжение органов, заключенных в белочную оболочку, поэтому возникают инфаркты. Рубцевание и атрофические процессы, появляющиеся в финале инфекции, часто заканчиваются мужским бесплодием. В богатой ферментами *поджелудочной железе* некротические изменения могут быть особенно обширными. Вокруг зон паренхиматозного и жирового некроза можно увидеть обильную лейкоцитарную инфильтрацию. При *энцефалите*, вызванном

вирусом свинки, обнаруживаются очаги демиелинизации и периваскулярные муфты из мононуклеарных клеток.

Инфекционный мононуклеоз. Это доброкачественный, самокупирующийся лимфопролиферативный процесс, вызываемый вирусом Эпштейна—Барр (EBV). Возбудитель принадлежит к γ -группе вирусов герпеса. Инфекционный мононуклеоз характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, фарингитом и появлением в крови атипичных активированных Т-лимфоцитов (клеток мононуклеоза). У некоторых детей развиваются гепатит, менингоэнцефалит и пневмонит (см. главу 15). Заболевание встречается главным образом у подростков, иногда у студентов, и вообще поражает благополучные слои общества в развитых странах. В развивающихся странах инфекционный мононуклеоз, наоборот, чаще обнаруживается у детей, но может протекать и бессимптомно. Переболевшие дети, как правило, получают стойкий иммунитет к возбудителю.

Вирус Эпштейна—Барр *передается* от человека к человеку при непосредственном (интимном) контакте, часто со слюной при поцелуе. Оболочечный гликопротеин этого вируса связывается с белком CD21, рецептором комплемента CR2 (см. главу 4), имеющимся на эпителиальных клетках и В-лимфоцитах. Возбудитель *проникает* в цитоплазму эпителиоцитов путем слияния с плазмолеммой, а в цитоплазму В-клеток — путем слияния с мембранами эндосом. Сначала вирус попадает в эпителий носо- и ротоглотки, а также слюнных желез. Одновременно он распространяется вглубь до подлежащей лимфоидной ткани, где поражает В-лимфоциты. Инфицирование последних проявляется в двух формах. Меньшее количество В-клеток подвергается лизису под влиянием размножающегося вируса. Освободившиеся вирионы вновь инфицируют, но только не лимфоциты, а эпителий ротоглотки. Все это создает основу для почти бессимптомной инфекции. Затем со слущивающимися эпителиоцитами возбудитель попадает в слюну. В подавляющем большинстве В-лимфоцитов вирус связывается с геномом клеток, обеспечивая начало латентной инфекции. Те лимфоциты, которые принимают в свой геном вирус, претерпевают поликлональную активацию. Белки возбудителя, EBNA2 и LMP-1, обеспечивают бессмертие В-клеток. Последние затем попадают в кровотоки и вырабатывают антитела с некоторыми специфическими свойствами. Имеются в виду прежде всего известные гетерофильные антитела (т.е. антитела, продуцируемые разными особями одного биологического вида и способные фиксироваться на клетках) к овечьим эритроцитам, которые используют для диагностики инфекционного мононуклеоза.

Для контроля за пролиферацией инфицированных В-клеток и подавления внеклеточных вирусных частиц необходим нормальный иммунный ответ. Против капсидных вирусных антиге-

нов на ранних стадиях инфекции формируются IgM-антитела, а на поздних стадиях — IgG-антитела. Последние сохраняются в течение всей жизни. IgA-антитела предохраняют В-клетки от инфицирования, но повышают возможность проникновения вируса в эпителиальные клетки. Для осуществления контроля за пролиферацией поликлональных В-клеток важны цитотоксические Т-клетки CD8⁺ и естественные (нормальные) киллеры (NK). При этом обнаруживается большое количество активированных Т-лимфоцитов с фенотипическими свойствами супрессорных клеток (см. главу 5). Они не имеют специфичности к В-лимфоцитам, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр, и их роль в процессе выздоровления пока неясна. Однако вместе с вирусспецифичными цитотоксическими Т-клетками эти Т-супрессоры появляются в кровотоке в качестве атипичных лимфоцитов, столь характерных для инфекционного мононуклеоза. Следует отметить, что у здоровых людей гуморальные и клеточные реакции на вирус Эпштейна—Барр тормозят удаление вирусных частиц, ограничивая количество инфицированных В-клеток. Как уже упоминалось (см. главу 7), в единичных В-клетках и эпителиоцитах выстилки ротоглотки остаются латентные формы вируса Эпштейна—Барр, которые могут обуславливать развитие соответственно лимфомы Беркитта и рака назофарингеальной области. Кроме того, снижение иммунитета у хозяина может приводить к катастрофическим последствиям.

Морфологические изменения происходят главным образом в крови, лимфатических узлах, селезенке, печени и центральной нервной системе. В *периферической крови* отмечается лимфоцитоз с общим количеством белых кровяных телец 12 000—18 000 на 1 мкл, более 60 % из них составляют лимфоциты. Многие из этих форменных элементов являются *атипичными* лимфоцитами, имеющими диаметр 12—16 мкм, обильную цитоплазму с множеством светлых вакуолей и овальное ядро с выемкой или извилистыми контурами. Такие атипичные лимфоциты обычно несут на себе маркеры Т-клеток и служат достаточно надежным диагностическим признаком заболевания. *Лимфатические узлы*, как правило, увеличены, особенно в задней части шеи, в подмышечной впадине и паховой области. Их лимфоидная часть наводнена атипичными лимфоцитами, занимающими паракортикальные, т.е. Т-клеточные, зоны. Кроме того, имеется умеренная В-клеточная реакция, сопровождающаяся увеличением фолликулов. Несмотря на то что общая архитектура лимфатических узлов чаще всего сохранена, она может быть нарушена из-за интенсивной лимфоидной пролиферации. Нередко обнаруживаются элементы, напоминающие клетки Рида—Штернберга (см. главу 13).

Все перечисленные признаки нелегко отличить от изменений при злокачественных лимфомах, в частности при лимфогранулематозе. Дифференциации помогает наличие атипичных

лимфоцитов. Сходные изменения встречаются также в небных миндалинах и лимфатических образованиях ротоглотки. *Селезенка* у большинства больных увеличена и весит 300—500 г. Ее ткань сочная, мясистой консистенции, на разрезе гиперемирована. Гистологические изменения аналогичны таковым в лимфатических узлах. Иногда лимфоидная инфильтрация настолько выражена, что приводит к разрыву селезенки. *Печень* незначительно увеличена. Ее функции почти всегда снижены. Атипичные лимфоциты можно обнаружить и в инфильтрате, расположенном в портальных трактах, а также в синусоидах. Атипичные клетки встречаются и в мелких зонах гепатоцеллюлярного некроза. Все эти изменения нелегко отличить от вирусного гепатита (см. главу 17). В *головном мозге* отмечаются явления венозного застоя и отека. В мягкой мозговой оболочке видны периваскулярные инфильтраты из мононуклеарных элементов. Описаны также демиелинизация и разрушение осевых цилиндров в периферических нервах.

Диагностика инфекционного мононуклеоза основана на выявлении лимфоцитоза и атипичных лимфоцитов в периферической крови; лимфоидных инфильтратов во внутренних органах с атипичными лимфоцитами; специфических антител к антигенам вируса Эпштейна—Барр (капсидным антигенам, ранним антигенам и ядерным антигенам). В подавляющем большинстве случаев заболевание развивается в течение 4—6 мес. К важнейшим *осложнениям* относятся нарушения функции печени, сопровождающиеся небольшой желтухой и повышением уровня печеночных ферментов в плазме; разрыв селезенки с массивной потерей крови. Особенно тяжело и с многочисленными осложнениями протекает инфекционный мононуклеоз у больных СПИДом.

Полиомиелит. Возбудитель полиомиелита, полиовирус, представляет собой сферическую, лишенную капсулы частицу, содержит РНК, относится к семейству энтеровирусов. Другие представители семейства вызывают детскую диарею и сыпь (вирус Коксаки А), конъюнктивит (энтеровирус 70), вирусный менингит [вирусы Коксаки и ЕСНО (от *enteric cytopathogenic human orphan virus*), миоперикардит (вирус Коксаки В) и желтуху (вирус гепатита А)]. Полиовирус имеет строение, сходное с риновирусами, вызывающими простудное заболевание. В его геноме кодируются 4 структурных белка, 2 протеазы и РНК-зависимая РНК-полимераза. Различают 3 главных штамма полиовируса, каждый из которых, будучи убитым формалином или ослабленным иным способом, включен в современный вариант противополиомиелитной вакцины (вакцины Сэбина; A.Sabin). Широкая вакцинация детей привела к ликвидации заболеваемости полиомиелитом в развитых странах. Однако в развивающихся государствах эта болезнь представляет собой большую опасность.

Подобно другим энтеровирусам, возбудитель полиомиелита в первую очередь инфицирует ткань ротоглотки, попадает в слюну и заглатывается. Далее он размножается в слизистой оболочке кишечника и в лимфатических узлах, вызывая затем временную вирусемию и лихорадку. У 1 % больных детей полиовирус проникает в мозговую ткань и размножается в двигательных нейронах спинного мозга, приводя к спинальному полиомиелиту, или в стволовой части головного мозга, обуславливая бульбарный полиомиелит. Между тем совершенно ясно, что антивирусные антитела в подавляющем большинстве случаев сдерживают развитие болезни даже в той ситуации, когда полиовирус связывается с рецепторами ICAM-1 на нейронах. Пока неясно, почему у одних детей процесс не развивается, а у других вызывает тяжелые поражения. При острых формах заболевания в мозговой ткани видны периваскулярные муфты из мононуклеарных клеток. В некоторых из этих клеток наблюдается нейронофагия — поглощение частиц нейронов, разрушенных возбудителем. Чаше и сильнее это выражено в передних рогах спинного мозга, хотя воспалительная реакция в виде небольшого отека и кратковременного лейкоцитоза может отмечаться как в задних рогах спинного мозга, так и стволовой части головного мозга. В финале таких изменений развиваются глиоз (заместительное разрастание астроцитарной нейроглии с избыточной продукцией глиальных волокон) в пораженных передних рогах спинного мозга; атрофия двигательных корешков спинного мозга с последующей нейрогенной атрофией соответствующих денервированных скелетных мышц.

Ветряная оспа (ветрянки) и опоясывающий герпес. Подобно вирусу гепатита С, возбудитель ветряной оспы, *Varicella zoster virus (VZV)*, инфицирует слизистые оболочки, кожу и нейроны. У детей и взрослых, обладающих активным иммунитетом, он может вызвать самокупирующуюся первичную инфекцию. В отличие от вируса гепатита С возбудитель ветряной оспы передается человеку аэрозольным путем и распространяется по кровяному руслу, вызывая множественные сосудистые поражения кожи — *ветряную оспу*. Первоначально вирус ветряной оспы проникает в сателлитные клетки, располагающиеся вокруг нейронов ганглиев задних корешков, и может обусловить рецидив через много лет после первичной инфекции, приводя к *опоясывающему лишаю*. Из рецидивных форм инфекции, вызванных вирусом, следует назвать весьма частое и болезненное поражение той зоны кожи и мягких тканей, которая иннервируется ганглием тройничного нерва [гассеровым (*J.L.Gasser*), или полулунным, узлом]. Полагают, что эта зона является местом долговременного латентного сохранения вируса. В качестве причины менее частых повторов инфекций, вызванных вирусом ветряной оспы, по сравнению с таковыми при гепатите С является то, что гены, участвующие в реактивации вируса гепатита

С, отсутствуют у вируса ветряной оспы. Кроме того, рецидивы ветряной оспы, опоясывающего лишая и так называемых *тригеминитов* предотвращаются с помощью иммунного надзора. Об этом свидетельствует тот факт, что опоясывающий лишай встречается, как правило, у лиц с подавленным иммунитетом или у очень пожилых людей.

Кожная сыпь при ветряной оспе появляется примерно через 2 нед после респираторной инфекции. Начавшись на туловище, она распространяется на лицо и конечности. Каждый элемент сыпи быстро прогрессирует от макулы до везикула, напоминающего каплю росы. В клетках эпителия, формирующего везикулы при ветрянке, видны внутриядерные включения, подобные тем, которые встречаются при инфекции HSV-1. Через несколько дней везикулы лопаются, затем покрываются корками и заживают без заметных рубцов. Однако травматическое повреждение, а также вторичное микробное инфицирование могут приводить к деструкции базальной мембраны эпидермиса и последующему рубцеванию (оспинам на коже).

Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) возникает тогда, когда вирус ветряной оспы, существующий в латентной форме в ганглиях задних корешков и сохраняющийся в течение долгого времени после первичной инфекции (часто в форме ветрянки), активизируется и инфицирует чувствительные нервы. По этим нервам вирус распространяется до иннервируемых участков кожи и мягких тканей. Там он становится причиной везикулярных поражений, которые отличаются от ветрянки сильным зудом, чувством жжения и даже острыми болями, вызванными одновременно возникающим радикулоневритом. Боли особенно интенсивны, когда в процесс вовлечены тройничные нервы. Изредка поражается также коленчатый узел (образование в промежуточном мозге, составляющее метаталамус), что сопровождается временным параличом лицевого нерва, болями в наружных слуховых проходах и ушных раковинах (синдром Ханта; J.R.Hunt). В чувствительных ганглиях появляются плотные инфильтраты из моноклеарных клеток, а в нейронах — внутриядерные герпесоподобные включения. Вирус ветряной оспы вызывает также интерстициальную пневмонию, энцефалит, переходящий миелит и некротические поражения внутренних органов, особенно у лиц с подавленным иммунитетом.

Коклюш (coqueluche; pertussis; судорожный кашель). Коклюш вызывает грамотрицательная коккобактерия *Bordetella pertussis*. Коклюш представляет собой острое и легко передающееся заболевание, характеризуется повторными и сильными пароксизмами кашля, чередующимися с судорожными и шумными вздохами. Широкое применение вакцины АКДС (ассоциированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины), содержащей коклюшные палочки, убитые высокой температурой, значительно снизило заболеваемость детей в развитых странах.

В других регионах планеты по-прежнему ежегодно регистрируются десятки миллионов заболевших и сотни тысяч умерших от этой инфекции.

Патогенез коклюша во многом связан с токсинами возбудителя. *V. pertussis* заселяет щеточную кайму бронхиального эпителия и проникает в макрофаги респираторного тракта. Местные условия паразитирования вынуждают возбудителя вырабатывать множество факторов вирулентности: нитчатый гемагглютинин, реснички, коклюшный токсин и токсический аденилатциклазогемолизин. Нитчатый (филаментозный) гемагглютинин связывается с углеводами на поверхности респираторного эпителия, а также с интегринами CR3 (MAC-1) на макрофагах. Коклюшный токсин — это экзотоксин, состоящий из 5 пептидов: каталитического пептида S1, по строению соответствующего аналогам холерного токсина и термолабильного токсина кишечной палочки, а также других пептидов. Подобно холерному токсину, коклюшный токсин АДФ-рибозилирует и инактивирует гуаниннуклеотидсвязывающие белки таким образом, что G-протеины больше не передают сигналы, поступающие с рецепторов на плазмолеммах различных клеток. Другие токсины *V. pertussis* включают гемолизин, необходимый для быстрого формирования колониеподобных сообществ; бактериальный липополисахарид, обладающий активностью эндотоксина; небольшой пептидогликановый токсин, играющий определенную роль в поселении возбудителя на эпителии. Все эти токсины уменьшают количество как самих реснитчатых эпителиоцитов в респираторной выстилке, так и ресничек на поверхности каждой пораженной клетки.

Коклюшные палочки вызывают *ларинготрахеобронхит*, который в тяжелых случаях сопровождается резкой гиперемией, эрозиями бронхов и появлением обильного слизисто-гнойного экссудата. Если не присоединяется суперинфекция, легочные альвеолы остаются воздухоносными и интактными. Параллельно с сильным лимфоцитозом периферической крови, при крайних выражениях которого количество лимфоцитов может достигать 90 %, отмечаются гиперплазия лимфоидных фолликулов и увеличение перибронхиальных лимфатических узлов.

Дифтерия. Это заболевание вызывает тонкая грамположительная палочка *Corynebacterium diphtheriae*, которая передается от человека к человеку аэрозольным путем или через кожный контакт. Этот возбудитель в организме хозяина вызывает разные состояния — от бессимптомного носительства до кожных поражений. Проявления дифтерии включают различные состояния, связанные с формированием фибриновых пленок в дыхательных путях и глотке, а также с токсическими повреждениями миокарда, нервов и других тканей. В отличие от коклюшной палочки и других микробов возбудитель дифтерии продуцирует лишь один токсин. Наличие дифтерийного токсоида (токсина, фиксированного формалином) в вакцине для детей не предо-

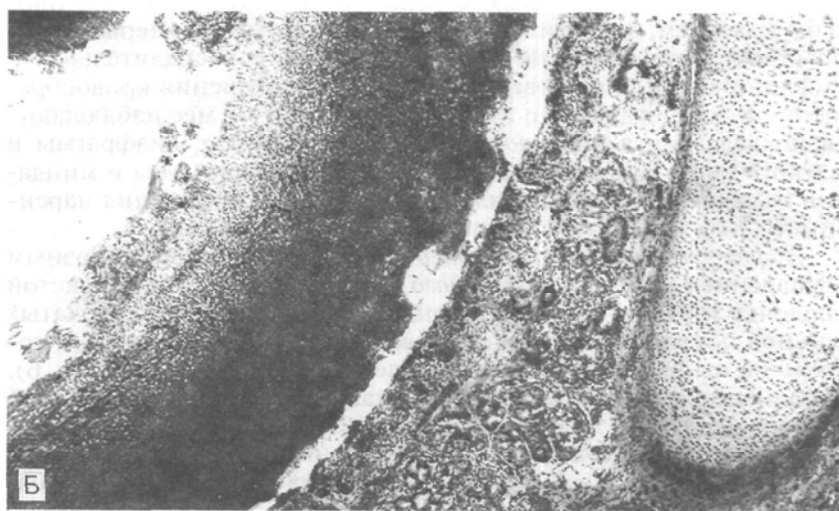
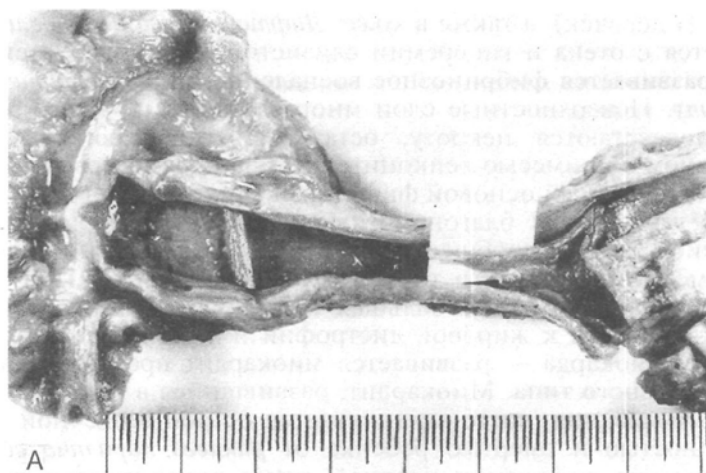


Рис. 14.27. Дифтерия.

А — гортань, трахея и главные бронхи ребенка, умершего от дифтерии; в области бифуркации (на полоске белой бумаги) видна пленка, свободно лежащая на слизистой оболочке трахеи и главных бронхов: крупозное воспаление. Б — крупозный трахеит; пленка фибрина (темная), пронизанная лейкоцитами, на слизистой оболочке трахеи.

храняет от формирования в организме колониеподобных сообществ возбудителя, но предотвращает тяжелые и подчас смертельные воздействия освобождающегося токсина.

Местные изменения чаще развиваются в слизистых оболочках зева и небных миндалин, реже — дыхательных путей, гени-

талий (у девочек), а также в коже. Дифтерия зева и миндалин начинается с отека и гиперемии слизистой оболочки. Затем быстро развивается фибринозное воспаление по *дифтеритическому типу*. Поверхностные слои многослойного плоского эпителия подвергаются некрозу, остальные слои пропитываются фибрином с примесью лейкоцитов. Из-за прочной связи эпителия с подлежащей основой фибринозная пленка долго не отторгается, что создает благоприятные условия для формирования колониеподобных сообществ возбудителя и проявления массивного местного и общего токсического воздействия. При тяжелой форме заболевания большая суммарная доза экзотоксина может привести к жировой дистрофии и даже мелкоочаговому некрозу миокарда — развивается миокардит преимущественно альтеративного типа. Миокардит, развившийся в начале 2-й недели заболевания, часто заканчивается острой сердечной недостаточностью и смертью ребенка от *раннего паралича сердца*. Токсические поражения нервной ткани локализуются прежде всего в черепно-мозговых стволах и вегетативных ганглиях. В блуждающем, диафрагмальном и языкоглоточном нервах можно обнаружить очаговую демиелинизацию с воспалительными инфильтратами, а в нервных ганглиях — нарушения кровообращения и дегенеративные изменения. Через 1—2 мес наблюдаются последствия в виде *поздних параличей сердца*, диафрагмы и мягкого неба. Кроме того, при тяжелой дифтерии зева и миндалин отмечаются жировые или некротические поражения паренхиматозных клеток печени, почек и надпочечников.

Дифтерия дыхательных путей сопровождается фибринозным воспалением по типу *крупозного*, развивающегося в слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов. В просвете этих трубчатых органов появляются свободно лежащие пленки или слепки, состоящие из фибрина с примесью лейкоцитов (рис. 14.27, А, Б). Заполнение такими пленками гортани (нередко с закупоркой голосовой щели), требующее срочных лечебных мер из-за удушья, называется *истинным крупом*. Если при кашлевом толчке пленки эвакуируются наружу, то никаких осложнений не возникает. Но если они вдыхаются и попадают в более глубокие отделы бронхиального дерева, то происходит закупорка мелких бронхов. При множественной закупорке развивается *нисходящий круп*, который часто сопровождается очаговой пневмонией.

14.13. Оппортунистические инфекции и СПИД

Инфекции, которые для здоровых людей обычно безвредны или являются скрытыми, в случаях нарушения иммунитета хозяина при генетическом или приобретенном иммунодефиците часто проявляют себя. Такие *оппортунистические инфекции*

встречаются, в частности, у больных, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию по поводу опухолей, пересаженных трансплантатов, аутоиммунных заболеваний, и особенно у больных СПИДом (см. главу 5). К этой категории относятся любые инфекции — вирусные, бактериальные, грибковые или вызванные более крупными паразитами. Остановимся на наиболее важных из них.

Цитомегалия. Эту инфекцию вызывает цитомегаловирус (CMV), относящийся к β -группе вирусов герпеса. Развивается либо бессимптомная, либо мононуклеозоподобная инфекция. Вирус может также вызывать системные процессы у новорожденных и лиц с подавленным иммунитетом. Цитомегаловирус распространяется по меньшей мере 7 путями с помощью внутриматочной передачи, переноса новорожденному при родах, материнского молока, воздушных капель, спермы и влагалищного секрета, крови и ее продуктов, используемых для переливания (примерно у 5 % доноров лейкоциты содержат латентную форму цитомегаловируса), при пересадке протезов и трансплантатов, полученных от инфицированных доноров. Возбудитель, инфицирующий лиц с активным иммунитетом, может сохраняться в скрытой форме в лейкоцитах. У людей с дефектом иммунитета цитомегаловирус вызывает эзофагит, колит, гепатит, пневмонит, почечный тубулит, хориоретинит (сочетанное воспаление сетчатки и сосудистой оболочки глаза) и менингоэнцефалит. У младенцев, пораженных цитомегаловирусом, развиваются гемолитическая анемия, желтуха, тромбоцитопения, пурпура (геморрагическая сыпь), гепатоспленомегалия (возникает из-за экстрамедуллярного гемопоэза), пневмонит, глухота, хориоретинит и распространенное повреждение головного мозга. Около 50 % таких детей погибают, а некоторые из выживших становятся умственно отсталыми.

Поражения при диссеминированной форме цитомегалии у новорожденных и лиц с подавленным иммунитетом сходны. Клетки, инфицированные цитомегаловирусом, увеличены до *гигантских размеров* и содержат крупные фиолетовые *внутриядерные включения*, окруженные светлым венчиком, а также более мелкие базофильные *цитоплазматические включения*. Диссеминация вируса приводит к очаговому некрозу с минимально выраженным воспалением практически в каждом органе, но чаще в слюнных железах, почках, печени, легких, кишечнике, поджелудочной и щитовидной железе, надпочечниках и головном мозге. Включения, описанные выше, обнаруживают и в эндотелии, и в эпителиальных тканях. Наиболее обильные включения найдены в эпителии почечных канальцев, гепатоцитах и клетках, выстилающих желчные протоки. В легких цитомегаловирус инфицирует клетки альвеолярного эпителия, макрофаги и эндотелий, приводя к развитию интерстициального пневмонита с интраальвеолярным отеком, появлением экссудата, напомина-

ющего белковый выпот, и очаговым образованием гиалиновых мембран. Цитомегаловирус вызывает четко очерченные изъязвления в слизистых оболочках тонкой и толстой кишки. Энцефалит чаще всего встречается при врожденной цитомегалии. При этом выражены острые очаговые воспалительные реакции, появляются гигантские клетки, содержащие включения. Эти клетки располагаются в узкой зоне — субэпендимальной и субпиальной, т.е. под мягкой мозговой оболочкой тканей. В самом мозге обнаруживаются неравномерно расположенные очаги некроза. Нередко они локализованы над боковыми желудочками, водопроводом мозга (силвиевым водопроводом) и IV желудочком и могут содержать кальцификаты. Хориоретинит может возникать как самостоятельное заболевание или в сочетании с патологией других органов, он является частой причиной слепоты у больных СПИДом.

Инфекции, вызванные палочками *Pseudomonas*. У людей, больных *муковисцидозом* (кистозным фиброзом, т.е. кистозным перерождением поджелудочной железы, желез кишечника и дыхательных путей, см. главу 22), с тяжелыми ожогами, а также нейтропенией нередко встречается оппортунистическая инфекция, вызванная грамотрицательной палочкой *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой). Большинство детей, больных муковисцидозом, погибают от дыхательной недостаточности, развивающейся вторично после хронической инфекции, вызванной этим возбудителем. Несмотря на то что вскоре после термического повреждения в ожоговых ранах паразитируют грамположительные кокки, там довольно быстро начинает преобладать, а затем и распространяться по всему организму синегнойная палочка. Этот микроб нередко становится причиной *ожогового сепсиса*. Синегнойная палочка является третьей по значимости причиной *госпитальных инфекций* (после золотистого стафилококка и кишечной палочки). Синегнойная палочка высевается из больничных тазов, респираторных трубок, различных ортопедических фиксаторов и даже флаконов, содержащих антибиотики.

Иногда *P.aeruginosa* вызывает кератит (воспаление роговицы) у людей, носящих контактные линзы без соблюдения правил профилактики инфекции. Этот возбудитель может поражать больных наркоманией, становясь причиной эндокардита и остеомиелита. У больных сахарным диабетом он вызывает наружный отит.

Подобно другим грамотрицательным микробам синегнойная палочка обладает параллельно регулируемым белками ресничек и белками прикрепления, которые обеспечивают ее адгезию к эпителиоцитам разных органов и легочным мушинам. У этого микроба имеется эндотоксин, определяющий симптоматику инфекции вплоть до сепсиса. Кроме того, известны 5 факторов, обеспечивающих *вирулентность* синегнойной палочки:

- в легких больных муковисцидозом возбудитель формирует колониеподобные сообщества со слизью, устойчивые к антителам, комплементу и фагоцитозу;
- возбудитель вырабатывает экзотоксин А, по строению сходный с дифтерийным токсином и подобно последнему тормозящий синтез белка с помощью АДФ-рибозилирования фактора-2 — рибосомного G-протеина;
- возбудитель секретирует экзофермент S, который АДФ-рибозилирует малые G-протеины (включая p21^{ras}) и с помощью этого механизма может препятствовать росту клеток;
- возбудитель продуцирует фосфолипазу С, лизирующую эритроциты и расщепляющую легочный сурфактант (см. главу 15), а также эластазу, расщепляющую IgG и белки внеклеточного матрикса. Эта эластаза может играть важную роль в микробной инвазии и разрушении роговицы при кератите;
- возбудитель вырабатывает железосодержащие соединения, являющиеся крайне токсичными для эндотелия (поэтому понятны причины сосудистых поражений, столь характерных для этой инфекции).

При *пневмониях*, вызванных *P.aeruginosa*, особенно у ослабленных лиц, возникает *некротизирующее воспаление*, распространяющееся через терминальные воздухоносные пути. При этом в центре очагов формируется беловатая зона некроза, а вокруг нее — зона геморрагического воспаления. Под *микроскопом* можно обнаружить синеватые колониеподобные сообщества возбудителя, имеющие размытые контуры и располагающиеся в стенках кровеносных сосудов. Именно здесь и развивается коагуляционный некроз. В дальнейшем возникают кровоизлияния, усиливающие воспаление, вызванное некрозом, а также тромбозы.

Для *муковисцидоза* (кистозного фиброза) легких, сопровождающегося инфекцией *P.aeruginosa*, характерна обструкция мелких бронхов слизистыми пробками. Этот процесс, сопровождающийся очаговой пневмонией, постепенно доходит до формирования бронхоэктазов (расширений и деформаций ограниченных участков бронхов вследствие воспаления, см. главу 15) и пневмофиброза.

При обширных и тяжелых *ожогах* синегнойная палочка быстро размножается в ожоговых ранах и проникает в вены, вызывая массивную бактериемию, во время которой можно наблюдать четко ограниченные некротические и геморрагические поражения кожи, имеющие овальную форму и называемые *гангренозными эктимами* (изъязвляющимися пустулами). Частым осложнением бактериемии является *ДВС-синдром*.

Легионеллез (болезнь легионеров). Впервые болезнь была обнаружена в 1976 г. во время съезда членов Американского ле-

гиона в Филадельфии. Позднее был выделен возбудитель — грамтрицательный микроб *Legionella pneumophila*. Для выращивания его в культуре нужны специальные условия, а в гистологических срезах возбудитель окрашивается лишь с помощью солей серебра [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Известно, что этот микроб устойчив к обеззараживающим соединениям хлора, а эпидемические вспышки связаны с охлаждающими системами зданий. Один и тот же микроб у здоровых лиц может вызывать легкую, самокупирующуюся лихорадку, а у пожилых людей, заядлых курильщиков и лиц с хроническими заболеваниями легких или иммунодефицитными состояниями — тяжелую *пневмонию*. Последняя и является болезнью легионеров.

L.pneumophila — факультативный внутриклеточный паразит, может существовать внутри не только макрофагов, но и водных амёб *Hartmannella vermiformis* и *Tetrahymena pyriformis*. В макрофаги он попадает двумя путями. В неиммунной сыворотке бактерии, покрытые комплементом, связываются с рецепторами комплемента макрофагов CR1 и CR3 и захватываются псевдоподиями. Будучи покрытым антилегионеллезными антителами, возбудитель связывается с макрофагальными Fc-рецепторами и поглощается завершённым фагоцитозом. Находясь внутри макрофагов, *L.pneumophila* не оказывает вредоносного воздействия на дыхательный тракт. Возбудитель блокирует слияние фагосом с лизосомами, размножается и в конце концов лизирует макрофаг. Для внутриклеточного размножения ему необходим поверхностный белок с молекулярной массой 24 kD, названный *потенциатором инфективности*, который также важен для проникновения микроба в ткани.

Легионеллы вызывают *многоочаговую пневмонию* с фибринозно-гнойным экссудатом, нередко сливную и даже лобарную. Процесс начинается в альвеолах и дистальных бронхиолах, но не захватывает проксимальные бронхиолы и бронхи. В клеточной части экссудата мононуклеарные фагоциты преобладают над нейтрофилами. В центре очагов заметно интенсивное разрушение фагоцитов, а по периферии — множество интактных макрофагов. С помощью аргирофильной реакции в некротических центрах (вне клеток), в цитоплазме макрофагов, расположенных в очагах пневмонии, а также в прикорневых лимфатических узлах, можно выявить легионеллы. Часто развиваются *вторичные васкулиты*, сопровождающиеся тромбозом. Абсцедирование носит ограниченный и крайне редко сливной характер. В исходе очаги организуются и рубцуются.

Кандидоз. Разновидности грибов *Candida*, являющиеся частью нормальной флоры кожи, полости рта и желудочно-кишечного тракта, при определенных условиях становятся наиболее частой причиной *фунгозной инфекции* (микоза) у человека. Поражения при такой инфекции варьируют от поверхностных до

диссеминированных, причем последние свойственны лицам с нейтропенией разного генеза. Грибы *Candida* растут в виде дрожжевых форм, продолговатые клетки выстраиваются «гуськом», но истинные гифы (нити) не формируются. В одной и той же ткани они часто образуют смешанные сообщества, все их разновидности хорошо окрашиваются по Граму, в PAS-реакции и солями серебра.

Лучше всего эти грибы растут на теплых и влажных поверхностях, поэтому они часто становятся причиной вагинита (особенно во время беременности), опрелостей и молочницы (кандидозного стоматита). Посудомойки, а также больные сахарным диабетом и ожоговой болезнью также особенно чувствительны к грибам *Candida*. Хронические кожно-слизистые формы кандидоза встречаются у больных СПИДом; у лиц с наследственными или ятрогенными дефектами иммунитета, опосредованными Т-клетками; у больных с полиэндокринной недостаточностью, гипопаратиреозом (недостаточностью околощитовидных желез), гипофункцией надпочечников и гипотиреозом (снижением функции щитовидной железы). Тяжелый *диссеминированный кандидоз* связан с нейтропенией, вторично возникающей при хронической гранулематозной болезни (см. главу 4), лейкозах, противоопухолевом лечении или иммуносупрессивной терапии после трансплантации. Грибы *Candida* могут непосредственно попадать в кровь при внутривенных вливаниях зараженных жидкостей, установке катетеров, перитонеальном диализе (введении очищающего раствора в брюшную полость), хирургических вмешательствах на сердце или внутривенном введении наркотиков в нестерильных условиях. Несмотря на то что кандидозный сепсис протекает не так тяжело, как бактериальный, диссеминированные формы кандидоза вызывают шок и ДВС-синдром.

На поверхности клеток грибов *Candida* имеются многочисленные *молекулы, опосредующие прикрепление* возбудителя к тканям хозяина. К ним относятся рецептор, соответствующий человеческому интегрину CR3, который связывает аргинин-глицин-аспарагино-кислотные (RGD) группы (выполняют ключевую роль в адгезии, см. главу 6) с C3b1, фибриногеном, фибронектином и ламинином; лектин, связывающий возбудитель с сахарами на эпителиальных клетках; маннозосодержащие белки, которые связывают возбудитель с лектиноподобными белками на эпителиоцитах. Иные механизмы, обуславливающие вирулентность, следующие: выделение аспартилпротеиназы, участвующей в обеспечении инвазии в ткани путем расщепления белков внеклеточного матрикса; секреция аденозина, блокирующего синтез кислых радикалов нейтрофилами и деградацию этих клеток (см. главу 4).

При кандидозе *полости рта* (молочнице) или *вагиалища* образуются поверхностные *беловатые бляшки* (рис. 14.28), *пятна*



Рис. 14.28. Кандидоз полости рта и языка (молочница) (негатив В.А.Пирятинской).

или пушистые налеты. Эти образования легко отделяются, обнажая красноватую раздраженную поверхность слизистой оболочки. Распространение грибов из полости рта в пищевод приводит к сходным изменениям в этом органе. Возбудитель вызывает также экзематоидные поражения влажных зон кожи — между пальцами кистей и стоп, в паховых складках, под молочными железами, в области ануса и гениталий. Под микроскопом определяются острые и хронические воспалительные процессы, нередко с микроабсцессами или гранулемами соответственно. Иногда вдали от этих поражений развиваются кожные реакции гиперчувствительности (гиперемия, уплотнение и др.). Тяжелые, инвазивные формы кандидоза, обусловленные иммуносупрессией или истощением фагоцитоза, сопровождаются поражением почек у 90 % больных. И в корковом, и в мозговом веществе почек появляются микроабсцессы, в некротизированном центре которых обнаруживаются дрожжевые колонии гриба. Иногда отдельные клетки возбудителя выявляются в капиллярах почечных клубочков.

При прямой инокуляции возбудителя в кровотоки (особенно у больных наркоманией) может возникнуть правосторонний *эндокардит*, часто выражающийся в крупных и рыхлых вегетациях, например на аортальном клапане (см. главу 11). Кандидозные поражения *легких* отличаются обширностью и разнообрази-

ем. **Инвазия гриба в кровеносные сосуды** придает этим поражениям геморрагический характер: развиваются изменения, подобные инфаркту легкого. Проявлениями диссеминированных форм кандидоза могут служить менингит, абсцессы головного мозга и(или) печени, энтерит, множественные подкожные абсцессы, артриты и остеомиелит. При любом из перечисленных поражений грибы могут становиться причиной минимальной или, напротив, выраженной воспалительной реакции, вызывать развитие нагноительных или гранулематозных изменений.

Криптококкоз. Возбудитель этого заболевания, *Cryptococcus neoformans*, представляет собой дрожжевую форму грибов. Чаще менингоэнцефалит развивается у больных СПИДом, лейкозами, лимфомами, системной красной волчанкой, саркоидозом, а также у лиц, перенесших трансплантацию. Большие дозы кортикостероидов являются главным фактором риска для криптококковой инфекции.

Подобно возбудителю орнитоза *Chlamydia psittaci*, *C. neoformans* обитает в почве и птичьим (особенно голубиным) помете. Заражение происходит при вдыхании возбудителя с пылью. *Вирулентность* этого возбудителя определяют 3 фактора: наличие капсульного полисахарида (окрашивается муцикармином в ярко-красный цвет); устойчивость к губительному действию альвеолярных макрофагов; продукция фенолоксидазы (когда грибы синтезируют свой меланин, фенолоксидаза использует эpineфрин хозяина, как бы защищая паразитов от окислительной системы эpineфрина, действующей в нервной системе). Одной из причин того, что *C. neoformans* преимущественно инфицирует головной мозг, служит отсутствие в спинномозговой жидкости (ликворе) компонентов комплемента, имеющихся в сыворотке крови. Эти компоненты связываются с углеводами оболочки возбудителя и облегчают фагоцитоз, а также разрушение грибов полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Несмотря на то что входными воротами инфекции являются дыхательные пути, легочные изменения при криптококкозе выражены обычно слабо. Более того, иногда заболевание может протекать бессимптомно, даже в случае распространения грибов в головной мозг. Тем не менее у некоторых лиц *C. neoformans* служит причиной формирования одиночных гранулем в легочной ткани, сходных с монетообразными очагами при гистоплазмозе. Кроме того, у людей, зараженных криптококкозом, главные изменения развиваются в центральной нервной системе, а именно, в мягкой мозговой оболочке, сером веществе коры мозга и базальных ядрах. Тканевые реакции на возбудитель весьма различны. При подавленном иммунитете они настолько слабы, что почти не заметны. Желатиноподобные массы грибов растут в ткани мягкой мозговой оболочки или мелких кистах в сером веществе мозга. Кисты представляют собой сильно расширенные периваскулярные пространства Вирхова—Робена

(R. Virchow, Ch. Ph. Robin), населенные колониеподобными сообществами паразита. У больных с затяжным криптококкозом грибы вызывают хроническую гранулематозную реакцию, представленную макрофагами, лимфоцитами и гигантскими клетками типа инородных тел (см. главу 4). В очаговых изменениях могут принимать участие и нейтрофилы, хотя нагноения возникают редко. Еще реже встречается гранулематозный артериит в сосудах артериального круга большого мозга (виллизиева круга). При тяжелом иммунодефиците отмечаются диссеминированные формы криптококкоза с поражениями кожи, печени, селезенки, надпочечников и скелета.

Аспергиллез. *Aspergillus* — род повсеместно распространенных плесневых грибов. У здоровых людей они могут вызывать легкий аллергический альвеолит («легкие пивовара или фермера»), а у больных с явлениями нейтропении — тяжелые *синуситы, пневмонию и фунгемию*. Плесневые грибы *Aspergillus* выделяют три токсина, поражающие ткани человека. Канцерогенный *афлатоксин* (см. главу 7) вырабатывается плесенью, растущей на поверхности земляного ореха (арахиса). Это главная причина рака печени в некоторых регионах Африки. *Рестриктоцин* и *митогиллин* являются риботоксинами, тормозящими синтез белка с помощью расщепления матричных РНК. Кроме того, митогиллин — сильный стимулятор синтеза IgE и поэтому может «содействовать» аллергическим реакциям на плесневого паразита. Сенсибилизация к плесневым спорам создает основу для развития аллергического альвеолита, обусловленного реакциями гиперчувствительности III и IV типа (см. главу 5). Поэтому *аллергический бронхопульмональный аспергиллез* связан с гиперчувствительностью, возникающей от заселения слизистой оболочки бронхов колониеподобными сообществами паразита. Он часто встречается при бронхиальной астме и может приводить к хроническим обструктивным поражениям легких.

Аспергиллез с бурным ростом возбудителя и формированием его сообществ, так называемая *аспергиллома*, обнаруживается в старых туберкулезных кавернах, бронхоэктазах, полостях, оставшихся после инфарктов или абсцессов. Под *микроскопом* видны коричневатые (при окраске солями серебра) массы грибных гифов, лежащих вне клеток, довольно равномерно септированных (перегороженных, перехваченных) и имеющих толщину 1,5—5 мкм. Гифы ветвятся под острым углом. Часто в поле зрения попадают копулятивные (половые) участки мицелия, из-за своей формы называемые фунговыми шарами. Воспалительная реакция может быть скудной, чаще видны признаки хронического воспаления и фиброза. У больных с аспергилломами нередко отмечается повторяющееся кровохарканье.

Инвазивный аспергиллез представляет собой, как правило, оппортунистическую инфекцию, ограниченную контингентом лиц с иммуносупрессорными состояниями или истощением.

Первичные поражения локализуются обычно в легких, но встречается и гематогенная диссеминация возбудителя с вовлечением в процесс клапанов сердца, головного мозга и почек. Легочные поражения принимают форму некротизирующей пневмонии, фокусы которой получили название *мишеневидных очагов*. И действительно, круглый центр таких очагов представлен четко очерченной серой зоной некроза, которая окружена обручем геморрагического воспаления. Аспергиллы имеют склонность к инвазии в кровеносные сосуды. Поэтому на некротизирующие и воспалительные процессы в тканях могут накладываться кровоизлияния и инфаркты. *Риноцеребральный аспергиллез* (рис. 14.29, А, Б) — гематогенное распространение возбудителя из полости носа в головной мозг — наблюдается при иммунодефицитных состояниях.

Мукоромикоз (муркороз, фикомикоз). Заболевание относится к оппортунистическим инфекциям, которые развиваются при нейтропении различного генеза и сахарном диабете с кетоацидозом (см. главу 17). Эти инфекции вызывают грибы хлебной плесени родов *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* и *Cunninghamella*. В совокупности эти грибы относят к *Phycomycetes*. Все они широко распространены в природе и для здорового человека опасности не представляют, но инфицируют лиц с подавленным иммунитетом, хотя и не так часто, как кандиды и аспергиллы. Первичный очаг или входные ворота инфекции при мукоромикозе локализуются в носовых синусах, легких и желудочно-кишечном тракте. Это зависит от пути заражения, который возбудитель может проходить при вдыхании спор с пылью или заглатывании со слюной. У больных диабетом гифы грибов из первичного очага в носовых синусах могут распространяться гематогенным путем в орбиты и головной мозг, приводя к *риноцеребральному мукоромикозу*.

Мицелий возбудителя вызывает некроз, проникает в артериальную сеть, периорбитальные ткани и свод (крышу) черепа. Развивается менингоэнцефалит, осложняющийся инфарктами мозга в тех случаях, когда вследствие артериальной инвазии грибов возникает тромбоз. Мицелий состоит из неравномерно широких (6—50 мкм), несептированных гифов, часто ветвящихся под прямым углом и окрашивающихся даже обычными гематоксилином и эозином. У некоторых больных с развитым риноцеребральным мукоромикозом в процесс вторично вовлекаются *легкие*, в которых формируются очаги геморрагической пневмонии.

Пневмоцистная пневмония. *Pneumocystis carinii* существует повсеместно, безвреден для здоровых людей. Однако у большинства больных СПИДом и у детей с белковокалорийной недостаточностью он вызывает тяжелую пневмонию. Пневмоцистная пневмония нередко распознается как первая оппортунистическая инфекция у лиц, инфицированных ВИЧ-1, и явля-

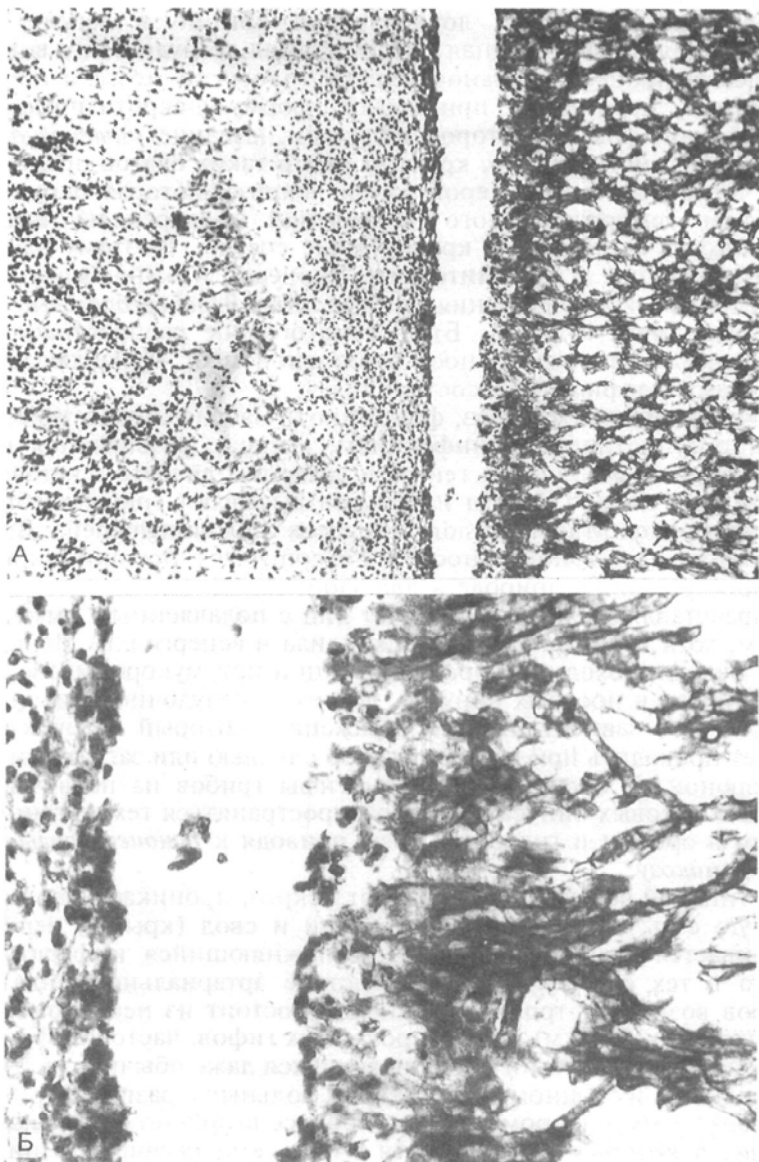


Рис. 14.29. Аспергиллез гайморовой полости у больного с подавленным иммунитетом.

А — справа — колониесподобное сообщество гриба, слева — стенка полости, пораженная воспалительным процессом. Б — деталь рис. 14.29, А: гифы гриба, разделенные перегородками и ветвящиеся под острым углом.

ется главной причиной смерти при СПИДе. Пневмоцистоз выявляется при наличии в лаважной (промывной) бронхоальвеолярной жидкости, мокроте или ткани биоптата характерных цист, имеющих диаметр 4—6 мкм и форму чашки или лодки. Цисты окрашиваются по Гимзе или толудиновым синим, а также при импрегнации солями серебра. Энергичное лечение пентамидином и ингибиторами фолиевой кислоты значительно снижает смертность от пневмоцистоза у больных СПИДом. но часто не избавляет от паразита и, кроме того, может сопровождаться осложнениями, связанными с характером лечения.

Из-за многочисленных форм, в частности, напоминающих трофозоиты, *P. carinii* в течение долгого времени относили к простейшим. Затем на основании ряда свойств клеточной стенки, малого количества органелл и филогенетических признаков последовательности нуклеотидов рибосомной РНК паразита было доказано, что это гриб. При вдыхании возбудитель прикрепляется к альвеолярным эпителиоцитам I типа и размножается в просвете альвеол. У подопытных мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом при недостаточности В- и Т-клеток, но при наличии нормальных макрофагов устойчивость к пневмоцистозу обуславливается $CD4^+$ Т-хелперами или введением гипериммунной сыворотки (сыворотки с особенно высокими титрами антител после повторных иммунизаций животных). У лиц, инфицированных ВИЧ-1, пневмоцистоз развивается тогда, когда количество указанных Т-лимфоцитов падает ниже 200 в 1 мкл крови, а антипневмоцистные антитела не обеспечивают устойчивости к возбудителю.

P. carinii вызывает очаговую или диффузную *пневмонию*. Пораженные участки легких безвоздушны, гиперемированы, имеют мясистую консистенцию. Под *микроскопом* видно, что в очагах пневмонии альвеолы заполнены пенистым, аморфным и амфобильным (окси- и базофильным) материалом, напоминающим отечную жидкость с белковоподобным субстратом. В этом материале содержатся пролиферирующие пневмоцисты и обломки клеток. По периферии очагов определяется слабовыраженное интерстициальное воспаление с утолщением межальвеолярных перегородок, наличием в них белкового и даже фибринозного экссудата с примесью эритроцитов и формированием гиалиновых мембран. Иногда пневмоцистоз сопровождается другой конкурирующей оппортунистической инфекцией, вызванной микробами, грибами или вирусами (особенно цитомегаловирусом) и способной «сгладить» изменения, возникшие под действием *P. carinii*.

Криптоспоридиоз. Причиной этой инфекции является *Cryptosporidium parvum*, простейшее, вызывающее у здоровых детей временный водянистый стул, а у больных СПИДом — хроническую, изнуряющую диарею. Ооцисты (оплодотворенные клетки) криптоспоридий не уничтожаются при дезинфекции соеди-

нениями хлора, но удаляются из воды при ее фильтрации через песок. Поэтому вспышки криптоспоридиоза, при которых десятки тысяч людей страдают диареей, встречаются в тех регионах, где выходят из строя муниципальные системы фильтрации водопроводной воды.

S. parvum имеет сложный жизненный цикл: стадия инфективных, устойчивых к факторам окружающей среды ооцист, которые напоминают ооцисты амieb и лямблий; стадии бесполой спорозоитов (дочерних форм ооцист) и мерозоитов (подвижных, инвазивных форм); стадия половых гамет, похожих на таковые у малярийных паразитов. Спорозоиты имеют на своей поверхности лектин, который обеспечивает прикрепление паразита к эпителию тонкой или толстой кишки. Они разрушают микроворсинки щеточной каймы у всасывающих энтероцитов и проникают в эти клетки, приводя к нарушению всасывания (мальабсорбции) и диарее секреторного типа. В собственной пластинке слизистой оболочки развивается воспалительная реакция. Криптоспоридии проникают также в М-клетки и макрофаги групповых лимфатических фолликулов (пейеровых бляшек). Поскольку у здоровых людей, и у больных СПИДом продуцируются антипаразитарные IgA-антитела, для освобождения от возбудителя необходим иммунитет, опосредованный Т-клетками, который недостаточен при СПИДе.

Токсоплазмоз. *Toxoplasma gondii* — облигатный внутриклеточный паразит, относящийся к простейшим. У здоровых людей он вызывает скрытую инфекцию или незначительную лимфаденопатию, в то время как у плодов, а также у больных СПИДом и пациентов с трансплантатами костного мозга или внутренних органов токсоплазма приводит к тяжелой оппортунистической инфекции.

Подобно лямблиям, токсоплазмы инфицируют многих животных. Воспроизведение возбудителя происходит только в кишечном эпителии кошек. Человек может получить паразита при заглатывании ооцист, попавших на руки, а также в пищу или напитки из испражнений кошек или при употреблении непроваренных баранины и свинины. В последнем случае цисты токсоплазм содержат *брадизоиты* (интрацистные формы возбудителя). Попав в организм человека через кишечник, токсоплазмы разносятся по всем системам и проникают в клетки любого типа. (Кстати, среди простейших это свойство, которым обладает *T. gondii*, уникальное.) Затем дугообразные тахизоиты (подвижные внеклеточные формы) распространяются от клетки к клетке до тех пор, пока для уничтожения паразита не разовьется иммунитет, опосредованный Т-клетками, а макрофаги не станут активироваться с помощью фактора некроза опухолей или других цитокинов. Иногда цисты, содержащие брадизоиты, в течение многих лет могут сохраняться в латентном состоянии в мышцах и внутренних органах.

При первичном токсоплазмозе примерно у 25 % плодов во время I триместра беременности развивается паразитемия с диссеминацией, часто плод погибает. *T.gondii* проходит через плацентарный барьер и разрушает ткани формирующихся органов плода — сердца, головного мозга и легких. Врожденная инфекция этим возбудителем является наиболее частой причиной детского хориоретинита во многих развитых странах. При отсутствии лечения у младенцев может возникнуть слепота. Отмечено, что у больных СПИДом токсоплазмы, активированные после нахождения в цистах в латентном состоянии, приводят к энцефалиту. Известны также ятрогенные последствия иммуносупрессивной терапии после пересадки органов — развитие токсоплазмоза из цист, находящихся в пересаженных органах (почках, сердце, печени или легких), а также в собственных тканях реципиента, перенесшего пересадку костного мозга.

T.gondii инфицирует клетки любого типа. Возбудитель связывается с ламинином и прикрепляет его к соответствующим рецепторам на поверхности различных клеток. В ходе проникновения в клетки токсоплазмы освобождают многочисленные белки из специальных секреторных органелл — *роптрий*, находящихся в виде утолщенных электронно-плотных тяжелей в головных отделах паразита. Возбудитель попадает в вакуоли, которые не сливаются с лизосомами, и, таким образом, токсоплазмы не подвергаются окислению внутри клеток.

У здоровых взрослых людей *T.gondii* вызывают *лимфаденит*, который характеризуется гиперплазией фолликулов, очаговой пролиферацией трансформированных гистиоцитоподобных В-клеток и рассеянными скоплениями крупных макрофагов эпителиоидного типа, не формирующих отчетливых гранул. Все это чаще встречается у молодых женщин. Обычно поражаются задние шейные лимфатические узлы. *Диагноз* основан на серологическом выявлении антигенов токсоплазм или окраске возбудителя иммуногистохимическими способами.

Поражения токсоплазмозом *головного мозга* являются наиболее частой причиной неврологической симптоматики и смертности больных СПИДом. В головном мозге обнаруживаются абсцессы, нередко множественные, часто затрагивающие кору или подкорковые ядра, реже мозжечок, стволую часть и спинной мозг. В центре абсцессов имеется зона некроза с петехиями, окруженными клеточными инфильтратами, что отражает острую или хроническую воспалительную реакцию. По периферии зоны некроза определяются и свободные тахизоиты, и заключенные в цистах брэдизоиты. Их выявляют с помощью обзорных гистологических окрасок или иммуногистохимических методик. В сосудах, соседствующих с очагами некроза, выражены явления пролиферации во внутренней оболочке или признаки васкулита, иногда даже с фибриноидным некрозом и тромбозом. После лечения очаги принимают вид крупных и

четко ограниченных зон коагуляционного некроза, окруженных макрофагами, которые заполнены липидами. В этих очагах можно встретить цисты и свободные тахизоиты (хотя и единичные). *Хронические поражения* представлены небольшими кистами с малочисленными макрофагами, содержащими липиды и гемосидерин. Обнаружить в них возбудителя практически невозможно. Вокруг таких повреждений ткани головного мозга отмечается глиоз.

При токсоплазмозе новорожденных, являющемся продолжением внутриутробной инфекции, в головном мозге тоже определяются очаги деструкции с тахизоитами, которые локализуются возле желудочков и водопровода мозга (сильвиева водопровода). Вторичная обструкция водопровода может приводить к гидроцефалии (водянке мозга). Некротические изменения нередко сопровождаются воспалением и тромбозом в пораженных сосудах. Токсоплазменные очаги некроза у младенцев можно обнаружить также в печени, легких и надпочечниках. При *хориоретините*, вызванном *T.gondii*, появление тахизоитов в сосудистой оболочке и склере глаза сопровождается гранулематозной реакцией.

14.14. Антропозоонозные и трансмиссивные инфекции

Антропозоонозы — это инфекционные и инвазионные болезни животных, которыми болеют и люди, и животные. *Трансмиссивными* называют те инфекции, которые передаются человеку трансмиссивным путем, т.е. через живых переносчиков возбудителей.

Риккетсиозы. Это группа трансмиссивных заболеваний, которые вызывают риккетсии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами. В эту группу входят сыпной тиф (возбудитель *Rickettsia prowazekii*), японская речная лихорадка, или цуцугамуши (возбудитель *R.tsutsugamushi*), а также пятнистые лихорадки (*R.rickettsii* и др.). Недавно был открыт еще один внутриклеточный паразит, отнесенный к группе риккетсий — *Ehrlichia chaffeensis*. Он вызывает лихорадку, похожую на пятнистые, но без сыпи; передается клещами. Некоторым исключением является возбудитель Ку-лихорадки *Coxiella burnetti*, приводящий к лихорадке и пневмонии, но передающийся воздушным путем.

Сыпной (эпидемический) тиф распространяется платяными вшами и особенно часто возникает во время войн и тех критических ситуаций, когда люди долго не могут помыться и сменить или снять одежду. Заболевание встречается повсеместно. *Цуцугамуши* передается через краснотелковых клещей и западно-индийских блох (*chiggers*). Это заболевание встречается на

Дальнем Востоке, в Юго-Восточной Азии, Японии. *Пятнистая лихорадка Скалистых гор* передается человеку через клещей, паразитирующих на грызунах и собаках, встречается на Американском континенте. Во всех случаях риккетсии проникают в кожу либо при укусах насекомых, либо при попадании испражнений этих насекомых на расчески и царапины.

Независимо от путей передачи и мест инвазии риккетсии поселяются преимущественно в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Они становятся причиной распространенных васкулитов, которые могут осложняться тромбозом и кровоизлияниями. Риккетсии связываются с холестеринсодержащими рецепторами и поглощаются клеткой путем эндоцитоза, затем попадают в фаголизосомы, выходят в цитозоль и размножаются вплоть до разрушения содержащей их клетки. Риккетсии содержат эндотоксин, но токсические субстанции выделяют в очень небольших количествах. Риккетсии активируют калликреин и кинины хозяина, вызывая местное свертывание крови. Упомянутые в начале этого раздела коксии и эрлихии инфицируют преимущественно лейкоциты. Антителозависимый и клеточный иммунитет может предотвратить реинфекцию риккетсиозами, но не могут предохранить от реактивации тифа через много лет в виде болезни Брилла—Цинссера (N. E. Brill, H. Zinsser; рецидива сыпного тифа в более легкой форме после многолетней ремиссии). *Диагностика* риккетсиозов основана на определении сывороточных антител или иммуногистохимическом окрашивании возбудителя.

Сыпной тиф. Более легкие формы болезни характеризуются лишь кожной сыпью и мелкими кровоизлияниями. обусловленными поражением сосудов. В более тяжелых случаях на коже возникают зоны некроза с гангреной кончиков пальцев кистей рук, носа, краевых отделов век, мошонки, головки полового члена и части вульвы. Обнаруживаются массивные кровоизлияния в головной мозг, серозные оболочки, легкие и почки. Наиболее примечательными *микроскопическими* признаками являются поражения мелких сосудов, соответствующие элементам кожной сыпи, а также очаги кровоизлияний и воспаления в разных органах. Проплиферация и набухание эндотелия в зонах его поражения возбудителем сужают просветы капилляров, артериол и венул. Вокруг этих мелких сосудов возникают муфты из клеток воспалительного экссудата со значительной примесью лейкоцитов. В просвете сосудов нередко развивается *тромбоз*. но некроз самой сосудистой стенки встречается редко. Тромбоз приводит к *некрозу кожи и гангрене*. В головном мозге обнаруживаются *сыпнотифозные узелки*, представляющие собой гранулемы из микроглиальных элементов с примесью лейкоцитов (рис. 14.30).

Пятнистая лихорадка Скалистых гор. Признаками этого заболевания являются маленький струп в месте

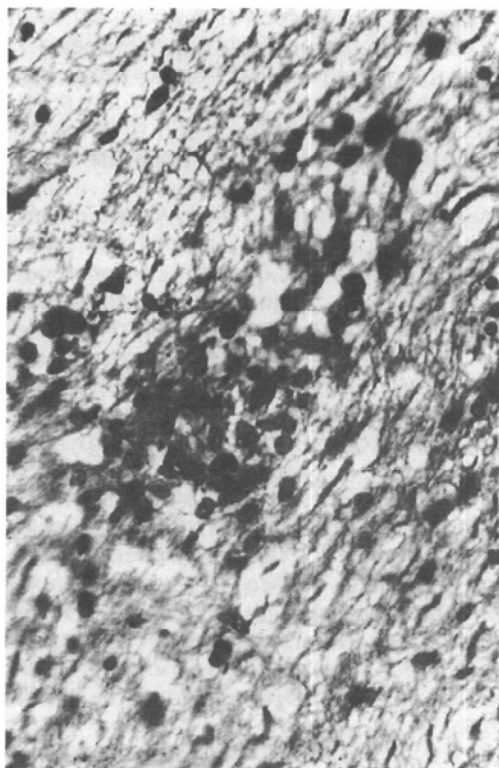


Рис. 14.30. Сыпнотифозная гранулема в головном мозге.

укуса клеща, а затем геморрагическая сыпь на коже всего тела и конечностей, включая ладони и стопы. Под *микроскопом* в элементах сыпи можно обнаружить зону некроза, отложения фибрина и тромбоз в мелких кровеносных сосудах (в частности, артериолах). При тяжелых формах лихорадки фокусы некроза более обширны, чем в элементах сыпи, и определяются в коже пальцев верхних и нижних конечностей, локтей, век и мошонки. Кроме того, в отличие от сыпного тифа, нередко некроз сосудистой стенки и осложнения (тромбоз, васкулиты). Несмотря на множество тромбов в мелких сосудах, ДВС-синдром даже в наиболее тяжелых случаях развивается очень редко. Периваскулярные воспалительные инфильтраты сходны с таковыми при сыпном тифе и определяются в головном мозге, скелетной мускулатуре, легких, почках, яичках и миокарде. Поскольку только в головном мозге некроз сосудистой стенки может происходить в более крупных сосудах, именно здесь и возникает ишемическая демиелинизация или микроинфаркты. При тяжелых формах

болезни риккетсии вызывают также пневмонит (атипичную форму воспаления в легких, см. главу 15), который часто предшествует вторичной инфекции, обусловленной другим бактериальным возбудителем.

Д р у г и е р и к к е т с и о з ы. *Ку-лихорадка* (крымская, или среднеазиатская лихорадка), вызываемая коксией, проявляется интерстициальным пневмонитом. Последний напоминает вирусную пневмонию. В тяжелых случаях в селезенке, печени и костном мозге наряду с периваскулярными воспалительными муфтами появляются гранулемы, образованные главным образом макрофагами.

Цуцугамуши (японская речная лихорадка, тиф джунглей, тиф тропический, индийская клещевая лихорадка, акамуши) представляет собой как бы более мягкий вариант сыпного тифа. Сыпь либо временная, либо не встречается. Некроз и тромбоз отмечаются редко. Часто наблюдается лимфаденопатия, реже — гранулемы во внутренних органах.

Чума. Возбудителем этой высокоинвазивной, часто смертельной инфекции является *Yersinia pestis* — грамтрицательная бактерия, имеющая бочковидную форму и являющаяся факультативным внутриклеточным паразитом. Чума передается через укусы блох или аэрозольным путем.

Чума стала причиной трех величайших пандемий. В результате первой из них, охватившей Египет и Византию в VI в., погибли около 100 млн человек. Вторая пандемия, бушевавшая на рубеже XIV и XV вв., унесла жизни примерно у 25 % населения Европы. Третья, развившаяся в начале XX в., привела к смерти десятки миллионов людей в Индии, Бирме и Китае.

В настоящее время дикие грызуны, обитающие в различных регионах Юго-Восточной Азии, некоторых районах Средней Азии и США, инфицированы чумной йерсинией и становятся источником спорадических случаев заражения человека. Как уже отмечалось, два других возбудителя — *Yersinia enterocolitis* и *Y.pseudotuberculosis* — генетически сходны с чумной палочкой. Однако они передаются фекально-оральным путем и вызывают илеит и брыжеечный лимфаденит.

Y.pestis продуцирует протеазу, которая кодируется плазмидами, активирует плазминоген и расщепляет С3-компонент комплемента. Протеаза играет важную роль в распространении возбудителя от входных ворот до кровяного русла. Показано, что мутантные формы чумной палочки с недостаточностью протеазы обладают вирулентностью в 10^6 раз меньшей, чем дикие штаммы.

Если входные ворота инфекции локализируются в области укуса инфицированной блохи, то здесь наблюдается небольшой участок серозно-геморрагического воспаления, окруженный макрофагально-лейкоцитарным инфильтратом. Вслед за про-

никновением возбудителя через входные ворота может развиваться первичный комплекс с поражением региональных лимфатических узлов. Последние увеличиваются до 5—8 см в диаметре и в таком виде называются *бубонами*. В бубонах на фоне серозно-геморрагического воспаления появляются очаги некроза. Затем возникает абсцедирующее гнойное воспаление с изъязвлением поверхностно расположенных лимфатических узлов. Часто вместо изолированного первичного комплекса отмечается быстрая лимфогенная генерализация, и в разных местах появляются многочисленные бубоны. Параллельно отмечается гематогенная диссеминация чумных йерсиний.

Во внутренних органах формируются очаговые поражения, в которых воспалительно-некротические изменения повторяют ту же последовательность, что и в региональных лимфатических узлах. На этом этапе наблюдается *сыпь*, которая может быть представлена папулами, пустулами, очажками эритемы, но в любом случае содержит геморрагический и некротический компоненты. Следствием диссеминации являются *спленомегалия*, с гиперплазией пульпы селезенки, а также *чумная пневмония*, в очагах которой серозно-геморрагические реакции сменяются некрозом. В зонах последнего с помощью иммунофлюоресценции или окраски по Гимзе можно выявить возбудителя. У некоторых больных отмечается ДВС-синдром. Иногда гематогенная диссеминация носит ураганный характер, т.е. возникает *септицемическая форма*, почти всегда смертельная. При локализации входных ворот инфекции в легких развивается *легочная чума*. Для нее характерна *долевая плевронпневмония* с обширным серозно-геморрагическим воспалением в альвеолярной ткани и фибринозным плевритом.

Возвратный тиф. Его вызывает спирохета *Borrelia recurrentis* (*B. spirochetes*). Возбудитель передается от человека человеку платяными вшами либо от животных человеку через клещей. Вследствие скученности людей, плохих условий жизни, бедности или войн в первой половине XX в. боррелии, передаваемые вшами, стали причиной крупных эпидемий сыпного тифа в Африке, Восточной Европе и России. Заболели около 15 млн человек, из которых около 30 % умерли. В наши дни сыпной тиф представляет собой актуальную проблему для некоторых развивающихся стран.

Независимо от способа передачи инфекции боррелии размножаются и накапливаются в крови в течение 1—2-недельного латентного периода после укуса инфицированным насекомым. *Симптоматика* заболевания характеризуется ознобами, лихорадкой, головной болью, утомляемостью, ДВС-синдромом и полиорганной недостаточностью. Очищение организма от сыпнотифозных спирохет происходит с помощью антиборрелиозных антител, атакующих единственный главный поверхностный белок возбудителя, названный изменчивым главным белком.

Через несколько дней после начала иммунологических реакций строение поверхностного антигена бактерий меняется, и вновь беспрепятственно в крови достигается высокая концентрация (титры) возбудителя. Таким образом, *симптоматика болезни возобновляется* до тех пор, пока не сформируется новый набор антител к изменившемуся антигену. Это и определило название болезни — «*возвратный тиф*».

Процесс смены поверхностных молекул в ответ на воздействие антител, называемый *антигенной вариацией* (переменной антигена), происходит не только у боррелии. Подобное явление встречается, например, при африканском трипаносомозе. Уменьшение тяжести болезни при повторных атаках, а также случаи выздоровления многих нелеченых больных в настоящее время объясняют как истощением «генетического репертуара» возбудителя в кодировании новых структур антигена, так и приспособительными возможностями организма хозяина синтезировать перекрестно реагирующие и клоноспецифичные антитела. Между тем лечение возвратного тифа антибиотиками нередко приводит к массивному освобождению эндотоксина, что сопровождается угрожающей гипертермией с ознобом, падением кровяного давления и лейкопенией.

При *патологоанатомическом исследовании* основное внимание обращает на себя *спленомегалия*, при которой масса селезенки может достигать 400—500 г. Капсула органа становится гладкой и напряженной. Встречаются разрывы селезенки с массивными кровоизлияниями. На поверхности разреза селезенки отмечаются полнокровие и выраженная гиперплазия красной пульпы, в которой видны сероватые или желтоватые *милиарные очажки некроза*, а иногда и подкапсульные инфаркты. Под *микроскопом*, помимо гиперплазии, обнаруживаются признаки эритрофагоцитоза, а также лейкоцитоз (особенно в зонах фолликулов). Обращают на себя внимание мелкие очажки некроза, содержащие возбудителя и окруженные лейкоцитами. Эти очажки могут заживать с образованием рубчиков или даже замещаться восстанавливающимися лимфоидными фолликулами. *Печень* может быть увеличенной и застойной. В ней можно обнаружить гиперплазию звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (клеток Купфера), иногда милиарные микроабсцессы, возникающие в результате диссеминации возбудителя. В *серозных и слизистых оболочках*, коже и внутренних органах в качестве признаков ДВС-синдрома обнаруживаются кровоизлияния. При тяжелых формах сыпного тифа как результат наслонившейся суперинфекции может развиваться очаговая пневмония.

Болезнь Лайма (Lyme disease). Это заболевание получило название от названия маленького города Лайм в штате Коннектикут (США). В 1975 г. там была эпидемическая вспышка артрита с кожной эритемой [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Оказалось, что заболевание вызывает *Borrelia burgdorferi*, спиро-

хета, родственная возбудителю сыпного тифа. Ее источником служат различные грызуны, а передатчиками — мелкие клещи *Ixodes dammini*, *I. ricinus* и др. Имеются промежуточные хозяева — различные виды оленей. В Северной Европе, США и Японии болезнь Лайма является самой частой инфекцией из тех, что передаются членистоногими. Во многих регионах, особенно там, где развито оленеводство, заболеваемость этой инфекцией растет из-за того, что множество клещей инфицировано боррелиями.

При болезни Лайма отмечаются системные поражения. Принято выделять три *стадии* заболевания. В течение *первой стадии* возбудитель размножается в области входных ворот инфекции (т.е. в зоне укуса клещом), в дерме, формируя расширяющийся очаг гиперемии, который имеет бледный и плотный центр. Поражение кожи называют *erythema chronicum migrans*. Оно может сопровождаться лихорадкой и в случае формирования первичного комплекса увеличением региональных лимфатических узлов. Через несколько недель все проявления могут исчезнуть, наступает выздоровление. Но может наступить *вторая стадия*, характеризующаяся ранней диссеминацией возбудителя. Боррелии распространяются гематогенным путем и вызывают вторичные кольцевидные поражения кожи, генерализованную лимфаденопатию, мигрирующие суставные и мышечные боли, сердечные аритмии и менингит. При отсутствии лечения у больных вырабатываются антитела к жгутиковым белкам и двум главным белкам внешней мембраны возбудителя. Эти антитела используют для серологической *диагностики* заболевания. Боррелии, покрытые антителами, успешно фагоцитируются макрофагами. Однако некоторые спирохеты избегают действия антител и Т-клеточных реакций, изолируясь в головном мозге внутри эндотелиальных клеток мозговых сосудов. *Третья стадия* характеризуется поздней диссеминацией возбудителя, которая наступает через 2—3 года после начала заболевания. В крупных суставах возникают хронические артриты, иногда с тяжелыми поражениями суставных тканей. Одновременно может развиться энцефалит, степень тяжести которого варьирует от легкой до крайне тяжелой и смертельной. Иммунные реакции организма хозяина, как правило, не обусловлены малым количеством возбудителя, они обеспечиваются антителами к стрессорным белкам (белкам теплового удара, см. главу 2) боррелий. Эти белки проявляют перекрестную реактивность с тканями хозяина.

В *кожных поражениях*, вызванных *B. burgdorferi*, отмечаются отек и лимфоплазмоцитарная инфильтрация. На ранних этапах *артрита* изменения в синовиальных оболочках напоминают таковые на начальных стадиях ревматоидного артрита, с виллезной гипертрофией, гиперплазией гипериляющих клеток и обильной лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией в

субсиновиальных слоях. Одним из отчетливых признаков артрита является артериит с формированием луковичных структур подобно тому, как это бывает при гипертензии (см. главу 11). На поздних стадиях артрита при болезни Лайма на суставных поверхностях хрящей в крупных суставах появляются обширные эрозивные дефекты, затрудняющие функционирование суставов. Что касается *менингита*, то при этом заболевании в ликворе можно обнаружить большое количество лимфоцитов и плазматических клеток, а также антиспирохетозные IgG-антигена.

Сибирская язва. Возбудитель — спорообразующая палочка *Bacillus anthracis* — весьма устойчива к внешним воздействиям. Люди заражаются от больных животных: лошадей, крупного и мелкого рогатого скота. В организме человека сибиреязвенная палочка формирует оболочку, которая препятствует фагоцитозу и развитию гуморального иммунитета. Токсины возбудителя вызывают серозно-геморрагическое воспаление. По организму палочка распространяется и лимфогенным, и гематогенным путями. Чаще всего заражение происходит через кожу. Инкубационный период продолжается 2—3 сут. В области входных ворот инфекции на коже появляются сначала красное пятно, затем пузырек, наполненный серозно-геморрагическим экссудатом. Потом часть пузырька некротизируется, образуется черный струп, так называемый *сибиреязвенный карбункул*. Вокруг последнего развивается серозно-геморрагический отек кожи и подкожной клетчатки.

В отечной жидкости можно обнаружить возбудителя, немногочисленные лейкоциты и фибрин. Формируется первичный комплекс с развитием серозно-геморрагического *лимфаденита* в региональных узлах. Изредка наблюдается сибиреязвенный *сепсис*. Иногда заражение человека палочкой сибирской язвы происходит через рот или аэрогенным путем. В этих случаях развиваются соответственно *серозно-геморрагический энтерит* и *серозно-геморрагическая пневмония*. Сибиреязвенный сепсис, если и возникает, то чаще всего на основе пневмонии.

Малярия. Ее вызывает облигатный внутриклеточный паразит *Plasmodium falciparum*, который относится к простейшим. Малярия широко распространена. Ежегодно ею заболевают около 100 млн человек, из которых 1—1,5 млн погибают. Этот возбудитель, а также три других паразита, относящихся к плазмодиям — *P.vivax*, *P.ovale* и *P.malariae* — передаются более чем 300 видами комаров рода *Anopheles*. Эти комары водятся в различных регионах Африки, Азии и Латинской Америки. В южных районах России встречается 7 видов таких комаров. С 1950 по 1980 г. была проведена международная кампания по искоренению малярии путем уничтожения комаров, которая закончилась полным провалом. Более того, эта кампания привела к возникновению комаров, устойчивых к ДДТ и другим инсектици-

дам, и к появлению плазмодиев, устойчивых к хингамину (chloroquine) и хлоридину (pyrimethamine).

P. vivax и *P. malariae* вызывают легкую анемию и в редких случаях разрывы селезенки и нефротический синдром. Однако при острой форме малярии, вызванной *P. falciparum*, возникают паразитемия, тяжелая анемия, церебральные поражения, почечная недостаточность, отек легких; возможен смертельный исход.

Малярийные *спорозоиты* длиной не более 10 мкм попадают в кровь человека при укусе инфицированным комаром. В течение нескольких минут они транспортируются в печень. Там спорозоиты прикрепляются к гепатоцитам путем связывания с их рецепторами для сывороточных белков — тромбоспондина и пропердина, локализованных на базолатеральных поверхностях плазмолеммы гепатоцитов. Связывание совершается благодаря наличию у спорозоитов поверхностных белков, содержащих домен, который гомологичен связывающему домену тромбоспондина. Затем спорозоиты проникают в гепатоциты и внутри них быстро размножаются. Когда через некоторое время клетки разрушаются, то из каждого распадающегося гепатоцита освобождается около 30 000 *мерозоитов* (бесполовых гаплоидных форм паразита, имеющих диаметр 1 мкм). В 1992 г. было открыто, что у многих африканцев имеется устойчивость к *P. falciparum*, обусловленная наличием у них лейкоцитарного антигена HLA-B53. Устойчивость обеспечивается способностью этого антигена представлять малярийные антигены, находящиеся на печеночной стадии возбудителя, цитотоксичным Т-лимфоцитам, которые затем разрушают гепатоциты, инфицированные паразитами.

Будучи освобожденными из клеток, мерозоиты посредством лектиноподобных молекул связываются с остатками сиаловой кислоты молекул гликофорина, находящихся на поверхности эритроцитов. Мерозоиты выделяют из своих *роптрий* (специальных органелл, имеющих также у токсоплазм и криптоспоридий) многочисленные протеазы и размножаются внутри мембраносвязанных пищеварительных вакуолей эритроцитов. При этом с помощью выделяемых ферментов, протеаз и полимеразы гема, они гидролизуют гемоглобин. Полимераза гема нейтрализует потенциально токсичный гем сформированным паракристаллическим преципитатом, названным *гемозоином*, или *малярийным пигментом*. [Из-за темного (почти черного) цвета гемозоин называли раньше гемомеланином.] Известно, что активность полимеразы гема подавляется противомаларийным препаратом хингамином (chloroquine), который накапливается в пищеварительных вакуолях эритроцитов. В этой связи лица с серповидно-клеточной анемией оказываются устойчивыми к возбудителю малярии, так как их эритроциты, которые подвергаются инфицированию, становятся серповидными и удаляются

из кровотока в селезенке (см. главу 12). Несмотря на то что большинство паразитов внутри клеток красной крови достигает стадии мерозоитов, значительная их часть после разрушения содержащих их эритроцитов и проникновения в новые красные кровяные тельца приобретают половые формы — *гаметоциты*. Последние и становятся добычей комаров, сосущих кровь инфицированного человека.

В ходе созревания внутри эритроцитов малярийные паразиты изменяют свое строение от кольцевидных форм до *шизонтов* (звездчатых, бесполовых форм) и вырабатывают белки, которые формируют на поверхности эритроцитов круглые шишки диаметром до 100 нм. именуемые *головками* (knobs). Белки возбудителя, находящиеся на поверхности головок и называемые *секвестринами*, связываются с эндотелием посредством ICAM-1, а также рецептора тромбоспондина и гликофорина CD46. Так происходит удаление из кровотока эритроцитов, инфицированных возбудителем малярии. При этом механизме эритроциты, содержащие незрелые кольцевые формы паразита и обладающие эластичностью, могут проходить через селезенку и циркулировать в кровотоке. В то же время эритроциты, наполненные зрелыми шизонтами, отличающимися большей жесткостью, избегают изоляции в селезенке. Кроме того, секвестрин обеспечивает связывание клеток красной крови с тромбоспондином неинфицированных эритроцитов и формирует с ними розетки.

Вовлечение в процесс ткани *головного мозга*, приводящее к смерти не менее 80 % детей, зараженных *P.falciparum*, тоже обусловлено прикреплением возбудителя к эндотелию мозговых сосудов. У больных с церебральными поражениями количество ICAM-1, рецепторов тромбоспондина, а также CD46 на эндотелии мозговых сосудов повышено. Лица, устойчивые к церебральной форме малярии, обладают антителами к секвестринам, кодируемым паразитами и находящимся на упомянутых выше головках. Поэтому эритроциты таких людей очищаются от возбудителя. Однако данный вариант иммунитета может быть неполным, поскольку *P.falciparum* способен продуцировать целое семейство секвестринов с определенной антигенной структурой.

Первоначально *P.falciparum* вызывает увеличение *селезенки*, масса которой может превышать 1000 г. В острой стадии болезни пульпа этого органа рыхлая и очень полнокровная. Постепенно она становится очень темной. Под *микроскопом* в эритроцитах можно обнаружить возбудителя. В гиперплазированных макрофагальных элементах, как и вне клеток, отмечаются зернистые массы коричнево-черного пигмента *гемозоина*, обладающего слабым двойным лучепреломлением. Этот пигмент и придает пульпе очень темную окраску. Можно также видеть большое количество макрофагов с фагоцитированным возбудите-

лем, многочисленные эритроциты и обломки клеток. Выраженная паразитемия, достигающая 10^{12} /л, может приводить к развитию *анемии* и *ДВС-синдрома*. Изредка при этом возникает малярийный шоковый синдром с отеком легких. В хронической стадии ткань селезенки склерозируется, становится хрупкой, капсула и трабекулы приобретают сильно утолщенный вид. *Печень* также увеличивается по мере развития болезни и приобретает темную окраску. Клетки Купфера наполняются пигментом, паразитами и обломками клеток. Некоторое количество гемоэозина определяется также в гепатоцитах. Большое число фагоцитов с пигментом можно обнаружить также в костном мозге, лимфатических узлах, легких и подкожных тканях. *Почки* больных малярией также увеличены и имеют застойный вид. В клубочках выявляются частицы гемоэозина, а в канальцах — гемоглобиновые цилиндры.

При *злокачественной церебральной форме малярии*, вызванной *P.falciparum*, в мелких кровеносных сосудах головного мозга развивается стаз крови, причем эритроциты содержат возбудитель и (или) зерна гемоэозина. Поблизости от сосудов встречаются зоны *кольцевидных кровоизлияний*, по-видимому, обусловленных местной гипоксией ткани мозга вследствие стазов. Вокруг таких зон можно обнаружить гранулемы Дюрка (H.Duerk), состоящие из пролиферирующих олигодендроглиоцитов и глиальных макрофагов. При более тяжелой гипоксии развиваются очаговые ишемические размягчения, дегенерация и атрофия нейронов, иногда скудные воспалительные инфильтраты в мягкой мозговой оболочке.

Прогрессирующая анемия и множественные стазы в кровеносном русле у больных хронической формой малярии могут привести к очаговым гипоксическим поражениям *миокарда*. У некоторых больных в интерстициальной ткани сердечной мышцы обнаруживаются очаговые инфильтраты из мононуклеарных клеток. Причинами смерти обычно являются кома, отек легких, ДВС-синдром.

Трихинеллез. *Trichinella spiralis* относится к нематодам (классу круглых червей). У нее много промежуточных хозяев: свиньи, кабаны, крысы. Паразит попадает в организм человека при употреблении непроваренной свинины, в частности ветчины, сала и некоторых колбасных изделий, приготовленных из инфицированного мяса свиней. Несмотря на строгий санитарный контроль, в некоторых развитых странах (например, в США) трихинеллез обнаруживается в 2—3 % случаев всех патологоанатомических исследований.

Находясь в кишечнике человека, *T.spiralis* развиваются до взрослых форм — цист, которые освобождают множество *блуждающих личинок larvae migrans*. Последние распространяются гематогенным путем и попадают в различные внутренние органы, а также скелетную мускулатуру. Те личинки, которые оказыва-

ются во внутренних органах, уничтожаются гранулематозной и эозинофильной реакцией. Однако трихинеллы, проникшие в мышцы, становятся цистами и, начиная с «дозы» 10 личинок на 1 г мускулатуры, вызывают болезнь. Для трихинеллеза характерны миалгия (боль в мышцах), лихорадка, выраженная эозинофилия и отек тканей лица, особенно в зоне орбит. Реже отмечаются одышка (из-за поражения диафрагмы), энцефалит и сердечная недостаточность. Паразитируя внутри клеток (или волокон) скелетной мускулатуры, трихинеллы сильно увеличиваются в размерах. При этом скелетные мышцы теряют поперечную исчерченность, формируя вокруг паразита гиалиновый слой, а затем коллагеновую капсулу и сеть новообразованных сосудов. В дальнейшем паразит может находиться в мышце в течение многих лет, прежде чем подвергнется обызвествлению. Антитела к личинкам трихинелл уменьшают объем инфицирования, но не избавляют от заболевания. Их можно использовать для серологической диагностики трихинеллеза. Несмотря на постоянно встречающуюся эозинофилию, функции эозинофилов при трихинеллезе остаются неизвестными.

В ходе *инвазивной фазы* инфекции могут возникать значительные повреждения, которые редко приводят к смертельным осложнениям.

В *сердце* развивается очаговый интерстициальный миокардит с выраженной эозинофильной инфильтрацией и примесью гигантских многоядерных клеток. В исходе возникает мелкоочаговый кардиосклероз. Личинки, паразитирующие в миокарде, не достигают стадии цист, погибают и исчезают. В *легких* личинки вызывают очаговые отек и кровоизлияния, а также формирование эозинофильных инфильтратов. В *головном мозге* появляются инфильтраты из лимфоцитов и эозинофилов. Вокруг капилляров встречаются очаги глиоза. Трихинеллы достигают цистных форм не только в крупной скелетной мускулатуре (рис. 14.31), но и межреберных мышцах, диафрагме, двигательных мышцах глазного яблока и мышцах гортани. Личинки, свернутые спиралями, достигают длины 1 мм и, кроме гиалиновой или фиброваскулярной оболочки, могут иметь в своем окружении лимфоплазмодитарную инфильтрацию. Последняя особенно выражена вокруг погибающих паразитов, которые затем подвергаются обызвествлению и рубцеванию.

Эхинококкоз. Это наиболее серьезная глистная инфекция у человека. Важнейшими возбудителями заболевания являются цестоды *Echinococcus granulosus* и *E. multilocularis*. Первый вызывает *гидатидную болезнь*, второй — *альвеококкоз*. Взрослые особи ленточного червя, дающего гидатидные формы, достигают в длину 5—9 мм и обитают в тонкой кишке собак, а также волков и других плотоядных животных. В качестве промежуточных хозяев могут быть представители крупного и мелкого рогатого скота. Личинки альвеококков обычно паразитируют у гры-

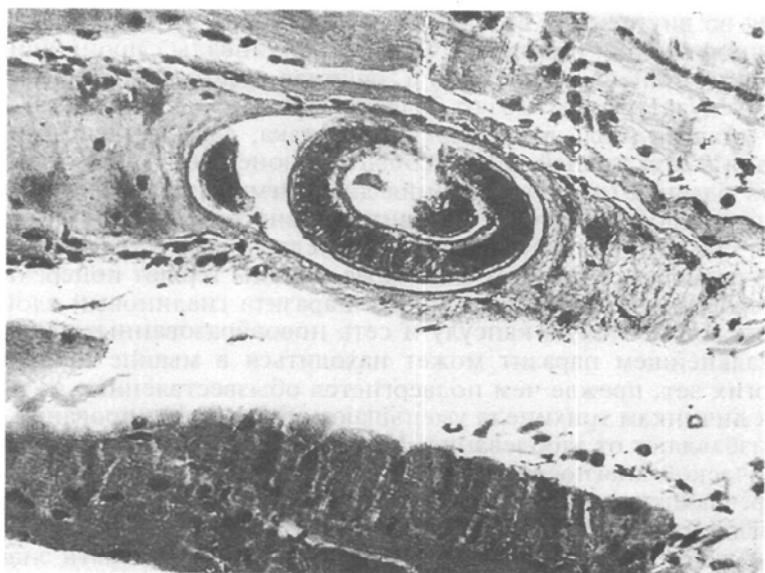


Рис. 14.31. *Trichinella spiralis* в скелетной мышце человека.

зунов. Путь заражения человека, как правило, фекально-оральный.

При *гидатидном эхинококкозе* (*hydatis* — водяной пузырек) в пораженных органах (печени, легких, почках и др.) появляются беловатые пузыри диаметром 1—10 см и более. Пузыри имеют многослойную хитиновую оболочку и содержат прозрачную жидкость. Во внутреннем зародышевом слое оболочки возникают новые пузыри, каждый из которых снабжен *сколексом* (головной частью с присосками и крючьями, с помощью которых взрослый гельминт прикрепляется к тканям хозяина). Дочерние пузыри постепенно заполняют пространство материнского пузыря (рис. 14.32, А, Б). Так выглядит *однокамерный эхинококк*. Вокруг него формируется фиброзная капсула, а соседствующая с паразитом ткань органа атрофируется. В толще капсулы встречаются развитые сосуды, а также инфильтраты из мононуклеарных клеток, эозинофилов и гигантских клеток инородных тел.

При *альвеококкозе* пузыри формируют выросты, из которых наружу путем почкования происходит интенсивный рост дочерних пузырей. В пораженной ткани, обычно в печени, возникает многокамерный эхинококк. Рост пузырей инвазивный, а выделяемые токсины вызывают некроз и развитие вокруг паразитов грануляционной ткани с большим количеством эозинофилов и гигантских клеток инородных тел. При гемато-

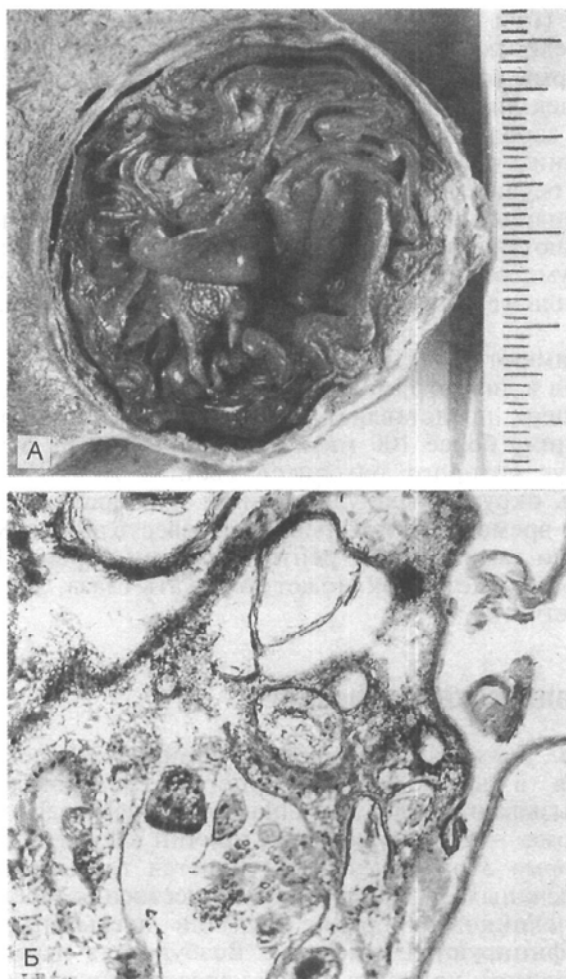


Рис. 14.32. Однокамерный эхинококк в печени человека (А). Б — в полости пузыря сколексы.

генном распространении возбудителя альвеококковые поражения встречаются в различных внутренних органах: легких, почках, головном мозге, сердце.

Цистицеркоз. Заболевание относится к цестодозам (цестоды — подкласс плоских червей с лентовидным телом, состоящим из члеников и головки — сколекса), вызывается личинками, т.е. цистицерками вооруженного цепня (свиного солитера) *Taenia soleum*. Промежуточные хозяева: собаки, кошки и свиньи. Путь заражения человека — фекально-оральный или али-

ментарный (при поедании плохо проваренной свинины). В кишечнике человека паразит развивается от пузыревидной личиночной формы (финны) до взрослых особей. В случае растворения оболочек яиц солитера, например, под действием желудочного сока, зародыши могут проникать в сосуды и разноситься по внутренним органам. В последних они превращаются в цистицерки и осуществляют свое патогенное действие. Чаще цистицерки обнаруживаются в *головном мозге*. Мозговые поражения сопровождаются судорогами, повышением внутричерепного давления, умственными и психическими нарушениями. Возбудитель локализуется в оболочках мозга, а также в сером и белом веществе.

Цисты имеют овоидную форму, беловатый, слегка опалесцирующий вид и диаметр, не превышающий 1,5 см. Под *микроскопом* цистицерк представляет собой пузырек, стенка которого имеет толщину более 100 мкм. От стенки внутрь отходит сколекс, вокруг которого находится светлая жидкость. Паразит может быть окружен грануляционной или фиброзной тканью. С течением времени он погибает и обызвествляется. Кальцификаты хорошо заметны при рентгеноскопии черепа. Кроме головного мозга, цистицерк может поражать глаза, мышцы, подкожную клетчатку.

14.15. Тропические инфекции

Трахома. Трахома, хроническое гнойное заболевание глаз, проявляется в виде фолликулярного кератоконъюнктивита. Трахому вызывают подтипы *Chlamydia trachomatis* (см. табл. 14.3). Трахома — одна из ведущих причин слепоты. Прогрессирующая форма этой болезни встречается главным образом в сухих и песчаных регионах, преимущественно среди бедных людей, кочевников и бродяг. Жители пустынных регионов обычно инфицируются в детстве. Возбудитель передается при непосредственном контакте людей через одежду и предметы общего пользования, а также, возможно, мухами.

Заболевание может быть самокупирующимся либо прогрессирующим. Последняя форма начинается с гнойного кератита, при котором воспаление быстро распространяется за пределы роговицы. В более глубоких тканях глаза возникают лимфоплазмочитарные инфильтраты, лимфатические фолликулы. На верхнем краю (лимб) роговицы и верхней тарзальной (относящаяся к хрящу века) пластинке обнаруживаются выраженная эпителиальная гиперплазия и фолликулярная гипертрофия. Вскоре изъязвляется конъюнктив, а проникновение процесса в роговицу приводит к образованию *паннуса* (кератита с помутнением роговицы, субэпителиальной инфильтрацией и врастанием кровеносных сосудов), затем к *рубцеванию* и в конце концов к *слепоте*.

те. Рубцевание также затрудняет закрытие век, что способствует возникновению бактериальной суперинфекции. Признаками деформаций на поздних стадиях трахомы являются бороздчатая слизистая оболочка, покрывающая тарзальную пластинку, а также углубления и вдавления ободка лимба.

Лепра (болезнь Гансена, гансениаз, болезнь Хансена; G.A.Hansen). Это медленно прогрессирующая инфекция, вызываемая *Mycobacterium leprae*. Возбудитель, представляющий собой грамположительную палочку длиной в среднем 5 мкм и шириной около 0,3 мкм, поражает кожу и периферические нервы, приводя к изменениям и деформациям с потерей трудоспособности. Лепрозная микобактерия во многих случаях сохраняется в коже, однако не исключен и аэрозольный путь ее передачи от больного здоровому человеку. При аэрогенном заражении возбудитель, подобно туберкулезной палочке, захватывается альвеолярными макрофагами. Затем он попадает в кровь, разносится по тканям организма и размножается только в относительно прохладных участках кожи и мягких тканей, в частности на конечностях. Несмотря на небольшую возможность передачи возбудителя, в тропических регионах устойчиво сохраняются эндемические очаги, в которых проживают 10—15 млн человек.

M. leprae относится к кислотоустойчивым, облигатным внутриклеточным паразитам. Этот возбудитель не удается вырастить в культуральных условиях, но его культивируют *in vivo* — в организме броненосцев (панцирных млекопитающих, живущих главным образом в Южной Америке). Лепрозная палочка растет еще медленнее, чем другие микобактерии, и оптимальной для нее является температура 32—34 °С, сохраняющаяся в некоторых участках кожи человека, а также в организме броненосцев. Подобно туберкулезной палочке возбудитель лепры не выделяет токсинов, а его вирулентность обусловлена свойствами клеточной стенки. Поскольку эти свойства очень сходны с таковыми у *M. tuberculosis*, иммунизация вакциной БЦЖ обеспечивает защиту от лепры в 50 % случаев. Возникающий клеточно-опосредованный иммунитет выражается в реакциях гиперчувствительности замедленного типа в ответ на внутрикожное введение бактериального экстракта *лепромина*. Антитела к антигенам *M. leprae*, многие из которых являются белками теплового удара, не способны ограничивать лепрозную инфекцию. Последняя представляет собой «двухполюсную» болезнь, характер которой определяется клеточным иммунным ответом хозяина. В зависимости от наличия иммунитета, опосредованного Т-клетками, или анергического состояния организма выделяют соответственно туберкулоидную и лепроматозную формы.

У больных с *туберкулоидной формой* лепры образуются гранулемы, похожие на их аналоги при туберкулезе. Составные элементы те же: макрофаги эпителиоидного типа, гигантские

многоядерные клетки и лимфоциты. Крайне редко в гранулах обнаруживаются микобактерии лепры. Отмечается резко положительная 48-часовая кожная проба с лепромином. Во внешних частях гранул находятся Т-хелперы CD4⁺ I типа и T_H1, синтезирующие интерлейкин-2 и γ-интерферон. В центре лепрозных гранул встречаются малочисленные лимфоциты CD8⁺. Встречаются поражения нервной системы, и гранулы могут формироваться в периневрии (соединительнотканной оболочке периферических нервов).

У лиц с *лепроматозной формой* нет иммунитета, опосредованного Т-клетками, они анергичны к лепромину. У таких больных формируются диффузные инфильтраты с многочисленными пенистыми макрофагами, заполненными большим количеством возбудителя. В краевых зонах этих инфильтратов нет Т-лимфоцитов CD4⁺ типа, но вместо них имеется множество диффузно расположенных Т-супрессоров CD8⁺. Последние продуцируют интерлейкин-10, ингибирующий Т-хелперы, и могут опосредовать анергическое состояние. Что касается Т-супрессоров CD8⁺, то они выделяют интерлейкин-4, вызывающий продукцию антител В-лимфоцитами. Поскольку антитела не защищают от инфекции, образуются комплексы антиген — антитело, которые приводят к лепроматозной узловатой эритеме, а также опасным для жизни васкулитам и гломерулонефриту. При лепроматозной форме нервная система тоже поражается, однако это происходит вследствие распространенной инвазии возбудителя в макроциты (шванновские клетки), эндо- и периневральные макрофаги. Больные с этой формой лепры более заразные, чем лица с туберкулоидной формой.

Туберкулоидная лепра начинается с очаговых поражений кожи, сначала округлых, плоских и красных, затем увеличивающихся и приобретающих неправильную форму. Края этих очагов слегка приподнимаются, становятся плотными, пигментированными, а центры остаются бледными. В дальнейшем доминирует повреждение нервов, особенно их периферических окончаний, которые могут разрушаться. Эти повреждения приводят к утрате кожной чувствительности и мышечной атрофии. Все это создает предпосылки для бесконтрольной травматизации измененных участков кожи. Развиваются безболезненные *кожные язвы*. Кроме того, происходят переломы, параличи и самоампутации (мутиляции) пальцев кистей и стоп. Вовлечение в процесс ветвей лицевых нервов может привести к параличу век, кератиту и язвенным изменениям роговиц. Под *микроскопом* в туберкулоидных очагах независимо от локализации видны гранулы, аналогичные туберкулезным бугоркам. Течение этой формы лепры продолжается десятки лет, поэтому большинство пациентов умирают не от этой, а от другой патологии.

Лепроматозная (анергическая) лепра поражает кожу, периферические нервы, передний отдел глаза (роговицу, переднюю ка-



Рис. 14.33. Лепроматозная форма лепры; «львиное лицо».

меру, радужку, заднюю камеру, хрусталик, реснитчатое тело и др.), а также верхние дыхательные пути (вплоть до гортани), яички, ткани кистей и стоп. Жизненно важные органы, в том числе головной мозг, в процесс вовлекаются редко. Причиной этого является слишком высокая внутренняя температура тканей, неподходящая для обитания *M. leprae*. Независимо от локализации лепроматозные поражения содержат большое количество *лепрозных клеток*, т.е. макрофагов, заполненных липидами, в которых нередко можно увидеть массы кислотоустойчивых микобактерий. В коже лица, ушей, запястьев, локтей и коленей формируются макулезные, папулезные или узловатые очаги. С течением времени узловатые поражения сливаются и создают отчетливую картину *львиного лица* (рис. 14.33). Кожные очаги в большинстве случаев малочувствительны или лишены чувствительности. В оболочках периферических нервов, в частности локтевого и малоберцового, отмечается инвазия микобактерий с минимальным воспалением вокруг. Вслед за поражениями нер-

вов наступают утрата чувствительности и трофические изменения кистей и стоп. В паракортикальных (Т-клеточных) зонах региональных лимфатических узлов определяются скопления пенистых макрофагов, а в фолликулах — увеличение зародышевых центров. При прогрессирующем процессе агрегаты макрофагов обнаруживаются также в печени и красной пульпе селезенки. Яички обычно также поражены. Разрушение извитых и прямых семенных канальцев приводит к бесплодию.

Лейшманиоз. Он проявляется хроническими воспалительными поражениями кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Заболевание вызывает несколько видов возбудителя (*Leishmania*), относящихся к *кинетопластидам* (подвижным простейшим) и являющихся облигатными внутриклеточными паразитами. Возбудители передаются человеку через укусы инфицированных mosquitoобразных песчаных мушек рода *Phlebotomus*. Эндемические очаги лейшманиоза регистрируются повсеместно на Среднем Востоке, в Южной Азии, Африке и Латинской Америке. Известны также эпидемии этой инфекции. Одна из них, произошедшая в Южном Судане, привела к смерти десятки тысяч людей, погибших от висцерального лейшманиоза. Инфективная стадия развития возбудителя представлена нежным жгутиковым паразитом, который вместе со слюной песчаной мушки освобождается в дерме кожных покровов человека. Здесь лейшмании фагоцитируются местными макрофагами и превращаются в круглых *амастигот* (внутриклеточную стадию жизненного цикла кинетопластид). У амастигот нет жгутиков, но имеется похожий на митохондрию *кинетопласт*. Амастиготы делятся только внутри фаголизосом макрофагов, затем разрушают клетки и инфицируют другие макрофаги.

То, насколько далеко амастиготы распространяются по организму, зависит от вида лейшмании. Кожные поражения вызывают *L.majoi* и *L.aethiops* в странах Старого света (Европа, Азия, Африка и Австралия) и *L.mexicana* и *L.braziliensis* в Новом свете (Северная и Южная Америка). Последний из названных видов приводит также к *эспундии* (злокачественному кожно-слизистому лейшманиозу). Висцеральные процессы, особенно в печени и селезенке, вызывают в Старом свете *L.donovani*, а в Новом — *L.chagasi*. Одно из объяснений тропизма лейшманий основано на влиянии температуры тканей, поскольку паразиты, индуцирующие висцеральные поражения, растут *in vitro* при 37 °С, а возбудители кожно-слизистого лейшманиоза — при 34 °С. Как и при лепре, тяжесть заболевания обусловлена типом иммунного ответа хозяина. У лиц с клеточно-опосредованным иммунитетом, специфическим по отношению к возбудителю, инфекция либо сдерживается, либо формируются гранулемы с небольшим количеством паразитов. У больных с анергической реактивностью возникают диффузные поражения, сформированные макрофагами, которые содержат возбудитель.

Лейшманиозные амастиготы являются единственными простейшими, способными к паразитированию и размножению внутри фаголизосом макрофагов при рН 4,5. Они защищены от внутривакуольной кислоты протонтранспортирующей АТФазой, которая поддерживает внутри самого паразита рН 6,5. Кроме того, на своей поверхности лейшмании имеют две группы гликоконъюгатов, скрепленных с липидными связями и играющих важную роль в обеспечении вирулентности возбудителя. Первая группа, *липофосфогликаны*, представляет собой гликолипиды, формирующие плотный гликокаликс (наружный, разветвленный полисахаридный комплекс, расположенный на внешнем слое плазмолеммы) и связывающиеся с компонентами комплемента С3b или С3bi (см. главу 4). Возбудитель, однако, не поддается лизису С5—С9-компонентами и фагоцитируется макрофагами с помощью рецепторов комплемента CR1 (LFA-1) и CR3 (интегрин MAC-1). Липофосфогликаны могут также предохранять паразитов, находящихся в фаголизосомах, посредством удаления кислородных радикалов и подавления активности лизосомных ферментов. Вторая группа гликоконъюгатов — *gp63* — цинкзависимые протеиназы, которые расщепляют комплемент и некоторые лизосомные противопаразитарные ферменты. Степень их экспрессии соответствует степени инфективности возбудителя.

Организм человека очищается от лейшманий с помощью механизмов клеточно-опосредованного иммунитета, что выражается в положительной *пробе с лейшманином*, т.е. позитивной реакции гиперчувствительности замедленного типа на экстракты из лейшманий, введенных внутрикожно. Т-хелперы CD4⁺, специфичные к паразиту и относящиеся к Т_H1, выделяют γ -интерферон, который наряду с фактором некроза опухоли- α , вырабатываемым макрофагами, активирует фагоциты для уничтожения паразитов с помощью токсических метаболитов кислорода, азотной кислоты или того и другого. При нарушенной регуляции иммунного ответа и анергии прогрессированию инфекции могут способствовать Т-хелперы CD4⁺ класса Т_H2, продуцирующие интерлейкин-4. Последний подавляет активацию макрофагов с помощью γ -интерферона и ингибирует выделение фактора некроза опухоли- α .

Различные виды лейшманий вызывают у человека разные повреждения: висцеральные, кожные, кожно-слизистые и диффузные кожные. При *висцеральном лейшманиозе* *L.donovani* или *L.chagasi* проникают в макрофаги системы мононуклеарных фагоцитов. Системный характер поражения выражается в гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, панцитопении, лихорадке и потере массы тела. Гиперплазия пульпы селезенки сопровождается увеличением ее массы до 3 кг, а аналогичный процесс в лимфатических узлах — увеличением их диаметра до 5 см. Под *микроскопом* определяется смазанность архитектоники селезен-



Рис. 14.34. Кожный лейшманиоз.

ки, видны крупные фагоциты, заполненные лейшманиями, и многочисленные плазматические клетки. Макрофаги с лейшманиями обнаруживаются в ткани костного мозга, встречаются в легких, стенках желудочно-кишечного тракта, а также в почках, поджелудочной железе, яичках. На коже конечностей нередко возникает гиперпигментация. Именно благодаря ей появилось название заболевания «черная лихорадка», или «kala-azar» на языке хинди. В почках таких больных может возникнуть иммунокомплексный мезангиопролиферативный гломерулонефрит, а при тяжелых формах болезни — отложения амилоида. Пациенты доживают до поздних стадий болезни, на которых отмечается фиброз печени. Однако перегрузка макрофагов паразитами создает условия для развития вторичных бактериальных инфекций, которые и становятся основной причиной смерти больных висцеральным лейшманиозом. Кроме того, смерть может наступить от кровотечений, связанных с тромбоцитопенией.

Кожный лейшманиоз, вызываемый *L.major*, *L.mexicana* и *L.braziliensis*, является относительно легкой формой заболевания с локальным поражением кожи в виде одиночной язвы (рис. 14.34). Это поражение, которое часто называют тропической язвой, начинается с зудящей папулы, окруженной зоной уплотнения. Затем возникает поверхностная, медленно расширяющаяся язва неправильной формы, при отсутствии лечения она заживает в течение 6 мес. Под *микроскопом* в дне и краях язвы видны гранулемы, образованные макрофагами, иногда содержащими возбудителя, а также гигантскими клетками.

Кожно-слизистый лейшманиоз индуцируется *L. Braziliensis* и встречается только в странах Нового Света [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. В гортани и зонах кожно-слизистых стыков носовых ходов, ануса и вульвы развиваются влажные, изъязвляющиеся, реже просто гиперемированные, плотные и деформирующие повреждения. Под *микроскопом* обнаруживается смешанно-клеточный воспалительный инфильтрат, состоящий из макрофагов (часть которых содержит возбудитель), а также из лимфоцитов и плазматических клеток. На поздних стадиях тканевая реакция приобретает гранулематозный характер, а паразиты практически исчезают. После заживления этих повреждений с исходом в рубцовые изменения в течение долгого времени сохраняется возможность реактивации процесса, природа которой не ясна.

Диффузный кожный лейшманиоз — редкая форма кожной инфекции. Встречается в Эфиопии и прилежащих регионах Восточной Африки, а также в Венесуэле, Бразилии и Мексике. Заболевание начинается с одиночного кожного узелка. Затем узелки, иногда приобретающие причудливую форму, распространяются по всему телу. Внешне они напоминают келоиды (очаги фиброза дермы) или крупные бородавки. Их нередко путают с узелками лепроматозной лепры (см. выше), причем пациентов по ошибке могут даже направить в лепрозорий. Эти повреждения не изъязвляются, но, как и при лепре, содержат обширные скопления пенистых макрофагов, заполненных, однако, не микобактериями, а лейшманиями. Они плохо поддаются лечению. Больные диффузным кожным лейшманиозом, как правило, обладают анергической реактивностью не только к лейшманину, но и к другим антигенам, используемым для кожных проб.

Африканский трипаносомоз. Возбудители этого заболевания тоже являются кинетопластидами. Они размножаются как внеклеточные паразиты в крови и вызывают длительную или перемежающуюся лихорадку, лимфаденопатию, спленомегалию, прогрессирующую дисфункцию головного мозга — *сонную болезнь*, хакексию и в конце концов смерть. Инфекция, вызванная *Trypanosoma rhodesiense*, обычно протекает остро и тяжело. Переносчиком возбудителя является муха цеце, обитающая в обширных саваннах Восточной Африки. Трипаносомоз, вызванный *T. gambiense*, имеет тенденцию к хроническому течению. Он больше распространен в бушах (пространства, покрытые кустарниками) Восточной Африки. Наконец, заболевание, индуцируемое *T. brucei brucei*, возбудителем, к которому люди невосприимчивы, встречается у крупного и мелкого рогатого скота.

Африканские трипаносомы покрыты единственным белком, связанным с гликолипидами. Он назван *изменчивым поверхностным гликопротеином* (VSG). По мере того как количество пара-

зитов в кровотоке возрастает, организм хозяина вырабатывает антитела к VSG. Антитела, действуя вместе с фагоцитами, уничтожают большинство возбудителей и обуславливают пик лихорадки. Небольшое количество паразитов, способных к *изменчивости*, претерпевает генетическую перестройку и на своей поверхности начинает продуцировать иной по строению гликопротеин. Тем самым они избегают иммунного воздействия. Таким образом в дальнейшем паразитируют уже «клоны выживания» паразита. Причем этапы распознавания новых гликопротеинов и синтеза новых антител к ним чередуются с периодами смены этих гликопротеинов и развития новых «клонов выживания». Отсюда повторные волны лихорадки, продолжающиеся до тех пор, пока возбудитель не поразит головной мозг. Нечто похожее наблюдается и при возвратном тифе (см. раздел 14.14). Есть еще один важный механизм, с помощью которого африканские трипаномы «обходят» иммунную систему хозяина. Это выделение лимфоцитарного фактора, который связывается с молекулами CD8 на супрессорных Т-клетках. Указанный фактор «заставляет» Т-лимфоциты вырабатывать γ -интерферон, являющийся сильным стимулятором роста африканских трипаном. Механизмы, с помощью которых возбудитель повреждает ткани хозяина, неизвестны. Однако в этих процессах могут участвовать комплексы антиген — антитело и лизосомные ферменты, освобождаемые из разрушающихся фагоцитов.

В зоне укуса инфицированным насекомым формируется крупный красный *шанкр*, имеющий края и дно резиновой плотности. И в краях, и в дне язвы обнаруживаются большие количества трипаносом, окруженных плотным инфильтратом, представленным в основном мононуклеарными элементами. По мере того как инфекция приобретает хроническое течение, увеличиваются лимфатические узлы (не только региональные) и селезенка. В этих органах происходит гиперплазия лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов, часть которых содержит поглощенные и нежизнеспособные трипаномы. Последние из-за малых размеров выявляются с трудом, но, накапливаясь в капиллярных петлях сосудистого сплетения желудочков головного мозга и почечных клубочков, становятся более заметными. По мере того как паразиты преодолевают гематоэнцефалический барьер и попадают в головной мозг, возникает *лептоменингит*. Последний распространяется до пространств Вирхова—Робина (R.Virchow, Ch.Ph.Robin), т.е. щелей в наружной оболочке сосудов головного и спинного мозга, по которым циркулирует ликвор. Затем развивается демиелинизирующий панэнцефалит. В воспалительном инфильтрате часто встречаются плазматические клетки, содержащие гликопротеиновые шарики, богатые IgM, — тельца Русселя. Такие клетки называют *клетками Мотта* (A.Mott). Хронические формы болезни приводят к прогрессирующей кахексии.

Болезнь Шагаса (С.Chagas). *Trypanosoma cruzi* является кинетопластидным внутриклеточным паразитом, относится к простейшим, вызывает болезнь Шагаса. Во многих странах эту болезнь называют *американским трипаносомозом*, она является самой частой причиной сердечной недостаточности в Бразилии и соседних с ней латиноамериканских странах. *T.cruzi* передается от человека к человеку посредством *триатомовых клопов*, скрывающихся в щелях старых домов. По ночам инфицированные клопы кусают спящих обитателей этих домов и выделяют паразитов с испражнениями. Паразиты внедряются в организм через поврежденную кожу или слизистые оболочки. В области входных ворот инфекции иногда формируется эритематозный узелок — *шагома*.

T.cruzi имеет на своей поверхности гомолог регуляторного белка человеческого комплемента — гликопротеиновый фактор ускорения распада (DAF, см. главу 12). Подобно человеческому DAF, гомолог на поверхности клетки паразита удерживается с помощью гликозилфосфатидилинозитоловой связи. Он соединяется с C3b-компонентом комплемента (см. главу 4) и подавляет образование конвертазы C3 и активацию комплемента.

В процессе проникновения *T.cruzi* в макрофаги и другие клетки участвуют по меньшей мере два различных поверхностных белка возбудителя. Первый, *трансуалидаза*, удаляет сиаловые остатки клеток организма и превращает их в один из поверхностных белков паразита (Ssp-3), который обеспечивает связывание с клетками макроорганизма. Второй белок, *пенетрин*, находится на поверхности возбудителя и связывается с белками внеклеточного матрикса: гепарином, гепарансульфатом и коллагеном. Он опосредует инвазию паразита в ткани организма. *T.cruzi* избегает уничтожения макрофагами, так как быстро переходит из макрофагальных лизосом в цитозоль. Трипаносомная *нейраминидаза* удаляет из тканевых белков, выстилающих лизосомы, сиаловые кислоты и тем самым делает органеллы клеток нестабильными. Кроме того, паразиты, стимулированные при кислом значении pH в окружающей их среде лизосом, выделяют *гемолизины*, которые образуют поры в лизосомных мембранах и затем разрушают эти мембраны. Возбудитель размножается в форме округлых амастигот в цитоплазме клеток макроорганизма. Затем он приобретает жгутики, разрушает клетки, проникает в кровоток, в гладкие и скелетные мышцы, а также в миокард. Здесь *T.cruzi* может стать добычей клопов, кусающих больного человека.

При *острой форме* болезни Шагаса, протекающей у большинства больных в довольно мягкой форме, изменения в сердце являются результатом прямой инвазии трипаносом в кардиомиоциты и последующей воспалительной реакции. Иногда отмечаются паразитемия (рис. 14.35), лихорадка, прогрессирующая дилатация полостей сердца и сердечная недостаточность,

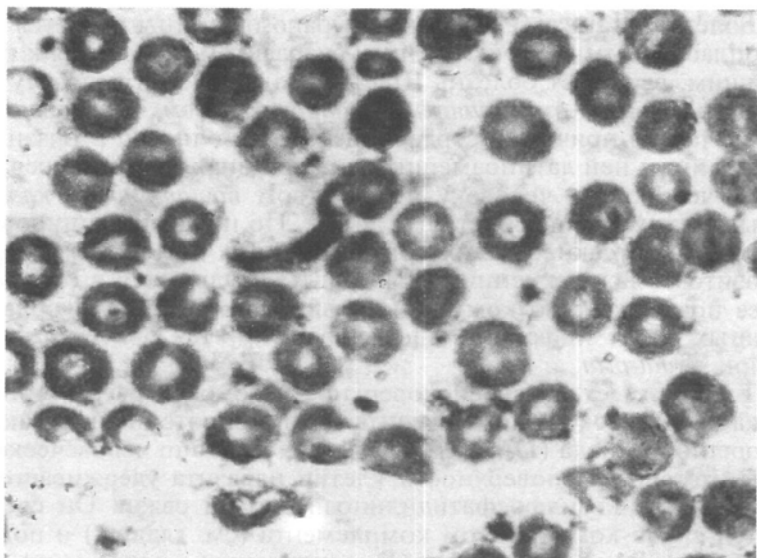


Рис. 14.35. *Trypanosoma cruzi* в крови при острой форме болезни Шагаса (возбудитель, находящийся среди эритроцитов, имеет форму скобки).

генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия. При *хронической форме* болезни Шагаса, которая встречается у 20 % больных через 5—15 лет после первоначальной инфекции, можно обнаружить изменения в сердце и пищеварительном тракте. Эти изменения являются результатом аутоиммунного ответа, вызванного трипаносомами. К этому времени паразитемию обнаружить не удастся. Однако в миокарде отмечается сильная воспалительная инфильтрация. У больных имеются антитела, а также Т-клетки, реагирующие с белками паразитов и перекрестно реагирующие с кардиомиоцитами и нервными клетками хозяина, лимфоцитами и внеклеточными белками, например такими, как ламинин. Повреждение сократительного миокарда и проводящей системы сердца (см. главу 11) вызывает дилатационную кардиомиопатию и аритмии. В то же время поражение внутримышечных нервных сплетений кишечника сопровождается расширением кишечника и пищевода.

При патологоанатомическом исследовании у умерших от *острой формы* болезни Шагаса видны признаки острого миокардита. Скопления возбудителя, напоминающие микроколонии лейшманий, находятся внутри миокардиоцитов в псевдоцистах и вызывают набухание этих клеток. Встречаются очаги некроза и выраженной воспалительной инфильтрации из мононуклеарных клеток. Эти изменения часто приводят к дилатации всех 4 камер сердца.

При *хронической форме* сердце, как правило, увеличено. При патологоанатомическом исследовании нередко выявляются пристеночные тромбы, которые примерно в 50 % случаев сопровождаются различными вариантами *тромбоэмболии* и инфарктами в пораженных органах. Под *микроскопом* в миокарде определяется интерстициальная и периваскулярная инфильтрация, представленная лимфоцитами, плазматическими клетками и моноцитами. Она более всего выражена в зоне ветви правого пучка проводящей системы сердца. Кроме того, в миокарде (особенно в области верхушки левого желудочка) обнаруживаются рассеянные очажки некроза кардиомиоцитов и интерстициального фиброза. При их слиянии возможны аневризматические расширения и истончение стенки желудочка. В эндемических очагах болезни Шагаса в Бразилии у больных, умерших от миокардита, обычно выявляют расширение пищевода или кишечника, связанное с нарушением иннервации этих органов. Такие изменения наблюдаются на поздних стадиях болезни, на которых возбудитель в пораженных нервных сплетениях и ганглиях уже не обнаруживается.

Шистосомоз. Это важнейший гельминтоз, которым ежегодно болеют около 200 млн человек и от которого умирают около 250 тыс. человек в разных странах. Большинство случаев смерти в Латинской Америке, Африке и на Среднем Востоке связано с поражениями печени одним из видов возбудителя — *Schistosoma mansoni*. Аналогичные случаи в регионах Восточной Азии обусловлены паразитированием *S.japonicum* и *S.mekongi*. Кроме того, *S.haematobium*, распространенная в Африке, вызывает гематурию и гранулематозные поражения мочевого пузыря, приводящие к хронической обструктивной *уропатии*.

Возбудитель передается человеку от промежуточных хозяев — улиток, обитающих в пресной и слегка проточной воде рек и озер. Улитки выделяют *спороцисты* — личиночную стадию, формирующуюся из мирацидия. Спороцисты, остающиеся в воде, развиваются до конечной личиночной стадии — *церкария*. Последний, все еще плавая в пресной воде, проникает через кожу человека с помощью своих высокоактивных протеолитических ферментов, которые расщепляют кератин и кератогиалин рогового слоя эпидермиса. Находясь в коже, личинки шистосом сбрасывают поверхностный гликокаликс, предохраняющий их от осмотического удара. Между тем этот гликокаликс посредством альтернативной системы активизирует комплемент и в организме человека распознается многими антишистосомными антителами. Личинки паразита проникают в сосудистое русло, попадают с кровотоком в легкие, а также в портальную и тазовую венозные сети. Здесь они развиваются до *взрослых мужских* и *женских глистных особей* (рис. 14.36). К рецепторам эндотелия в портальной системе паразиты прикрепляются посредством своих поверхностных углеводов. Женские особи ежеднев-

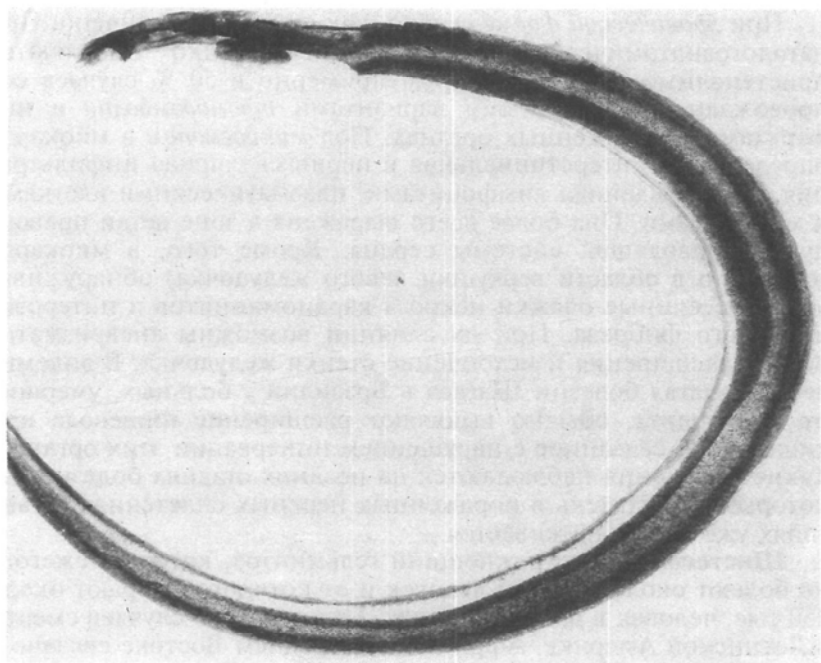


Рис. 14.36. Взрослая особь *Schistosoma haematobium* (длина возбудителя около 1 см).

но откладывают сотни яиц, вокруг которых формируются гранулемы и развивается фиброз. Это *главные признаки* патологических изменений при шистосомозе. Некоторые яйца шистосом из кровеносной сети попадают в просвет кишки и выделяются с калом. Далее они снова попадают в водные системы, достигают стадии *мирацидия* (первоначальной реснитчатой личиночной стадии), которым и заражаются улитки. Так выглядит жизненный цикл шистосом.

Яйца *S. mansoni* вызывают поражения *печени*, обусловленные тремя различными *механизмами*. *Во-первых*, субстанции, выделяемые этими яйцами, обладают прямым гепатотоксическим действием. *Во-вторых*, они вызывают скопления макрофагов и формирование гранул, опосредованное фактором некроза опухоли- α и Т-хелперами классов T_H1 и T_H2 . Клетки класса T_H2 способствуют развитию эозинофилии, мастоцитозу, т.е. пролиферации тучных клеток и появлению большого количества сывороточных IgE. Эти клетки выделяют интерлейкин-4, стимулирующий развитие мастоцитоза, а также интерлейкин-5, который является фактором роста для эозинофилов. Устойчивость к шистосомной реинфекции, возникающая после лечения, обу-

словлена высокими уровнями IgE, а также тем, что главный основной белок эозинофилов способен разрушать оболочку личинки. В-третьих, яйца паразита продуцируют факторы, стимулирующие лимфоциты к выделению фиброгенного лимфокина, который обеспечивает пролиферацию фибробластов и развитие портального фиброза. У 5 % больных фиброз портальных трактов, избыточный по отношению к повреждению, наносимому яйцами шистосом и гранулемами, становится причиной тяжелой портальной гипертензии. Признаки такой гипертензии — варикозное расширение вен пищевода, асцит, спленомегалия и др. (см. главу 3) — часто сопровождают тяжелые формы шистосомоза.

Легкие формы болезни, вызванные *S.mansoni* и *S.japonicum*, проявляются в образовании беловатых *гранулем*, в диаметре не превышающих булавочную головку и рассеянных в печени и кишечнике. В центре гранулем, как правило, видны яйца шистосом, содержащие мирацидии, которые со временем обызвествляются. Периферические слои гранулем состоят из макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Последние особенно характерны для поражений гельминтами. Печень имеет более темную окраску, чем в норме, из-за выделения из кишечной трубки паразита пигментов, образующихся из гема организма хозяина. Эти пигменты, подобно аналогам при малярии (см. раздел 14.14), не содержат железа и накапливаются в клетках Купфера и макрофагах селезенки.

При *тяжелых формах* шистосомоза, индуцированных *S.mansoni* и *S.japonicum*, в толстой кишке формируются *бляшки* и *псевдополипы*. Поверхность *печени* становится бугристой. На разрезе видны белые фиброзные тяжи (утолщенные портальные тракты), а между ними — узлы паренхимы органа, в которых определяются многочисленные мелкие беловатые очажки (гранулемы). Стволы триад портальных трактов (ветвей воротной вены, печеночной артерии и желчевыносящих протоков) вследствие фиброза напоминают трубки, сделанные из белой глины. Из-за фиброза просвет портальной венозной сети сужен и, как уже отмечалось, развивается портальная гипертензия со всеми возможными осложнениями. Через внепеченочные portoкавальные анастомозы яйца шистосом (они не могут проходить по узким синусоидам печеночных долек) попадают в *легкие*. Там они становятся причиной *гранулематозного артериита* с явлениями гиперплазии внутренней оболочки и прогрессирующей обструкции артерий. В конце концов может сформироваться легочное сердце, развивается правожелудочковая недостаточность. Под *микроскопом* в стенках легочных артериальных ветвей определяются разрывы эластических структур, обусловленные гранулематозной инфильтрацией или рубцовыми изменениями. В просветах артерий видны организующиеся тромбы и ангиоматозные изменения, подобные тем, которые бывают при

идиопатической легочной гипертензии (см. главу 15). У больных с поражениями печени и селезенки обнаруживается также склонность к мезангиопролиферативному или мембранозному гломерулонефриту (см. главу 18). Причем в почечных клубочках у таких больных с помощью иммуногистохимических реакций можно выявить отложения иммуноглобулина, комплемента и изредка антигена шистосом.

При *инфекции*, вызванной *S.haematobium*, в *мочевом пузыре* вокруг массивных отложений яиц паразита быстро развиваются бляшки продуктивного типа. Эти бляшки образованы сливающимися гранулемами. Они нередко подвергаются эрозированию, что и приводит к гематурии. Позднее гранулемы обызвествляются, создавая на рентгенограммах мочевого пузыря вид «песчаной слизистой оболочки». В особо тяжелых случаях слияние петрифицирующихся гранул формирует рентгено-плотный концентрический обод («кальцифицированный мочевой пузырь»). Наиболее частое осложнение — воспалительный фиброз стенок мочеточников, приводящий к их обструкции, гидронефрозу и хроническому пиелонефриту. Кроме того, широко известна связь между мочевым шистосомозом и развитием плоскоклеточного рака мочевого пузыря.

Лимфогенный филяриатоз (филяриоз). Это заболевание передается москитами и вызывается двумя близкородственными филяриями из группы нематод *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*. Из 90 млн случаев ежегодно регистрируемого первичного филяриатоза примерно 90 % приходится на инфекции, вызванные первым паразитом, а 10 % — вторым. Эндемические очаги находятся в различных регионах Латинской Америки, в зонах южнее Сахары в Африке, а также регионах Юго-Восточной Азии. Формы болезни варьируют и включают бессимптомную микрофиляремию, хронический лимфаденит с блокадой лимфооттока и лимфедемой соответствующей конечности (вплоть до слоновости) или отеком мошонки, а также тропическую легочную эозинофилию. Так же, как при лепре и лейшманиозе, проявления болезни связаны с различными видами Т-клеточно-го иммунного ответа хозяина на внедрение филярий.

Инфективные личинки филярий, выделяемые москитами в ткани во время укусов, обладают *тропизмом к лимфатическому руслу*. Внутри лимфатических сосудов они достигают стадий взрослых мужских и женских особей, которые затем спариваются и производят микрофилярий, проникающих в кровь. Микрофилярии не оказывают патогенного воздействия, но развивающиеся из них взрослые особи выделяют факторы, которые приводят к расширению лимфатических сосудов, лимфедеме и слоновости. При *хроническом* лимфогенном филяриатозе повреждение лимфатического русла вызывается как непосредственно взрослыми особями паразита, так и реактивными изменениями в ответ на инфекцию. Эти проявления обеспечиваются иммун-

ным ответом, опосредованным Т-хелперами класса T_H1 , и выражаются в формировании гранулем вокруг паразитов.

Встречается также *гипоиммунный вариант* ответа при микрофиляриемии. Он обусловлен Т-хелперами класса T_H2 , которые подавляют регуляцию лимфоцитов T_H1 и формирование гранулем. Поскольку большинство больных с микрофиляриемией живут в эндемических очагах филяриатоза, предполагают, что гипоиммунный ответ возникает при встрече организма с антигенами паразита в пренатальном периоде.

При тропической легочной эозинофилии существует гиперчувствительность к микрофиляриям, опосредованная IgE. Возможно этот иммуноглобулин, а также эозинофилы появляются вторично, после выделения хелперными Т-клетками T_H2 интерлейкинов-4 и -5 соответственно. Тропическая легочная эозинофилия приводит к обструктивной болезни легких (см. главу 15).

Хронический филяриатоз характеризуется устойчивой *лимфедемой* мошонки, полового члена, вульвы, нижней или верхней конечности. Наряду с этим часто имеются гидроцеле (водянка оболочек яичка) и увеличение лимфатических узлов. При тяжелых и долго продолжающихся формах болезни вследствие лимфостаза может происходить мокнутие отечной мошонки, а в нижней конечности, пораженной лимфедемой в течение долгого времени, может развиваться плотный подкожный фиброз с гиперкератозом. Все это составляет картину *слоновости* (элефантиаза). В коже такой конечности обнаруживаются резко расширенные лимфатические сосуды дермы, сопровождаемые на больших протяжениях периваскулярными лимфоцитарными муфтами и очаговыми отложениями кристаллов холестерина. Эпидермис выглядит утолщенным, с явлениями гиперкератоза. В дренажных лимфатических стволах мошонки и региональных лимфатических узлах можно выявить взрослых особей филярий — живых, погибших или обызвествляющихся. Паразиты могут иметь различное окружение, представленное неизменной тканью или едва выраженным воспалительным инфильтратом, развитой эозинофильной инфильтрацией с кровоизлияниями и фибрином — при рецидивирующем филяриозном фуникулоэпидидимите, гранулемами, по строению сходными с таковыми при микобактериальных инфекциях. Организация экссудата и застойной лимфы в сосудах приводит к полиповидным выпячиваниям сосудистых стенок с постоянными эозинофильными и лимфоцитарными инфильтратами. Жидкость, вызвавшая гидроцеле и часто содержащая кристаллы холестерина, эритроциты и гемосидерин, в свою очередь обуславливает утолщение и обызвествление влагалищной оболочки яичка.

Изменения в *легких*, вызванные микрофиляриями, характеризуются эозинофилезом, обеспечиваемым циркулирующим антимикрофиляриозным IgE, который способствует дегрануля-

ции тучных клеток. Все это признаки *тропической эозинофилии*. Повышенное количество эозинофилов может обуславливаться погибшими микрофиляриями, окруженными звездчатыми, глиновыми и оксифильными преципитатами, которые в свою очередь заключены в небольшие эпителиально-клеточные гранулемы.

Онхоцеркоз. Это заболевание вызывает *Onchocerca volvulus* — паразит из группы филярий. Передается черными мушками из рода *Simulium*, укусы которых весьма болезненны. Онхоцеркоз — главная причина слепоты в странах Экваториальной Африки, в которых к концу XX в. инфицированы около 20 млн человек. Взрослые особи *O. volvulus* спариваются в дерме, где они обычно окружены клеточным инфильтратом смешанного характера. Инфильтрат формирует подкожный узелок — *онхоцеркому*. Однако основные изменения (в том числе слепота и хронический зудящий дерматит) вызываются большим количеством микрофилярий, которые выделяют женские особи паразита, накопившиеся в коже и камерах глаза. Воспаление, развивающееся вокруг деградирующих микрофилярий, обуславливает заболевание глаз, известное как *точечный кератит*. Степень повреждения сетчатки не пропорциональна количеству возбудителя в задней камере глаза. Возможно повреждающее действие оказывают также антитела к антигену паразита, имеющему молекулярную массу 44 kDa и дающему перекрестную реакцию с пигментными эпителиоцитами сетчатки.

Тяжелые формы онхоцеркоза выражаются в хроническом зудящем дерматите с очаговой пигментацией или утратой кожного пигмента и шелушением. Иногда изменения фигурируют под названиями «кожа леопарда, ящерицы или слона». Очаги атрофии эпидермиса и распада эластических волокон дермы могут чередоваться с зонами гиперкератоза, избыточной пигментации, сопровождаемой хаотичным выделением (неудержанием) пигмента, атрофией дермы и фиброзом. *Подкожная онхоцеркома* состоит из взрослых глистных особей, окруженных экссудатом, который состоит из фибрина, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и гигантских клеток. Снаружи онхоцеркома окружена фиброзной капсулой. Прогрессирующие поражения глаз начинаются, как отмечалось выше, с точечного кератита и мелких зон помутнения роговицы, имеющих пушистый вид. Все это вызывают деградирующие микрофилярии, которые индуцируют и эозинофильную инфильтрацию. Далее развивается *склерозирующий кератит* с помутнением роговицы, начиная от стыковой зоны (лимба) непрозрачной склеры и прозрачной — в норме — роговицы. Микрофилярии, находящиеся в передней камере глаза, становятся причиной иридоциклита и глаукомы, тогда как поражение сосудистой оболочки и сетчатки глаза приводит к атрофическим явлениям и потере зрения.

В систему дыхания входят разные органы, которые выполняют *воздухоносную и дыхательную* (газообменную) функции. Кроме легочной вентиляции, т.е. газообмена, в системе дыхания осуществляются очищение, увлажнение и терморегуляция вдыхаемого воздуха, депонирование крови. Система дыхания участвует в голосообразовании, формировании обоняния, синтезе некоторых гормонов, поддержании коагуляции (благодаря продукции тромбопластина, гепарина и др.), водно-солевому и липидному обмену. Для выполнения главной функции дыхательной системы — оксигенации крови и удаления углекислого газа — нужно, чтобы воздух тесно соприкасался с кровью. Осуществляя эту функцию, легкие постоянно подвергаются воздействию инфекционных агентов. Последние либо аспирируются с воздухом, поступающим из внешней среды, либо распространяются по воздухоносным путям из носа и глотки. Кроме того, респираторный тракт может находиться под ритмично повторяющимися воздействиями пылевых частиц, сигаретного дыма и прочих загрязняющих веществ (см. главу 9). Такие воздействия являются причиной высокой частоты хронического бронхита, хронических заболеваний легких и рака бронхов людей, живущих в разных странах и принадлежащих к разным слоям общества. Подобно сердцу, легкие являются органом, через который проходит вся масса циркулирующей крови. Между этими органами существует тесная функциональная связь. Поэтому болезни сердечно-сосудистой системы часто влияют на легочную гемодинамику. В то же время первично возникающие диффузные изменения в легких, затрудняющие кровоток, в свою очередь воздействуют на сердце и кровообращение в целом.

В *дыхательной системе выделяют верхние дыхательные пути*: нос, носоглотку, гортань, трахею и все внелегочные бронхи. Оставшуюся часть дыхательной системы составляют легкие и те ветви бронхиального дерева, которые проходят в толще легочной ткани.

15.1. Важнейшие заболевания верхних дыхательных путей

Нос. Большинство заболеваний носа имеет инфекционную природу и воспалительный характер. Чаще всего их вызывают вирусы, но при этом могут возникать различные бактериальные ос-

ложнения. Иногда в полости носа и околоносовых (придаточных) пазух могут развиваться некротизирующие процессы и опухоли.

Воспалительные заболевания. *Инфекционный ринит* (насморк, простудное заболевание и др.), как правило, имеет вирусную этиологию. Его вызывают аденовирусы, вирусы ЕСНО и риновирусы (об этих возбудителях, а также о гриппе см. главу 14). При этом заболевании слизистая оболочка носа становится утолщенной, отечной и гиперемированной. Носовые ходы могут быть сужены, а носовые раковины расширены. Иногда процесс прогрессирует, приводя к осложнениям в виде фарингита и тонзиллита. В этом случае важна роль вторичной бактериальной инфекции, экссудат может стать слизисто-гнойным и даже гнойным. Тем не менее заболевание редко продолжается дольше 1 нед, а если это и происходит, то у лиц с ослабленным иммунитетом.

Аллергический ринит (сенная лихорадка) связан с реакциями гиперчувствительности на какой-либо из многочисленных экзогенных аллергенов, чаще всего на пыльцу растений. Подобно бронхиальной астме, аллергический ринит представляет собой иммунную реакцию, опосредованную IgE и имеющую раннюю и позднюю фазы ответа (см. главу 5). Аллергическая реакция характеризуется выраженным отеком и гиперемией слизистой оболочки, в которой заметна продукция слизи. Среди рыхло расположенных клеток лейкоцитарного инфильтрата преобладают эозинофилы. Многократные атаки неспецифического (невирусного) или аллергического ринита приводят к очаговым выпячиваниям и выростам слизистой оболочки, достигающим в длину 3—4 см. Эти выросты называют полипами носа. В отличие от прочих фиброзных и железистых полипов их расценивают не как доброкачественные опухоли, а как пролиферативные формирования аллергической и воспалительной природы (рис. 15.1). Их строма выглядит резко отечной, содержит слизистые железы, то кистозно расширенные, то с признаками гиперплазии эпителия. Строма обычно пронизана различными клетками воспалительного ответа, включая нейтрофилы, эозинофилы, плазматические клетки и лимфоциты. При отсутствии вторичной бактериальной инфекции эпителий, покрывающий такие полипы, как правило, сохранен и имеет переходно-клеточный или плоскоклеточный тип дифференцировки. Однако при наличии инфекции возможны изъязвления и более выраженное воспаление. При больших размерах и множественности полипов они могут вторгаться в дыхательные пути и препятствовать носовому дыханию, правильной речи и дренажу из придаточных пазух.

Хронический ринит является продолжением повторяющихся приступов острого вирусно-микробного или аллергического ринита и в дальнейшем имеет бактериальную природу. Дефекты носовой перегородки или полипы носа способствуют развитию

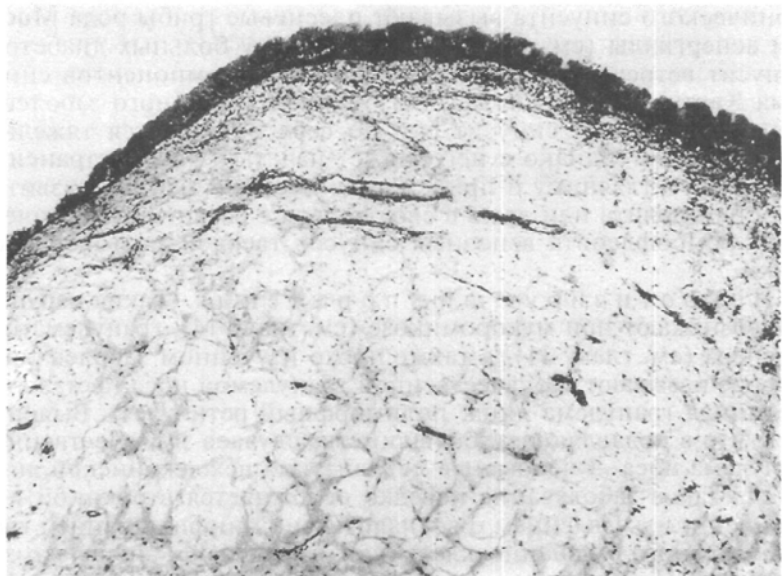


Рис. 15.1. Часть крупного полипа носа с отечной стромой.

такого хронического инфекционного процесса. Последний часто сопровождается поверхностной десквамацией эпителия или изъязвлением, а также разнообразной воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки, представленной нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Инфекционный процесс может распространяться на придаточные пазухи (синусы) носа.

Острый синусит обычно предваряется острым или хроническим ринитом. Иногда гайморит, т.е. воспаление верхнечелюстной (гайморовой, N.highmore) пазухи, развивается в результате распространения инфекции из верхушки корня зуба через костное дно пазухи в ее полость. Возбудителями являются бактерии, населяющие полость рта, поэтому воспалительная реакция не имеет каких-либо характерных признаков. Затрудненный дренаж из пазух, возникающий при воспалительном отеке слизистой оболочки, конечно, усугубляет процесс и способствует развитию эмпиемы пазухи. Весьма редко наблюдается обструкция дренажа, появляющаяся, как правило, при отсутствии инфекции в лобных пазухах или пазухах решетчатой кости. Она приводит к избыточному накоплению слизистого секрета — *мукоцеле*.

Хронический синусит развивается в результате затрудненного дренажа из пазух и инфицирования застойного секрета представителями микробной флоры полости рта. Тяжелые формы

хронического синусита вызывают плесневые грибы рода *Mucor* или аспергиллы (см. главу 14), особенно у больных диабетом. Синусит встречается в качестве одного из компонентов синдрома Картагенера (*M. Kartagener*) — наследственного заболевания. Хронический синусит сам по себе не является тяжелым заболеванием. Однако с него может начаться распространение инфекции в глазницу и прилежащие костные ткани с развитием остеомиелита или даже в свод черепа с развитием септического тромбоза венных синусов твердой мозговой оболочки.

Некротизирующие поражения. Такие нарушения возникают при мукоромикозе (см. главу 14), гранулематозе Вегенера (см. главу 11), а также плохо изученном заболевании, которое называют злокачественной гранулемой носа (фетальная срединная гранулема лица, полиморфный ретикулез). Выяснилось, что в подавляющем большинстве случаев злокачественная гранулема носа — необычная локализация неходжкинской лимфомы. Такое заболевание нередко осложняется вторичной инфекцией и изъязвлением с воспалительной инфильтрацией гранулематозного смешанно-клеточного характера. Раньше это заболевание обуславливало высокую смертность из-за беспрепятственного роста ткани лимфомы с проникновением в свод черепа или некроза опухолевой ткани с ее инфицированием и гематогенным распространением инфекции. Современные подходы в лечении лимфом позволяют взять под контроль деструктивные процессы в опухолевой ткани.

Носоглотка. Несмотря на то что слизистая оболочка носоглотки, а также связанные с ней лимфоидные структуры и железы могут быть вовлечены в ряд специфических инфекционных процессов (дифтерию, инфекционный мононуклеоз и др.), не говоря уже об опухолях, сначала кратко остановимся лишь на так называемых неспецифических воспалительных заболеваниях.

Фарингит и тонзиллит нередко осложняют течение вирусных инфекций верхних дыхательных путей, чаще вызванных риновирусами, вирусами ЕСНО и аденовирусами, реже — респираторно-синцициальными вирусами и возбудителями гриппа. В типичных случаях отмечаются гиперемия и отек назофарингеальной слизистой оболочки с реактивной гиперплазией связанных с ней лимфоидных структур. В дальнейшем могут наслаиваться бактериальные инфекции. Самыми частыми возбудителями являются β -гемолитический стрептококк, а также золотистый стафилококк и др. Особенно тяжелые формы фарингита и тонзиллита развиваются у младенцев и детей, у которых еще нет соответствующего иммунитета к этим агентам, а также у взрослых людей с явлениями нейтропении, иммунодефицитными состояниями, нелеченным диабетом или ятрогенным дисбактериозом полости рта, спровоцированным массивными дозами

антибиотиков. Во всех этих случаях в патологическом процессе могут участвовать представители оппортунистической (условно-патогенной) микробной флоры. Пораженная слизистая оболочка носоглотки, а также увеличенные носонебные и небные миндалины покрыты слоем (псевдомембраной) экссудата. В миндалинах наблюдается картина *фолликулярного тонзиллита*, т.е. в гиперемированной ткани встречаются признаки лимфоидной гиперплазии, а в криптах миндалин виден экссудат.

Особая важность стрептококковой ангины и фарингита обусловлена возможностью развития постстрептококковых осложнений — ревматической атаки (см. главу 11) и гломерулонефрита (см. главу 18). Вопрос о том, способствуют ли повторные случаи заболевания острым тонзиллитом развитию хронического тонзиллита, который «в чистом виде» является редкостью, остается дискуссионным. Однако нередко наблюдается остаточное увеличение миндалин, которое часто служит показанием для удаления миндалин. В то же время статистические данные свидетельствуют о возрастании заболеваемости лимфогранулематозом (см. главу 13) среди лиц, у которых удалены лимфоидные структуры носоглотки, например, небные миндалины.

Опухоли носа, придаточных пазух и носоглотки. Эти опухоли встречаются довольно редко, к ним относятся эпителиальные и неэпителиальные, доброкачественные и злокачественные новообразования.

Ангиофиброма носоглотки — васкуляризованная опухоль, встречающаяся почти исключительно у взрослых мужчин. Несмотря на свою доброкачественную природу, она может стать серьезной клинической проблемой, так как вызывает профузные кровотечения при хирургическом ее удалении.

Инвертированная папиллома — доброкачественная опухоль с местным агрессивным (деструктурирующим, т.е. протекающим с разрушением окружающих тканей) ростом, возникает в носовых ходах и придаточных пазухах. Ворсины, покрытые многослойным плоским эпителием, растут внутрь опухолевого узла, залегающего в толще слизистой оболочки (рис. 15.2). При неполном удалении опухоль почти всегда рецидивирует, может инвазировать в глазницу или свод черепа, например в крыльях клиновидной кости. Изредка наблюдается малигнизация.

Плазмоцитома (изолированная форма) может возникать в лимфоидных структурах, прилежащих к носу или пазухам, и способна вдаваться в пазухи в виде полипа диаметром от 1 до нескольких сантиметров. Опухолевый узел покрыт интактной слизистой оболочкой. Гистологическое строение опухоли не отличается от такового аналогов миеломы (см. главу 12). Изолированная плазмоцитома редко прогрессирует в множественную миелому.

В России и некоторых других странах *ольфакторная* (обонятельная) *нейробластома* чаще фигурирует под названием *эсте-*

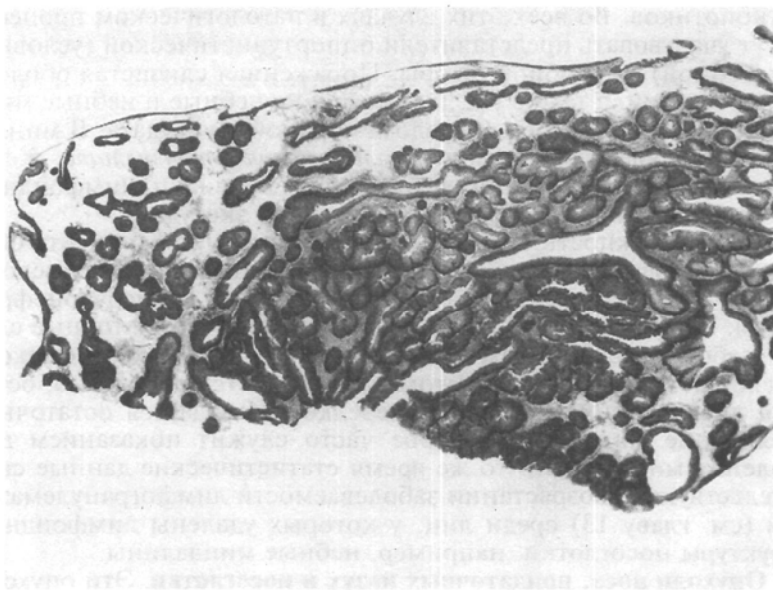


Рис. 15.2. Инвертированная папиллома носа (негатив Д.И.Головина).

зионеробластомы. Опухоль развивается из нейроэндокринных элементов (апудоцитов) слизистой оболочки и появляется чаще всего в верхнелатеральных отделах полости носа. Паренхиму опухоли составляют тяжи и комплексы из компактно расположенных мелких круглых нейроэндокринных клеток, которые необходимо дифференцировать с несколькими мелкоклеточными новообразованиями: лимфомами, саркомой Юинга (см. главу 24) и низкодифференцированным раком или саркомой. Важным признаком является обнаружение под электронным микроскопом невральных отростков и мембраносвязанных секреторных гранул, дающих положительную иммуногистохимическую реакцию на нейронспецифическую эналазу, протеин S100 и хромогранин. В большинстве ольфакторных нейробластом обнаружена транслокация генетического материала хромосомы 11 на 22. Реже встречается трисомия 8. Аналогичные ситуации имеют место и в саркомах Юинга, а также примитивных нейроэктодермальных опухолях, что свидетельствует об общем гистогенезе этих новообразований, построенных из мелких и круглых клеток. Для ольфакторной нейробластомы характерно обширное метастазирование и, несмотря на массивную и комбинированную терапию (оперативное удаление + облучение + химиотерапия), отмечается лишь 20—60 % 5-летняя выживаемость больных.

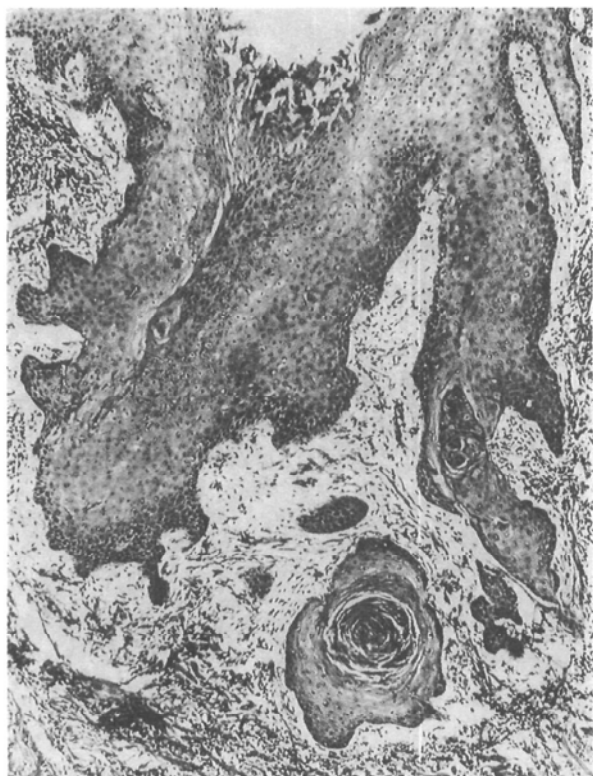


Рис. 15.3. Высокодифференцированный плоскоклеточный (эпидермоидный) рак носоглотки с ороговением.

Рак носоглотки, как правило, проявляется в каком-либо из трех вариантов гистологической дифференцировки: плоскоклеточном с ороговением (рис. 15.3), плоскоклеточном без ороговения (рис. 15.4) и анапластическом («недифференцированном»). Последний вариант, отличающийся обильной лимфоцитарной инфильтрацией стромы опухоли, иногда ошибочно называют лимфоэпителиомой. На возникновение рака носоглотки влияют такие факторы, как наследственность, пожилой возраст больных и инфекция вирусом Эпштейна—Барр (EBV, см. главу 7). Эта опухоль широко распространена в некоторых регионах Африки (особенно среди детей). В южной части Китая она является самой частой формой рака у взрослых, а у детей возникает очень редко. В других странах (например, в США) эта опухоль встречается в единичных случаях. В раковых эпителиоцитах (но не в стромальных лимфоцитах) большинства неороговевающих и анапластических карцином носоглотки выявляется

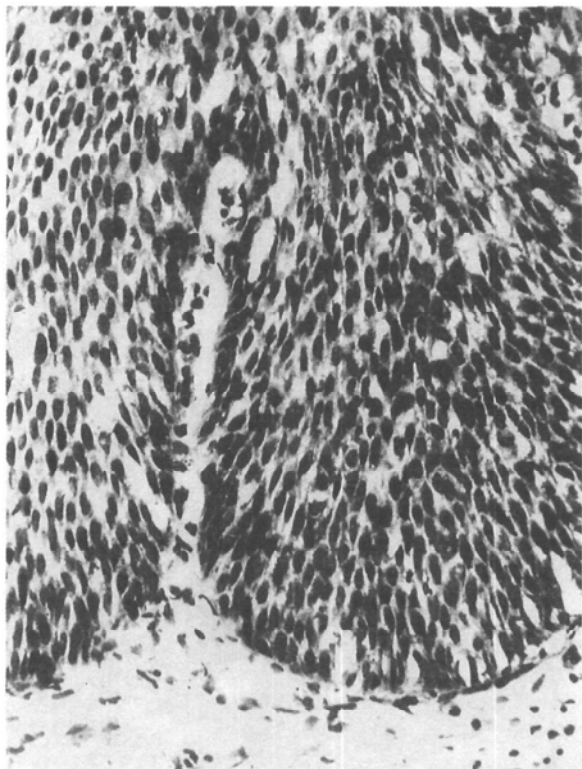


Рис. 15.4. Низкодифференцированный (неороговевающий) плоскоклеточный рак носоглотки.

геном EBV. Никаких онкогенов, связанных с этим вирусом, пока не обнаружено. Полагают, что EBV способен играть роль промотора роста, обуславливая чувствительность пораженных клеток к влиянию онкогенов (см. главу 7).

Гистологически ороговевающая и неороговевающая формы эпидермоидного рака носоглотки сходны с высоко- и низкодифференцированным плоскоклеточным раком других локализаций. При третьем, анапластическом, варианте, как отмечалось, в строме, окружающей пласты низкодифференцированного ракового эпителия, имеется множество зрелых и вполне нормальных лимфоцитов.

Все три гистологических варианта опухоли встречаются не только в носоглотке, но и в миндалинах, небном язычке и проксимальных отделах верхних дыхательных путей. Карциномы носоглотки часто растут бессимптомно до того момента, когда они становятся уже неоперабельными и дают метастазы в лим-

фатические узлы шеи и органы. В таких случаях применяют радиотерапию, обеспечивающую 50—70 % 3-летнюю выживаемость. Наибольшей радиочувствительностью обладает анапластическая, наименьшей — ороговевающая форма.

Гортань. В ней чаще встречаются воспалительные процессы, реже — опухолевые.

Ларингит может проявляться как изолированный процесс аллергической, вирусной, микробной или химической природы. Но чаще он встречается в качестве компонента инфекции, захватывающей верхние дыхательные пути, или как следствие особенно интенсивного воздействия табачного дыма. Гортань может быть вовлечена в инфекционный процесс при дифтерии и туберкулезе. Большинство бактериальных поражений при ларингите являются самокупирующимися. Но у младенцев и детей застойные явления в слизистой оболочке, отек и экссудация могут приводить к обструкции гортани. В частности ларингоэпиглоттит, вызываемый у новорожденных и в раннем детском возрасте палочкой *Haemophilus influenzae* или β -гемолитическим стрептококком, нередко сопровождается быстрым отеком надгортанника и голосовых связок. Возникают механическое перекрытие голосовой щели и удушье. Это острое и тяжелое состояние, требующее немедленного принятия лечебных мер, называют *ложным крупом* (не путать с истинным крупом, см. раздел 14.12). Для взрослых людей ложный круп нехарактерен не только из-за большего диаметра гортани, но и большей сократительной силы добавочной дыхательной мускулатуры. Что касается курильщиков, то у них ларингит может сопровождаться плоскоклеточной метаплазией эпителия гортани и нередко становится факультативным предраковым состоянием.

Узелки голосовых связок («узелки певцов», «полипы», реактивные узелки) появляются на голосовых связках чаще всего у курильщиков или же лиц, профессиональная деятельность которых связана с перенапряжением голосовых связок (певцов, артистов). Болеют преимущественно взрослые мужчины. Узелки представляют собой мягкие, округлые наросты диаметром несколько миллиметров, «сидящие» на широком основании или узкой ножке и определяющиеся, как правило, на истинных голосовых связках. Они покрыты многослойным плоским эпителием, в котором можно обнаружить признаки орогования, гиперплазии, изъязвления и даже небольшой дисплазии. Фиброзные стержни узелков характеризуются развитой васкуляризацией, воспалительной инфильтрацией и иногда небольшим ослизнением. «Узелки певцов» могут значительно менять тембр голоса, вызывать прогрессирующую хрипоту. Они никогда не малигнизируются.

При *гиперплазии, кератозе и плоскоклеточном раке* макроскопические изменения выстилки гортани варьируют от мягких белых или красноватых очаговых утолщений, иногда шерохова-

тых из-за кератоза, до неравномерных бородавчатых или изъязвленных, беловато-розовых структур, напоминающих рак. Под микроскопом такие изменения отражают целый спектр процессов: гиперплазия с кератозом или без него, атипичная гиперплазия, дисплазия до карциномы *in situ* и инвазивный высокодифференцированный плоскоклеточный рак. Последний почти всегда имеет эпидермоидное направление дифференцировки, но иногда в слизистых железах гортани появляется аденокарцинома. Обычная гиперплазия эпителия гортани независимо от ороговения почти не подвержена малигнизации. Однако риск озлокачествления возрастает на 1—2 % через 5—10 лет при первоначально выявленной слабовыраженной дисплазии и на 5—10 % — при тяжелой дисплазии. Иными словами, вероятность развития рака (в частности, в голосовых связках) прямопропорциональна уровню клеточной атипии в первоначальном биоптате.

Различные изменения эпителия гортани часто связаны с курением и профессиональными вредностями (например, вдыханием частиц асбеста). Кроме того, с помощью полимеразной цепной реакции в некоторых плоскоклеточных карциномах гортани выявлен вирус папилломы человека (HPV). Таким образом, факторы риска весьма многочисленны. *Прогноз при раке гортани* в значительной мере определяется его локализацией. Карциномы истинных голосовых связок почти всегда высокодифференцированы, растут медленно, если и метастазируют, то поздно. Они поддаются хирургическому удалению и при необходимости лучевой терапии. Опухоли, располагающиеся выше или ниже голосовых связок, часто имеют меньшую степень гистологической дифференцировки, большую склонность к инвазии и метастазированию в региональные лимфатические узлы. Ко времени клинического распознавания рака у 30—50 % больных уже определяются метастазы. Смерть нередко наступает от кровоизлияний или при прорастании опухолевой ткани в крупные сосуды шеи или от очаговых пневмоний.

В отличие от «узелков певцов» одиночные плоскоклеточные *папилломы*, развивающиеся на голосовых связках взрослых лиц, представляют собой истинные ороухи. Внешне они напоминают ягоду малины, их диаметр меньше 1 см. По гистологическому строению такие опухоли сходны с плоскоклеточными папилломами кожи и практически не малигнизируются, редко рецидивируют после удаления.

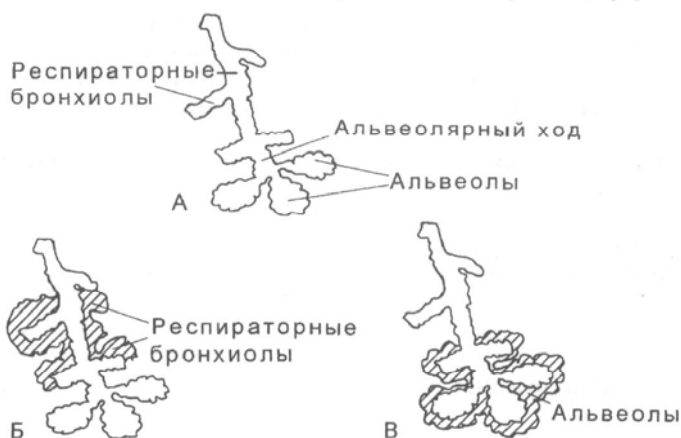
Папилломатоз гортани, выражающийся в наличии множественных папиллом, встречается у детей, обычно еще не достигших возраста 6 лет. Известно, что он может быть результатом инфекции HPV (как правило, HPV-1). Опухоль нередко рецидивирует после удаления, иногда это происходит уже у взрослых. Описаны единичные случаи возникновения рака на основе папилломатоза гортани.

15.2. Строение бронхов и легких в норме

Масса правого легкого составляет в среднем 450 г, а левого — 375 г. Правый главный бронх располагается более отвесно и является более прямым, чем левый. В связи с этим аспирированный материал — рвотные массы, кровь, инородные вещества — чаще попадают в правое, а не в левое легкое (хотя последнее тоже может быть поражено). Бронхиальное дерево сопровождается артериальной сетью, состоящая из двух систем — легочных и бронхиальных артерий. При отсутствии выраженной сердечной недостаточности и повреждении сети легочных артерий (например, при тромбоэмболии) системы бронхиальных артерий могут обеспечивать кровоснабжение легочной ткани.

Группу крупных бронхов диаметром 5—15 мм начинают *главные бронхи*. Их ветви — внелегочные *долевые бронхи* (1-го порядка) — разветвляются на внелегочные *зональные бронхи* (2-го порядка, по 4 в каждом легком). Далее идут *сегментарные* (по 10 в каждом легком) *бронхи*, которые завершают группу крупных бронхов. Многочисленные мелкие ветви (диаметром 2—5 мм) составляют следующую группу — группу *средних бронхов*. Последние переходят в *мелкие бронхи* (диаметром 1—2 мм), которые в свою очередь продолжают в *терминальные бронхиолы*. Каждая из таких бронхиол (диаметром около 0,5 мм) заканчивается *ацинусом*, или терминальной респираторной (структурно-функциональной) единицей легкого (схема 15.1). Стенка крупных бронхов имеет складчатую слизистую оболочку. Последняя выстлана многорядным реснитчатым эпителием, в со-

Схема 15.1. Строение ацинуса в норме (А), при центрилобулярной (центриацинарной) эмфиземе (Б) и панацинозной (панацинарной) эмфиземе (В)



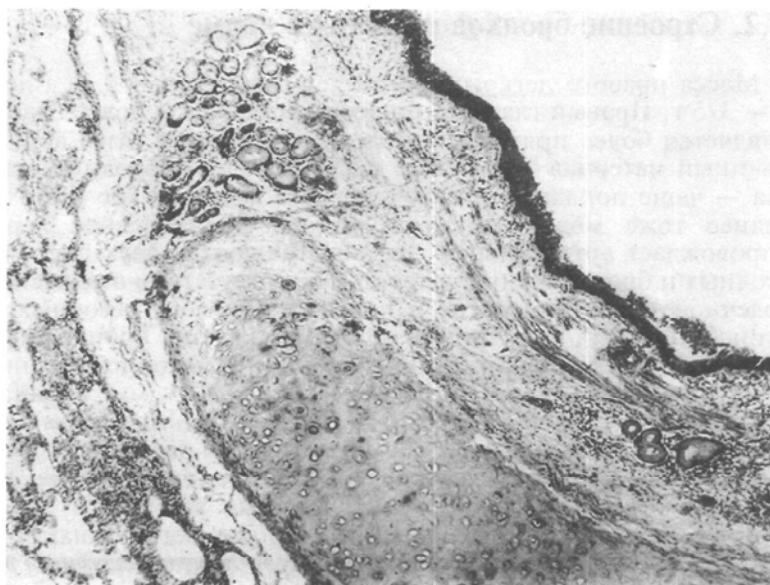


Рис. 15.5. Стенка крупного бронха: железы, хрящевая пластинка (справа) и гладкомышечные волокна (под эпителием).

став которого входят как минимум 4 типа клеток: реснитчатые, бокаловидные, базальные и нейроэндокринные. В цитоплазме нейроэндокринных клеток содержатся секреторные гранулы (см. главу 6), продуцирующие серотонин, кальцитонин и гастрин-освобождающий пептид бомбезин. Слизистая оболочка богата железами. Крупные бронхи снабжены также гладкомышечной пластинкой слизистой оболочки, а в фиброзно-хрящевой оболочке имеются развитые хрящевые пластины (рис. 15.5). Бронхи среднего калибра отличаются меньшей толщиной слизистой оболочки, менее высокой выстилкой и более мелкими хрящевыми структурами. Для мелких бронхов характерен двух- и однорядный эпителий; желез и хрящевых структур в них нет. Мышечная пластинка слизистой оболочки выглядит более толстой, чем стенка. Ее устойчивое сокращение (например, при бронхиальной астме) резко уменьшает просвет многочисленных мелких бронхов и препятствует дыханию. Терминальные бронхиолы выстланы однослойным, кубическим, реснитчатым эпителием. Помимо указанных выше клеток, в его состав входят еще 3 типа клеток: каемчатые (щеточные), секреторные и бескаемчатые. В собственной пластинке слизистой оболочки этих бронхиол расположены эластические волокна и гладкомышечные клетки, поэтому бронхиолы легко растягиваются при вдохе и сжимаются при выдохе.

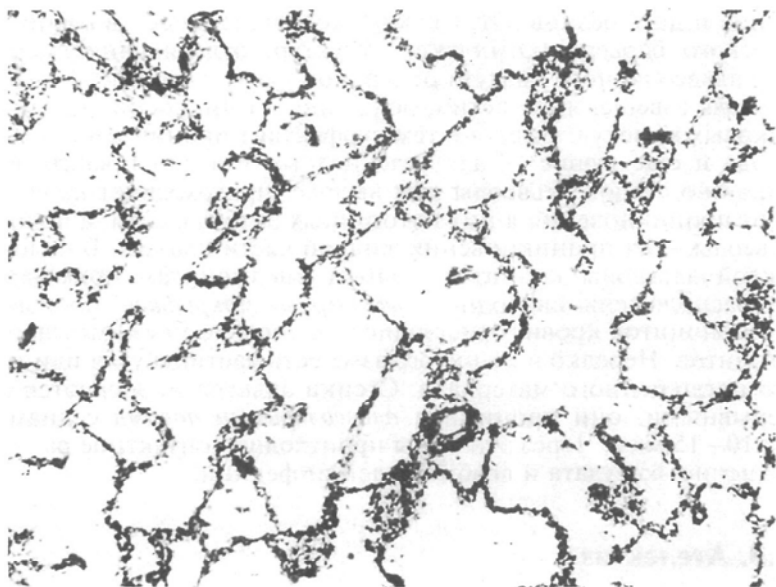


Рис. 15.6. Альвеолярная паренхима легкого.

Ацинус представляет собой систему альвеол, в которых происходит газообмен между кровью и воздухом. Он имеет шаровидную форму и диаметр около 7 мм. Каждая такая структурно-функциональная единица состоит из нескольких *респираторных бронхиол*, отходящих от терминальной бронхиолы и по бокам дающих ответвления в виде альвеол (см. схему 15.1). Альвеолы формируют *альвеолярные ходы*, каждый из которых заканчивается двумя *альвеолярными мешочками*. Полости альвеол незамкнуты и открыты в респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы. Пучок из 3—5 терминальных бронхиол, каждая из которых в свою очередь продолжается в 3—4 ацинуса, отделенных друг от друга тонкими прослойками, составляет *дольку* (рис. 15.6).

Внутренняя поверхность каждой альвеолы выстлана двумя основными типами эпителиальных клеток: уплощенными *пневноцитами 1-го типа* (мембранными пневноцитами), покрывающими 95 % поверхности альвеолы, и большими округлыми *пневноцитами 2-го типа*. В цитоплазме последних содержатся осмиофильные пластинчатые тельца. Пневноциты 2-го типа образуют легочный *сурфактант* и способны восстанавливать альвеолярную выстилку после разрушения клеток 1-го типа. *Сурфактант* — мембранный комплекс, имеющий среднюю толщину 0,6—0,8 мкм и покрывающий внутреннюю поверхность каждой альвеолы, состоит из фосфатидилхолина, фосфатидилгли-

церины и двух белков. Этот комплекс входит в состав аэрогематического барьера (комплекса структур, отделяющих газовую фазу альвеолярного воздуха от жидкой фазы крови) и непроницаем для взвешенных частиц, большинства микробов и крупных белковых молекул. Вместе с тем сурфактант проницаем для кислорода и еще лучше — для углекислого газа. Он препятствует слипанию стенок альвеолы при выдохе, предохраняет капилляры от проникновения в них патогенных возбудителей, а полость альвеолы — от проникновения жидкой части плазмы. В полости каждой альвеолы к эпителиальным пневмоцитам примыкают или расположены свободно *альвеолярные макрофаги*, производные моноцитов крови, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов. Нередко в их цитоплазме есть частицы угля или другого поглощенного материала. Стенки альвеол не являются непрерывными, они пронизаны *альвеолярными порами* с диаметром 10—15 мкм. Через эти поры происходит контактное распространение экссудата и возбудителей инфекций.

15.3. Ателектаз

Ателектаз — неполное расширение легких при вдохе или коллапсе легочной ткани, перед этим заполнявшейся воздухом. *Состояние ателектаза* выражается в формировании безвоздушного или почти безвоздушного участка паренхимы легкого. Если такой участок занимает значительный объем, то создаются предпосылки для снижения оксигенации крови и развития инфекционного процесса в пораженной ткани. Приобретенный ателектаз, который встречается у взрослых лиц, может быть разделен на *три вида*: обтурационный (всасывающий), компрессионный и ацидозный.

Обтурационный ателектаз возникает при полном закрытии какого-либо из воздухоносных путей. Обструкция может быть обеспечена избыточным скоплением экссудата (особенно с фибрином) или секрета в мелких бронхах. Она встречается при бронхиальной астме, хроническом бронхите, бронхоэктазах, состояниях после интубационного наркоза и аспирации инородных тел.

Компрессионный ателектаз является следствием частичного или полного заполнения плевральной полости жидким экссудатом, опухолевыми массами, кровью, воздухом (при пневмотораксе). Эта форма ателектаза встречается при сердечной недостаточности и гидротораксе (см. главу 3), а также плевральном выпоте опухолевого происхождения. Компрессионный ателектаз может возникать и при напряженном пневмотораксе, т.е. таком клапанном пневмотораксе, при котором давление воздуха в плевральной полости значительно превышает атмосферное (под клапанным пневмотораксом подразумевается поступление

воздуха в полость плевры при вдохе и невозможность выхода его при выдохе из-за перекрытия отверстия в висцеральной или париетальной плевре). Иногда указанная форма ателектаза развивается вследствие поднятия диафрагмы у больных с перитонитом или поддиафрагмальным абсцессом.

Ацинозный ателектаз встречается при разрушении сурфактанта, обусловленном респираторным дистресс-синдромом у новорожденных (см. главу 22) и взрослых (см. раздел 15.4).

Ателектаз — обратимое состояние, поскольку легочная ткань, спавшаяся *in vivo*, может быть расправлена и снова заполнена воздухом. Однако следует помнить, что паренхима легкого в состоянии ателектаза особенно подвержена инфекциям.

15.4. Поражения легких сосудистого происхождения

Отек. Отек легких может быть результатом гемодинамических расстройств (гидродинамический или кардиогенный пульмональный отек) или увеличения проницаемости капилляров малого круга кровообращения (вследствие повреждения микроциркуляторного русла).

Виды и причины отека легких следующие:

- ▲ Гемодинамический отек
 - Увеличение гидростатического давления в системе малого круга кровообращения
 - Левожелудочковая сердечная недостаточность
 - Митральный стеноз
 - Увеличение объема циркулирующей крови
 - Обструкция легочных вен
 - Снижение онкотического давления в малом круге кровообращения
 - Гипоальбуминемия
 - Нефротический синдром
 - Поражение печени
 - Энтеропатия с потерей белков
 - Обструкция лимфатических путей, уносящих лимфу от легких
- ▲ Отек вследствие повреждения микроциркуляторного русла
 - Легочные инфекции: вирусные, микоплазменные, другие
 - Аспирация газов — кислорода, двуокиси серы, цианатов (курение)
 - Аспирация жидкости, содержащейся в желудке, а также воды при утоплении
 - Воздействие лекарств и химических соединений
 - Химиотерапевтические агенты: блеомицин и др.
 - Другие лекарственные средства: амфотерицин В, колхицин
 - Прочие агенты: героин, керосин и др.
 - Шок, массивная травма, сепсис

- Облучение
 - Смешанные причины: острый панкреатит; осложнения при экстракорпоральном кровообращении; массивная эмболия жиром, воздухом или амниотическими водами; уремия; выраженная гипертермия; диабетический кетоацидоз; тромбоцитопеническая пурпура; ДВС-синдром.
- ▲ Отек неустановленной природы
- Высотное разрежение воздуха
 - Нейрогенные причины.

Наиболее частый — *гемодинамический тип отека легких* обусловлен высоким гидростатическим давлением в малом круге кровообращения. Заполнение легочной ткани трансудатом происходит при острой левожелудочковой недостаточности сердца.

Отек при повреждениях микроциркуляторного русла связан с инфекционно-токсическим, лекарственным (ятрогенным) или иным повреждением капилляров стенок альвеол. Гидростатическое давление в капиллярах, как правило, не повышено, а гемодинамические факторы имеют «вторичное» значение. Пусковым механизмом является повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких или альвеолярных эпителиоцитов, а затем эндотелия. Нарушается аэрогематический барьер. Жидкая часть плазмы и белки крови просачиваются вначале в интерстициальную (стромальную) ткань альвеолярных стенок, а затем (в более тяжелых случаях) — в полость альвеол. К этой жидкости может примешиваться воспалительный серозный экссудат.

Ретроградный дистресс-синдром взрослых (шоковое легкое, травматические влажные легкие, диффузное альвеолярное повреждение). Этот синдром обусловлен диффузным повреждением капилляров альвеолярных стенок, характеризуется быстрым развитием тяжелой, угрожающей жизни дыхательной недостаточности, цианозом и тяжелой артериальной гипоксией (гипоксемией), не поддающейся кислородной терапии. Такое состояние быстро дополняется полиорганной недостаточностью. Смерть при дистресс-синдроме наступает у 60 % больных. У большинства пациентов имеется *тяжелый отек легких*, который часто называют некардиогенным отеком, или отеком низкого давления, отеком высокой проницаемости. Несмотря на то что при этом заболевании, как и при аналогичном синдроме у новорожденных (см. главу 22), в легких появляются гиалиновые мембраны, патогенетический механизм у взрослых несколько иной.

Дистресс-синдром взрослых — хорошо известное осложнение, возникающее при многочисленных легочных и системных заболеваниях: диффузных легочных и иных вирусных и бактериальных инфекциях, отравлениях кислородом и другими газами, вдыхании токсических, раздражающих веществ и компонентов желудочного содержимого. Системные поражения и воз-

действия, провоцирующие респираторный дистресс-синдром, включают септический шок, тяжелую обширную (нередко множественную) травму, геморрагический панкреатит, ожоговую болезнь, осложнения абдоминальной хирургии, передозировки наркотических и лекарственных средств, реакции гиперчувствительности к органическим растворителям, гемодиализу, экстракорпоральному кровообращению. Встречаются также различные комбинации этих поражений и воздействий.

Если в основе респираторного дистресс-синдрома новорожденных лежит недостаточность сурфактанта, то у взрослых объектами первичного повреждения, как отмечалось, являются эндотелий капилляров и альвеолярные пневмоциты. Позднее изменения в любом случае захватывают оба типа клеток. Повреждение аэрогематического барьера быстро приводит сначала к интерстициальному, затем к внутриальвеолярному отеку, экссудации фибрина и формированию *гиалиновых мембран*. Эти мембраны состоят из фибрина, который выстилает альвеолы и быстро приобретает свойства оксифильного аморфного гиалина, препятствующего газообмену и способствующего удержанию в крови углекислого газа, а также развитию гипоксии. В отличие от транссудата при кардиогенном отеке экссудат и гиалиновые мембраны не рассасываются, поэтому происходят организация и даже рубцевание пораженной ткани.

Непосредственной (но не единственной) причиной плохой вентиляции легких является их отек, обусловленный генерализованным повреждением аэрогематического барьера. Дефекты капиллярных стенок образуются в результате взаимодействия клеток воспалительного инфильтрата (в частности, лейкоцитов) и медиаторов — цитокинов, радикалов кислорода, комплемента и метаболитов арахидоната (солей арахидоновой кислоты). Важную роль в патогенезе респираторного дистресс-синдрома играют нейтрофилы. Накапливаясь в микроциркуляторном русле, они освобождают токсические метаболиты кислорода и ферменты, повреждающие эндотелий. При гемодиализе или экстракорпоральном кровообращении накоплению (агрегации) нейтрофилов в микроциркуляторном русле легких способствует внеклеточная активация комплемента, являющаяся результатом контакта крови с мембранами приборов. Неспецифическую активацию комплемента вызывает сепсис. Однако респираторный дистресс-синдром может развиваться и при нейтропении без агрегации нейтрофилов.

Макрофаги также способны вырабатывать токсические продукты кислорода, протеазы, метаболиты арахидоновой кислоты, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), и цитокины, регулирующие воспалительные реакции. Кроме того, последствия воздействия медиаторов выражаются также в вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов, что в свою очередь препятствует нормальному кровоснабжению вентилируемых зон легких. Еще одним



Рис. 15.7. Респираторный дистресс-синдром взрослых.

Диффузное повреждение альвеол, часть которых в спавшемся состоянии, а другая часть растянута. Альвеолы содержат слущенные клетки, белковый материал и гиалиновые мембраны (гомогенные, темные полосы на стенках альвеол) (препарат Б.Г.Лисочкина и И.В.Двораковской).

важным стимулом для развития респираторного дистресс-синдрома служит действие бактериального эндотоксина, который усиливает накопление лейкоцитов и повреждение эндотелия. Эндотоксины способствуют освобождению цитокинов из макрофагов и стимулируют экспрессию молекул адгезии эндотелием.

В острую стадию отека масса легких увеличена, плотность повышена, наблюдается застойная гиперемия ткани. Под *микроскопом* обнаруживаются венозный застой, интерстициальный и внутриальвеолярный отек, а также воспаление. Во многих местах появляются отложения фибрина, стенки альвеол выстланы оксифильными гиалиновыми мембранами (рис. 15.7), по размеру достигающими толщины альвеолярных стенок. В этих мембранах выявляются мелкие включения липидов и остатки

альвеолярных пневмоцитов. Наблюдается пролиферация пневмоцитов 2-го типа. Рассасывание фибрина и мембран практически не встречается. Начинается организация в виде внутриальвеолярного фиброза. Одновременно утолщаются альвеолярные стенки, в которых встречаются склеротические изменения. При патологоанатомическом исследовании почти всегда обнаруживается вторичная очаговая пневмония.

Тромбоэмболия системы легочной артерии, инфаркт легкого.

Первичный тромбоз в крупных артериальных ветвях легких крайне редок и развивается при легочной гипертензии, атеросклерозе легочных артерий и сердечной недостаточности. Окклюзия ветвей легочной артерии почти всегда имеет тромбоэмболическое происхождение. Частота такой тромбоэмболии, по данным американских больниц широкого профиля, составляет около 1 % и возрастает до 30—65 % у лиц, умерших от тяжелых ожогов, обширных травм или переломов. Среди всех случаев смерти, быстро наступившей у госпитализированных взрослых американцев в 1998 г., около 10 % приходится на тромбоэмболию ветвей легочной артерии [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Заболевания сердца, злокачественные опухоли, длительная иммобилизация могут осложняться тромбоэмболией. Заболевания, сопровождающиеся *повышенной свертываемостью крови*, бывают *первичными* (при недостаточности антитромбина III или белка С, дефектах фибринолиза и др.) или *вторичными* (при ожирении, осложненной беременности и др.). Они часто приводят к тромбозу глубоких вен нижних конечностей и вен таза. Более чем у 95 % больных тромбы в этих венах становятся источниками тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Последствия эмболической окклюзии ветвей легочных артерий зависят от величины и количества эмболов, общего состояния кровообращения и выделения вазоактивных факторов [например, тромбоксана A_2 (TxA_2)] из тромбоцитов, накапливающихся в зоне застрявших эмболов. Последние могут приводить к *респираторному компромиссу*, при котором в сегменте легкого нет перфузии (кровообращения), но есть вентиляция, и более частому *гемодинамическому компромиссу*, при котором имеется повышенное сопротивление легочному кровотоку, обусловленное эмболической обструкцией артерий. В последнем случае развивается легочная гипертензия, которая может стать причиной правожелудочковой недостаточности (см. главу 11).

Тромботические массы, образующие крупные эмболы, могут застревать в легочном стволе или его главных ветвях — легочных артериях. Почти всегда это приводит к внезапной смерти (см. главу 3). На вскрытии состояние гемодинамического компромисса документируется блокадой кровотока в легких, острой дилатацией правого желудочка (*острым легочным сердцем*). Если же большой не умирает, то клиническая картина соответствует таковой инфаркта миокарда (загрудинные боли, одышка, по-

дъем температуры тела, повышение активности сывороточной лактадегидрогеназы и т.д.). У лиц с нормальной сердечно-сосудистой системой небольшие по объему эмболы вызывают временные боли и кашель, обусловленные небольшими кровоизлияниями, реже — мелкими геморрагическими инфарктами в легочной паренхиме.

Примерно 10 % тромбоемболий системы легочной артерии сопровождаются красными инфарктами легких, которые у 75 % больных локализуются в верхних долях и более чем у 50 % из них множественные. Размеры инфарктов, чаще небольшие, могут значительно варьировать, они имеют треугольную форму. Вершина инфаркта очень часто располагается рядом с зоной артериальной окклюзии, обращена к корню легкого, а основанием — к плевре. Если пораженный участок расположен близко к плевре, то на последней видны наложения фибрина. Эритроциты, заполняющие зону геморрагического инфаркта легкого, в течение 2 сут подвергаются гемолизу, и тогда зона инфаркта бледнеет, с течением времени становится красно-коричневой из-за накопления гемосидерина. При инфицировании некротизированного участка возникает так называемый септический инфаркт, который может служить источником микробной эмболии или заканчивается развитием абсцесса легкого.

Легочная гипертензия. Кровоток в легких встречает незначительное сопротивление, и величина кровяного давления в системе малого круга кровообращения составляет лишь около $\frac{1}{8}$ величины артериального давления в системе большого круга кровообращения. Легочная гипертензия характеризуется повышением кровяного давления в системе малого круга кровообращения до $\frac{1}{4}$ величины артериального давления. Этот вид гипертензии, как правило, является вторичным по отношению к тем кардиопульмональным нарушениям, которые способствуют увеличению объема и давления крови в малом круге кровообращения, а также сосудистого сопротивления в легких или левом желудочке. К этим нарушениям относятся хронические обструктивные или интерстициальные процессы, предшествующие врожденные или приобретенные поражения сердца (особенно пороки), рецидивирующая тромбоемболия ветвей легочной артерии.

Сопротивление сосудистой сети легких возрастает при функциональной вазоконстрикции, вызванной гипоксией и другими состояниями (см. ниже). Например, у больных эмфиземой легких развивается гипоксия и происходит разрушение легочной паренхимы, в связи с чем уменьшается количество капилляров в альвеолярных стенках. Все это приводит к увеличению сопротивления в кровеносной сети легких, а затем и кровяного давления в ней. Легочная гипертензия встречается у лиц с митральным пороком, так как из-за гемодинамических нарушений последовательно возрастает давление в левом предсердии, в

венозной сети, а потом уже в артериальной сети легких. Вторичная форма легочной гипертензии встречается у лиц обоих полов и в любом возрасте, но чаще у 20—40-летних женщин. Если причины повышения давления в малом круге кровообращения не установлены, то речь идет о весьма редкой *первичной* или *идиопатической, легочной гипертензии*. Около 80 % больных с этой формой легочной гипертензии умирали от декомпенсации легочного сердца в течение 2—5 лет. Продолжительная терапия вазодилататорами (блокаторами Ca^{2+} -каналов, окисью азота и антиагреггантными средствами) улучшает прогноз. Таким больным показана пересадка комплекса сердце—легкие.

В регуляции кровотока в сосудах малого круга кровообращения важная роль принадлежит эндотелию. Именно его повреждение лежит в основе патогенеза вторичной и первичной (идиопатической) легочной гипертензии. При *вторичной легочной гипертензии* наблюдается суживание эндотелия, связанное со сбросом крови или биохимическим повреждением, которое обусловлено воздействием фибрина при тромбоэмболии. При *первичной легочной гипертензии* повреждение эндотелия в большинстве случаев идиопатическое или связано с аутоиммунными заболеваниями, отравлениями или редкими наследственными болезнями.

Снижение выработки простациклина и окиси азота, но увеличение выделения эндотелина способствуют вазоконстрикции сосудистого русла легких. Кроме того, все это обеспечивает прилипание и активацию тромбоцитов. Вместе с тем сниженный синтез тромбомодулина гепаринсульфата, усиленное выделение ингибитора активатора плазминогена I типа, и ослабленная продукция активатора плазминогена тканевого типа, а также более значительная выработка тканевого фактора могут способствовать образованию и сохранению фибрина. Наконец, с синтезом и выделением факторов роста и цитокинов связаны миграция и размножение гладкомышечных клеток сосудов, а также образование внеклеточного матрикса.

Под *микроскопом* в сосудах разного калибра обнаруживается множество *тромбов*, в том числе организованных или канализованных. Такие находки свидетельствуют об «устойчивой» причине гипертензии: о диффузном *фиброзе* легочной ткани, тяжелых эмфиземах и хроническом бронхите. Обращают на себя внимание изменения в артериальном русле легких, которые могут проследиваться от легочных артерий до артериол. В наиболее тяжелых случаях в легочных артериях и на их наиболее крупных ветвях развиваются *атеросклеротические бляшки*. По распространенности процесса атеросклероз легочных артерий уступает атеросклерозу крупных артерий большого круга кровообращения. Еще сильнее поражаются артериолы и мелкие артерии легких (диаметром 40—300 мкм). За счет рабочей гипертрофии в их средней оболочке резко возрастает толщина гладкомышечного слоя (*гипертрофия*), а во внутренней оболочке прогрессирует фиброз (рис. 15.8, А, Б).

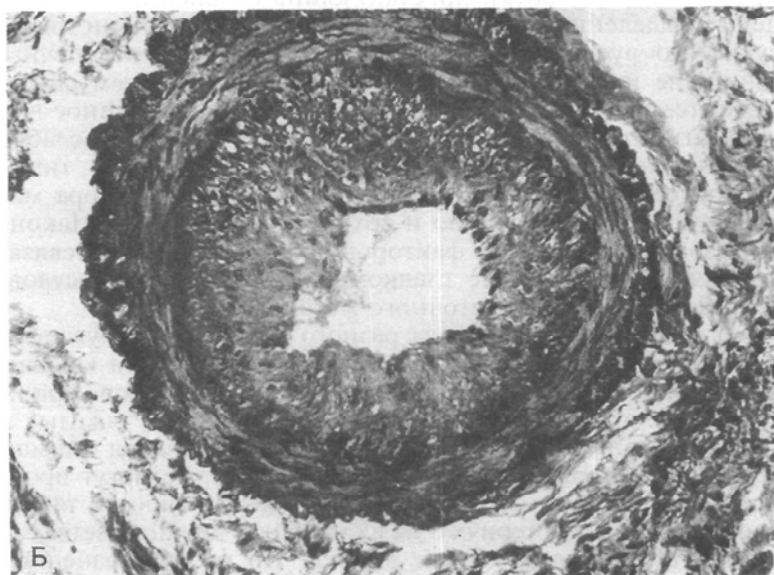
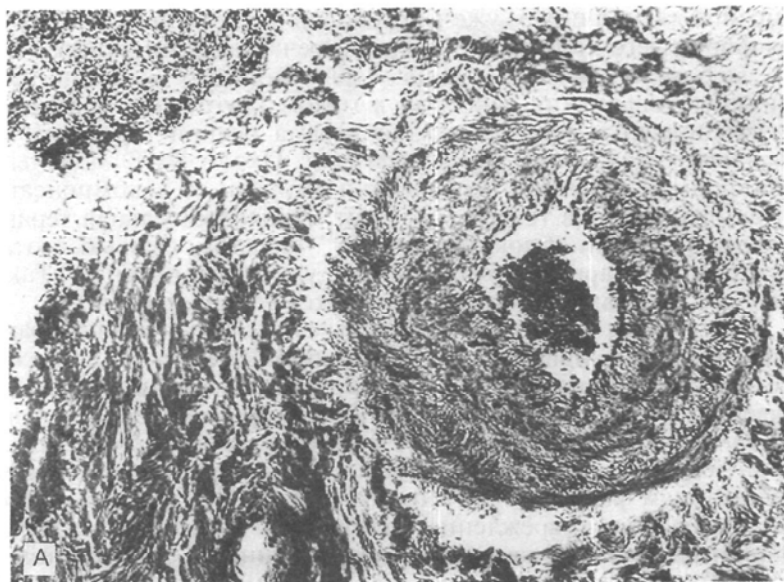


Рис. 15.8. Изменения в артериальном русле при легочной гипертензии. А, Б — в мелких артериях легких гипертрофия мышечной и фиброз внутренней оболочек, а также сужение просвета сосудов.

В результате еще больше сужается просвет этих сосудов. Перечисленные морфологические изменения обнаруживают при всех формах легочной гипертензии, но они особенно выражены при первичной форме.

Для оценки степени гипертензионных поражений сосудов и принятия решения о лечении применяют *биопсию легкого*. Она необходима при врожденных пороках сердца, при которых вторичные сосудистые изменения в легких могут препятствовать хирургическому лечению порока.

15.5. Обструктивные и рестриктивные заболевания легких

Различают *два вида диффузных поражений легких*. Это *обструктивные процессы*, затрагивающие главным образом воздухоносные пути и характеризующиеся увеличением сопротивления для прохождения воздуха вследствие частичной или полной обструкции на любом уровне (от трахеи до респираторных бронхиол), и *рестриктивные процессы*, которым свойственно уменьшенное расширение паренхимы легких при вдохе и, следовательно, сниженная жизненная емкость этого парного органа. Несмотря на то что многие заболевания легких сопровождаются и обструктивными, и рестриктивными процессами, классификационное разделение последних представляется весьма важным. В частности оно помогает при сопоставлении результатов функциональных легочных тестов с рентгенологическими и патогистологическими находками.

К основным *обструктивным заболеваниям*, кроме опухолей и последствий аспирации инородных тел, относятся *эмфизема, хронический бронхит, бронхоэктазы и бронхиальная астма*. Функциональные легочные тесты показывают увеличенное сопротивление в сосудах малого круга кровообращения и ограничение максимальных объемов выдыхаемого воздуха при форсированном выдохе. Это ограничение может развиваться в результате анатомического сужения воздухоносных путей (например, при бронхиальной астме) или вследствие утраты упругого эластического каркаса в альвеолярной паренхиме, участвующего в сокращении легочной ткани при выдохе.

Рестриктивные поражения легких встречаются в виде изменений грудной клетки при нормальных легких, например при нейромышечных поражениях при полиомиелите, тяжелом ожирении и кифосколиозе, и острых или хронических интерстициальных и инфильтративных процессах. *Типичным* острым рестриктивным заболеванием является респираторный *дистресс-синдром взрослых*. Хронические рестриктивные заболевания включают всевозможные запывления легких (пневмокониозы, см. главу 9) и большинство инфильтративных процессов.

15.6. Хронические обструктивные заболевания легких

К группе хронических обструктивных заболеваний легких относятся хронический бронхит, бронхоэктазы, бронхиальная астма и эмфизема легких (табл. 15.1). Вполне определенные группы составляют лица с преобладающим хроническим бронхитом или эмфиземой (табл. 15.2). У многих больных развиваются наслаивающиеся друг на друга деструктивные процессы на уровне бронхов (при хроническом бронхите) и ацинусов (при эмфиземе). Если учесть часто встречающийся компонент в виде повышенной реактивности воздухоносных путей (астматический компонент), то станет понятной популярность применения группового названия болезни — «хронические обструктивные заболевания легких».

Таблица 15.1. Заболевания, связанные с обструкцией воздухоносных путей (варианты хронической обструктивной болезни легких)

Патология	Локализация поражений	Основные изменения	Этиологические факторы	Основные симптомы
Хронический бронхит	Бронхи	Гиперплазия слизистых желез и признаки гиперсекреции слизи	Курение табака, аспирация загрязненного воздуха	Кашель, отделение мокроты
Бронхоэктазы	»	Дилатация воздухоносных путей и рубцевание	Стойкие или тяжелые инфекции	Кашель, гнойная мокрота, лихорадка
Бронхиальная астма	»	Гиперплазия гладких мышц, гиперсекреция слизи, воспаление	Иммунологические или неясные причины	Эпизодический стрidor, кашель, одышка
«Болезнь мелких воздухоносных путей», бронхиолит	Бронхиолы	Поствоспалительное рубцевание, облитерация	Курение табака, аспирация загрязненного воздуха и др.	Кашель, одышка
Эмфизема	Ацинусы	Расширение воздушных пространств, деструкция стенок альвеол	Курение табака	Одышка

Таблица 15.2. Основные показатели, характерные для преобладающего хронического бронхита или преобладающей эмфиземы легких

Важнейшие признаки и показатели	Преобладающий бронхит	Преобладающая эмфизема
Внешние признаки	Цианоз (при гипоксемии)	«Розовый тип» цианоза (при хорошей оксигенации крови)
Возраст больных	40—45 лет	50—75 лет
Одышка	Легкая и развивающаяся поздно	Тяжелая и развивающаяся рано
Кашель	Возникает рано; обильная мокрота	Возникает поздно; скудная мокрота
Инфекции	Отмечаются часто	Отмечаются редко
Дыхательная недостаточность	Повторная	Терминальная (бронхолегочная)
Легочное сердце	Весьма характерно	Встречается редко и в финальные стадии болезни
Бронхиальное сопротивление	Повышено	Нормальное или слегка повышенное
Эластическая тяга легкого	Нормальная	Низкая
Некоторые рентгенологические признаки	Усилен сосудистый рисунок легких, увеличено сердце	Признаки чрезмерно воздушной ткани легких, сердце не увеличено

15.6.1. Эмфизема

Эмфизема характеризуется *избыточным и устойчивым расширением воздухоносных и респираторных структур (или пространств)*, расположенных дистальнее терминальных бронхиол, и *деструкцией стенок этих структур* без последующего фиброза. Расширение воздухоносных и респираторных пространств без деструкции — это избыточное наполнение легких воздухом (такое расширение концевых бронхов и альвеол отмечается в оставшемся легком вскоре после односторонней пневмонэктомии). Эмфизема является частым заболеванием и обнаруживается примерно в 50 % всех аутопсий. В настоящее время доказана *связь между интенсивным курением сигарет и развитием эмфиземы*, причем наиболее тяжелые формы этой болезни встречаются именно у курильщиков. Клинические признаки эмфиземы появляются, тогда когда поражена по крайней мере треть функционирующей легочной паренхимы. *Ведущими симптомами* служат одышка, замедленные форсированного выдоха. Нередко отмечают кашель, стридор («свистящие вдохи»), розовые слизистые оболочки. При присоединении хронического бронхита формируется хроническое об-

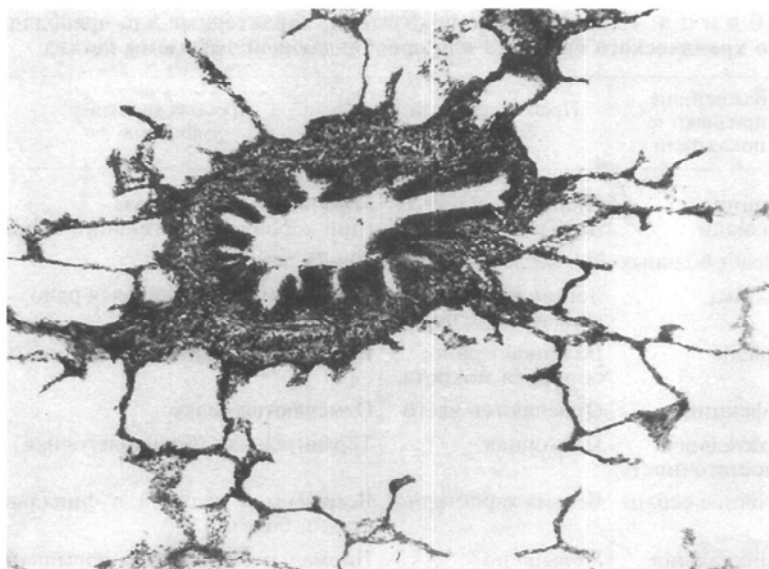


Рис. 15.9. Центрилобулярная эмфизема.

Респираторные бронхиолы растянуты, альвеолы сохраняют нормальные размеры.

структивное заболевание легких. Смерть большинства больных наступает от респираторного (газового) ацидоза (сдвиг кислотно-основного равновесия в сторону увеличения концентрации анионов кислот) и комы; правожелудочковой недостаточности сердца; массивного коллапса легких, возникающего на основе спонтанного пневмоторакса.

Основные типы эмфиземы. В соответствии с распространенностью процесса внутри дольки легкого выделяют 4 *основных типа* эмфиземы: центриацинозный (центрилобулярный), панацинозный (панлобулярный), парасептальный и иррегулярный (очаговый). Наибольшее клинико-патологическое значение имеют первые два типа (см. схему 15.1).

Центриацинозная эмфизема. При эмфиземе этого типа поражаются центральная или проксимальная части ацинуса (рис. 15.9), а альвеолы дистальных воздухоносных и респираторных отделов остаются нормальным (см. схему 15.1). Таким образом и эмфизематозные, и нормальные альвеолы находятся внутри одного и того же ацинуса и одной дольки. Чаще поражаются верхние доли, особенно апикальные сегменты. Вокруг бронхов и бронхиол, а также в перегородках видны признаки хронического воспаления. При тяжелой форме центриацинозной эмфиземы могут быть затронуты альвеолы дистальных

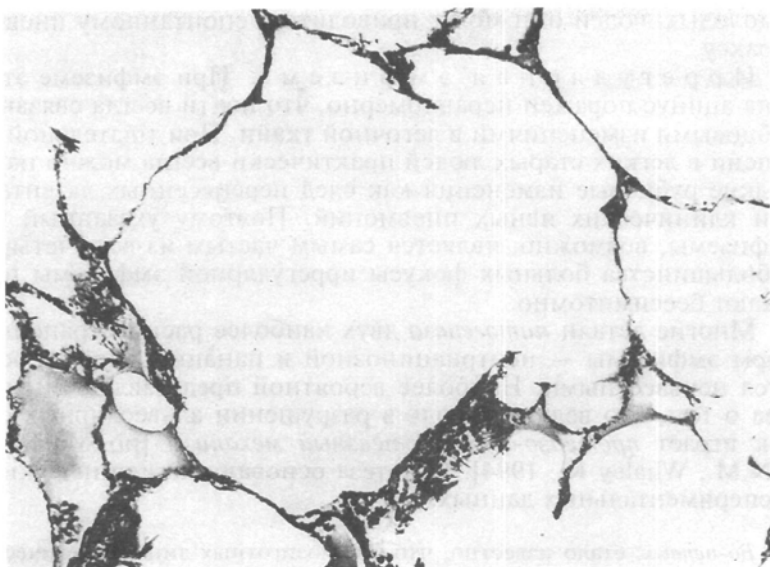


Рис. 15.10. Панацинозная эмфизема.

Альвеолы сильно растянуты.

отделов ацинусов, и тогда трудно отличить эту форму от панацинозной эмфиземы. Умеренно выраженные и тяжелые формы центриацинозной эмфиземы встречаются в основном у курильщиков, часто в сочетании с хроническим бронхитом.

Панацинозная эмфизема. При этом типе эмфиземы ацинусы увеличены (рис. 15.10), начиная с уровня респираторных бронхиол и кончая терминальными альвеолами (см. схему 15.2). В отличие от центриацинозной эмфиземы этот тип эмфиземы чаще встречается в передненижних отделах легких и выражен тем сильнее, чем ниже расположен. Патогенетически он связан с недостаточностью α_1 -антитрипсина (см. главу 17).

Парасептальная эмфизема. При этом типе изменена вся дистальная часть ацинуса, а проксимальная часть выглядит нормальной. Эмфизема больше всего выражена в зонах, прилежащих к плевре, а также расположенных вдоль фиброзных перегородок краев долек. Иногда такие изменения локализованы рядом с полями пневмофиброза, рубцевания или ателектаза. Как правило, они сильнее выражены в верхних долях легких. Характерными находками являются множественные, крупные и непрерывные пространства, заполненные воздухом. Диаметр таких пространств варьирует от 0,5 мм до 2,0 см. В последнем случае могут формироваться кистовидные полости. Такие изменения раньше называли буллезной эмфиземой,

у молодых людей они могут приводить к спонтанному пневмотораксу.

И р р е г у л я р н а я э м ф и з е м а. При эмфиземе этого типа ацинус поражен неравномерно, что почти всегда связано с рубцовыми изменениями в легочной ткани. При тщательной аутопсии в легких старых людей практически всегда можно найти мелкие рубцовые изменения как след перенесенных латентных или клинических явных пневмоний. Поэтому указанный тип эмфиземы, возможно, является самым частым из всех четырех. У большинства больных фокусы иррегулярной эмфиземы протекают бессимптомно.

Многие детали *патогенеза* двух наиболее распространенных форм эмфиземы — центриацинозной и панаацинозной — остаются неизвестными. Наиболее вероятной представляется гипотеза о том, что ведущую роль в разрушении альвеолярных стенок играет *протеазо-антипротеазный механизм* [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. Гипотеза основана на клинических и экспериментальных данных.

Во-первых, стало известно, что у гомозиготных лиц с генетической недостаточностью α_1 -антитрипсина есть большая склонность к развитию эмфиземы легких, которая усиливается, если человек курит. Выяснилось также, что α_1 -антитрипсин, имеющийся в сыворотке крови, тканевых жидкостях и в макрофагах, является главным ингибитором протеаз, в частности эластазы. Между тем протеазы вырабатываются нейтрофилами при воспалении (см. главу 4). Показано, что α_1 -антитрипсин синтезируется под контролем локуса ингибитора протеиназы (Pi-locus) на хромосоме 14 и передается кодоминантным путем (кодоминантность — совместное фенотипическое проявление обоих аллелей гена, см. главу 8). Благодаря значительному генетическому полиморфизму идентифицировано около 70 фенотипов по наличию того или иного α_1 -антитрипсина. Нормальный фенотип, обозначенный PiMM, имеется у 90 % людей. Среди фенотипов людей с недостаточностью α_1 -антитрипсина наиболее распространенным является PiZZ. Более чем у 80 % лиц с таким фенотипом развивается клинически явная эмфизема легких. Она возникает в молодом возрасте и отличается большей тяжестью у курящих людей. Показано, что прекращение курения является важным лечебным фактором при дефиците α_1 -антитрипсина. *Во-вторых*, введение в трахею подопытных животных протеолитического фермента папаина, расщепляющего эластин, вызывает эмфизему легких.

Согласно протеазо-антипротеазной гипотезе, деструкция альвеолярных стенок происходит в результате отсутствия в легочной ткани равновесия между протеазами, главным образом эластазами, и антипротеазами. Наибольшей антиэластазной активностью в сыворотке крови и интерстициальной ткани обладает α_1 -антитрипсин (другими ингибиторами протеазы являются ингибитор секреторной лейкопротеазы, находящийся в бронхиальной слизи, а также сывороточный α_1 -макроглобулин). Основная активность эластаз «исходит» из нейтрофилов (другими

менее значительными источниками эластаз являются макрофаги, тучные клетки, поджелудочная железа и микробная флора кишечника). Эластаза нейтрофилов способна переваривать легочную паренхиму, что и было показано в эксперименте при введении эластазы в трахею животных. Однако процесс такого переваривания может быть остановлен с помощью α_1 -антитрипсина. Для объяснения последствий дефицита α_1 -антитрипсина для легочной ткани выдвинута следующая версия. У больных эмфиземой (в отсутствие воспаления) нейтрофилы изолируются в легочной ткани, в основном в задненижних отделах легких, и лишь немногие из них достигают просвета альвеол. Любой стимул, повышающий либо общее количество нейтрофилов в сосудах легких, либо выработку эластаз их цитоплазматическими гранулами, способствует увеличению эластолитической активности. Активированные нейтрофилы выделяют также свободные радикалы кислорода, которые снижают активность α_1 -антитрипсина. При уменьшении уровня сывороточного α_1 -антитрипсина деструкция эластических структур прогрессирует, в результате чего развивается эмфизема. Таким образом, *эмфизема — результат разрушительного действия высокой протеазной активности у лиц с низкой антипротеазной активностью*. У людей с дефицитом α_1 -антитрипсина в деструкции эластических структур главную роль играют свободные радикалы кислорода нейтрофилов. При более распространенной эмфиземе у курящих ведущее значение принадлежит протеазе макрофагов и нейтрофилов в тех зонах, где эти клетки прикрепляются к матриксу стромы легких.

Протеазо-антипротеазная гипотеза служит еще одним подтверждением вредоносного действия табачного дыма на легочную ткань, так как у курящих людей имеются и повышенное количество эластазы, и сниженная антиэластазная активность. *При достаточно интенсивном и продолжительном, как правило, многолетнем курении отмечают:*

- увеличение количества нейтрофилов и макрофагов в альвеолах легких, что связано отчасти с выработкой активированными альвеолярными макрофагами факторов хемотаксиса (интерлейкина-8 и др.) для лейкоцитов (макрофаги активируются под действием табачного дыма);
- освобождение эластазы из нейтрофилов;
- возрастание активности эластолитических протеаз в макрофагах, причем активность эластазы макрофагов не подавляется α_1 -антитрипсином и указанные ферменты путем протеолитического переваривания могут расщепляться;
- подавление продукции α_1 -антитрипсина оксидантами табачного дыма и свободными радикалами кислорода, выделяемыми нейтрофилами, эти же факторы снижают антиэластазную активность у курящих.

Таким образом, *длительное воздействие частиц табачного дыма* на выстилку мелких бронхов, бронхиол и альвеол с последующей активизацией нейтрофилов и макрофагов, повышением активности эластазы и снижением активности α_1 -антитрипсина *вызывает у курящих лиц центриацинозную эмфизему*.

Распознавание и отнесение эмфиземы к той или иной классификационной форме основывается на результатах *макроскопического исследования легких, фиксированных в раздутом положении*. Для более детального исследования можно применить ручную лупу. При *панаацинозной эмфиземе*, находящейся на высшей стадии развития, легкие не спадаются после вскрытия грудной клетки и отличаются избыточной воздушностью. Они нередко перекрывают спереди сердце. В каждом ацинусе определяются повышено воздушные альвеолы. При *центриацинозной эмфиземе* легкие могут не иметь повышенной воздушности, так как при ней поражаются верхние две трети органа с каждой стороны. В центре ацинусов хорошо видны большие пузырьки, занимающие $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{10}$ его часть, но ближе к перегородкам легочная паренхима выглядит нормальной. Для *иррегулярной эмфиземы* характерны довольно крупные субплевральные буллы (крупные пузыри) в апикальных отделах, а также рубцовые тяжи в легочной ткани.

Под *микроскопом* можно увидеть аномально большие поры в альвеолярных стенках, истончение и полное разрушение (разрывы) стенок во многих местах. Практически всегда заметно, как по мере прогрессирования процесса происходит слияние альвеол в более крупные пузырьки и пузыри (буллы). Респираторные бронхиолы и сосудистая сеть легкого могут быть сдавленны и деформированы. Все это может дополняться признаками бронхита или бронхиолита.

Другие типы эмфиземы. *Компенсаторная (викарная) эмфизема*. Этот термин нередко используют для обозначения избыточного раздувания и растяжения альвеолярной ткани в ответ на утрату значительного объема легочной паренхимы (например, при пульмонэктомии или даже односторонней лобэктомии). Главное отличие этого состояния от истинной эмфиземы заключается в отсутствии каких-либо деструктивных процессов в альвеолярных стенках.

Старческая (сенильная) эмфизема. При патологоанатомическом исследовании можно наблюдать избыточную воздушность легочной ткани. Такой вид легких обусловлен возрастными изменениями архитектоники органа, затрагивающими как более крупные альвеолярные ходы, так и более мелкие альвеолы. В отличие от истинной эмфиземы при этом варианте нет ни разрушения эластических структур, ни деструкции стенок альвеол.

Обструкционная эмфизема. Частыми причинами этого состояния являются субтотальные обструкции возду-

хоносных путей растущей опухолью или аспирированным инородным телом. Другим примером служит врожденная гиперинфляция (повышенное раздувание) доли легкого у младенцев, связанная, возможно, с гипоплазией бронхиальных хрящей и другими врожденными аномалиями легких и сердца. Обструкционная эмфизема развивается в результате либо клапанного действия закупоривающего агента, который пропускает воздух к легким при вдохе, но не пропускает его при выдохе, либо тотальной закупорки бронха при сохраняющейся коллатеральной подаче воздуха (через альвеолярные поры, бронхиоло-альвеолярные каналы) к соответствующему участку легкого. Это состояние может быть угрожающим жизни, так как пораженная часть легкого способна сдавливать остальные, иногда гораздо большие по объему, нормальные части легкого.

Буллезная эмфизема. Так называют любой тип эмфиземы, при котором формируются большие субплевральные пузыри (диаметр более 1 см при заполнении воздухом). Буллезная эмфизема встречается при всех основных типах эмфиземы легких и чаще появляется в области верхушек легких, нередко в непосредственной близости к старым туберкулезным рубцам. Пузыри могут спонтанно разрываться и вызывать пневмоторакс.

Интерстициальная (межуточная) эмфизема. При разрывах альвеолярных стенок, особенно при сильных кашлевых толчках (коклюш, бронхит и др.), воздух может поступать в строму легких в местах разрывов стенок альвеол. Далее воздух может распространяться к корням легких и в мягкие ткани средостения. Оттуда он нередко попадает в мягкие ткани шеи, затем под кожу шеи и грудной клетки. Попадая под кожу, он приводит к ее вздутию. При этом при пальпации возникает характерная крепитация (похрустывание).

15.6.2. Хронический бронхит

Хронический бронхит — заболевание, распространенное среди курильщиков и жителей мегаполисов, подверженных влиянию смога (смесь тумана, дыма и копоти). *Диагноз хронического бронхита ставят тогда, когда устойчивый кашель с выделением мокроты продолжается в течение по крайней мере 3 мес за 2 года.* При простом хроническом бронхите отмечается кашель с мокротой без признаков обструкции воздухоносных путей. При хроническом астматическом бронхите бывают явления повышенной реактивности дыхательных путей с перемежающимися бронхоспазмом и стридором. Со временем у больных (особенно курящих) развивается хроническая обструкция воздухоносных путей, как правило, в сочетании с эмфиземой. Тогда заболевание называют *хроническим обструктивным бронхитом*. В конце

XX в. в промышленно-развитых странах около 10—12 % жителей мегаполисов страдают хроническим бронхитом, среди жителей сельских районов заболеваемость гораздо ниже.

В *патогенезе* хронического бронхита большую роль играют: хроническое раздражение слизистой оболочки респираторного тракта вдыхаемыми частицами и веществами, а также бактериальные инфекции. Поражаются лица обоего пола и всех возрастов. Однако чаще всего хронический бронхит встречается у мужчин среднего возраста. Важнейшим предрасполагающим фактором является курение. Еще в середине XX в. у долго куривших людей это заболевание отмечали в 4—10 раз чаще, чем у некурявших.

Самым *ранним признаком* хронического бронхита является избыточная секреция слизи в верхних дыхательных путях. Это связано с гипертрофией подслизистых желез трахеи и бронхов. По мере развития заболевания возрастает количество бокаловидных клеток в выстилке мелких бронхов и бронхиол, что тоже сопровождается избыточной продукцией слизи, которая впоследствии приводит к обструкции дыхательных путей. Считают, что все эти изменения представляют собой реакцию на табачный дым, двуокись серы или азота либо на другие вдыхаемые вещества, загрязняющие воздух (см. главу 9). Несмотря на то что гиперсекреция слизи в верхних дыхательных путях вызывает избыточную продукцию мокроты, в настоящее время полагают, что сочетанные повреждения слизистой оболочки мелких бронхов и бронхиол (диаметр менее 2—3 мм) могут также быстро приводить к хронической обструкции воздухоносных путей. При *патологоанатомических* исследованиях биоптатов мелких бронхов у молодых курящих лиц выявлено следующее: бокаловидно-клеточная метаплазия выстилки со слизистыми пробками в просветах, скопление богатых пигментом альвеолярных макрофагов, воспалительные инфильтраты, фиброз стенок бронхиол. *Респираторный бронхиолит* курящих является важным компонентом рано наступающей и относительно слабовыраженной обструкции воздухоносных путей. По мере того как при бронхите прогрессирует обструкция бронхов, в картине заболевания начинает доминировать *эмфизема*. Что касается *инфекции*, то ей отводится вторичная, т.е. не иницилирующая, а поддерживающая роль. Однако инфекция может стать основной причиной развития острых и тяжелых осложнений.

Макроскопически в просвете бронхиального дерева часто обнаруживается слизистое или слизисто-гнойное содержимое, иногда видны желеобразные или более плотные цилиндры, состоящие из этого содержимого и закупоривающие мелкие бронхи. В самой слизистой оболочке отмечают гиперемия и отек. Обращает на себя внимание увеличение слизееобразующих желез трахеи и бронхов, хотя количество бокаловидных клеток в них возрастает незначительно. Кроме того, в эпителии бронхов

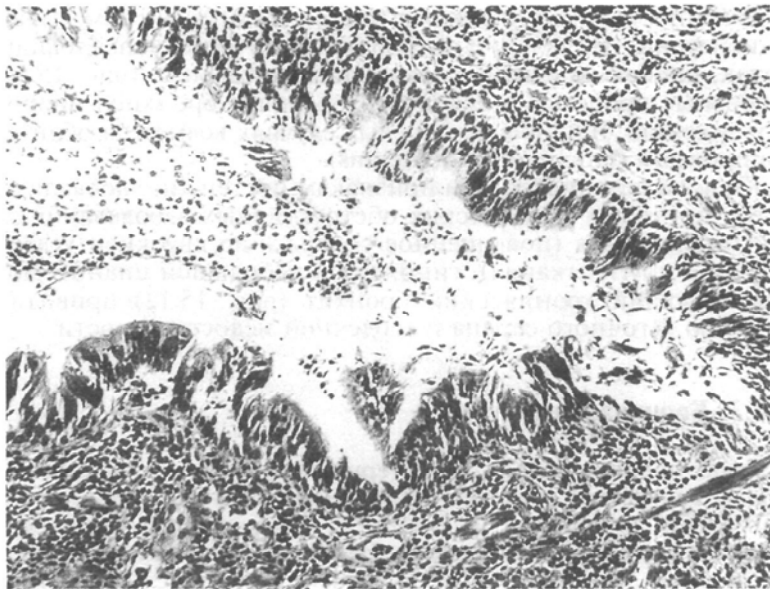


Рис. 15.11. Хронический бронхит с обострением.
В просвете бронха пробка, состоящая из экссудата и слизи.

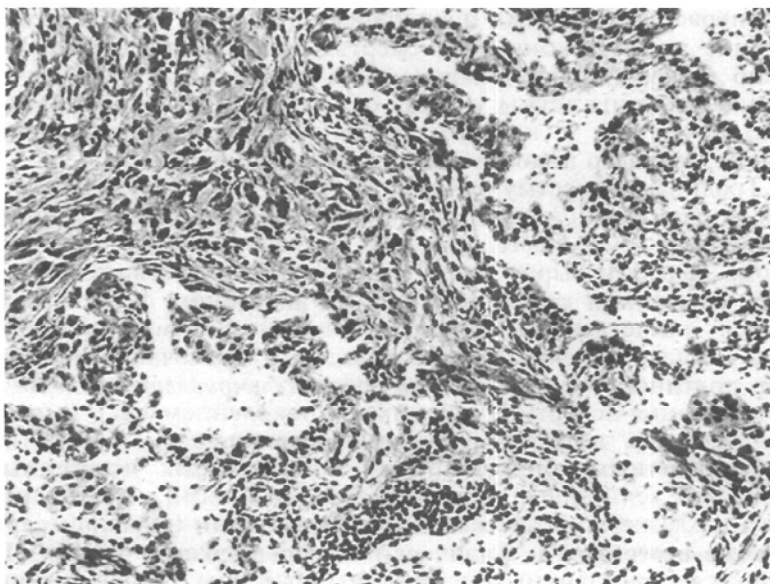


Рис. 15.12. Хронический бронхит, участок перибронхиального пневмо-
фиброза.

встречаются участки плоскоклеточной метаплазии (см. главу 6) и дисплазии. Появление большого количества бокаловидных клеток, пробок из слизи, а также воспалительные (рис. 15.11) и фиброзные процессы в слизистой оболочке бронхиол приводят к их сужению. В наиболее тяжелых случаях возможна облитерация просвета (*bronchiolitis obliterans*).

Ко всем перечисленным признакам постепенно добавляются другие признаки хронических обструктивных заболеваний легких: гиперкапния (повышенное содержание двуокиси углерода в крови и других тканях), гипоксия и небольшой цианоз. Долго существующий хронический бронхит (рис. 15.12) приводит к развитию легочного сердца и сердечной недостаточности.

15.6.3. Бронхиальная астма

Бронхиальная астма характеризуется *повышенной реактивностью слизистой оболочки воздухоносных путей, приводящей к обратимым приступам сильного и неадекватного сокращения бронхов в ответ на воздействие различных раздражителей*. Больные астмой переживают непредсказуемые приступы тяжелой одышки, кашля и стридора (свистящих вдохов). У некоторых больных вторично развивается хронический бронхит или легочное сердце. Возникает состояние с непрекращающимися приступами — *status asthmaticus*, которое не купируется обычными противоастматическими препаратами в течение 1 сут. Такое состояние может закончиться смертью. Оно наблюдается у лиц, давно болеющих бронхиальной астмой. В некоторых случаях начало приступа астмы удается связать с воздействием какого-либо аллергена, к которому больной был sensibilizирован прежде, но часто подобный агент выявить не удается.

Традиционно астму подразделяют на две *формы: экзогенную, или приобретенную (аллергическую, реактинопосредованную, атопическую), и эндогенную, или наследственную*. Экзогенная форма является выражением реакции гиперчувствительности I типа, вызванной каким-то внешним антигеном. К этой форме относят такие *разновидности* бронхиальной астмы, как *атопическая (аллергическая), профессиональная (включающая множество подтипов) и аллергический бронхопульмональный аспергиллез (колонизация аспергилл в бронхах с появлением IgE)*. В противоположность экзогенной форме эндогенная астма обеспечивается различными неиммунными механизмами: ятрогенными (действие аспирина), вирусными инфекциями, охлаждением или вдыхаемыми раздражающими веществами (двуокись серы), а также стрессами и физическими перегрузками. В табл. 15.3 перечислены различные типы астмы, факторы, провоцирующие ее развитие, и возможные механизмы, которые участвуют в реализации того или иного типа болезни.

Т а б л и ц а 15.3. Типы бронхиальной астмы

Тип	Провоцирующие факторы	Механизмы или типы иммунных реакций
<i>Экзогенная форма</i>		
Атопический (аллергический) тип	Специфические аллергены	Тип I (IgE)
Профессиональный тип	Химические агенты	Тип I
Аллергический бронхо-пульмональный аспергиллез	Антигены (споры)	Типы I и III
<i>Эндогенная форма</i>		
Нереагиновый тип	Инфекции респираторного тракта	Неизвестны; имеется повышенная реактивность воздухоносных путей
Лекарственный тип, например, аспиринозависимый	Аспирин	Снижено содержание простагландинов и повышено количество лейкотриенов

Повышенная реактивность слизистой оболочки бронхов возникает, как правило, на фоне хронических воспалительных процессов, в которых участвуют многие типы клеток и медиаторов. Однако связь между такой реактивностью и фоновыми процессами изучена плохо.

А т о п и ч е с к а я (а л л е р г и ч е с к а я) б р о н х и а л ь н а я а с т м а. Этот наиболее распространенный тип заболевания начинается обычно в детстве. Пусковым фактором является воздействие каким-либо из антигенов окружающей среды — пыли, пыльцы, перхоти животных, частиц пищевых продуктов и др. У некоторых больных прослеживается внутрисемейная связь с наличием атопии у кого-либо из прямых родственников. Первому астматическому приступу нередко предшествуют аллергический ринит, крапивница (кожное аллергическое заболевание) и экзема. У больных, как правило, повышены уровни сывороточного IgE. Кожная проба с антигеном, вызывающим болезнь, немедленно проявляется локализованной красноватой зоной отека — типичным признаком IgE-опосредованной реакции гиперчувствительности I типа. Такая гиперчувствительность реализуется в немедленном остром ответе и в поздней реакции.

Контакт предварительно сенсибилизированных тучных клеток, покрытых IgE, с тем же (первоначальным) или каким-либо перекрестнореагирующим антигеном стимулирует выделение медиаторов из этих клеток. Если антигены переносятся по воздуху, первая реакция проявится на сенсибилизирован-

ных тучных клетках, находящихся на эпителии слизистой оболочки бронхов и в толще его стенки. Тучные клетки выделяют медиаторы, которые раскрывают межклеточные плотные соединения, связывающие эпителиоциты. С этого момента облегчается проникновение антигенов к многочисленным тучным клеткам, находящимся под эпителием. Одновременно осуществляется прямая стимуляция субэпителиальных вагусных (парасимпатических) рецепторов, вызывающая сокращение бронхов с помощью центральных и местных рефлекторных механизмов (включаящие те из них, которые опосредуются безмиелиновыми чувствительными нервными волокнами типа С). Все это происходит в течение нескольких минут после антигенной стимуляции.

Все это и есть *острая, или немедленная, реакция*. Медиаторы, участвующие в реакциях IgG-антител, подразделяются на первичные и вторичные. *Первичные медиаторы* включают две группы веществ: *гистамин*, который вызывает сокращение бронхов с помощью прямых и холинергических рефлекторных воздействий, а также повышает проницаемость венул и секрецию бронхиальных желез; *факторы хемотаксиса* для эозинофилов и нейтрофилов (например, лейкотриен В₄), избирательно привлекающие клетки в зону антигенного воздействия. Влияние гистамина имеет важное значение в первые несколько минут астматического приступа. *Вторичные медиаторы* включают 4 группы веществ: *лейкотриены С₄, D₄ и E₄* — чрезвычайно мощные медиаторы, обеспечивающие продолжительное сокращение бронхов, повышение сосудистой проницаемости и секреции слизи; *простагландин D₂*, вызывающий сужение бронхов и расширение сосудов; *фактор, активирующий тромбоциты*, который приводит к агрегации кровяных пластинок и выделению их из гранул гистамина и серотонина; *цитокины* — интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и интерлейкин-6, которые были выделены у больных из гранул тучных клеток. Таким образом, острая реакция проявляется в сокращении бронхов, отеке, секреции слизи, гиперемии и в определенных условиях в гипотензии, т.е. снижении кровяного давления.

Затем наступает *поздняя реакция*, которая развивается через 4—8 ч после антигенной стимуляции и поддерживается в течение 12—24 ч. Она опосредуется множеством белых кровяных телец — нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов, привлеченных в зону реакции факторами хемотаксиса и цитокинами тучных клеток, а также медиаторами, выделяемыми клетками хронической воспалительной реакции. Лейкоциты вырабатывают медиаторы, стимулирующие позднюю реакцию. Факторы, синтезируемые многими типами клеток, сначала вызывают освобождение гистамина из базофилов, а затем сокращение бронхов и отек. В дальнейшем нейтрофилы обеспечивают аль-

терапию, а главный основной белок эозинофилов вызывает повреждение эпителия и сокращение бронхов. Проявления острой и поздней реакций в процессах, опосредованных IgE, помогают объяснить продолжительный характер патологических изменений при бронхиальной астме и сходных аллергических состояниях.

Неатопическая (нереагиновая) бронхиальная астма. Это второй, менее распространенный, но все же нередкий тип бронхиальной астмы, который связан с какой-либо *респираторной инфекцией*. Причем вирусы, например риновирусы или возбудители парагриппа (см. главу 14), являются гораздо более частыми этиологическими агентами, чем бактерии. Нередко прослеживается семейный характер заболевания. У больных нормальный уровень сывороточного IgE и, как правило, отсутствуют какие-либо другие формы аллергии. Кожные аллергические пробы практически всегда отрицательные. *Респираторные вирусные бронхиты снижают пороговую чувствительность* (иными словами, повышают восприимчивость) *субэпителиальных вагусных рецепторов к раздражителям*.

Ятрогенная бронхиальная астма (вызванная лекарственными средствами). Известно, что астму провоцирует несколько фармакологических агентов. У лиц с рецидивирующим ринитом и полипами носа встречается бронхиальная астма, вызываемая *аспирином*. Такие больные чувствительны к очень малым дозам аспирина, и у них возникают не только астматические приступы, но и крапивница. По-видимому аспирин ингибирует систему циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты. При этом липооксигеназная система не повреждается, и ферментное равновесие смещается в сторону синтеза лейкотриенов, обеспечивающих сокращение бронхов.

Профессиональные формы бронхиальной астмы. Их вызывают всевозможные испарения (пары горячих эпоксидных смол, глины, пластмасс), органическая и неорганическая пыль (деревянного, хлопкового, платинового и другого происхождения), различные химикаты (толуол, формальдегид и др.). У лиц, которые уже обладают чувствительностью к какому-либо из названных агентов, астматический приступ возникает от минимальных количеств агента. Патогенетические механизмы развития профессиональных форм варьируют в зависимости от стимула и включают реакции гиперчувствительности I типа, опосредованные IgG, прямое освобождение веществ, сокращающих бронхи, и реакции гиперчувствительности неизвестных типов.

В подавляющем большинстве случаев *морфологические изменения* при бронхиальной астме изучены при патологоанатомическом исследовании у лиц, умерших во время астматичес-

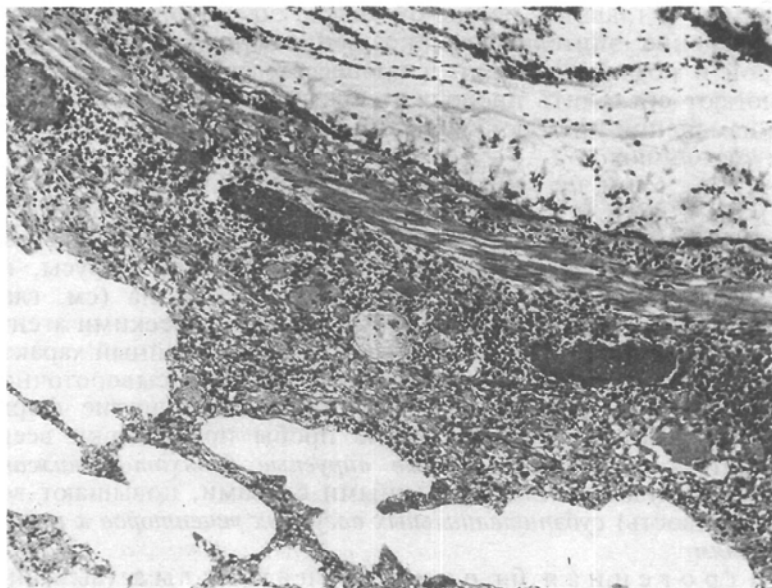


Рис. 15.13. Бронхиальная астма, status asthmaticus.

Стенка бронха, содержащего в просвете слизь и спирали Куршмана (справа вверху); в стенке видны гипертрофия гладкомышечного слоя и воспалительный инфильтрат.

кого приступа. Однако результаты исследования мокроты и биопсийного материала свидетельствуют об одних и тех же изменениях. *Макроскопически* легкие отличаются повышенной воздушностью, хотя могут быть и мелкие участки ателектаза. Обращают на себя внимание *вязкие и липкие слизистые пробки*, закупоривающие бронхи и бронхиолы. Под *микроскопом* видно, что эти пробки содержат пласты слущенного эпителия и слизи, известные под названием *спиралей Куршмана* (H. Curschmann). В содержимом пробок определяются также многочисленные эозинофилы и *кристаллы Шарко—Лейдена* (J. M. Charcot, E. V. Leyden). Последние представляют собой скопления кристаллоидов, образованных мембранным белком эозинофилов. И спирали, и кристаллы можно наблюдать в цитологических препаратах мокроты. Прочие гистологические изменения включают утолщение базальной мембраны эпителия бронхов, отек и воспалительную инфильтрацию в стенках бронхов (рис. 15.13), преобладание в воспалительном инфильтрате эозинофилов (5—50 % всех клеток инфильтрата), увеличение субэпителиальных слизистых желез и утолщение гладкомышечного слоя стенки бронхов, отражающее продолжительное сокращение бронхов.

15.6.4. Бронхоэктазы

Бронхоэктазы (бронхоэктатическая болезнь, бронхоэктазии) представляют собой хроническое некротизирующее инфекционное заболевание бронхов и бронхиол, приводящее к (или связанное с) *ненормальной дилатацией*(-ей) этих воздухоносных путей. *Клинически* бронхоэктазы сопровождаются тяжелым и устойчивым кашлем, лихорадкой, выделением обильной и зловонной гнойной мокроты. На высоте болезни приступы кашля могут иметь пароксизмальный характер, особенно при смене положения тела (по утрам). Хроническое нарушение вентилиции нередко сопровождается одышкой и цианозом. На поздних стадиях болезни развивается легочное сердце, иногда формируются метастатические абсцессы в головном мозге и амилоидоз. При бронхоэктазах расширение бронхов и нарушение их дренажной функции имеют постоянный характер, тогда как обратимая дилатация бронхов сопровождает вирусные и бактериальные пневмонии. Для бронхоэктазов свойственно *полиэтиологическое происхождение*. В большинстве случаев они развиваются в связи со следующими тремя состояниями: *обструкцией бронхов* опухолью, инородными телами, реже слизистыми пробками (в этих случаях бронхоэктазы ориентированы к легочному сегменту, «пострадавшему» от обструкции) или имеющей диффузный характер, например, при атопической форме астмы или хроническом бронхите; *врожденными или наследственными состояниями*, к которым относятся врожденные бронхоэктазы (обусловленные дефектом развития бронхов), муковисцидоз (кистозный фиброз, см. главу 22), внутридолевая секвестрация легочной ткани, различные иммунодефицитные состояния, неподвижность ресничек респираторного эпителия и синдромы Картагенера (см. ниже); *некротизирующей пневмонией*, чаще вызываемой микобактерией туберкулеза (см. главу 14), стафилококками или смешанной микробной флорой.

Обструкция бронхов и инфекционные повреждения являются главными *причинами* бронхоэктазов. После обструкции какого-либо бронха опухолью или инородным телом дистальнее места закупорки воздух всасывается и возникает ателектаз. Последнему нередко сопутствуют воспаление и наличие в просвете секрета и экссудата, приводящих к расширению бронхов в тех зонах, где воздухоносные пути проходимы. Все эти изменения обратимы. Однако они становятся необратимыми, если обструкция приобретает постоянный характер, особенно в период роста организма, так как в таких условиях бронхи не могут нормально развиваться, и если имеется инфекция. В патогенезе бронхоэктазов *инфекция* выполняет *двойную роль*. *Во-первых*, она обуславливает воспаление стенки бронхов с ослаблением их структуры и последующим расширением. *Во-вторых*, обширное повреждение бронхов и бронхиол вызывает эндобронхиальную

облитерацию с ателектазом дистальнее ее, а затем развитие бронхоэктазов вокруг зон ателектаза.

Эти два важных фактора — инфекция и обструкция бронхов — весьма отчетливо проявляются при тяжелой форме бронхоэктазов у *детей*, связанной с *муковисцидозом* (см. главу 22). При этом заболевании развивается плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия с нарушением нормальной функции слизи и ресничек, возникновением инфекции, некрозом стенок бронхов и бронхиол, а также последующим появлением бронхоэктазов. У маленьких детей патологические изменения принимают форму бронхиолита с окклюзией просвета грануляционной тканью.

При *синдроме Картагенера* (M.Kartagener), состоящем из триады — бронхоэктазов, синусита и извращенного положения внутренних органов (*situs vescerum inversus*) — имеется генетический дефект подвижности ресничек респираторного эпителия. Этот дефект связан со структурной аномалией ресничек, выражающейся в отсутствии или неравномерном распределении динеина (сократимого белка) — структур на дублетах цилиарных микротрубочек, обеспечивающих подвижность ресничек. Неподвижность ресничек препятствует очищению от бактерий, предрасполагает синусы и бронхи к инфекции, а также отрицательно влияет на подвижность клеток в ходе эмбриогенеза, что и приводит к *situs inversus*. У лиц мужского пола, страдающих этим заболеванием, часто развивается бесплодие, обусловленное плохой подвижностью хвостов сперматозоидов. Синдром Картагенера наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в разных вариантах. Около 50 % больных с дефектными ресничками по неизвестным причинам не имеют *situs inversus*. У других же больных вместо неподвижных ресничек есть реснички с нарушенным движением (цилиарной дискинезией).

Бронхоэктазы обычно развиваются в обеих верхних долях легкого, в частности, в тех бронхах, которые располагаются более вертикально. Процесс сильнее выражен в дистальных бронхах и бронхиолах. При закупорке воздухоносного пути опухолью или инородным телом зона поражения четко ограничена, как правило, одним сегментом. При бронхоэктазах пораженные бронхи отличаются прежде всего расширением просвета, превышающим норму иногда в 4 раза. *Расширения* бронхов могут иметь *цилиндрическую, веретеновидную или мешковидную* форму. Значительные расширения даже мелких бронхов и бронхиол позволяют макроскопически проследить их ход и разветвления практически до висцеральной плевры. Эти расширения в отдельных местах на поперечном разрезе напоминают кистозные полости.

Гистологические признаки варьируют в зависимости от активности и продолжительности процесса. На высоте развития активной фазы бронхоэктатической болезни в стенках бронхов и

бронхиол имеется экссудат, отражающий хроническое воспаление в фазе обострения. Воспаление связано с десквамацией респираторного эпителия и очаговым изъязвлением. В сохранившемся эпителии обнаруживают псевдостратификацию (ложное многослойное строение) эпителия или истинную плоскоклеточную метаплазию. Иногда стенки бронхов или бронхиол полностью разрушены, и в этой зоне формируется или уже сформирован легочный абсцесс. С течением времени возникают перибронхиальный фиброз и рубцовые изменения, способствующие еще большей деформации пораженных бронхов.

15.7. Легочные инфекции

Инфекции респираторной системы являются самыми частыми среди инфекционных поражений различных систем человека. Мировая медицинская статистика свидетельствует, что именно респираторными инфекциями обусловлено наибольшее суммарное количество пропущенных трудовых дней.

Бактериальная пневмония. Это воспалительный процесс, развивающийся в ответ на проникновение бактерий в альвеолярную легочную ткань и приводящий к ее превращению из воздушной в цельную, сплошную и довольно плотную ткань. Такое превращение иногда называют *консолидацией*, или *солидизацией*. Зона консолидации, которая может быть распознана клинически, рентгенологически и морфологически, собственно и представляет собой зону пневмонии. *Клинико-морфологическая форма* бактериальной пневмонии определяется главным образом масштабом поражения, который бывает обусловлен двумя главными факторами: видом возбудителя и типом ответной реакции хозяина. Поэтому несмотря на множество вариантов пневмонии, различаемых по *этиологическому агенту* (пневмококковая, стафилококковая) и *виду воспаления* (фибринозная, гнойная и др.), все же ведущими классификационными и диагностическими формами являются *очаговая* и *лобарная* (долевая) пневмония.

Очаговая пневмония (бронхопневмония). Это очаговое и, как правило, острое воспаление альвеолярной ткани легких, развивающееся на основе уже возникшего бронхита или бронхиолита. В подавляющем большинстве случаев такая пневмония имеет вторичное происхождение и потому является *осложнением* многих основных заболеваний, как тяжелых, так и средней тяжести. Подобное осложнение нередко возникает при респираторных вирусных инфекциях (см. главу 11), а также у больных, перенесших обширные хирургические операции, страдающих тяжелыми сердечно-сосудистыми (инфаркт миокарда или головного мозга, кровоизлияние в мозг) и онкологическими заболеваниями, ожоговой болезнью и др. Чаще всего заболе-

вают дети и пожилые люди. Степень тяжести процесса и выраженность симптомов (лихорадка, изменения крови, кашель, влажные хрипы и др.) значительно варьируют. В практике встречаются как латентные, так и тяжелые формы болезни.

В главе 9 было отмечено, что современный человек вдыхает ежедневно более 10 000 л воздуха, содержащего множество загрязняющих частиц — пыли, волос, микробов, мелких волокон и мельчайших частей погибших и распавшихся насекомых и т.д. Дальнейшая судьба аспирированных частиц зависит от их размеров. Частицы диаметром более 10 мкм оседают в верхних дыхательных путях, 3—10 мкм — в трахее и бронхах, 1—5 мкм (большинство бактерий) — в терминальных воздухоносных путях и альвеолах. Более мелкие частицы, менее 1 мкм, могут оставаться взвешенными в аспирированном воздухе и затем эвакуироваться с выдохом. Несмотря на такую опасность для гомостаза легких, *нормальная легочная ткань* (за исключением воздуха и альвеолярных макрофагов) *не содержит бактерий*. У человека имеются три *главных механизма очищения* (клиренса) и *уничтожения* аспирированных частиц.

- ▲ *Носовой клиренс*: частицы, а также аэрозольные капельки, несущие бактерии, оседают на нереснитчатом эпителии и удаляются с помощью форсированной вентиляции, чуть более усиленных носовых выдохов и чиханья. Частицы, которые оседают в проксимальных отделах носовых ходов, увлекаются по реснитчатому эпителию, вырабатывающему слизь, в носоглотку, из которой они далее заглатываются.
- ▲ *Трахеобронхиальный клиренс* совершается с помощью мукоцилиарной функции выстилки. Ритмичнодвигающиеся реснички продвигают тонкую пленку слизи, покрывающую выстилку, по направлению к ротоглотке. Затем частицы, осевшие на этой пленке, либо заглатываются, либо выдыхаются с воздухом.
- ▲ *Альвеолярный клиренс* осуществляется альвеолярными макрофагами, которые либо поглощают и переваривают аспирированные частицы и бактерии, либо переносят их к реснитчатой выстилке бронхиол. В последнем случае макрофаги, «начиненные» частицами, или продвигаются ресничками к ротоглотке и там заглатываются, или через щели в альвеолярных стенках проникают в интерстициальную строму стенок. Затем часть этих клеток попадает в бронхиолы, потом — в ротоглотку, а другая часть — в лимфатические капилляры и уносится в региональные лимфатические узлы (коллекторы). Если человек подвергается значительной перегрузке пылью, то в региональных коллекторах может накапливаться большое количество угля. Отложения угля всегда можно найти у любого пожи-

лого человека, возможно, никогда не курившего и не подвергавшегося воздействию пыли. Некоторые частицы угля попадают в кровоток и оседают в других органах, богатых макрофагами.

Очаговая пневмония может возникать при подавлении перечисленных механизмов очищения, а также при уменьшении общей сопротивляемости организма. Главными причинами, снижающими общую сопротивляемость, являются хронические заболевания, иммунодефицитные состояния, ятрогенное влияние иммуносупрессивных препаратов, лейкопения рязного происхождения, инфекции, вызванные необычно вирулентными возбудителями. Что касается *факторов, препятствующих работе* указанных выше *механизмов клиренса*, то *главные* из них можно сгруппировать следующим образом:

- утрата или подавление кашлевого рефлекса — часто наблюдается при коме, ятрогенных последствиях анестезии или лекарственной терапии, нервно-мышечных заболеваниях и болях в грудной клетке. При этом становится возможной аспирация желудочного содержимого;
- повреждение мукоцилиарного механизма — обеспечивается либо нарушением функции ресничек или разрушением реснитчатого эпителия (при курении, вдыхании горячих или едких газов, при вирусных инфекциях, генетических расстройствах, «создающих» неподвижность ресничек);
- нарушение фагоцитарной или бактерицидной функции альвеолярных макрофагов под действием алкоголя, табачного дыма, гипоксии или же, напротив, кислородной интоксикации;
- венозный застой малого круга кровообращения и отек легких;
- избыточное накопление секрета при муковисцидозе и обструкции бронхов.

Следует отметить еще ряд важных обстоятельств. Во-первых, один вид пневмонии нередко предрасполагает к развитию другого ее вида, особенно у людей с ослабленным иммунитетом. Во-вторых, несмотря на то что для подавляющего большинства случаев пневмонии ведущим является аэрогенный путь заражения, в том числе микрофлорой, обитающей в воздухоносных путях, у некоторых больных инфекция попадает в легкие *гематогенным* путем. Отличить очаги пневмонии гематогенного происхождения от более типичных — аэрогенных — не всегда возможно. В-третьих, многие пациенты с хроническими заболеваниями (иногда сразу с несколькими), будучи госпитализированными, заболевают так называемой терминальной бронхопневмонией. Возбудители такой *нозокомиальной*, т.е. *госпитальной*, инфекции могут обладать любым из следующих свойств: устой-

чивостью к антибиотикам, повышенной способностью к инвазии, «склонностью» поселяться на тех инструментах, агрегатах и аппаратах, которые используют для инъекций, интубации, искусственного дыхания и др. В-четвертых, развитие *осложнений* при бронхопневмонии связано с видом возбудителя, условиями протекания инфекции и общим состоянием больного. Важнейшими *осложнениями* являются *абсцесс легкого* (возникающий на основе прогрессирующего нагноения в очаге пневмонии), *плеврит* (развивающийся при контактном переходе процесса на висцеральную плевру) и *пневмофиброз* с деформацией паренхимы легкого.

Наиболее частыми *инфекционными агентами* для очаговой пневмонии являются стафилококки, стрептококки, пневмококки, палочка инфлюэнцы и синегнойная палочка (см. главу 14). Реже встречаются такие возбудители, как кишечная палочка или какие-либо другие бактерии, способные паразитировать в легочной ткани.

Очаги бронхопневмонии, как односторонней, так и двусторонней, чаще всего возникают в задних или задненижних сегментах легких. Размер очага варьирует, составляя в среднем 0,5—3,5 см в диаметре. Внешне очаги представляют собой участки уплотнения легочной ткани, которые могут выступать с поверхности разреза и иметь беловато-серую, серую или серовато-красную окраску. В зависимости от объема поражения различают мелкоочаговую (вплоть до миллиарной), ацинозную, крупноочаговую (дольковую), сегментарную и полисегментарную (псевдолобарную) форму. Под микроскопом можно обнаружить *признаки острой бронхиты или бронхиолита*, лежащие в основе заболевания. Форма экссудативного поражения бронха может быть любой — серозной, серозно-слизистой, гнойной или смешанной. При этом отмечаются те или иные гистологические детали, например, наличие гнойной пробки в просвете бронхиолы (рис. 15.14), гнойный панбронхит и перибронхит с отеком и нейтрофильной инфильтрацией. Можно выявить небольшие бронхоэктазы. В альвеолах — то большее, то меньшее количество экссудата с преобладанием нейтрофилов и наличием слизи, макрофагов, слущенного альвеолярного эпителия, иногда фибрина. Стенки альвеол пронизаны воспалительным инфильтратом. Для бронхопневмоний, вызванных *стрептококками или стафилококками*, характерна зона некроза в центре очагов, в которой даже при обзорных окрасках (гематоксилином и эозином) удается обнаружить микроколонии возбудителя (рис. 15.15). По перифе-

Рис. 15.15. Очаговая пневмония (бронхопневмония), зона выраженного гнойного воспаления.

Справа микроколонии стафилококка.

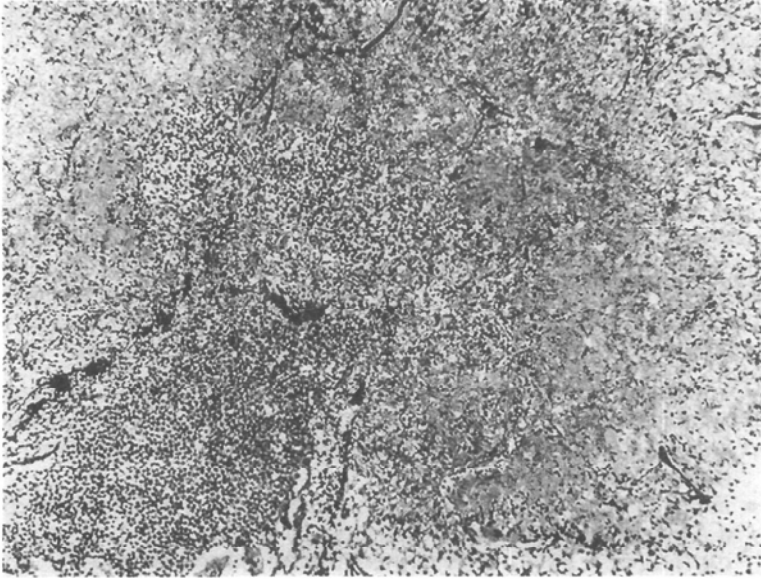
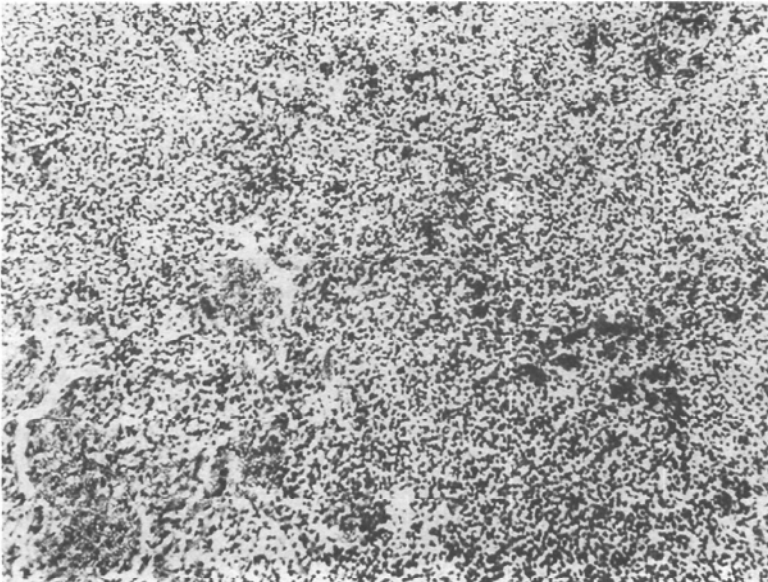


Рис. 15.14. Очаговая пневмония (bronхопневмония); в пораженной бронхиоле (слева внизу) гнойная пробка. Вокруг бронхиолы очаг гнойно-некротического воспаления.



рии таких очагов отмечается серозное или серозно-геморрагическое (при стафилококковом поражении) воспаление. При *пневмококковых бронхопневмониях* центр очага занимает, как правило, фибринозно-гнойное воспаление, а периферическую зону — отек, причем в отечной жидкости располагаются пневмококки. О *вирусных бронхопневмониях* см. в главе 14.

Лобарная (крупозная) пневмония (плевропневмония). Плевропневмония является острым инфекционным заболеванием, при котором поражаются как минимум целая доля легкого и покрывающая ее висцеральная плевро. Такая пневмония встречается реже, чем бронхопневмония. Кроме признаков, указанных в определении, это заболевание *отличается* от очаговой пневмонии по следующим *важным показателям*:

- лобарная пневмония не является осложнением основного заболевания, в качестве которого обычно выступает бронхопневмония, а развивается как самостоятельное, т.е. основное, заболевание;
- воспалительный процесс начинается не в бронхах, а сразу в альвеолярной ткани. Возникнув в задненижних отделах, он прогрессирует в передневерхнем направлении;
- для лобарной пневмонии характерны внезапное острое начало, яркая симптоматика (высокая лихорадка, озноб, боль в боку, кашель, плеврит, долевая консолидация на рентгенограммах и др.) и стадийность клинического течения (применение современных лекарственных средств нередко изменяет клиническую картину);
- спектр этиологических агентов гораздо уже, чем при очаговой пневмонии.

Кроме сведений, которые приведены в отношении патогенеза очаговых пневмоний, следует отметить два важных фактора: *особую вирулентность возбудителя* лобарной пневмонии и *особую чувствительность* к нему хозяина; большую роль таких предрасполагающих состояний, как *сильное охлаждение* организма, *сильная (алкогольная) интоксикация*, *оживление после утолпления*.

В 90—95 % случаях лобарную пневмонию вызывают пневмококки 1—3-го и 7-го типов. В последние годы возбудитель 3-го типа проявляет себя как особенно вирулентный, вызывающий более тяжелые формы заболевания. Иногда лобарную пневмонию вызывают *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридлендера; *S. Friedlaender*), стафилококки. В результате лекарственной изменчивости возбудителей (см. главу 14) наблюдаются отдельные случаи долевой пневмонии, вызванной стрептококками, палочкой инфлюэнцы и некоторыми другими грамотрицательными палочками.

Различают 4 *стадии развития долевой пневмонии*. Суммарная продолжительность первых трех, являющихся наиболее тяжелыми, достигает 9—11 сут.

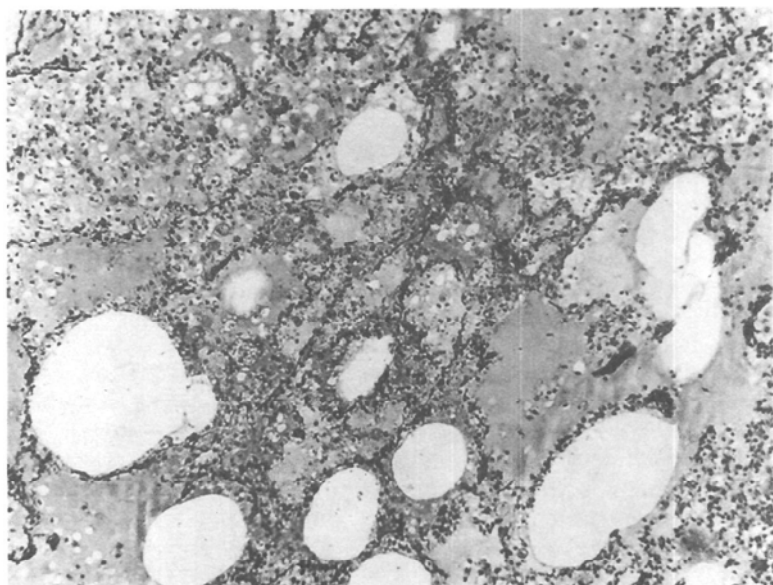


Рис. 15.16. Лобарная (крупозная) пневмония, зона «микробного отека». Серозный экссудат заполняет большинство альвеол.

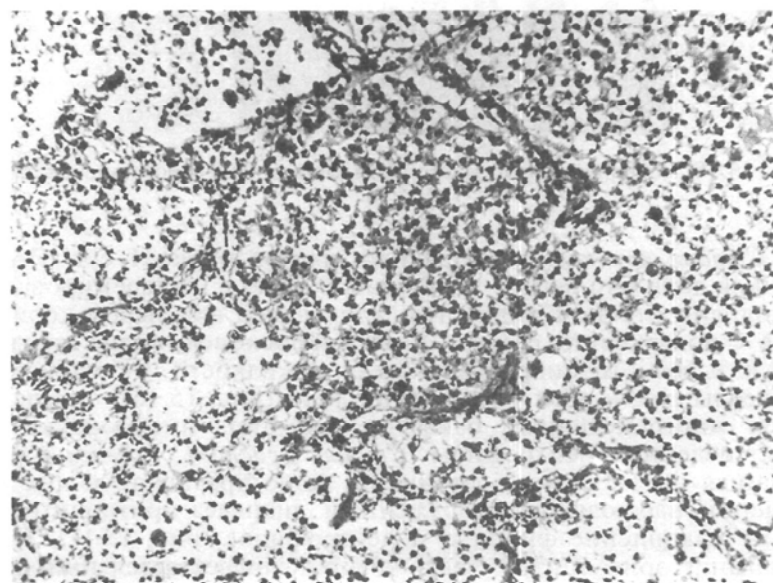


Рис. 15.17. Лобарная (крупозная) пневмония, стадия красного опеченения. В альвеолах эритроциты, лейкоциты и тонкие нити фибрина.

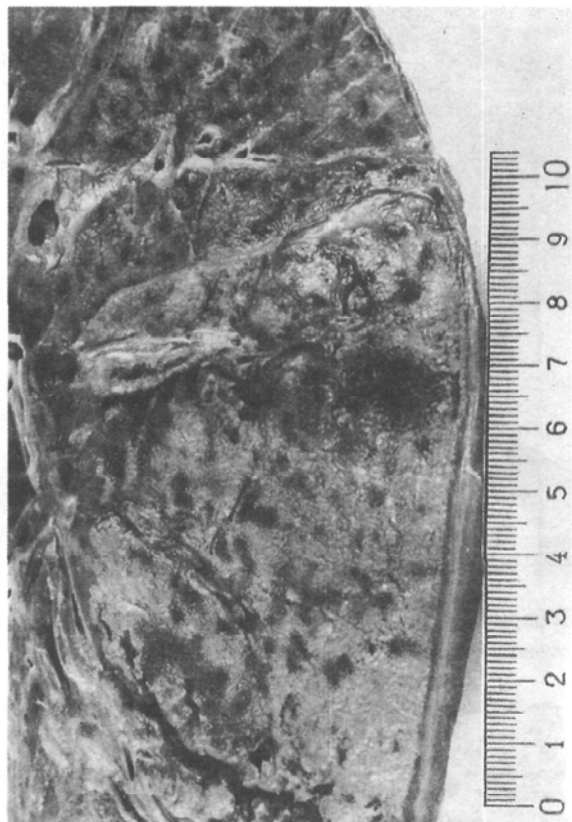


Рис. 15.18. Лобарная (крупозная) пневмония, стадия серого опеченения.

Стадия прилива, как правило, длится около 1 сут. Пораженная доля или легкое увеличены в объеме, гиперемированы, заполнены отечной жидкостью, стекающей в большом количестве с поверхности разреза. Под микроскопом видна картина так называемого микробного отека: в жидкости, заполняющей альвеолы почти всей пораженной доли (рис. 15.16), определяются многочисленные бактерии (обычно, пневмококки) и малочисленные нейтрофилы. *Стадия красного опеченения* развивается на 2-е сутки болезни. На фоне предшествующих изменений наблюдаются выраженный диapedез эритроцитов, а также накопление фибрина и нейтрофилов (рис. 15.17). Преобладание эритроцитов, часть которых подвергается гемолизу, придает пораженной ткани различные оттенки темно-красного цвета, а наличие в альвеолах фибрина и лейкоцитов — диффузную печеночную плотность безвоздушной ткани. На этой

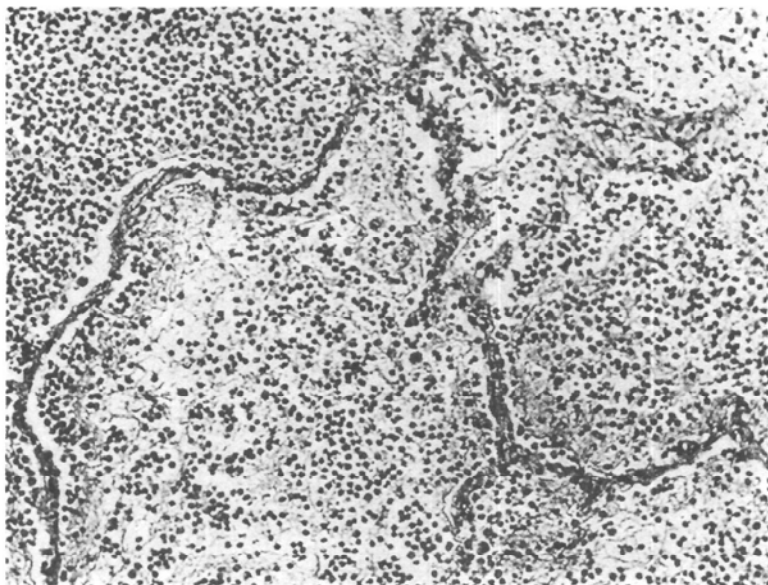


Рис. 15.19. Лобарная (крупозная) пневмония, стадия серого опеченения. Альвеолы заполнены нейтрофилами и фибрином.

стадии отмечается фагоцитоз возбудителя нейтрофилами. Региональные лимфатические узлы гиперплазированы. Стадия серого опеченения развивается на 4—6-е сутки. Пораженная ткань легкого, сохраняя плотность, становится серой или буровато-серой с суховатой поверхностью разреза (рис. 15.18). На висцеральной и в меньшей степени на париетальной плевре, как правило, выражены явления фибринозного плеврита. Под микроскопом видно, что гемолиз эритроцитов в альвеолах выражен слабее и общее количество эритроцитов невелико. Вместо них обнаруживаются обильные массы фибрина и многочисленные нейтрофилы (рис. 15.19). Местами нити фибрина проникают через поры в альвеолярных стенках из одной альвеолы в другую. В региональных лимфатических узлах можно наблюдать картину острого лимфаденита. Стадия разрешения наступает на 9—11-е сутки. Фибринозно-лейкоцитарный экссудат подвергается ферментному перевариванию. В альвеолах находятся остатки экссудата, усиленно поглощаемые макрофагами и удаляемые при кашлевых толчках. Происходит очищение и от возбудителя. Постепенно исчезают явления фибринозного плеврита, но могут оставаться фиброзные утолщения плевры и спайки (шварты, синехии, комиссуры) между листками плевры.

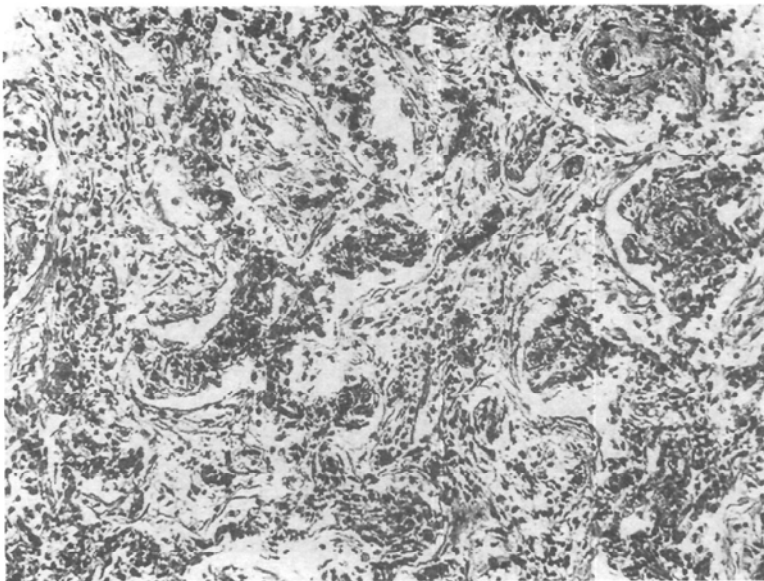


Рис. 15.20. Карнификация легкого после лобарной (крупозной) пневмонии, организация фибрина в альвеолах.

При выраженной деструкции легочной ткани и развитии некроза может возникать абсцесс легкого. Абсцедирование чаще наблюдается при пневмонии, вызванной пневмококками 3-го типа или клебсиеллами. Очень редко развивается гангрена пораженной доли. При недостаточно интенсивном ферментоллизе и слабой резорбции фибрина, заполняющего альвеолы, массы фибрина подвергаются организации. Если этот процесс развит значительно, то пораженная доля превращается в плотную безвоздушную ткань, имеющую мясистую консистенцию. Такой крайний вариант организации экссудата называют карнификацией (рис. 15.20). Лимфогенное распространение инфекции приводит к гнойному медиастиниту, перикардиту, а гематогенное распространение — к инфекционному эндокардиту, гнойному менингиту, гнойному артриту и метастатическим абсцессам в головном мозге, почках, селезенке.

Вирусная и микоплазменная пневмонии (интерстициальный пневмонит, первичная атипичная пневмония, интерстициальная пневмония). Термин «первичная атипичная пневмония» первоначально использовали по отношению к острой респираторной инфекции, характеризующейся очаговыми воспалительными изменениями, но не в альвеолах, а в их стенках и интерстициальной ткани легкого. В настоящее время все более популярным

становится другое название этого заболевания — «интерстициальный пневмонит». Эту болезнь вызывают разные возбудители, из которых чаще всего встречается *Mycoplasma pneumoniae*. Кроме того, возбудителем интерстициального пневмонита могут быть различные вирусы [вирусы гриппа (типы А и В), респираторные синцитиальные вирусы, адено- и риновирусы, вирусы кори и ветряной оспы], а также хламидии, вызывающие орнитоз (пситтакоз), и *Coxiella burnetii* (возбудитель Ку-лихорадки). В некоторых случаях причину пневмонита установить не удается.

Любой из перечисленных этиологических агентов может стать причиной инфекции верхних дыхательных путей (так называемого простудного заболевания) или более тяжелого поражения терминальных воздухоносных путей. Из главных *провоцирующих факторов* этих заболеваний можно упомянуть хронический алкоголизм, недостаточное питание или хронические изнуряющие болезни. *Клинические проявления* пневмонита варьируют. Даже при развитом интерстициальном пневмоните (атипичной пневмонии) может быть скудная симптоматика, выражающаяся в лихорадке, головных и мышечно-суставных болях, общей слабости. Нередко заболевание протекает как тяжелая респираторная инфекция. В сыворотке крови примерно 50 % больных с микоплазменным пневмонитом и 20 % — с аденовирусным поражением обнаруживают повышенные титры холодовых агглютининов (т.е. тех антител, для которых оптимальная температура для реакции агглютинации около 18 °С и ниже). Повышение титров не происходит при пневмонитах другой этиологии и пневмониях. Несмотря на то что интерстициальный пневмонит представляет собой, как правило, нетяжелое заболевание, следует помнить об угрозе вторичной стрепто- или стафилококковой легочной инфекции.

При любом этиологическом агенте *морфологические признаки* пневмонита принципиально сходны [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Поскольку лица с более легкими формами этой болезни выздоравливают, наши представления о морфологических изменениях вытекают из находок, сделанных лишь при наиболее тяжелых формах. Объем поражения может быть очаговым или же затрагивать целую долю с одной стороны или с обеих. Пораженные участки имеют красновато-синюшный, застойный вид и при ощупывании издадут звук, близкий к крепитации (похрустыванию). Диффузного уплотнения ткани легкого, как при лobarной пневмонии, не бывает. Плевра обычно не изменена. Под микроскопом видно, что стенки альвеол утолщены за счет отека и лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью плазматических клеток. В острой фазе процесса в инфильтрации участвуют также нейтрофилы. Альвеолы, как правило, свободны от экссудата, но у многих больных можно обнаружить внутриальвеолярный белковоподобный материал, немного клеток и оксифильные гиалиновые мембраны. Последние выстилают не-

которые альвеолы изнутри и напоминают таковые при болезни гиалиновых мембран у младенцев (см. главу 22). Эти интраальвеолярные изменения напоминают повреждения при респираторном дистресс-синдроме у взрослых (см. раздел 15.4). Выздоровление сопровождается восстановлением нормальной структуры легочной паренхимы. Однако наложение бактериальной инфекции может приводить к язвенному бронхиту и бронхопневмониту, а также вторичной очаговой пневмонии. Наконец, при некоторых вариантах пневмонита, индуцированных вирусами герпеса, ветряной оспы или некоторыми видами аденовирусов, на основе бронхиального и альвеолярного некроза развивается острое воспаление. Для цитомегаловирусных поражений характерны внутриядерные или цитоплазматические включения, обнаруживаемые в гигантских многоядерных клетках.

Абсцесс легкого. Важнейшую роль в развитии этого тяжелого заболевания, которое обычно представляет собой *осложнение*, играют различные тяжелые болезни (лобарная пневмония, бронхоэктазы), а также состояния после аспирации инородных тел, хирургических вмешательств в ротоглоточной области или в полости рта (особенно по поводу нагноительных процессов).

Несмотря на то что при определенных обстоятельствах любой патогенный микроб может вызвать абсцедирование, все же главными агентами являются аэробные и анаэробные стрептококки, золотистый стафилококк и грамотрицательные представители микробной аутофлоры хозяина. Иногда, особенно при аспирации инородных тел, возникает смешанная инфекция. У 60 % больных из гнойных масс удается выделить анаэробные микробы, имеющиеся в ротовой полости здорового человека: бактероиды, фузобактерии и пептококки. Все перечисленные *инфекционные агенты попадают в дыхательную систему следующим образом:*

- при аспирации зараженного материала (наиболее частая причина). Аспирация нередко наблюдается при остром алкогольном отравлении, коматозных состояниях разной природы, анестезиологических и прочих интубациях, синуситах, гнойных поражениях десен и зубов, а также при крайнем истощении организма, когда кашлевые рефлекс и толчок резко ослаблены. Очень опасна аспирация желудочного содержимого, при которой хлористоводородная (соляная) кислота желудочного сока и частицы пищи усиливают повреждающее воздействие и облегчают инвазию в легочную ткань аутофлоры полости рта, содержащейся в пище;
- при предшествующей (первичной) бактериальной инфекции. Имеются в виду пневмонии, вызванные золотистым стафилококком, *Klebsiella pneumoniae*, пневмококком 3-го

типа и грибами. Лица с бронхоэктазами, а также перенесшие пересадку легких с последующей иммуноподавляющей терапией составляют особую группу риска развития абсцесса легкого;

- при тромбоэмболии зараженным материалом. Кусочки тромбов, зараженные микробами и ставшие эмболами, могут приноситься кровью в легкие из очагов тромбофлебита (любой локализации) или из вегетаций при бактериальном эндокардите в правом сердце;
- при злокачественных опухолевых поражениях легких. При обструктивных изменениях в бронхах, обусловленных первичными опухолями или метастатическими поражениями легких, на основе обтурационной пневмонии весьма нередко развиваются вторичные абсцессы;
- при процессах, имеющих разную природу — проникающих ранений легких, распространении инфекции из соседних органов (пищевода, позвоночника, поддиафрагмального пространства, плевральной полости), гематогенном обсеменении легких гноеродной микрофлорой из внелегочных очагов воспаления.

Если все источники и обстоятельства исключены, но имеется абсцесс легкого, то, как и при сепсисе, речь идет о *первичном криптогенном заболевании*. *Клинические проявления* абсцесса легкого часто напоминают таковые при бронхоэктазах и характеризуются кашлем, лихорадкой, выделением зловонной гнойной или кровянистой мокроты. Нередко отмечаются боли в грудной клетке, потеря массы тела, а через несколько недель после первого обострения болезни — наличие «барабанных палочек» (утолщение концевых фаланг пальцев кистей и стоп). В распознавании абсцесса легкого важную роль играют *рентгенография* и *бронхоскопия*. Если диагноз подтвержден, то следует в первую очередь исключить наличие рака бронха, который в качестве основного заболевания отмечается у 10—15 % больных с абсцессами легких.

Важнейшим *морфологическим признаком* любого легочного гнойника являются гнойное расплавление паренхимы органа и формирование полости. Диаметр абсцессов варьирует от нескольких миллиметров до 5—6 см. Будучи одиночными или множественными, они могут возникать в любом участке легкого. Абсцессы, являющиеся следствием аспирации какого-либо материала, чаще бывают одиночными и локализуются справа, так как правый главный бронх располагается более отвесно, чем левый. Гнойники, развивающиеся на основе пневмонии или бронхоэктазов, обычно множественные, распределены беспорядочно в задних отделах легких. Гнойники, имеющие эмболическое происхождение, как правило, тоже множественные и встречаются в любой части легких.

Полость *острого абсцесса* может быть заполнена или не заполнена гноем. В случае малого количества или даже отсутствии гноя можно обнаружить сообщение (дренаж) между полостью гнойника и каким-либо бронхом. Нередко в массах некроза, содержащихся в полости, видны колонии сапрофитной микрофлоры. Прогрессирование инфекционного процесса приводит к формированию нечетко ограниченных крупных, зловонных, зеленовато-черных и многокамерных полостей. Такое осложнение называется *гангреной легкого*. При сформированном *хроническом абсцессе* полость гнойника ограничена развитой гнойной оболочкой (пиогенной мембраной), представленной внутренним слоем из грануляционной ткани и наружным фиброзным слоем.

Пневмония в условиях подавления иммунитета. У лиц с подавленным иммунитетом вследствие онкологического заболевания, общего облучения или иммуносупрессивной терапии после пересадки органа часто возникают инфекции, в частности пневмонии. Последние могут быть вызваны широким спектром оппортунистических инфекционных агентов, многие из которых редко бывают причиной инфекции у здоровых людей. Такие пневмонии индуцируются несколькими возбудителями одновременно. Смертность от подобных оппортунистических инфекций чрезвычайно высока. При СПИДе почти 100 % больных страдают от оппортунистических инфекций, вызванных чаще всего *Pneumocystis carinii*.

15.8. Диффузные интерстициальные (инфильтративные и рестриктивные) заболевания легких

В этом разделе главы рассмотрена *сборная группа* неинфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественно диффузными и обычно хроническими изменениями, которые затрагивают главным образом строму легких, т.е. интерстициальную ткань альвеолярных стенок, состоящих из базальной мембраны эндотелия и эпителиальных клеток, коллагеновых волокон, эластических структур, протеогликанов, фибробластов, тучных клеток, а также лимфоцитов и моноцитов. Общепринятой классификации этих заболеваний нет. Многие из диффузных интерстициальных поражений легких имеют неизвестные причины и патогенез. Они могут отличаться характером внутриальвеолярных и интерстициальных изменений, а также сходными гистологическими признаками, характерными для разных форм. Наблюдаются и сходные клинические проявления, рентгенологические данные. Все это обусловило объединение этих заболеваний в одну группу (около 15 % всех неинфекционных заболеваний легких).

Изменения в легких и *симптоматика* имеют *рестриктивный* (ограничительный) и в гораздо меньшей мере *обструктивный* (см. разделы 15.5 и 15.6) характер. У больных отмечают одышку, учащенное поверхностное дыхание, цианоз. Стридор и другие признаки обструкции воздухоносных путей отсутствуют. Показатели кислородной диффузии, объем легких и изменения объема при дыхании, как правило, снижены. При *рентгеноскопии* видно, что легочная ткань диффузно пронизана мелкими узелками, тяжами или затемнениями типа матового стекла (отсюда и возникло название «инфильтративные изменения»). В конце концов у больных с хроническими инфильтративными изменениями такого рода развиваются вторичная легочная гипертензия, легочное сердце и правожелудочковая недостаточность. Несмотря на возможность распознавания многих легочных изменений на ранних стадиях развития, далеко зашедшие формы различаются с трудом из-за рубцевания и нарушения архитектоники легких («сотовое», или «решетчатое» легкое). Наиболее частыми причинами диффузных интерстициальных заболеваний легких являются болезни, вызванные факторами окружающей среды (24 % случаев), саркоидоз (20 %), идиопатический фиброз легких (15 %); оставшиеся 51 % наблюдений имеет более 100 различных причин.

В настоящее время считают, что безотносительно к тому или иному виду интерстициального заболевания легких или к причине, его предопределившей, наиболее раннее и общее проявление — *альвеолит*. Альвеолит представлен накоплением клеток воспалительного и эффекторного иммунного ответа в альвеолах и толще альвеолярных стенок. У здоровых лиц эти клетки не превышают 7 % от общего количества клеток в ткани легких. Их популяция на 93 % состоит из макрофагов, примерно на 7 % из лимфоцитов, а также нейтрофилов и эозинофилов (менее 1 %). При альвеолите наблюдается значительное увеличение общего количества этих клеток. Накопление лейкоцитов обуславливает искажение нормальной альвеолярной структуры легкого и приводит к выделению медиаторов, способных повреждать паренхиматозные клетки и стимулировать фиброз. В результате развивается пневмофиброз, в зонах которого обычная альвеолярная ткань замещена кистозными пространствами, которые разделены толстыми фиброзными прослойками, пронизанными клетками воспалительного инфильтрата.

Причины альвеолита разнообразны. Например, свободные радикалы — производные кислорода и некоторые другие химические соединения оказывают прямое токсическое действие на эндотелий и эпителий. Кроме того, важными факторами являются восполнение и активация воспалительных и иммунных эффекторных клеток. При некоторых заболеваниях пополнение нейтрофилов может быть обеспечено активацией комплемента. Однако наряду с этим альвеолярные макрофаги, количество ко-

торых возрастает при всех интерстициальных легочных болезнях, выделяют для нейтрофилов факторы хемотаксиса (интерлейкин-8, лейкотриен В₄). Некоторые агенты, индуцирующие хемотаксис, тоже активируют нейтрофилы и стимулируют их к синтезу протеазы и свободных радикалов кислорода. Все эти продукты в дальнейшем способствуют повреждению ткани и, таким образом, участвуют в поддержании альвеолита. При таких болезнях, как саркоидоз, клеточно-опосредованные иммунные реакции приводят к накоплению моноцитов и Т-лимфоцитов, а также образованию гранулем. Считают, что взаимодействие лимфоцитов и макрофагов, а также выделение лимфо- и монокинов обеспечивают развитие медленно прогрессирующего фиброза легких. В частности альвеолярные макрофаги играют центральную роль в возникновении склеротических изменений.

15.8.1. Пневмокозиозы

«Пневмокозиозы» — общее название профессиональных болезней легких, обусловленных воздействием производственной пыли и характеризующихся постепенным развитием склеротических изменений легочной паренхимы. Их развитие зависит от количества вдыхаемой пыли; размеров, формы и плавучести аспирируемых частиц (пылинок); растворимости и физико-химической реактивности пылинок; возможных сопутствующих воздействий других раздражителей (например, табачного дыма).

Количество *пыли*, удерживаемой в легких, определяется ее концентрацией в окружающем воздухе, продолжительностью аспирации и эффективностью механизмов проренса. Любое нарушение целостности мукоцилиарного аппарата воздухоносных путей предрасполагает к накоплению пыли в легких, а наиболее опасными являются частицы с диаметром 1—5 мкм, что позволяет им достигать терминальных бронхиол, альвеол и оседать на эпителии. В нормальных легких постоянно имеется небольшой фонд (пул) альвеолярных макрофагов, способный к быстрому увеличению при массивном попадании пылевых частиц в альвеолы. Однако макрофагальная защита от запыленности, осуществляемая в основном за счет фагоцитоза частиц, может быть подавлена большими массами вдыхаемой пыли (в промышленности, строительстве), а также с помощью специфических химических взаимодействий пылевых частиц и макрофагов.

Растворимость и цитотоксические качества вдыхаемых пылинок, в значительной мере определяемые их размерами, способны влиять на характер изменений в легочной ткани. Чем меньше частицы, тем выше отношение площади их поверхности к массе и тем с большей вероятностью и с большей скоростью в тканевой жидкости легких будут накапливаться токсические субстанции, принесенные пылью. Более крупные частицы

плохо растворимы и могут сохраняться в паренхиме легкого в течение многих лет. Они вызывают фиброзирующий пневмокониоз, характерный, например, для силикоза. Тканевая реакция на кристаллический кремнезем (диоксид кремния, SiO_2), применяемый в производстве стекла, керамики, бетонных и других изделий и существующий в природе в виде *кварца* показывает, насколько в развитии пневмокониозов важна физико-химическая реактивность пылевых частиц. Кварц может непосредственно повреждать ткань и клеточные мембраны при их взаимодействии со свободными радикалами и прочими химическими группами на поверхности пылинок. Возникающее при этом повреждение мембран заканчивается гибелью клеток. Однако более важной считается способность кварца побуждать альвеолярные макрофаги к выделению продуктов, вызывающих воспалительный ответ и обеспечивающих пролиферацию фибробластов и отложение коллагена. Роль медиаторов воспалительных реакций и фиброза также является решающей и в патогенезе *асбестоза*. Многие медиаторы и цитокины, о которых шла речь при обсуждении патогенеза диффузного интерстициального фиброза, возможно, имеют определенное значение в тканевых реакциях на аспирированную пыль.

Часть пылинок может проникать в эпителиальные клетки или проходить через барьер выстилки и взаимодействовать непосредственно с фибробластами и интерстициальными макрофагами. Некоторые частицы достигают региональных лимфатических узлов по дренажным путям с лимфой или внутри макрофагов и, таким образом, вызывают иммунный ответ на компоненты пыли и(или) собственные белки, модифицированные частицами. В результате происходит усиление местной реакции. Курение утяжеляет последствия аспирации любого вида минеральной пыли, сочетание курения и асбестоза особенно вредно.

Пневмокониоз угольщиков. Он бывает *простым* и *осложненным* (прогрессирующим массивным фиброз). Каменный уголь — ископаемый уголь средней степени углефикации, содержащий в горючей массе 75—97 % углерода. Антрацит — ископаемый уголь высшей стадии углефикации содержит 93—97 % углерода. Несмотря на то что в настоящее время главными видами топлива стали более дешевые жидкие и газообразные его виды, ископаемый уголь сохраняет большое, а местами главенствующее значение из-за высокой теплоты при сгорании. Спектр *изменений* в легких рабочих-угольщиков (главным образом, шахтеров) насчитывает три группы *вариантов*: бессимптомный антракоз, при котором пигмент накапливается без заметной клеточной реакции; простой пневмокониоз угольщиков, при котором накапливаются макрофаги, но нарушение функции легких небольшое или отсутствует; осложненный пневмокониоз, или прогрессирующий массивный фиброз с угрожающим снижением функции органа. Технологические усовершенствования, на-

правленные на уменьшение запыленности угольных шахт и снижение уровня аспирации пыли, привели к значительному падению заболеваемости шахтеров пневмокониозами, но не во всех странах. Около 10 % шахтеров с простым пневмокониозом угольщиков доживают до формирования у них осложненного пневмокониоза.

Патогенез осложненного пневмокониоза и, в частности, причины прогрессирования простого пневмокониоза в осложненный не изучены. Примесь кварца в угольной пыли может усиливать такое прогрессирование. Но все же в большинстве случаев главной причиной заболевания является сама угольная пыль. При осложненной форме в легких шахтеров содержатся сравнительно большие количества угольной пыли по сравнению с таковым при простой форме пневмокониоза.

А н т р а к о з. Это наиболее безвредное угольное поражение легких. Аспирированные частицы угля (не только антрацита) поглощаются альвеолярными и интерстициальными макрофагами. Последние накапливаются в строме вдоль лимфатических сосудов, а также в парабронхиальных лимфатических узлах или в области корня легкого. При патологоанатомическом исследовании все места отложения угольного пигмента хорошо видны в виде черных полосок или звездочек в легочной ткани либо в виде черных и несколько увеличенных лимфатических узлов.

П р о с т о й п н е в м о к о н и о з. Он характеризуется наличием *угольных пятен* (диаметр 1—2 мм) и несколько более крупных *угольных (кониотических) узелков*. Угольные пятна состоят из макрофагов, содержащих частицы угольной пыли, а узелки, кроме того, еще и из нежной сети collagenовых волокон. Несмотря на диффузный характер изменений в обоих легких, тяжелее поражаются верхние доли и верхние зоны нижних долей. Узелки локализуются преимущественно по ходу респираторных бронхиол, т.е. в местах первоначального накопления пыли. С течением времени прилежащие альвеолы расширяются подобно тому, как это бывает при центрилобулярной эмфиземе (см. выше). Однако при эмфиземе происходит деструкция альвеолярных стенок, наличие которой при пневмокониозе не доказано.

О с л о ж н е н н ы й п н е в м о к о н и о з. Болезнь развивается на основе простого пневмокониоза угольщиков. Для этого, как правило, необходимо много лет непрерывного профессионального воздействия угольной пыли. При прогрессирующем массивном фиброзе в легких встречаются множественные интенсивно зачерненные рубцы длиной 3—10 см. Под *микроскопом* видна плотная рубцовая ткань, богатая угольным пигментом. В центре рубцов встречается некроз, появляющийся, по-видимому, вследствие местной ишемии. При развитии осложненного пневмокониоза на основе легочной гипертензии часто появляется легочное сердце. Кроме того, пациенты с такой фор-

мой особенно подвержены заболеваемости туберкулезом, хроническим бронхитом, эмфиземой и бронхопульмональным раком.

Синдром Каплана (A.Caplan). Это сочетание пневмокониоза с ревматоидным артритом, отличается особенно быстрым развитием узелковых поражений легких. Подобно ревматоидным узелкам (см. главу 24), нодулярные поражения при синдроме Каплана в центре могут иметь зону некроза, которая окружена макрофагами, фибробластами и коллагеновыми волокнами. Синдром встречается также при асбестозе и силикозе.

Силикоз. Силикоз представляет собой легочное заболевание, вызванное вдыханием частиц кристаллического *кварца* (двуокиси кремния) и является *самым распространенным профессиональным заболеванием* в мире. Будучи медленно прогрессирующим, узелковым, фиброзирующим пневмокониозом, силикоз развивается, как правило, спустя десятки лет после начала аспирации кремниевой пыли. Риску заболеть подвергаются рабочие, использующие пескоструйные аппараты, занятые в камнеобрабатывающей и литейной отраслях, обработке твердых пород и строительных работах. В группу риска входят также шахтеры, добывающие полезные ископаемые. Изредка, при особенно интенсивной запыленности легких, встречаются *острые формы* силикоза.

Кремнезем встречается в кристаллической и аморфной формах, однако кварц является наиболее фиброгенным, что свидетельствует о патогенетической важности физической формы и свойств поверхности частиц двуокиси кремния. Сразу после аспирации частицы взаимодействуют с эпителиальными клетками и макрофагами. Затем возникает повреждение, вслед за которым развивается фиброз.

Несмотря на то что легочные макрофаги, поглощающие пылинки кварца, в конце концов становятся жертвами цитотоксического действия пылевых частиц, кварц вызывает активацию макрофагов — макрофаги выделяют медиаторы: ИЛ-1, ФНО, а также свободные радикалы кислорода.

На *ранних стадиях* развития силикоз *макроскопически* характеризуется наличием в верхних зонах легких крошечных бледных или черноватых (если есть примесь угольной пыли) *узелков*. По мере прогрессирования заболевания такие узелки могут сливаться в *плотные рубцы, богатые коллагеном*. В некоторых узелках центральная часть размягчается, затем в ней формируется полость. Это может быть связано либо с ишемией узелка, либо с наслоением туберкулезной инфекции. Ткань легкого между вторично измененными узелками сдавливается или становится повышено воздушной, таким образом формируется сотовидное (ячеистое) легкое. Однако чаще встречается *склеротический тип* изменений. Фиброз отмечается также в прикорневых лимфати-

ческих узлах и плевре. У некоторых больных региональные лимфатические узлы содержат тонкие сферические или полусферические пластины извести, которые на рентгенограммах имеют вид яичной скорлупы. На *поздних стадиях* силикоза картина идентична осложненному пневмокониозу (см. выше). Под микроскопом видно, что узелковые поражения состоят из концентрических слоев гиалинизированных коллагеновых волокон, окруженных плотной капсулой из еще более плотного коллагена. Исследование узелков в поляризационном микроскопе (поляризованном свете) помогает выявить частицы кварца, обладающие двойным лучепреломлением.

Болезни, связанные с воздействием асбеста. «Асбест» — обобщенное название минералов из кристаллических гидратированных силикатов, образующих тонковолокнистые агрегаты. Чаще используют хризотил-асбест. Как и другие виды асбеста, он обладает огнестойкостью (температура плавления около 1500 °С), устойчивостью к основаниям и кислотам, плохо проводит электрический ток. Хризотил-асбест применяют в качестве наполнителя пластмасс (текстолитов, волокнитов и др.), асбестоцементов и материалов для производства огнестойких и теплоизоляционных изделий. Обитатели старых городских жилых домов, дети, обучающиеся в старых школьных зданиях, могут подвергаться воздействию распыленных волокон асбеста, но такое влияние как минимум в 100 раз меньше минимального для промышленных условий. Профессиональная патология, отмечаемая у рабочих, занятых в производстве асбестовых изделий, выражается в возникновении очаговых фиброзных бляшек на плевре, реже диффузного фиброза плевры; плеврального легоча; диффузного интерстициального фиброза (асбестоза) легких; бронхогенной карциномы; мезотелиомы (опухоль из мезотелия плевры); новообразований гортани и, возможно, других органов (в частности, толстой кишки).

Проявлению канцерогенного эффекта волокон асбеста способствуют потенциально токсичные соединения, адсорбирующиеся на поверхности этих волокон. Например, адсорбция канцерогенов табачного дыма на волокнах асбеста имеет важное значение в комбинированной индукции бронхогенного рака у рабочих асбестовых производств. Еще в 80-е годы было показано, что профессиональный контакт с асбестом заболеваемость бронхогенной карциномой увеличивает в 5 раз по сравнению с заболеваемостью у представителей других профессий, а у курящих лиц — в 55 раз!

Хроническая аспирация (и оседание) асбестовых волокон и устойчивое выделение медиаторов в конце концов приводят к генерализованному интерстициальному воспалению и интерстициальному фиброзу. К специфическим фиброгенным цитокинам, выявленным при реактивных (макрофагальных) изменениях в ответ на асбестоз, относятся фибронектин, тромбоцитар-

ный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста I. Пока неясно, почему силикоз является узловым фиброзирующим процессом, а асбестоз — диффузным интерстициальным. По-видимому диффузный характер обусловлен способностью волокон асбеста достигать альвеол или проникать в эпителиальные клетки, или же тем и другим.

При асбестозе развивается диффузный интерстициальный фиброз легких. Изменения при нем неотличимы от таковых при других видах диффузного интерстициального фиброза. По существу единственное отличие — *асбестовые тельца*. Последние под *микроскопом* выглядят как золотисто-коричневые, веретеновидные палочки (рис. 15.21) или иголки с утолщениями в виде нанизанных бусин. Центральная часть этих палочек полупрозрачна, а сами они состоят из тончайших асбестовых волокон, покрытых железосодержащим материалом. Они появляются, когда макрофаги пытаются фагоцитировать асбестовые волокна. Другие неорганические частицы тоже способны покрываться сходными комплексами из железа и белка.

Асбестоз начинается с фиброза вокруг респираторных бронхиол и альвеолярных ходов. Далее в процесс вовлекаются прилежащие альвеолярные мешочки и альвеолы. Фиброзная ткань извращает обычную архитектуру легкого. Появляются увеличенные воздушные пространства, заключенные в толстые фиброзные стенки. Постепенно зоны поражения приобретают вид ячеистой (сотовой) ткани. В отличие от пневмоконииоза и силикоза асбестоз начинается в нижних долях и субплевральных зонах. Однако по мере прогрессирования фиброза в процесс вовлекаются срединные участки и верхние доли легких. Одновременно наблюдаются фиброзное утолщение висцеральной плевры и формирование спаек с париетальной плеврой. У некоторых лиц с конкурирующим заболеванием — ревматоидным артритом — могут появляться крупные узлы, аналогичные тем, которые развиваются при синдроме Каплана (см. выше). В финальных стадиях фиброзных изменений в легких из-за сужения рубцовой тканью артерий и артериол возникает легочная гипертензия и формируется легочное сердце.

Наиболее частые проявления асбестоза — *плевральные бляшки* — ограниченные плотными массами коллагена, часто содержащими известь. Обычно они развиваются на передней и заднебоковой поверхностях париетальной плевры и над куполом диафрагмы. Бляшки не содержат асбестовых тел и крайне редко встречаются у лиц, не имеющих профессионального контакта с асбестом. Иногда при асбестозе наблюдается плевральный выпот, как правило серозный, реже с геморрагическим компонентом. У рабочих асбестовых производств могут развиться *бронхогенный рак* и *мезотелиома плевры* или *брюшины*. Заболеваемость такими редкими опухолями, как мезотелиомы (2—17 наблюдений на 1 млн человек) у рабочих, постоянно контактиру-

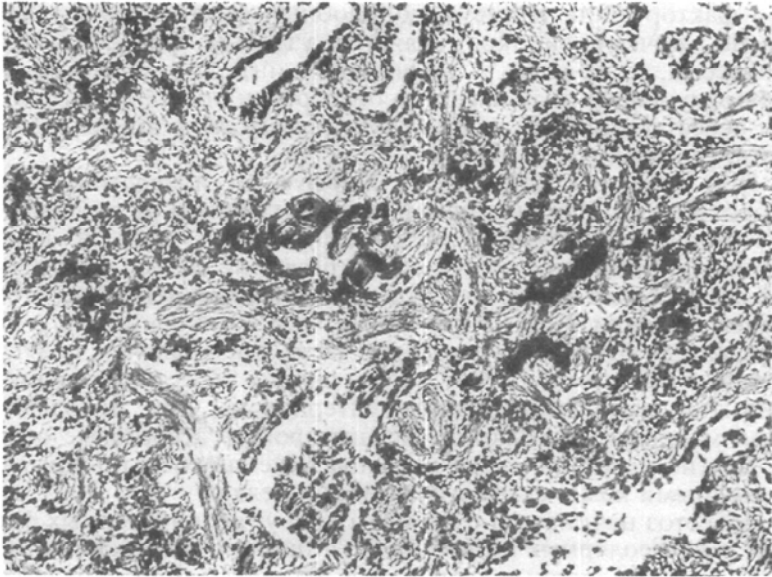


Рис. 15.22. Хронический бериллиоз, стадия фиброза.

В легком среди фиброзной ткани конхоидальные (раковиноподобные) тельца.

ющих с асбестом, повышена в 1000 раз по сравнению с таковой у здоровых людей. Известно, что если курение способствует развитию рака при асбестозе, то оно не влияет на заболеваемость мезотелиомами.

Бериллиоз. Профессиональный контакт с пылью или парами металлического бериллия или его окислов, сплавов или солей может привести к *острому пневмониту*. Более продолжительные воздействия в низких дозах вызывают легочные или системные гранулематозные поражения, напоминающие саркоидоз. Острые формы бериллиоза в настоящее время практически не встречаются. Работники ядерной энергетики и аэрокосмической промышленности, где применяют сплавы бериллия, подвергаются наибольшему риску развития хронического бериллиоза.

Хронический бериллиоз возникает при индукции клеточно-опосредованного иммунитета. Поскольку он встречается лишь у 2 % лиц, контактирующих с бериллием, полагают, что для стимуляции иммунного ответа необходима генетическая предрасположенность. Развитие замедленной гиперчувствительности приводит к формированию в легких и региональных лимфатических узлах неказеифицирующихся (т.е. не подвергающихся творожистому некрозу) гранулем. Реже гранулемы возникают

также в селезенке, печени, почках, надпочечниках и лимфатических узлах, удаленных от легких. Легочные *гранулемы* подвергаются *прогрессирующему фиброзу* (рис. 15.22) и тогда становятся заметными при рентгеноскопии грудной клетки. Лимфаденопатию прикорневых лимфатических узлов отмечают примерно у 50 % больных.

Хронический бериллиоз нередко в течение многих лет протекает латентно. Затем появляются одышка, кашель, похудание и артралгии. В некоторых случаях патологический процесс стабилизируется, иногда болезнь прогрессирует вплоть до дыхательной недостаточности. Эпидемиологические данные свидетельствуют о связи между бериллиозом и развитием бронхиолоальвеолярной карциномы.

15.8.2. Саркоидоз

Этиология саркоидоза неизвестна. Болезнь характеризуется развитием неказеифицирующихся гранулем во многих тканях и органах. Поскольку при ряде заболеваний, включая бактериальные и грибковые инфекции, а также бериллиоз, образуются гранулемы без творожистого некроза, гистологический диагноз саркоидоза ставят путем исключения иных гранулем. Саркоидоз поражает различные системы и органы, проявляясь во многих клинических вариантах, но двусторонняя лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов определяется на рентгенограммах грудной клетки у 90 % больных. Следующими по частоте являются поражения глаз и кожи. Заболеваемость саркоидозом у женщин выше, чем у мужчин, и ее показатели широко варьируют среди разных народов и в различных странах. В отличие от европейцев и белых американцев эта болезнь почти неизвестна среди китайцев и народов Юго-Восточной Азии.

Многочисленные попытки идентификации каких-либо микробных, вирусных или других агентов окончились неудачей. Поэтому на сегодняшний день саркоидоз по-прежнему остается болезнью с неясной этиологией.

Под *микроскопом саркоидные гранулемы* видны как скопления тесно расположенных *эпителиоидных клеток*, среди которых нередко обнаруживают *многоядерные гигантские клетки* типа Лангханса (см. главу 14) или типа инородных тел (глава 4). Иногда в центре таких эпителиоидно-клеточных скоплений выявляется зона некроза. При хроническом течении заболевания гранулемы могут подвергаться инкапсуляции или рубцеванию, сопровождающимся накоплением гиалина. Иногда гранулемы имеют еще два характерных гистологических признака: *пластинчатые отложения*, состоящие из извести и белков и известные под названием телец (или включений) Шауманна (J.N.Schaumann); *звездчатые включения* («астероидные тельца»,

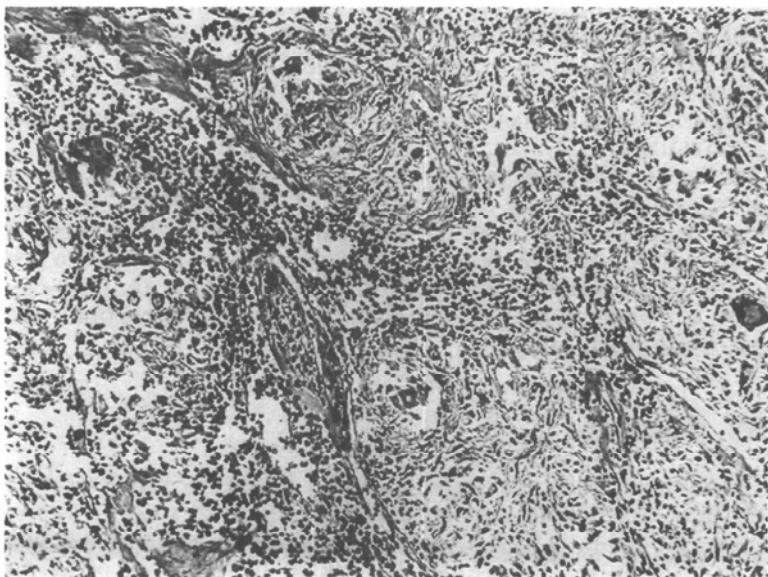


Рис. 15.23. Саркоидоз, множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы с многоядерными гигантскими клетками в ткани легкого.

определяются в 60 % наблюдений). И пластинчатые отложения, и звездчатые включения, как правило, обнаруживаются в цитоплазме многоядерных гигантских клеток. Они специфичны не только для саркоидоза, встречаются и при некоторых формах пневмокониозов. При саркоидозе может быть поражен практически любой внутренний орган.

Легкие вовлекаются в процесс довольно часто. Визуальных изменений может не быть, но у некоторых больных сливающиеся гранулемы приводят к образованию плотных, сероватых и однородных узелков диаметром до 1—2 см. Гранулемы располагаются в легочной ткани главным образом вдоль лимфатических сосудов, вокруг бронхов и кровеносных сосудов. Гораздо реже они развиваются в альвеолярной ткани. Нередкая локализация гранул в подслизистом слое бронхов объясняет их наличие в ткани биоптатов, получаемых при бронхоскопии. Легочные поражения заживают сами по себе с исходом в фиброз и гиалиноз. При большом количестве гранул (рис. 15.23) развивается интерстициальный фиброз легких. Иногда в процесс вовлекается и висцеральная плевра.

Лимфатические узлы поражаются с разной частотой: прикорневые и медиастинальные изменены практически всегда, другие повреждаются значительно реже. Весьма типичны увеличение,

дольчатое строение, иногда обызвествление лимфатических узлов. У 25—33 % больных поражены небные миндалины. *Селезенка* поражается очень часто. Микроскопические изменения в ней определяются у 75 % пациентов, однако спленомегалия развивается лишь у 18 % больных. Гранулемы в ней могут сливаться в едва различимые узелки, капсула органа остается интактной. *Печень* поражается значительно реже и в меньшей степени, чем селезенка. Она может быть немного увеличена, содержит рассеянные гранулемы, располагающиеся чаще всего в портальных трактах, реже внутри долек. *Костный мозг* является еще одной локализацией очаговых изменений при саркоидозе. Примерно у 20 % больных с поражением кроветворной системы рентгенологически отмечают очажки резорбции фаланговых костей стоп и кистей. Они располагаются в сетчатой структуре губчатой костной ткани, в которой имеются признаки костеобразования, что приводит к утолщению тела кости.

Кожа в патологический процесс вовлекается в 30—50 % случаев. Макроскопические изменения весьма разнообразны: отдельные подкожные узелки, четко ограниченные и слегка приподнятые эритематозные бляшки, розовые чешуйчатые пятна, напоминающие изменения при системной красной волчанке (см. главу 25). Саркоидные поражения могут также возникать в слизистых оболочках полости рта, гортани, верхних дыхательных путей. *Глаза, слезные и слюнные железы* поражаются примерно в 30—50 % случаев. Развиваются одно- или двусторонний ирит либо иридоциклит (воспаление радужной оболочки или сочетание воспаления радужки и реснитчатого тела соответственно). В дальнейшем это может завершиться помутнением роговицы, глаукомой и полной потерей зрения. Появление саркоидных очагов в глазах часто сопровождается воспалительными изменениями в слезных железах, в которых подавляется слезоотделение. Двустороннее поражение околоушных, подчелюстных и подъязычных слюнных желез дополняет картину комбинированного увеопаротидного поражения — *синдрома Микулicza* (J. van R. Mikulicz). Описаны единичные находки саркоидных гранул в сердце, почках, головном мозге, эндокринных железах и других органах и тканях.

15.8.3. Идиопатический легочный фиброз

Идиопатический легочный фиброз относится к группе заболеваний, природа которых неясна. Морфологические проявления представлены диффузным интерстициальным воспалением и фиброзом. Возникают гипоксия и цианоз. Существует по крайней мере 20 *синдромов* идиопатического легочного фиброза, среди которых особенно популярны три: *хронический интерстициальный* (межуточный) *пневмонит*, *синдром Хаммена—Рича*

(L.Hamman, A.Rich), *диффузный, или криптогенный, фиброзирующий альвеолит*. Морфологические изменения при идиопатическом легочном фиброзе могут быть сходны с теми, которые обнаруживаются при пневмокониозах, склеродермии, радиационном пневмоните. Название «идиопатический легочный фиброз» используют применительно к тем случаям фиброза легких, причины которых неизвестны.

В настоящее время принято считать, что это заболевание представляет собой *стереотипную воспалительную реакцию альвеолярных стенок на повреждение* различной природы, продолжительности и интенсивности. Сначала повреждение приводит к интерстициальному отеку и накоплению клеток воспалительного ответа в стенках альвеол и в меньшей степени в альвеолах. Полагают, что мембранные пневмоциты I типа чувствительны к указанному повреждению. Затем для восстановления альвеолярной выстилки развивается гиперплазия пневмоцитов II типа. Начинается пролиферация фибробластов. Фиброз в альвеолярных стенках, а также организация внутриальвеолярного экссудата обуславливают уменьшение объема функционально полноценной паренхимы легкого и нарушение ее архитектоники. Не исключено, что иногда заболевание связано с иммунными механизмами. В сыворотке крови больных идиопатическим легочным фиброзом определяются высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов или криоиммуноглобулинов. У некоторых больных в биоптатах легочной ткани удается обнаружить гранулярные отложения IgG, локализующиеся в стенках альвеол. Возможно в патогенезе заболевания определенную роль играют иммунные комплексы. Однако природа антигенов, входящих в состав этих комплексов, не выяснена.

Морфологические изменения варьируют в зависимости от стадии заболевания. На *ранних стадиях* легкие имеют умеренно плотную консистенцию. Под микроскопом в них определяются отек, экссудат и гиалиновые мембраны внутри альвеол, инфильтрация альвеолярных стенок мононуклеарными клетками. Наблюдается гиперплазия пневмоцитов II типа, которые в виде кубических или даже цилиндрических клеток выстилают альвеолы изнутри. На *поздних стадиях* болезни в легких чередуются зоны консолидации ткани и участки, имеющие почти нормальный вид. Дело в том, что организация экссудата в альвеолах и утолщение стенок альвеол вследствие их фиброза и продолжающейся воспалительной инфильтрации происходят неравномерно (рис. 15.24, А, Б). В *терминальных стадиях* развивается картина сотового легкого, которую создают воздушные полости и мелкие кисты, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием и отгороженные толстыми фиброзными стенками с элементами хронического воспаления. Наблюдаются также утолщение внутренней оболочки ветвей легочных артерий и гиперплазия лимфоидной ткани.

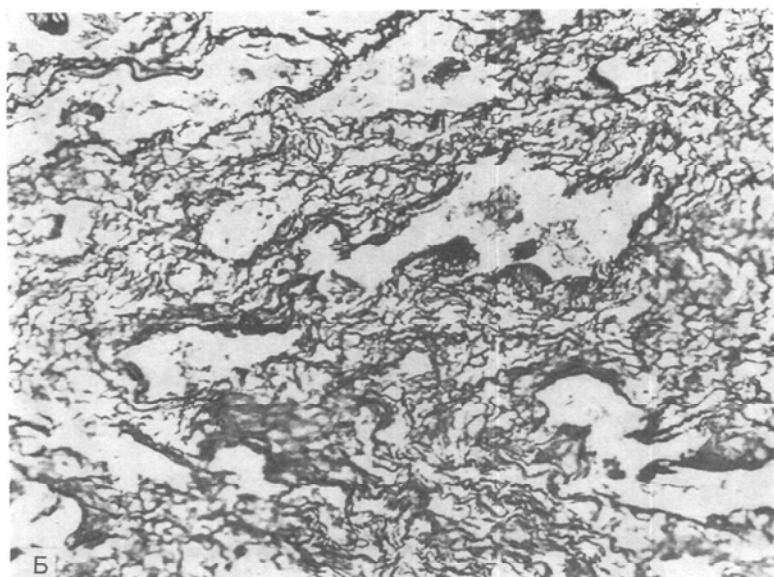
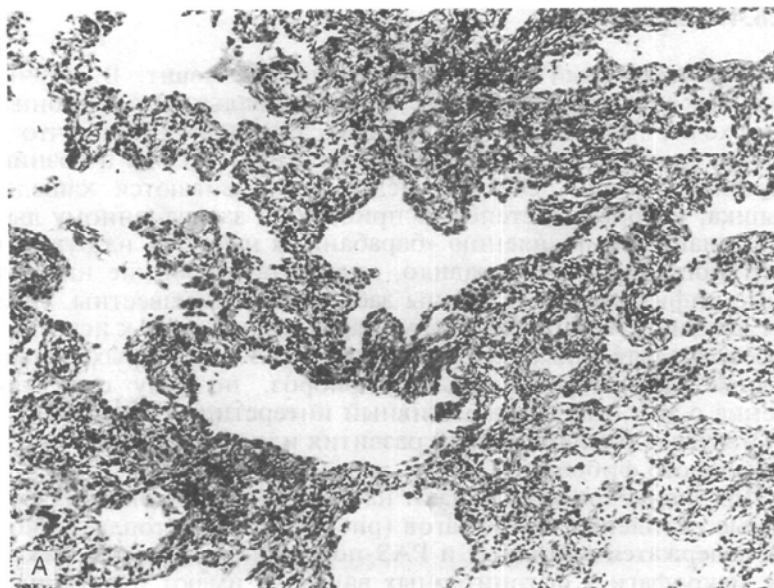


Рис. 15.24. Диффузный интерстициальный фиброз легких.

А — начальная стадия с воспалением и прогрессирующим фиброзом интерстициальной ткани. Б — терминальная стадия с развитием аргирофильных волокон в интерстициальной строме легкого.

15.8.4. Пневмониты

Десквамативный интерстициальный пневмонит. В легочных альвеолах некоторых больных интерстициальным пневмонитом происходит накопление макрофагов. Вначале считали, что это клетки, слущенные с альвеолярных стенок, отсюда и возникло название болезни. Обычно медленно развиваются кашель и одышка, которые постепенно приводят к затрудненному дыханию, цианозу и появлению «барабанных палочек» на руках. На рентгенограммах, как правило, видны двусторонние нижнедолевые инфильтраты. Причины заболевания неизвестны. Помогает лечение стероидными гормонами, приводящее к исчезновению воспалительных явлений в легких. У некоторых больных развивается интерстициальный фиброз, поэтому существует мнение о том, что десквамативный интерстициальный пневмонит является ранней стадией развития идиопатического интерстициального фиброза.

Под *микроскопом* обращают на себя внимание внутриальвеолярные скопления макрофагов (рис. 15.25), в цитоплазме которых содержатся липидные и PAS-позитивные гранулы. Некоторые макрофаги в фагоцитарных вакуолях имеют пластинчатые

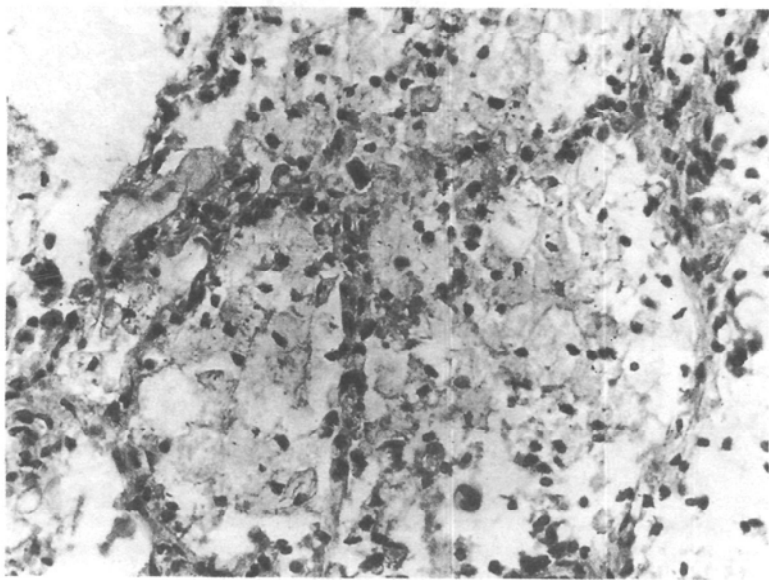


Рис. 15.25. Десквамативный интерстициальный пневмонит.

Многие альвеолы заполнены мононуклеарными клетками, в том числе макрофагами (препарат И.В.Двораковской).

тельца, по-видимому, частицы сурфактанта, оставшиеся от погибших пневмоцитов II типа. Отмечаются признаки интерстициального пневмонита и сопутствующей гиперплазии эпителиоцитов, выстилающих альвеолы. Причем размножающиеся эпителиальные клетки действительно слущиваются (или подвергаются *десквамации*) в просвет альвеол.

Гиперсенситивный пневмонит (пневмонит гиперчувствительности). Это группа иммунологически обусловленных и преимущественно интерстициальных легочных заболеваний, которые развиваются при интенсивной, нередко продолжительной аспирации органической пыли и частиц «производственного» происхождения. У больных обнаруживается аномальная чувствительность или повышенная реактивность, которая в отличие от реакции при бронхиальной астме развивается не в бронхах, а в альвеолах. При выявлении такой патологии на ранних стадиях и исключении профессиональных или иных воздействий можно избежать серьезных хронических фиброзных изменений в легочной ткани.

Чаще всего состояние гиперчувствительности возникает после вдыхания органической пыли, содержащей антигены из спор термофильных бактерий, грибов, животных или микробных продуктов. В зависимости от профессии заболевших для данного пневмонита описаны многочисленные синдромы. *Легкое фермера* в своей основе имеет заболевание, возникающее при контакте с пылью от недавно скошенного, влажного и теплого сена. В таком сене быстро размножаются споры термофильных актиномицетов. *Легкое птицевода* — болезнь любителей птиц — вызывают белки сыворотки крови, выделений или пуха и перьев различных птиц. *Легкое, измененное под влиянием увлажнителя воздуха или кондиционера*, — болезнь, развивающаяся под действием термофильных бактерий, которые попадают в воздух вместе с испарениями из резервуаров с теплой водой. Известны также *легкое сборщика грибов*, *болезнь кленовой коры* (у деревообрабочников и мебельщиков), *утиная болезнь* (связана с антигенами из перьев уток) и т.д.

Изучение экспериментального и клинического материала убеждает в том, что на ранних этапах патогенез процесса независимо от указанных выше причин обусловлен иммунокомплексными реакциями III типа, а на поздних стадиях — реакцией гиперчувствительности замедленного IV типа, вызывающей формирование гранулем. *Клинические проявления* гиперсенситивного пневмонита варьируют. *Острая форма*, развивающаяся через 4—6 ч после аспирации антигенсодержащей пыли, выражается в повторных приступах лихорадки, одышки и кашля. Эти приступы сопровождаются лейкоцитозом. На рентгенограммах легких появляются диффузные или узловатые инфильтраты, а функциональные дыхательные пробы показывают ограничение функции. Если аспирация продолжительна или растя-

нута по времени, развивается *хроническая форма*. Она уже не сопровождается обострениями процесса при повторном контакте с тем же антигеном. Вместо этого прогрессируют дыхательная недостаточность, одышка, цианоз и снижение функции и эластичности легочной ткани — признаки, которые встречаются и при других формах хронической интерстициальной болезни легких.

Гистологические данные получены при изучении легочных биоптатов, взятых от больных с подострыми и хроническими формами: *интерстициальный пневмонит* с инфильтрацией, представленной лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, часть которых имеет пенистую цитоплазму; *интерстициальный фиброз*; *облитерирующий бронхиолит* и *формирование гранулем*. У более чем 50 % больных клеточные инфильтраты отмечаются также внутри альвеол.

Биссиноз — профессиональное заболевание рабочих хлопкообрабатывающих и текстильных производств — развивается при аспирации мелких волокон хлопка, льна, полотна и пеньки. Доказательства иммунной природы этого заболевания не столь убедительны. Острые проявления болезни сходны с приступами бронхиальной астмы.

15.8.5. Эозинофильный инфильтрат легкого

Эозинофильной инфильтрацией характеризуется ряд заболеваний легких, имеющих, по-видимому, иммунологическую природу. Причины и патогенез этих заболеваний различны. Выделяют 4 *формы*: простую легочную эозинофилию, или синдром Леффлера (W.Loeffler); тропическую эозинофилию, вызываемую микрофиляриями (см. главу 14); вторичную хроническую легочную эозинофилию (встречается при многочисленных паразитарных, микотических и бактериальных инфекциях, гиперсенситивном пневмоните, лекарственной аллергии, а также в связи с бронхиальной астмой, аллергическим бронхопульмональным аспергиллезом или нодозным полиартритом); идиопатическую хроническую эозинофильную пневмонию.

Для *синдрома Леффлера* характерны преходящие изменения в легких, эозинофилия в периферической крови и доброкачественное клиническое течение. На рентгенограммах в любой доли легких определяются *тени* разных размеров и форм, отражающие внутрилегочные инфильтраты различной плотности. Под микроскопом видно, что в участках, соответствующих теням, стенки альвеол утолщены за счет эозинофильного инфильтрата, содержащего гигантские клетки. Нет ни некроза, ни васкулита.

Хроническая эозинофильная пневмония характеризуется наличием в периферических отделах легочных долей очаговых инфильтратов, состоящих из лимфоцитов и эозинофилов. Ин-

фильтраты располагаются не только в интерстициальной ткани стенок альвеол, но и в самих альвеолах. Клинически отмечают высокую температуру тела, ночные поты, одышка. Хороший эффект дает терапия кортикостероидами. Болезнь распознается, как правило, тогда, когда исключены прочие варианты хронической легочной эозинофилии.

15.8.6. Облитерирующий бронхиолит и организующаяся пневмония

Это громоздкое название обозначает довольно частые реактивные изменения, развивающиеся в легких в ответ на инфекционные или воспалительные повреждения. Отмечаются кашель и одышка, которые больные связывают с недавно перенесенной респираторной инфекцией. На рентгенограммах определяются пятнистые тени. Причины заболевания разнообразны: перенесенные инфекции (вирусные или бактериальные), аспирированные токсические соединения, лекарственные воздействия, обструктивные изменения в бронхах. От обычных очаговых пневмоний эта болезнь отличается наличием в бронхиолах признаков как повреждения, так и восстановления. Под микроскопом обращают на себя внимание полиповидные пробки, состоящие из рыхлой фиброзной ткани и заполняющие не только бронхиолы (*bronchiolitis obliterans*), но и альвеолы, что сопровождается различной по клеточному составу воспалительной инфильтрацией. В большинстве случаев больные постепенно выздоравливают без лечения; эффективна стероидная терапия.

15.8.7. Легочные геморрагические синдромы

Легочные кровотечения и кровоизлияние в ткань легкого являются серьезными осложнениями некоторых интерстициальных заболеваний легких. Среди легочных геморрагических синдромов различают синдром Гудпасчера (*E.W. Goodpasture*), идиопатический легочный гемосидероз, кровоизлияние, связанное с васкулитом (при ангите гиперчувствительности, гранулематозе Вегенера и системной красной волчанке).

Синдром Гудпасчера. Это довольно редкое заболевание выражается в сочетании *пролиферативного, обычно быстро прогрессирующего гломерулонефрита с некротизирующим геморрагическим интерстициальным пневмонитом*. Заболевают в основном мужчины, часто на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Поражение почек и легких является следствием воздействия антител к антигенам базальных мембран почечных клубочков и стенок альвеол. Патогенез и природа антигенов при синдроме Гудпасчера описаны в главе 18. В большинстве случаев заболевание

начинается с респираторных симптомов (главным образом кровохарканья) и рентгенологически определяемых признаков очаговой консолидации легочной ткани. Очень быстро появляются симптомы гломерулонефрита, приводящие к быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Частой причиной смерти является уремия.

При классическом варианте Гудпасчера *легочная ткань* содержит безвоздушные красновато-коричневые очаги уплотнения. Под *микроскопом* определяются очаги некроза альвеолярных стенок и кровоизлияний в альвеолы, по периферии которых видны фиброзные утолщения стенок альвеол, гипертрофия клеток, выстилающих эти стенки, а также признаки организации крови в альвеолах (в зависимости от продолжительности процесса). Нередко встречаются макрофаги, заполненные гемосидерином. С помощью иммунофлюоресцентных методик можно выявить линейные отложения иммуноглобулинов вдоль базальных мембран альвеолярных стенок. На ранних стадиях болезни в *почках* обнаруживаются признаки очагового пролиферативного гломерулонефрита или полулуния в капсуле клубочков при быстро прогрессирующей форме гломерулонефрита. Выявляются отложения иммуноглобулинов и комплекса на базальной мембране капиллярных петель клубочка.

Пусковые механизмы, приводящие к формированию *антител* к базальным мембранам, неизвестны. В эксперименте с повреждением легких кислородным отравлением удалось проследить фиксацию антител на базальных мембранах и развитие кровоизлияний в альвеолы. У человека в качестве *причин* синдрома Гудпасчера выступают вирусные инфекции и промышленный контакт с растворителями углеводорода. Благодаря применению *заменителей плазмы крови* ранее плохой прогноз при синдроме Гудпасчера значительно улучшился. При замене плазмы удаляются циркулирующие антитела к базальным мембранам, а также медиаторы иммунологического повреждения. Одновременное применение иммуносупрессоров тормозит дальнейшую продукцию антител, в результате улучшается состояние и легких, и почек.

Идиопатический легочный гемосидероз. Это редкое заболевание с неизвестной этиологией проявляется в виде приступов кашля, а также кровохарканья, анемии и потери массы тела. Симптомы связаны с диффузной инфильтрацией легких, сходной с той, которая бывает при синдроме Гудпасчера. Болезнь встречается у молодых лиц и детей. Антитела к базальным мембранам не образуются, причины и патогенез заболевания не изучены. В *легких* выявляются очаги уплотнения, на разрезе красноватые или красновато-коричневые. Под *микроскопом* определяются различные стадии развития легочного интерстициального фиброза, *кровоизлияния в альвеолы*, а также выраженный *гемосидероз*. Зерна гемосидерина расположены как в альвеоляр-

ных стенках, так и в макрофагах, находящихся в альвеолах. Кроме того, отмечаются гиперплазия и слущивание альвеолярных эпителиоцитов, а также выраженная очаговая дилатация капилляров в стенках альвеол.

Другие геморрагические синдромы. Мелкие или крупные ветви сосудистого дерева легких вовлекаются в патологический процесс при различных васкулитах. Возникают кровоизлияния и кровохарканье. Среди таких васкулитов следует назвать *гранулематоз Вегенера* (см. главу 11), *аллергический ангиит и синдром Черджа—Стросс* (см. главу 11), системную красную волчанку (см. главу 5) и *волчаночно-подобные реакции*, вызванные лекарствами.

15.8.8. Поражения легких при сосудисто-коллагеновых заболеваниях

Диффузный интерстициальный фиброз легких в классическом варианте встречается при прогрессирующем системном склерозе (*склеродермии*). У больных *системной красной волчанкой* в легочной паренхиме можно наблюдать очаговую инфильтрацию, причем иногда развивается тяжелый волчаночный пневмонит. При *ревматоидном артрите* нередко в процесс вовлекаются легкие, что проявляется в виде одной из 5 форм: хронического плеврита (с выпотом или без него), диффузного интерстициального пневмонита и фиброза, внутрilegeчных ревматоидных узлов, ревматоидных узлов с пневмокониозом (синдром Каплана), легочной гипертензии. У 30—40 % больных с типичным ревматоидным артритом нарушены функции легких.

15.8.9. Легочный альвеолярный протеиноз

Это редкое заболевание, причина и патогенез которого неизвестны. У некоторых пациентов отмечается профессиональный контакт с различными видами раздражающей (в частности, кремниевой) пыли. На *рентгенограммах* отмечается диффузное затемнение легочной ткани. *Макроскопически* в неспадающихся легких обнаруживаются массивные плотные участки, беловато-серые на разрезе, выделяющие мутную жидкость. Под *микроскопом* видно, что многие альвеолы заполнены плотным зернистым материалом, содержащим много липидов и PAS-положительный компонент (рис. 15.26). Воспалительная реакция отсутствует. Биохимический состав внутрilegeолярного материала сходен с составом сурфактанта, хотя этот материал и не обладает свойствами сурфактанта.

При *электронной микроскопии* в содержимом альвеол обнаруживаются погибшие альвеолярные макрофаги, пневмоциты

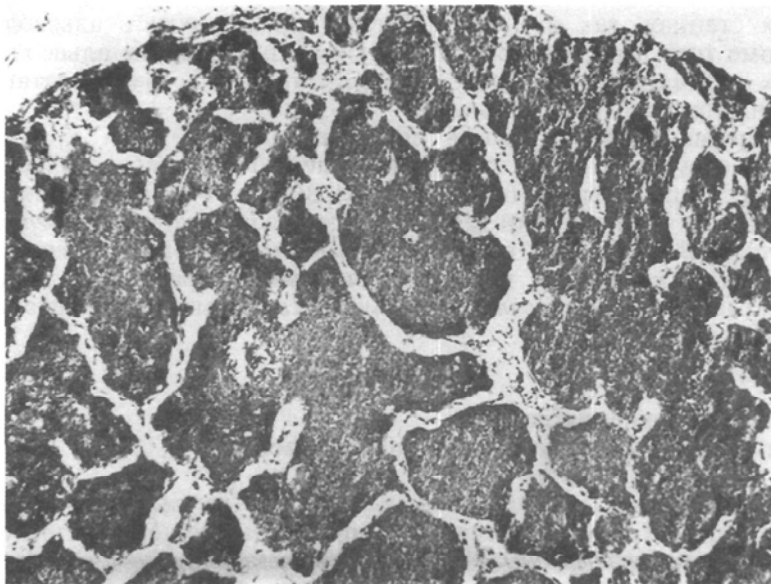


Рис. 15.26. Легочный альвеолярный протеиноз.

Альвеолы заполнены плотным, аморфным, белковолипидным, мелкозернистым материалом (препарат Б.Г.Лисочкина и И.В.Двораковской).

П типа и аморфный преципитат с большим количеством осмиофильных частиц, напоминающих субстрат сурфактанта. Пораженные альвеолы выстланы гиперплазированными пневмоцитами. У больных наблюдаются приступы неспецифического затруднения дыхания, кашель с обильной мокротой, содержащей кусочки желатинозного материала. Несмотря на то что встречаются прогрессирующая одышка, цианоз и дыхательная недостаточность, часто заболевание протекает доброкачественно с самопроизвольным рассасыванием белково-липидных масс, заполняющих альвеолы. Таким образом легочный альвеолярный протеиноз необязательно прогрессирует в хронический фиброз.

15.9. Ятрогенные заболевания органов дыхания

Лекарственные осложнения. Лекарственные препараты могут вызывать разнообразные повреждения в органах дыхания, приводящие к бронхоспазму, отеку легких, хроническому пневмониту с фиброзом и гиперсенситивному пневмониту. Например, цитотоксические препараты, используемые в онкологии, вызы-

вают пневмонит и легочный фиброз. И то, и другое — результаты прямого токсического действия лекарства и заполнения альвеол клетками воспалительного ответа. Другой пример: амиодарон, препарат для лечения стойких аритмий сердца, концентрируется преимущественно в легочной ткани, где и вызывает выраженный пневмонит у 5—10 % больных.

Радиационные поражения легких. Радиационный пневмонит — хорошо известное осложнение лучевой терапии злокачественных новообразований легких, пищевода, средостения и молочной железы. *Острый радиационный пневмонит* развивается через 1—6 мес после облучения, проявляется в одышке, лихорадке и инфильтратах, соответствующих зоне облучения. Морфологически выявляются диффузное повреждение клеток альвеолярных стенок, а также резко выраженная атипия и гиперплазия клеток II типа. Большинство поражений поддается кортикостероидной терапии. В некоторых случаях заболевание прогрессирует до *хронического радиационного пневмонита* с интерстициальным фиброзом в зоне поражения. Довольно типичными для лучевых изменений являются также атипия эпителиоцитов и появление в сосудистых стенках пенистых клеток. По-видимому, при радиационном поражении происходит прямое токсическое повреждение эндотелия и эпителиальных клеток. К этому могут присоединяться повреждающие эффекты от химиотерапевтических препаратов и инфекций.

Пересадка легких. Для многих терминальных легочных заболеваний единственным и наиболее адекватным методом лечения является пересадка легких. К тяжелым терминальным заболеваниям, как правило, диффузным, двусторонним и необратимым, относятся тяжелый идиопатический фиброз легких, первичная гипертензия малого круга кровообращения, эмфизема, муковисцидоз (кистозный фиброз). В то время как пересадка обоих легких или комплекса сердце—легкие получила широкое распространение, во многих случаях выполняют трансплантацию одного легкого. Часто это делают одновременно: от одного донора легкие пересаживают двум реципиентам с дыхательной недостаточностью, что приводит к улучшению функций легких у реципиентов [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. При хронической инфекции, например, при муковисцидозе и бронхоэктазах, у реципиента удаляют оба легких и замещают их трансплантатами. Это необходимо для предупреждения тяжелых инфекционных осложнений при послеоперационной иммуносупрессивной терапии, которые непременно возникают, если одно пораженное легкое остается на месте.

Пересаженные легкие становятся «объектами» двух главных групп *осложнений*, связанных с инфекцией и реакцией отторжения. Инфекционные поражения практически не отличаются от таковых при любых иммуноподавляющих воздействиях (см.

главу 5). К ним относят бактериальные и вирусные (особенно цитомегаловирусные) очаговые пневмонии, пневмоцистные пневмонии и микозы. Следует отметить, что, несмотря на обычные иммуносупрессивные меры после операции, реакция отторжения пересаженных легких развивается у всех пациентов. *Острая реакция отторжения* возникает в течение нескольких недель или месяцев после трансплантации. Она проявляется в виде лихорадки, одышки, кашля и наличия радиационных инфильтратов. Поскольку сходные явления отмечаются и при инфекционных поражениях, для постановки диагноза необходима транспонхриальная биопсия. *Морфологические признаки* острого отторжения выражаются в возникновении мононуклеарных клеточных инфильтратов, располагающихся либо вокруг мелких сосудов, либо в подслизистом слое воздухоносных путей, либо и там и там. Массивное лечение кортикостероидами или другими иммуносупрессорами, как правило, успешно: исчезают и симптоматика, и радиационные инфильтраты в легких. *Хроническая реакция отторжения* представляет собой большую проблему у 25—50 % больных с пересаженными легкими. Ее обычно обнаруживают через 6—12 мес после операции — появляются кашель и одышка. Важнейший морфологический признак этой реакции — *облитерирующий бронхиолит*, при котором мелкие бронхи заполняются воспалительным экссудатом и фиброзной тканью. Клеточные муфты вокруг сосудов также свидетельствуют об отторжении. Лечение хронических реакций отторжения пересаженных легких значительно труднее, чем острых реакций.

15.10. Опухоли бронхов и легких

Среди разнообразных опухолей, имеющих бронхопульмональное происхождение, 90—95 % наблюдений приходится на *карциномы бронха*. Следует отметить, что поскольку основная масса воздухоносных путей проходит в толще легочной ткани, в медицинской практике широко распространилось название «рак легкого». Между тем источником этой опухоли служит выстилка бронхиального дерева, поэтому в последние годы используют уточненное название «*бронхогенная карцинома легкого*». Около 5 % бронхопульмональных опухолей составляют *карциномы* и *анудомы* и 2—5 % — *опухоли мезенхимальной* и другой природы. Крайне редко встречаются различные *доброкачественные опухоли* бронхов и легких (папилломы, аденомы и др.).

Бронхогенный рак. В конце XX в. в промышленно развитых странах эта опухоль была самым распространенным злокачественным новообразованием. Около 30 % всех мужчин планеты, умирающих от болезней, погибают от рака бронха. На эту бо-

лезнь приходится около 7 % всей смертности от болезней. Заболеваемость бронхогенной карциномой драматически возрастает среди женщин. Во многих регионах эта болезнь среди причин смерти женщин от злокачественных опухолей сместила с первого места рак молочной железы. Во второй половине XX в. смертность от бронхогенного рака в промышленно развитых странах увеличилась среди мужчин в 3,5 раза, среди женщин в 7 раз. Эта болезнь чаще всего встречается в возрасте 40—70 лет с пиком заболеваемости на 6-м и 7-м десятке лет жизни. Лишь 2 % всех наблюдений относится к лицам моложе 40 лет.

Курение является одним из важнейших факторов риска возникновения рака бронха (см. главы 7 и 9). Частота рака бронха зависит от ежедневной дозы табачного дыма, глубины аспирации (затяжек) и продолжительности регулярного курения. В среднем человек, выкуривающий около одной пачки сигарет в сутки, подвергается риску заболеть бронхопульмональной карциномой в 10 раз больше, чем некурящий. *Морфологические исследования* выстилки воздухоносных путей у постоянно курящих людей, еще не заболевших раком, выявили гиперпластические и метапластические изменения примерно у 10 % лиц. В сигаретном дыме находится огромное количество (более 1200 видов) вредных веществ, многие из которых являются канцерогенами. Последние включают в себя и инициаторы — полициклические ароматические углеводороды (бензпирен и др.) и промоторы — дериваты фенола и др.

Радиация также является фактором риска возникновения карциномы бронха. У японцев, переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, заболеваемость этой формой рака оказалась значительно выше аналогичного показателя у жителей других регионов Японии. Среди вредных промышленных факторов следует упомянуть *асбест, никель, каменноугольную пыль, хроматы, пары ртути, иприт* и др. Семейная предрасположенность к раку бронха, если и имеется, то остается недоказанной.

В недавних исследованиях вскрыта важная роль *доминантных онкогенов* и утраты или инактивации *рецессивных туморсупрессорных генов* в развитии этой формы рака. Доминантные онкогены: *c-myc* при мелкоклеточной карциноме бронха и *k-ras* при аденокарциномах дыхательных путей; рецессивные гены: ген белка *p53*, ген ретинобластомы и гены короткого плеча хромосомы 3.

Давно известно, что бронхопульмональная карцинома нередко возникает *в области рубцов* в легочной паренхиме. Появился даже термин «рак в рубце». Такие опухоли по направлению своей гистологической дифференцировки, как правило, являются *аденокарциномами*. Рубцы, провоцирующие канцерогенез, возникают при организации инфарктов, некроза или гранулем инфекционного происхождения, раневых повреждений,

инкапсуляции инородных тел. Иногда сам рубец образуется в результате десмопластического процесса (см. главу 7). Механизм развития рака в рубце не изучен.

В наиболее типичном случае рак бронха возникает на 6-м десятке лет жизни. Продолжительность симптоматики до постановки диагноза составляет в среднем около 7 мес. Отмечаются кашель (75 %), потеря массы тела (40 %), боли в груди (40 %), одышка (20 %). Обильная мокрота нередко содержит раковые клетки, которые могут быть выявлены в цитологическом препарате. Кроме того, весьма информативным в диагностическом отношении является цитологическое исследование аспирата или бронхиального смыва. Бронхогенный рак у 1—10 % больных может сопровождаться паранеопластическими синдромами, обусловленными секрецией различных гормонов, которые вырабатываются нейроэндокринными клетками выстилки бронхов. Так, избыток антидиуретического гормона приводит к гипонатриемии, АКТГ — к синдрому Кушинга (H.W.Cushing), серотонина — к карциноидному синдрому и т.д. Встречаются и другие паранеопластические системные проявления (миастенический синдром, периферическая нейропатия, лейкомоидные реакции и др.). Хирургическое удаление опухоли, не достигающей в диаметре 4 см, способствует 30—40 % 5-летней выживаемости больных. Как и при других злокачественных новообразованиях, показатели выживаемости, особенно у нелеченых пациентов, тесно связаны с уровнем распространения процесса, степенью и направлением гистологической дифференцировки.

Различают 4 разновидности бронхопульмонального рака: плоскоклеточный (эпидермоидный) рак и аденокарцинома (по 25—40 % наблюдений на каждую форму), мелкоклеточный рак (20—25 %) и крупноклеточный рак (10—15 %). Существуют и *смешанные формы*, например железисто-плоскоклеточный рак или карцинома, сочетающая эпидермоидный и мелкоклеточный рак.

Примерно 75 % бронхогенных раков происходит из выстилки крупных бронхов, т.е. главных, долевых и сегментарных (в проксимальной трети). В России такие опухоли называются центральным раком. Значительно реже малигнизация развивается в эпителии периферических отделов бронхиального дерева или альвеол (периферический рак). Еще реже болезнь проявляется в виде *массивного рака*, при котором к моменту распознавания опухолевый узел занимает долю (рис. 15.27) или даже почти целое легкое. Обнаружить источник опухоли в таком случае невозможно. Полагают, что бронхопульмональный рак начинается с очагов дисплазии и карциномы *in situ* (см. главу 7). Достигнув диаметра 1 см, *прогрессия* опухолевого узла может продолжаться по-разному. Иногда он растет преимущественно экзифитно и в разной степени закрывает просвет бронха и даже

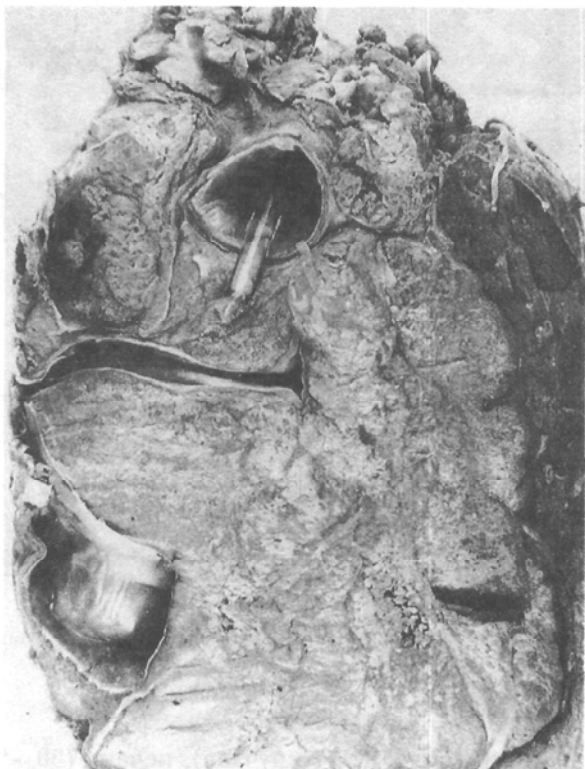


Рис. 15.27. Массивный рак легкого.

«стелется» эндобронхиально. В других случаях происходят пенетрация стенки бронха и прорастание перибронхиальных тканей с древовидным распространением вдоль бронха. И лишь у отдельных больных довольно быстро образуется массивный узел, занимающий большую часть легочной паренхимы. На разрезе такого серовато-белого узла можно увидеть участки некроза и кровоизлияний разной степени давности. Опухоль может достигать плевры и «стелиться» далее по ее поверхности. Иногда отмечается прорастание опухоли в перикард. В большинстве случаев (более чем у 50 % больных) обнаруживают метастазы в перибронхиальных, прикорневых, бифуркационных, паратрахеальных и медиастинальных лимфатических узлах. Иногда мелкие группы раковых клеток выявляют в том или ином лимфатическом узле лишь при микроскопии. Дистантное метастазирование осуществляется и лимфогенным, и гематогенным путями. Может быть поражен любой внутренний орган. Однако распределение наиболее частых метастазов выглядит следующим обра-

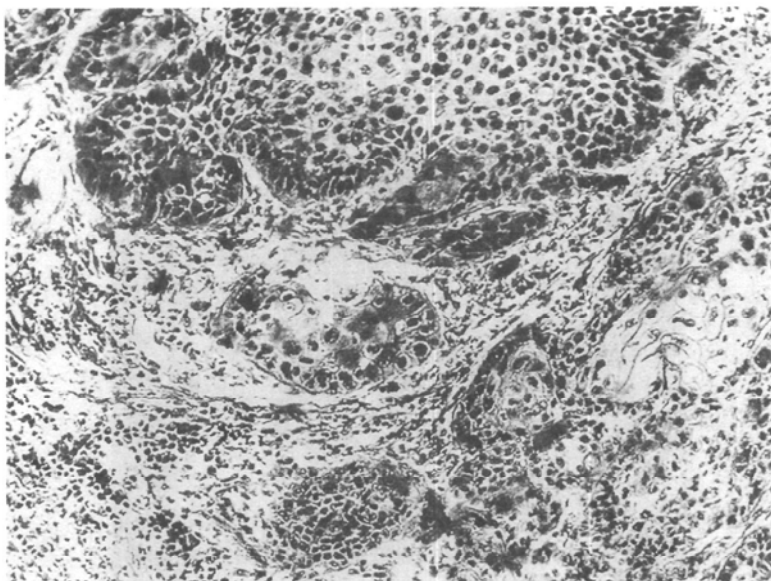


Рис. 15.28. Умеренно дифференцированный эпидермоидный (плоскоклеточный) рак бронха.

зом: надпочечники (более 50 % случаев), печень (30—50 %), головной мозг (20 %), кости (20 %).

Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак. Заболевание чаще всего встречается у мужчин, как правило, курящих или куривших в течение многих лет. Макроскопически обычно это центральный рак бронха. Ему в основном свойствен местный инвазивный рост, темп которого может быть весьма высоким. Однако метастазирование развивается позднее, чем при других карциномах бронха, поэтому около 10 % больных плоскоклеточным раком бронха живут в течение 5 лет от начала лечения. В зонах выстилки пораженного бронха, прилегающих к основному опухолевому узлу, можно обнаружить фокусы плоскоклеточной метаплазии и дисплазии, а также карциномы *in situ*. В самом же узле *раковая паренхима* может быть высоко-, умеренно- и низкодифференцированной (рис. 15.28).

Аденокарцинома. Существуют две основные формы этого рака легкого: обычная аденокарцинома, развивающаяся из эпителиальных структур бронхов, и бронхиолоальвеолярный рак. Последний происходит из выстилки бронхиол и(или) альвеол. Встречаются и смешанные формы. Аденокарцинома — наиболее частый вид рака бронха у женщин и некурящих лиц.

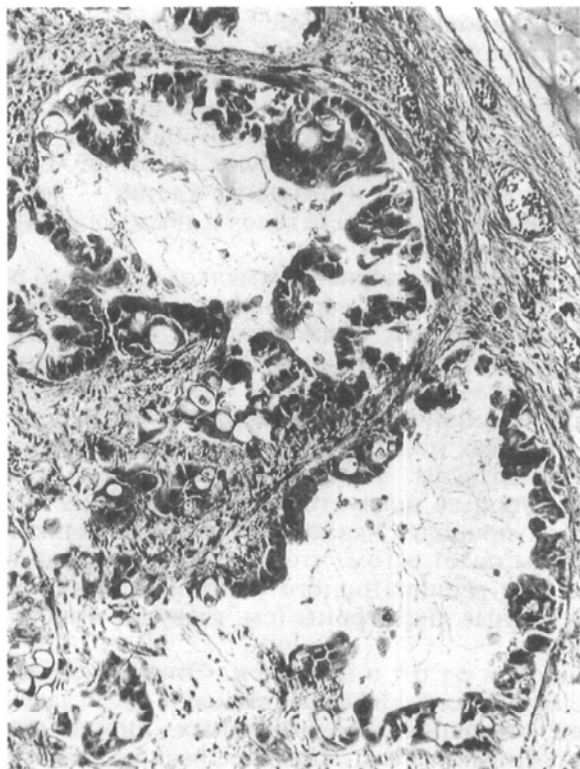


Рис. 15.29. Слизеобразующая аденокарцинома бронха (препарат Д.И.Головина).

В большинстве случаев опухоль имеет небольшие размеры и относится к периферическому раку легкого. Показатели 5-летней выживаемости больных примерно те же, что и при плоскоклеточном раке. По *гистологическому строению* аденокарцинома варьирует от высокодифференцированных, слизеобразующих (в 80 % случаев) (рис. 15.29) или сосочковых вариантов, сходных с карциномами других органов, до рака преимущественно солидного строения, при котором слизь образуется лишь в единичных случаях. Отмечено, что аденокарцинома бронха растет медленнее, чем плоскоклеточный рак.

Мелкоклеточный рак бронха. Он возникает чаще всего у лиц, куривших в течение многих лет. Лишь 1 % наблюдений относится к некурящим. Эта форма рака развивается обычно в крупных бронхах и относится к центральному раку, очень злокачественна. Довольно быстро и широко метастазирует, характеризуется вполне определенной гистологичес-

кой дифференцировкой. Раковые эпителиоциты, как правило, маленькие, имеют узкий ободок цитоплазмы, круглую или овальную форму и образуют обширные пласты паренхимы, в которых обычно нет признаков плоскоклеточной или железистой дифференцировки. В случае преобладания круглых клеток в раковой паренхиме используют название «*лимфоцитоподобный рак*», а вытянутых и овальных клеток — «*овсяноклеточный рак*». Выделяют также веретено- и полиморфно-клеточный варианты.

Развитие некоторых вариантов мелкоклеточного рака бронха сопровождается секрецией серотонина, кальцитонина, нейрон-специфической энolahзы, соматостатина, АКТГ и др., которые обуславливают соответствующую симптоматику. Это так называемые *мелкоклеточные карциномы* с нейроэндокринным (апудоцитарным) компонентом. При *электронной микроскопии* в опухолевых клетках можно увидеть электронно-плотные нейроэндокринные гранулы. *Иммуногистохимическое изучение* маркерных секреторных продуктов (гормонов) дает возможность определить их природу. Указанные варианты мелкоклеточного рака свидетельствуют о том, что в злокачественной опухолевой трансформации респираторного эпителия могут участвовать нейроэндокринные диффероны (см. главу 6), имеющиеся в выстилке бронхов.

К р у п н о к л е т о ч н ы й р а к. Эта форма рака с признаками анапластической дифференцировки (см. главу 7) состоит из крупных, атипичных, полиморфных, иногда гигантских и даже многоядерных клеток. Наиболее распространенные разновидности: светло- и веретеноклеточная карциномы (от аналога, относящегося к мелкоклеточной форме, последний вариант отличается и крупными размерами клеток, и выраженной анаплазией).

Уровни распространения рака бронха, оцениваемые по системе TNM (см. главу 7), приведены в табл. 15.4.

Осложнения рака бронха развиваются, как правило, дистальнее места возникновения новообразования. Неполная обструкция бронха опухолью может вызывать выраженную *очаговую эмфизему*, а тотальная обструкция — *ателектаз*. Нарушение дренажной функции бронхов часто сопровождается гнойным или язвенным бронхитом и бронхоэктазами. Латентный рак бронха определяется после того, как обнаруживается его осложнение — *абсцесс легкого*. Сдавливание растущей опухолью ветвей верхней полой вены может привести к венозному застою, цианозу лица, отеку верхних конечностей и *синдрому верхней полой вены* (сочетанию расширения вен грудной клетки, цианоза и отека лица с повышением внутричерепного давления). Проникновение опухоли в полости плевры или перикарда сопровождается *плевритом* или *перикардитом* с соответствующим выпотом.

Таблица 15.4. Международная классификация уровней распространения злокачественных бронхопульмональных опухолей, основанная на системе TNM

T1	Опухоль не превышает в диаметре 3 см; может исходить из выстилки любого бронха, кроме главного; плевра не поражена		
T2	Опухоль превышает в диаметре 3 см; может исходить из выстилки главного бронха; располагается не менее чем в 2 см от киля трахеи (сагіна); может сопровождаться ателектазом (по объему не более чем долевым) и обструктивной пневмонией		
T3	Опухоль может прорасти структуры, соседние с легкими: стенку грудной клетки, диафрагму, средостение; располагается менее чем в 2 см от киля трахеи; сопровождается ателектазом (способным поражать целое легкое)		
T4	Имеется опухолевая инвазия в средостение, ткани сердца и крупных сосудов, трахею, пищевод, пищевода, тела позвонков и киль трахеи; определяется плевральный выпот		
N0	В региональных лимфатических узлах метастазы не определяются		
N1	Имеются метастазы в ипсилатеральных (на той же стороне по отношению к локализации опухоли), прикорневых или перибронхиальных лимфатических узлах		
N2	Имеются метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и паратрахеальных лимфатических узлах		
N3	Метастазы обнаруживаются в контралатеральных (на противоположной стороне по отношению к локализации опухоли) лимфатических узлах		
M0	Дистантные метастазы не обнаруживаются		
M1	Имеются дистантные метастазы (поражаются печень, головной мозг, кости, надпочечники)		
Стадии	Классификация по стадиям опухолевой прогрессии		
I	T1—2	N0	M0
II	T1—2	N1	M0
IIIa	T1—3	N2	M0
	T3	N0—2	M0
IIIb	Любая T	N3	M0
	T4	Любая N	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Бронхиолоальвеолярный рак. Этот вид рака развивается из выстилки терминальных и респираторных бронхиол, а также альвеолярных эпителиоцитов и встречается лишь в 1—9 % всех наблюдений бронхогенного рака. Заболевают лица любого пола и возраста. Симптоматика развивается поздно, осложнения встречаются редко. Эта форма рака легкого метастазирует в 45 % случаев и, как правило, поздно. Опухоль почти всегда возникает в периферических зонах легочной паренхимы в виде одиночного узелка или множественных уплотнений, внешне сходных с очагами пневмо-

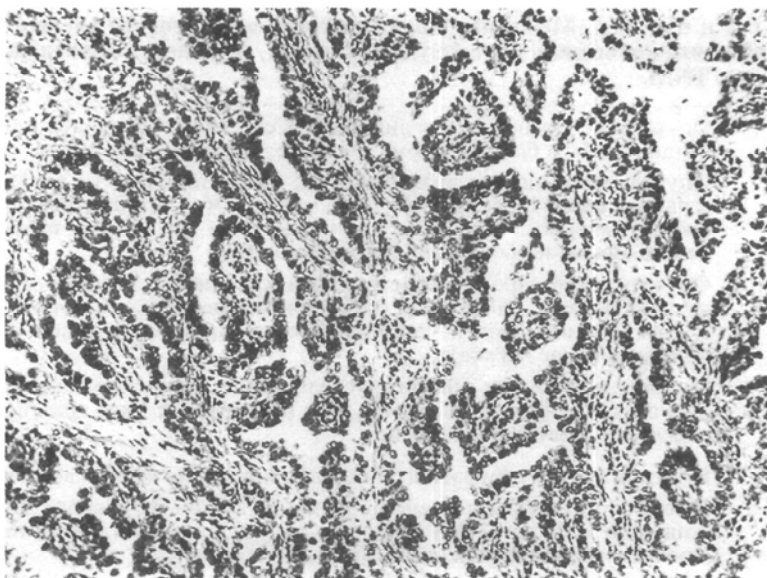


Рис. 15.30. Бронхиолоальвеолярная карцинома.

нии. При наличии секреторной активности опухолевая ткань на разрезе пропитана слизистыми, сероватыми и полупрозрачными массами, в других случаях она представляет собой плотноватые, безвоздушные, серовато-белые очажки, похожие на фокусы пневмонии.

Под микроскопом опухоль характеризуется наличием то вытянутых цилиндрических, то кубических клеток, выстилающих стенки заполненных воздухом пространств, и многочисленными ветвящимися фиброзными сосочками, вдающимися в эти пространства (рис. 15.30). В цитоплазме таких клеток содержатся гранулы слизи, иногда массы слизи располагаются также вне клеток. Несмотря на разную степень гистологической дифференцировки опухолевых эпителиоцитов, в самом опухолевом узле, как правило, сохраняется альвеолярная архитектоника. Стенки альвеол могут быть утолщены, а сами альвеолы сильно расширены. Ультраструктурный анализ показывает, что бронхиолоальвеолярный рак представляет собой разнородную группу и может быть представлен то слизистыми и секреторными эпителиоцитами бронхиол, то пневмоцитами II типа.

Нейроэндокринные опухоли. Они происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Небольшая группа нейроэндокринных опухолей бронхопульмональной локализации включает *маленькие доброкачественные опухоли* — tumorlets («опухольки», или «микрокарциноиды», диаметром по несколь-

ко миллиметров), появляющиеся в области рубцов и зон хронического воспаления; *карциноиды*; мелкоклеточные карциномы с нейроэндокринным (апудоцитарным) компонентом.

К а р ц и н о и д б р о н х а. Встречается у 1—5 % лиц с бронхопульмональными новообразованиями, составляет более 90 % всех аденом бронха. На оставшиеся 10 % аденом приходятся аденокистозный рак и мукоэпидермоидная карцинома — опухоли, по гистологическому строению напоминающие опухоли слюнных желез (см. главу 16). Большинство больных карциноидом бронха моложе 40 лет. Отмечается одинаковая заболеваемость для лиц обоего пола. Поскольку дифференцировка паренхимы бронхиального карциноида происходит в направлении клеток Кульчицкого (Н.К.Кульчицкий, русский гистолог), т.е. кишечных апудоцитов, эта опухоль сходна с карциноидом кишечника (см. главу 16). Иногда карциноид бронха встречается как часть множественной эндокринной неоплазии.

Клинические проявления этого новообразования определяют степень его выпячивания в просвет бронха, способность к метастазированию и продукции вазоактивных аминов. Важнейшими симптомами являются кашель, кровохарканье, снижение дренажной функции пораженного бронха с развитием вторичной инфекции, бронхоэктазов, эмфиземы и ателектаза. В некоторых случаях (при атипичном карциноиде) наблюдается метастазирование в региональные лимфатические узлы. Большое клиническое значение имеют весьма редкие функционально активные карциноиды, обуславливающие развитие *классического карциноидного синдрома*: перемежающихся приступов диареи, приливов крови (к лицу) и цианоза. Все же большинство карциноидов бронха не сопровождается ни метастазами, ни гормональной активностью. От 50 до 95 % больных, леченных по поводу этих новообразований, живут дольше 10 лет.

Карциноид бронха растет экзофитно и имеет полиповидное или виллезное строение. Он может закупоривать просвет бронха, обнаруживается при размерах от нескольких миллиметров до 3—4 см в диаметре. При этом опухоль нередко покрыта интактным эпителием. В большинстве случаев поражаются крупные бронхи [лишь изредка встречаются так называемые периферические карциноиды (микрокарциноиды) — tumorlets, в которых очень трудно проследить связь с бронхиолами]. Некоторые карциноиды прорастают стенку бронха и прилежащую легочную ткань, образуя узлы до 10 см в диаметре. Под *микроскопом* видно, что паренхима опухоли представлена гнездами, тяжами и пластами, состоящими из небольших и мономорфных клеток и разделенных прослойками фиброзной стромы (рис. 15.31, А, Б). Указанные клетки имеют светлую цитоплазму и небольшое круглое ядро в центре клетки. Иногда в опухоли встречаются более крупные клетки, с более развитой оксифильной цитоплазмой и более темным пузырьковидным ядром. Агрессивному поведению и инвазивному

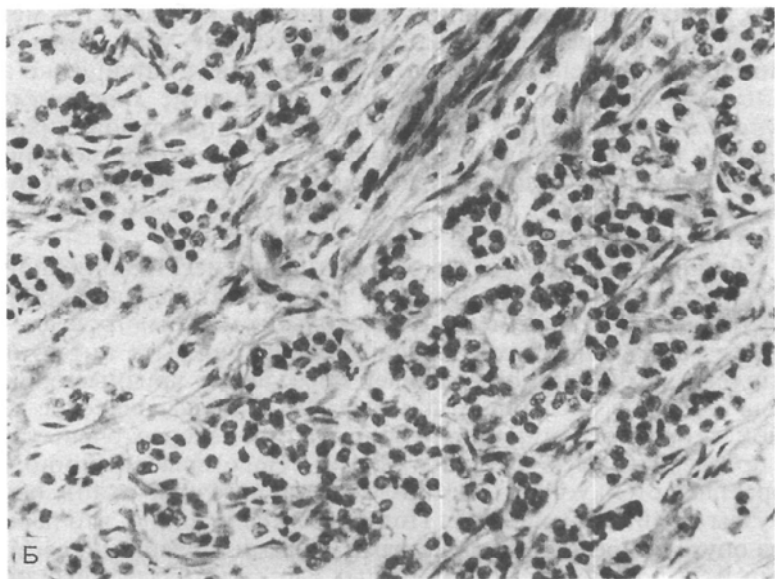
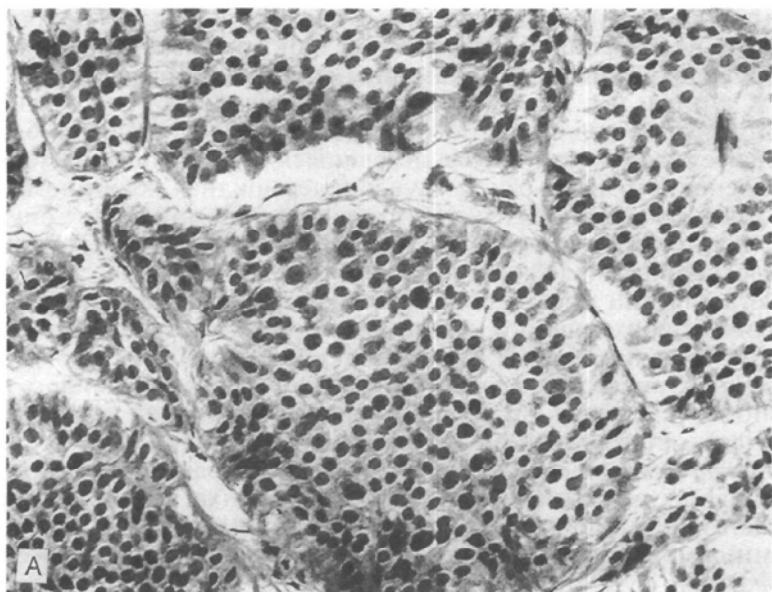


Рис. 15.31. Карциноид бронха.

А, Б — паренхима опухоли представлена гнездами и тяжами, состоящими из небольших мономорфных клеток, разделенных прослойками фиброзной стромы.

росту карциноида соответствуют, как правило, клеточный полиморфизм и большее количество фигур митоза. При *электронной микроскопии* в опухолевых клетках постоянно выявляются нейросекреторные гранулы, характерные для нормальных и опухолевых нейроэндокринных клеток. С помощью *иммуногистохимических реакций* можно выявить продукты секреции гранул — серотонин, нейронспецифическую эналазу, бомбезин, кальцитонин и др.

Смешанная группа опухолей. К ней относятся доброкачественные и злокачественные мезенхимальные опухоли: фиброма, фибросаркома, лейомиома, лейомиосаркома, липома, гемангиома, гемангиоперицитомы и хондрома. Все эти опухоли могут возникать в легких, но встречаются очень редко. Кроме того, легочную паренхиму могут поражать доброкачественные и злокачественные лимфоретикулярные опухоли и опухолеподобные процессы, в том числе неходжкинская и ходжкинская лимфомы, лимфоматоидный гранулематоз (диффузное поражение легких и легочных сосудов узелками, состоящими преимущественно из лимфоцитов; около 50 % таких процессов, протекающих иногда с поражением почек, печени и головного мозга, прогрессирует в неходжкинскую лимфому), псевдолимфома и плазмоцитарная гранулема.

Г а м а р т о м а л е г к и х. Она относится к опухолеподобным поражениям легких. Часто ее случайно обнаруживают при рентгенографии грудной клетки в виде тени, похожей на монету, или при патологоанатомическом исследовании. Легочная гамартома редко превышает в диаметре 3—4 см, ее ткань обычно построена преимущественно из зрелого гиалинового хряща. Иногда хрящ содержит кистозные или щелевидные пространства, которые могут быть выстланы характерным респираторным эпителием. Кроме хряща, в состав гамартомы входят фиброзная и жировая ткань, а также кровеносные сосуды.

О п у х о л и с р е д о с т е н и я, а также вторичные поражения средостения, возникающие в результате инвазии или метастазирования (табл. 15.5), тоже могут поражать легочную ткань.

Т а б л и ц а 15.5. Первичные новообразования, неопухолевые и вторичные опухолевые заболевания средостения, которые могут поражать легочную ткань

1. Верхнее средостение Лимфома Тимома Заболевания щитовидной железы Метастатические (раковые) очаги Опухоли околощитовидных желез	2. Заднее средостение Шваннома, нейрофиброма Лимфома Диафрагмальная грыжа (с выходом органов брюшной полости в грудную полость)
3. Переднее средостение Тимома Тератома Лимфома Заболевания щитовидной железы Опухоли околощитовидных желез	4. Среднее средостение Бронхогенная киста Перикардальная киста Лимфома

Метастатические заболевания легких. При лимфогенном или гематогенном метастазировании многих злокачественных опухолей — карцином и сарком, возникающих в разных внутренних органах, — легкие поражаются достаточно часто. Варианты роста метастатических узлов в легочной паренхиме весьма многочисленны. В *типичном случае* ткань обоих легких пронизывают множественные и четко ограниченные беловато-серые узлы разных размеров. Чаще узлы располагаются в периферических отделах легких, а также в перибронхиальной или периваскулярной ткани.

15.11. Патологические процессы в плевре

Как правило, в какой-либо патологический процесс плевры вовлекается *вторично*. Следы такого вовлечения в виде спаек между висцеральной и париетальной плеврой часто можно видеть при патологоанатомическом исследовании. Изредка вторичное поражение плевры (особенно ее эмпиема, являющаяся осложнением пневмонии) может занять доминирующее положение в клинической картине заболевания. Что касается *первичных* заболеваний плевры, то следует назвать первичные бактериальные инфекции плевральной полости и первичную опухоль — мезотелиому плевры.

Частым признаком, сопровождающим как первичные, так и вторичные поражения плевры, является *плевральный выпот*. В нормальной полости плевры содержится не более 15 мл серозной, практически бесклеточной светлой и прозрачной жидкости. Значительное *накопление выпота* наблюдается при следующих 5 патологических состояниях:

- повышении гидростатического давления в малом круге кровообращения (например, при правожелудочковой недостаточности сердца);
- увеличении сосудистой проницаемости (при пневмониях);
- снижении онкотического давления (например, при нефротическом синдроме);
- возрастании межплеврального (в норме отрицательного) давления, при ателектазе;
- уменьшении дренажа лимфы (например, при карциноматозе).

Плевральный выпот может иметь воспалительную и невоспалительную природу.

Выпот воспалительного происхождения. Серозный, серозно-фибринозный и фибринозный варианты плеврита нередко представляют собой последовательные стадии одного и того же процесса. Частыми причинами *плеврита* являются всевозможные воспалительные процессы в легких при туберкулезе, пнев-

мониях и бронхоэктазах, легочных абсцессах и инфарктах. Кроме того, поражения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, уремии, генерализованных инфекциях, прочих системных заболеваниях и обширном метастатическом обсеменении тоже могут сопровождаться серозным и серозно-фибринозным плевритом. Облучение, используемое для радиотерапии опухолей легких или средостения, нередко приводит к серозно-фибринозному плевриту. В большинстве случаев количество экссудата в полости плевры минимально, и впоследствии экссудат подвергается либо резорбции, либо организации. Накопление в плевральной полости большого количества жидкости может существенно уменьшить функциональное пространство для легочной ткани и привести к дыхательной недостаточности.

Гнойное воспаление в полости плевры — *эмпиема* — развивается в результате попадания в плевру бактерий или грибов. Чаще всего это происходит при контактном распространении возбудителей из очагов внутрилегочной инфекции, но встречаются и случаи лимфо- или гематогенной диссеминации из отдаленных источников. Поддиафрагмальные печеночные или субдиафрагмальные абсцессы также могут распространяться контактным путем в полость плевры, причем, как правило, с правой стороны. Эмпиема плевры характеризуется наличием зеленовато-желтого, густого гноя, в котором преобладают массы нейтрофилов. В мазках гноя обнаружить возбудителя нелегко, однако его можно выявить при бактериальном посеве. В большинстве случаев количество гноя в полости плевры невелико, хотя у некоторых больных оно может достигать 500—1000 мл. Типичный исход эмпиемы — организация гноя с формированием плотных фиброзных спаек, гораздо реже наблюдается его рассасывание. Спайки могут приводить к облитерации полости плевры и деформации легких. В такой ситуации функция легких может быть значительно ограничена.

Истинный *геморрагический плеврит* встречается очень редко. Его можно обнаружить при выраженном геморрагическом диатезе, риккетсиозах (см. главу 14) или опухолевом поражении плевры. Следует отличать экссудат, содержащий примесь крови, от гемоторакса. При выявлении геморрагического плеврита прежде всего нужно исключать наличие в нем слушенных опухолевых клеток.

Плевральный выпот невоспалительного происхождения. В большинстве случаев наличие такого выпота связано с сердечной недостаточностью (см. главы 3 и 11), его называют *гидротораксом*. Соломенно-желтый и прозрачный трансудат, скапливающийся в плевральной полости с одной или обеих сторон, является не единственным признаком недостаточности сердца. Как правило, имеются признаки венозного полнокровия, часто и отека легких. Наличие трансудата в плевральной полости

можно трактовать как часть генерализованного отека. Изредка трансудат отмечается при портальной гипертензии. Изолированный правосторонний гидроторакс встречается при синдроме Мейгса (J.V.Meigs; сочетание асцита, гидроторакса и др. признаков, сопровождающих фиброму или иную доброкачественную опухоль яичников). У большинства больных гидроторакс имеет разлитой характер. Выпот накапливается в задненижних отделах полости плевры. Он может приводить к сдавлению и ателектазу ближайших к нему отделов легкого. Массивные спайки, сформировавшиеся задолго до появления трансудата в полости плевры, ограничивают накопление отечной жидкости. Их локализация зависит от предшествовавшего спаечного процесса. Если причина гидроторакса устранена, становится возможным рассасывание выпота.

Кровоизлияние в плевральную полость приводит к *гемотораксу*. При разрыве аневризмы аорты или травме сосудов гемоторакс часто смертелен. Он легко распознается благодаря наличию в полости плевры сгустков крови и жидкой крови. В случае наступления смерти в течение нескольких минут или даже часов обнаружить признаки воспалительной реакции на излившуюся кровь, как правило, не удастся. Если пациент переживает кровоизлияние в плевральную полость, то в дальнейшем происходят организация крови и формирование спаек между висцеральной и париетальной плеврой.

Существует еще один вариант плеврального выпота невоспалительной природы — *хилоторакс*. Это накопление лимфы, внешне напоминающей разбавленное молоко. Такой «молочный» вид изливающейся лимфы обусловлен тем, что она представляет собой эмульсию жиров. В отстоявшейся лимфе слой жира, плавающий на поверхности, отделяется. Следует отличать истинную лимфу от мутной серозной жидкости, не содержащей жира и не подвергающейся отделению жирового слоя. Хилоторакс бывает двусторонним, чаще — левосторонним. Объем поражения варьирует, но крайне редко достигает объемов гидроторакса. Обычно хилоторакс встречается при травме грудного протока (собирающего лимфу от большинства регионов органа и направляющего ее в венозную сеть в области слияния левой подключичной и левой внутренней яремной вен) или его обструкции, сопровождающейся вторичными разрывами главных лимфатических протоков. Эта обструкция иногда наблюдается при лимфогенном метастазировании и росте раковых клеток внутри правого лимфатического или грудного протоков.

Пневмоторакс. Он выражается в наличии воздуха или какого-либо газа в плевральной полости и возникает в результате травмы, патологического процесса или создается искусственно с лечебной целью.

Так называемый *спонтанный пневмоторакс* возникает внезапно и является осложнением любого патологического процес-

са в легких, который сопровождается разрушением или разрывом легочной ткани с попаданием воздуха в полость плевры. Это бывает при абсцессе легкого. Для поступления воздуха в плевральную полость совсем необязательно разрушение висцеральной области, он может проникнуть в интерстициальную ткань легкого, достичь прикорневой зоны, попасть в средостение (см. выше об интерстициальной эмфиземе), а затем в полость плевры. Чаще всего пневмоторакс связан с уже имеющейся эмфиземой, астмой или туберкулезом.

Травматический пневмоторакс обусловлен нарушением целостности плевры (обычно париетальной) при повреждениях грудной клетки (например, при проникающих ранениях грудной клетки, переломах ребер, обломанные концы которых могут прокалывать плевру).

Клапанный пневмоторакс характеризуется поступлением воздуха в плевральную полость при вдохе и невозможностью его выхода при выдохе из-за перекрытия отверстия в плевре.

Искусственным (терапевтическим) *пневмотораксом* раньше пользовались довольно широко при лечении легочного туберкулеза (см. главу 14).

Иногда встречается *идиопатический спонтанный пневмоторакс*, связанный, по-видимому, с разрывом мелких субплевральных пузырьков, расположенных в апикальных отделах легких. Это состояние, встречающееся у относительно молодых людей, также спонтанно проходит по мере того, как в плевральной полости рассасывается воздух. Но возможны и рецидивы, иногда более тяжелые.

Распознать пневмоторакс во время патологоанатомического исследования можно лишь при осторожном вскрытии грудной клетки под водой и обнаружении пузырей воздуха или газа, исходящих из плевральной полости. Значение пневмоторакса, как и плевральных выпотов, определяется степенью сдавления и ателектаза легочной ткани. Возможно развитие респираторного дистресс-синдрома.

Опухоли плевры. Как уже отмечалось, плевро может быть поражена *первичными опухолями*, развивающимися в ней самой, или *метастазами*. Последние встречаются несравненно чаще первичных новообразований. Весьма нередкими являются метастазы различных бронхопульмональных карцином, а также рака молочной железы. Кроме того, рак молочной железы способен к инвазии в париетальную плевру и контактному переходу на висцеральный листок. Он может попадать в плевральную полость лимфогенным, реже гематогенным путями. Многие злокачественные опухоли, способные к обширному метастазированию, часто поражают плевру. Например, широко метастазирующая карцинома яичника наряду с брюшной полостью затрагивает и полость плевры. При вторичном опухолевом поражении серозный или серозно-геморрагический плевральный выпот не-

редко содержит слушившиеся малигнизированные клетки. Поэтому тщательное цитологическое исследование осадка, получаемого при центрифугировании пунктата, имеет диагностическую ценность.

Ф и б р о м а п л е в р ы. Эти опухоли представляют собой плотный и хорошо ограниченный узел диаметром 1—2 см. Нередко узел имеет ножку, которая связывает его с висцеральной плеврой. Иногда встречаются гигантские опухоли. Фибромы плевры могут не сопровождаться выпотом. На разрезе этих опухолей среди плотной фиброзной ткани попадаются кисты, заполненные вязкой жидкостью. Под микроскопом такие новообразования имеют вид богатой клетками фибромы. Указанные клетки располагаются в массе переплетающихся коллагеновых и ретикулиновых волокон и напоминают фибробласты. Доказать их мезотелиальное происхождение удастся с помощью комплекса методов и, как правило, *in vitro* (в культуре ткани). Доброкачественная фиброма плевры не имеет связи с профессиональным заболеванием — асбестозом.

З л о к а ч е с т в е н н а я м е з о т е л и о м а. Она возникает как в висцеральной, так и париетальной плевре, встречается сравнительно редко. В последние десятилетия эта опухоль привлекла к себе внимание в связи с явной связью с асбестозом. В США, Англии и Южной Африке около 90 % больных злокачественной мезотелиомой имеют постоянный профессиональный контакт с асбестом. Для развития злокачественной мезотелиомы требуется 25—45 лет с момента первого контакта с асбестом.

Опухоль имеет вид инфильтрата, диффузно распространяющегося по плевре и способствующего ее утолщению до 2—3 см. Узловые формы роста встречаются редко. Как правило, в плевральной полости имеется серозный или серозно-геморрагический выпот. В толще сочной, серовато-розовой опухолевой ткани расположены многочисленные щели и кисты с серозным или вязким содержимым. Нередко обнаруживается инвазия в стенку грудной клетки или легкие. Вследствие того что мезотелий (особенно при опухолевой трансформации) способен дифференцироваться в направлении как мезенхимальных стромальных элементов, так и выстилающих эпителиоподобных клеток, в опухолевой ткани можно встретить клеточную популяцию, состоящую из обоих указанных типов.

Все же наиболее распространены варианты с преобладанием *эпителиоидных клеток*, обуславливающих тубулярное или сосочковое строение паренхимы опухоли. Иногда их можно легко спутать с бронхопульмональной аденокарциномой. *Мезенхимальный вариант* (саркоматоидный тип) мезотелиомы похож на фибросаркому (рис. 15.32). Как и при пневмокарцинозе, в легких больных злокачественной мезотелиомой обнаруживаются асбестовые тельца и кальцинированные бляшки на висцеральной

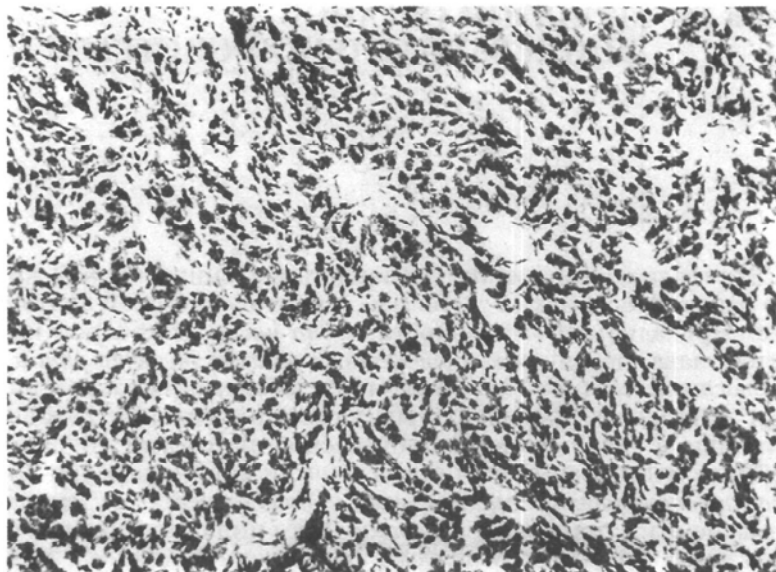


Рис. 15.32. Злокачественная мезотелиома плевры, саркоматоидный тип дифференцировки (препарат К.М.Пожарисского).

плевре. Кроме того, для этого новообразования характерны окраска паренхимы опухоли на кислые гликозаминогликаны (мукополисахариды); отсутствие иммуногистохимических реакций на два маркера бронхопульмональной аденокарциномы — раково-эмбриональный антиген и антиген Leu-V1; устойчивая окраска на белки кератина, выраженная в перинуклеарной зоне клеток; наличие у опухолевых клеток огромного количества микроворсинок и тонофиламентов, выявляемых при электронной микроскопии.

Злокачественная мезотелиома встречается также в брюшине, перикарде, серозной оболочке яичек и маточных труб. Перитонеальные мезотелиомы тоже связаны с асбестозом. Около 50 % больных этими новообразованиями имеют легочный фиброз. Несмотря на то что в 50 % случаев процесс ограничен брюшной полостью, поражается кишечник. Поэтому болезнь может заканчиваться смертью от кишечной непроходимости или истощения (при нарушении всасывания).

Эта глава состоит из *двух* условно выделенных *частей*, которые ранее в российских учебниках по патологической анатомии рассматривались по отдельности. *Одна часть*, с которой начинается глава, посвящена *заболеваниям органов полости рта и зубочелюстной системы*. За рубежом эти заболевания рассматриваются в разделах, посвященных патологии органов головы и шеи, или в главе о стоматологической патологии. В данном учебнике отдельная глава не выделена, и авторы следуют *классическим понятиям о пищеварении и пищеварительной системе*. Согласно этим понятиям, *передний отдел* пищеварительной системы включает *ротовую полость со всеми ее органами и структурными образованиями, глотку и пищевод*. *Средний отдел* состоит из *желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы*. *Задний отдел* представлен *каудальной частью прямой кишки*. Из-за обилия материала сведения о патологии пищеварительной системы все же приходится разделить. Поэтому в данной главе, кроме стоматологической патологии, будут рассмотрены *болезни всей пищеварительной трубки*. В то же время заболевания печени, желчевыводящей системы и поджелудочной железы, т.е. органов, располагающихся вне пищеварительной трубки, будут изложены в главе 17.

16.1. Заболевания слизистых оболочек и мягких тканей полости рта

Воспалительные заболевания. Слизистая оболочка полости рта обладает высокой устойчивостью к разнообразной местной микробной флоре. Среди множества *защитных механизмов*, реализующихся в ротовой полости, следует назвать селективно-конкурентное подавление потенциальных патогенных возбудителей массой представителей аутофлоры; выработку секреторного иммуноглобулина (IgA) и других иммуноглобулинов скоплениями лимфоцитов и плазматических клеток, имеющимися в слизистой оболочке; антибактериальные свойства слюны; раздражающее и промывающее действие пищи и напитков. Тем не менее ослабление любого из перечисленных механизмов, наступающее, например, при иммунодефицитных состояниях или нарушении микробного равновесия при массивной терапии

антибиотиками, способствует развитию инфекции в полости рта. Далее описаны локальные, нозологически отчетливые формы воспалительных поражений полости рта, но не будут затронуты системные заболевания, при которых изменения в полости рта рассмотрены одновременно с прочими данными об этих заболеваниях в других главах.

Инфекции вирусом простого герпеса (HSV). В большинстве случаев орофациальные поражения герпетической природы вызывает 1-й тип вируса (HSV-1); 2-й тип — HSV-2 — чаще поражает гениталии (см. главу 14). Кроме того, вирус герпеса может стать причиной кератоконъюнктивита, а у новорожденных и лиц с неустойчивым иммунитетом — причиной тяжелого кератита или смертельного энцефалита. Большинство первичных оральных поражений вирусом HSV-1 приводит к тривиальному герпетическому высыпанию. У детей в возрасте 2—4 лет такие поражения могут протекать тяжело, становятся диффузными, с вовлечением в процесс слизистой оболочки рта, языка, десен и глотки. Появляются огненно-красная гиперемия, отек, а вслед за ними скопления везикулов. Развивается острый герпетический гингивостоматит. Его обычно сопровождают системные поражения.

Везикулы варьируют в диаметре от нескольких миллиметров до сантиметров. Некоторое время они сохраняются, будучи заполненными светлой серозной жидкостью, затем разрываются, на их месте возникают очень болезненные, поверхностные язвы, окруженные красным венчиком или валиком. Под микроскопом в шиповатом слое эпителия видны *акантолиз*, т.е. внутри- и межклеточный отек, разрушение межклеточных мостиков и формирование пузырей. В отдельных эпителиоцитах, находящихся по краям везикул или плавающих в их серозной жидкости, видны оксифильные *внутриядерные вирусные включения*. Встречаются многоядерные гигантские клетки. Поверхностные язвы спонтанно очищаются и заживают в течение 3—4 нед. Однако вирус переселяется вдоль региональных нервных стволов и переходит в латентное состояние в региональных ганглиях, в частности, узлах тройничного нерва. У подавляющего большинства взрослых людей HSV-1 сохраняется в латентном состоянии, но у некоторых (особенно молодых) лиц может активироваться и вызывать герпетическую болячку. Факторы, провоцирующие активацию, не совсем ясны. К ним относят влияние аллергенов, инфекций верхних дыхательных путей, пребывание в состоянии охлаждения, на сквозняке, под прямыми солнечными лучами.

В противоположность острому гингивостоматиту *рецидивирующий герпетический стоматит* проявляется в поражениях кожи губ, реже носовых отверстий или слизистой оболочки щек в виде групп мелких (1—3 мм) везикул. Острая стадия процесса, в данном случае более легкой степени, продолжается в течение 4—6 дней, а заживление отмечается через 8—10 дней.

Афтозный стоматит («афта» — серовато-белый налет). Он представляет собой эрозивное поражение слизистой оболочки полости рта и является очень распространенным. В США им страдает около 40 % населения. Заболевание чаще всего встречается в течение первых 20 лет жизни и отличается болезненностью, склонностью к рецидивам и преобладанию у членов одной семьи, бывает одиночным или множественным. *Основным проявлением* афтозного стоматита служат поверхностные, гиперемизированные изъязвления, покрытые тонким слоем экссудата и ограниченные узкой полоской эритемы. Воспалительный инфильтрат в дне и краях эрозивного дефекта представлен преимущественно мононуклеарными элементами. Присоединяющаяся позднее вторичная микробная инфекция сопровождается обильной лейкоцитарной инфильтрацией. Повреждения могут спонтанно заживать за 1 нед или упорно сохраняться в течение нескольких недель. Причины афтозного стоматита неясны. Иногда его связывают с наличием энтерита или синдрома Бехчета (H. Behçet; хроническое рецидивирующее септико-аллергическое состояние с ревматоидными поражениями, кровоизлияниями, в частности в ткань головного мозга, а также афтозно-ульцерозными поражениями гениталий, полости рта). В качестве этиологических факторов могут выступать гиперчувствительность, стресс, беременность, аутоиммунная клеточная и гуморальная реактивность, инфекции *Streptococcus sanguis*.

Кандидозный стоматит (молочница). Различные варианты кандидоза описаны в главе 14. Достаточно напомнить, что оральные поражения, как правило, проявляются в виде серовато-белых пленчатых налетов, иногда бляшек. Под *микроскопом* в массах фибринозно-гнойного экссудата можно увидеть гифы гриба. Последний входит в состав нормальной флоры полости рта и может проявить свое патогенное действие лишь при тяжелых предрасполагающих состояниях: сахарном диабете, нейтропении разного генеза, нарушении микробных коопераций при антибактериальной терапии, СПИДе.

Глоссит (воспаление языка). Это название используют в отношении различных процессов в ткани языка. Атрофический глоссит характеризуется уменьшением и даже исчезновением сосочков и истончением слизистой оболочки и некоторым уменьшением языка. В некоторых случаях атрофические изменения сопровождаются воспалением и поверхностными изъязвлениями. Атрофический глоссит встречается при недостаточности витамина В₁₂ (пернициозной анемии, см. главу 12), рибофлавина (витамина В₂), ниацина (витамина РР) или пиридоксина (витамина В₆) (см. главу 9). Сходные изменения встречаются при синдромах мальабсорбции или железодефицитной анемии, особенно осложненных недостаточностью

одного из упомянутых витаминов группы В. Комбинация железодефицитной анемии, глоссита, пищеводной дисфагии, гиперкератоза кожи, конъюнктивита и др., встречающаяся главным образом у женщин, известна под названием *синдрома Пламмера—Винсона* (H.S.Plummer, P.P.Vinson). Глоссит, характеризующийся язвенными изменениями, которые возникают обычно вдоль боковых краев языка, может быть связан с кариозным, разрушающимся зубом, плохо пригнанными зубными протезами. Гораздо реже он встречается при сифилисе, ингаляционных ожогах и заглатывании едких химических реактивов.

Ксеростомия (сухость во рту). Она представляет собой один из главных признаков аутоиммунного заболевания — синдрома Шегрена (H.C.Sjogren) — хронического системного заболевания с недостаточностью желез внутренней секреции (см. главу 5). Отсутствие секреции слюны может быть следствием лучевой терапии или лекарственного лечения с применением различных антихолинергических агентов. При ксеростомии обнаруживается прежде всего сухая слизистая оболочка или атрофия сосочков языка. Кроме того, могут быть трещины, эрозии или — при синдроме Шегрена — сопутствующее увеличение воспаленных слюнных желез.

Отражение системных заболеваний на слизистой оболочке полости рта. Многие заболевания пищеварительной и других систем влияют на состояние слизистой оболочки языка и полости рта вообще.

Патологические изменения в полости рта при системных заболеваниях*

Инфекционные болезни

Скарлатина	«Пылающий» (алый) зев и язык; в языке выступают сосочки, что придает ему сходство с ягодой малины («малиновый язык»); язык, обложенный беловатым налетом, через который проступают гиперемированные сосочки («земляничный язык»)
Корь	Пятнистая энантема (сыпь на слизистой оболочке) в полости рта, часто предшествующая кожной сыпи; мелкие беловатые папулы на слизистой оболочке щек напротив вторых нижних моляров — пятна Коплика (H.Koplik)
Инфекционный мононуклеоз	Острый фарингит и тонзиллит с серовато-белым налетом; увеличенные лимфатические узлы шеи
Дифтерия зева	Грязновато-белые фибринозно-гнойные массы на небных миндалинах и задней стенке глотки
ВИЧ-инфекция — СПИД	Предрасположенность к оппортунистическим инфекциям в полости рта, особенно вызванным вирусом герпеса, Candida и другими грибами; лейкоплакия, оральные поражения при саркоме Капоши

* О системных заболеваниях см. в соответствующих главах.

Кожные болезни

Красный плоский лишай	Сетчатые, кружевные, белые кератотические поражения, которые редко приобретают форму пузырей и редко изъязвляются; отмечаются у 50 % больных с кожной формой лишая, но изредка заболевание проявляется лишь в оральных поражениях
Пузырчатка (обыкновенная или вульгарная форма)	Везикулы и пузыри, склонные к разрывам и оставляющие гиперемированные эрозии, покрытые экссудатом
Буллезный пемфигоид	Оральные поражения, внешне напоминающие таковые при пузырчатке (см. выше), но отличимые гистологически
Многоформная экссудативная эритема	Макулопапулезная, везикулобуллезная сыпь, часто возникающая после какой-либо инфекции, применения лекарств, развития злокачественной опухоли или ревматического заболевания; если такая сыпь появляется на губах и слизистой оболочке полости рта, то говорят о синдроме Стивенса—Джонсона (A.M.Stevens, J.F.Johnson)

Болезни крови

Панцитопения (агранулоцитоз, апластическая анемия)	Тяжелые инфекционные поражения в полости рта, выражающиеся в форме гингивита, фарингита и тонзиллита; могут давать начало шейному целлюлиту
Лейкоз	По мере истощения функционирующих нейтрофилов оральные поражения становятся сходными с таковыми при панцитопении (см. выше)
Моноцитарный лейкоз	Лейкозная инфильтрация десен и их увеличение; часто сопровождается периодонтитом

Разные состояния

Меланоз	Темная пигментация слизистой оболочки полости рта при болезни Аддисона (Th.Addison), гемохроматозе и др.
Синдром Рандю—Ослера—Вебера (H.J.L.M.Rendu, W.Osler, F.P.Weber)	Множественные телеангиэктазии в слизистой оболочке полости рта и губ
Состояние после действия противосудорожного препарата дифенина (Dilantin, Phenytoin)	Выраженное фиброзное утолщение десен

Ворсистая лейкоплакия — редкое поражение полости рта, встречающееся только у ВИЧ-инфицированных лиц. Иногда распознавание иммунодефицитного состояния начинается именно с обнаружения этого поражения. Внешне ворсистая лейкоплакия проявляется в виде белых сливных пятен или бляшек с пушистой (вористой) поверхностью, локализующихся в любом

месте полости рта. Под микроскопом видно, как поверхностные слои кератиноцитов вздыблены и образуют ворсы, в то время как в базальных слоях эпителия наблюдается акантоз. В некоторых случаях в поверхностных эпителиоцитах, еще не ороговевших и поэтому содержащих ядра, отмечается койлоцитоз (перинуклеарная вакуолизация), свидетельствующая о наличии вируса папилломы человека (HPV). В то же время исследования с гибридизацией *in situ*, помимо HPV, выявляли в очагах ворсистой лейкоплакии вирусы Эпштейна—Барр (EBV) и иногда HIV (ВИЧ). Наконец, у некоторых больных иногда возникает наложение кандидозной инфекции. Если бляшки ворсистой лейкоплакии являются «пристанищем» ВИЧ-инфекции, то в течение 2—3 лет у больных непременно появятся признаки СПИДа.

Пролиферативного характера. *Фиброма раздражения* представляет собой фиброзный узелок, как правило, выступающий в гингиводентальной (краевой) зоне десны, которая подвергается хроническому раздражению. Он покрыт гиперемированной слизистой оболочкой. По существу это чрезмерно выраженный очаг воспалительного фиброза, встречается и у мужчин, и у женщин, часто сопровождает беременность. Поэтому иногда такую фиброму называют опухолью беременности.

Эпулис (наддесневик; *гигантоклеточная гранулема*) тоже является воспалительным поражением. Это образование выступает с поверхности десны в зоне хронического воспаления и достигает 1,5 см в диаметре. Оно тоже может быть покрыто гиперемированной слизистой оболочкой, на которой, однако, встречаются эрозии. *Под микроскопом* обращают на себя внимание скопления многоядерных гигантских клеток типа инородных тел, размещающиеся в фиброзно-сосудистой строме (рис. 16.1). Следует отличать эпулис от истинных гигантоклеточных опухолей верхней и нижней челюстей, а также от гистологически похожих, но, как правило, множественных репаративных гигантоклеточных «бурых опухолей» (остеобластокластом) при гиперпаратиреозе (см. главу 23). Не будучи инкапсулированным, эпулис тем не менее легко вылушивается хирургическим путем. Кроме гигантоклеточного эпулиса, встречается *ангиоматозный* (сосудистый) *эпулис*, по строению напоминающий капиллярную гемангиому (рис. 16.2).

Предопухолевые состояния и опухоли. В слизистой оболочке и мягких тканях полости рта возникают весьма распространенные предопухолевые состояния, а также доброкачественные и злокачественные опухоли. Многие опухоли — гемангиомы, зернистоклеточные миобластомы, лимфомы и др. — встречаются и в других органах, поэтому они описаны в других главах. Остановимся на некоторых важнейших предраковых процессах (лейкоплакии, эритроплакии, папилломах) и на плоскоклеточном раке полости рта.

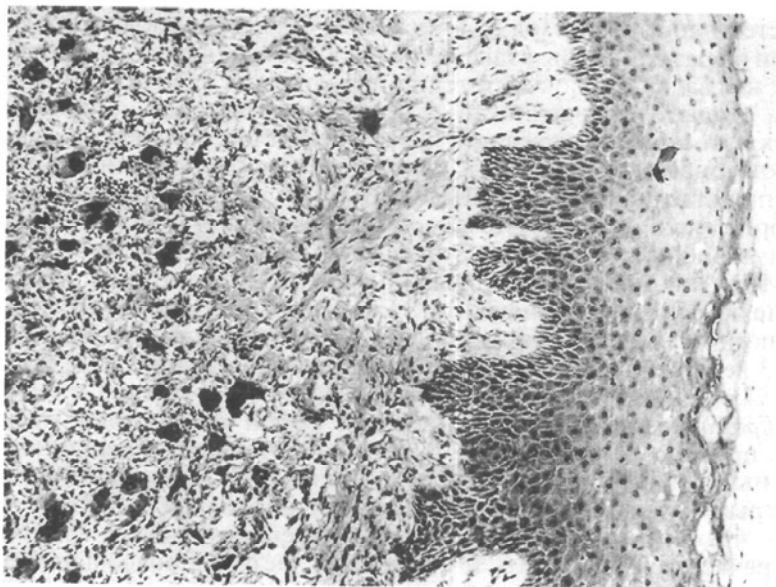


Рис. 16.1. Гигантоклеточный эпулис десны одного из премоляров.
Справа — гиперплазированный эпителий десны (препарат М.Г.Рыбаковой).

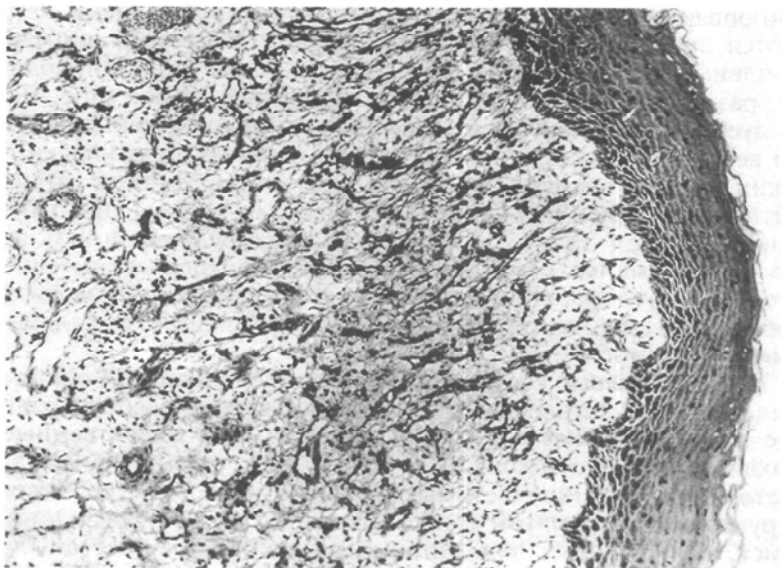


Рис. 16.2. Сосудистый эпулис (препарат М.Г.Рыбаковой).

Лейкоплакия и эритроплакия. Беловатые пятна и даже бляшки появляются на слизистой оболочке полости рта при интенсивном и долговременном курении или нюхании табака, хроническом прикусывании слизистой оболочки щеки, красном плоском лишае (одном из дерматозов, см. главу 25), воспалении слизистой оболочки неба у курящих лиц, кандидозе, а также при более редких состояниях и воздействиях. Согласно современным представлениям, *истинная лейкоплакия* характеризуется не просто гиперплазией и интенсивным ороговением эпителия слизистой оболочки, она является факультативным предраковым состоянием. Поражение возникает в любом месте полости рта, но чаще на слизистой оболочке щек, дна ротовой полости, вентральной поверхности языка и твердого неба, оно может быть одиночным или множественным. Границы мягких или более плотных бляшек обычно бывают четкими, реже размытыми. Под микроскопом отмечаются выраженный гиперкератоз, сохраняющаяся зонная структура многослойного плоского эпителия, акантоз. Могут встречаться признаки слабой или умеренной дисплазии. В этом случае лимфомакрофагальная инфильтрация подлежащей соединительной ткани выражена сильнее, чем в отсутствие таких признаков.

Эритроплакия (лейкоплакия с дисплазией) — состояние, тесно связанное с предыдущим и являющееся более редким и более угрожающим. Для этого состояния характерно наличие на слизистой оболочке полости рта красных, бархатистых, иногда эрозированных очагов. По сравнению с обычной лейкоплакией отмечается гораздо более частая малигнизация. Под микроскопом, как правило, наблюдаются исчезновение зонного строения эпителия, признаки изъязвления, выраженная дисплазия, фокусы карциномы *in situ* и очажки начинающейся раковой инвазии. В подлежащей соединительной ткани выражены воспаление и особенно гиперемия. Последняя через зоны эрозийного истончения выстилки придает поражению красный цвет, отсюда название «эритроплакия».

И лейкоплакия, и эритроплакия встречаются у взрослых лиц любого возраста, но чаще в интервале между 40 и 70 годами. Мужчины поражаются в 2 раза чаще женщин. Курение и жевание табака являются для этих поражений сильными предрасполагающими факторами. В числе прочих факторов называют алкоголизм, постоянное употребление очень горячих напитков и очень горячей пищи. Более чем у 50 % больных в очагах лейкоплакии и эритроплакии обнаружены последовательности серотипа 16 вируса папилломы (HPV). Появление карциномы *in situ*, а также инвазивного рака отмечается у 5—6 % больных. Внешние признаки малигнизации представляют собой пятнистую поверхность, имеют бородавчатый вид. Озлокачествление чаще всего происходит в бляшках дна полости рта или вентральной

поверхности языка. Для эритроплакии характерна малигнизация как минимум в 50 % случаев.

Плоскоклеточная папиллома и остроконечная кондилома. Эти относительно безобидные доброкачественные образования встречаются на коже и гениталиях у мужчин и женщин (см. главы 7 и 21). Они представляют не только клинический, но и теоретический интерес из-за наличия в них серотипов 6 и 11 HPV, которые, однако, не характерны для пораженной ротовой полости.

Плоскоклеточный рак. По крайней мере 95 % всех карцином полости рта (включая небные миндалины) представлены плоскоклеточным раком. В оставшуюся часть входят аденокарциномы слизистых желез, меланомы и прочие более редкие опухоли. Плоскоклеточный рак полости рта — редкая опухоль, составляющая у мужчин около 4 %, а у женщин примерно 2 % всех злокачественных новообразований [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Встречается он в возрастном интервале 50—70 лет. Примерно в 50 % случаев эта опухоль приводит к смерти.

Считают, что в происхождении плоскоклеточного рака полости рта наибольшую роль играют курение и алкоголизм. По сравнению с некурящими и непьющими лицами у курящих людей, но не больных алкоголизмом, риск развития рака этого типа в 2—4 раза выше, а у лиц, злоупотребляющих и тем и другим, — в 6—15 раз. Доказано соответствие количества потребляемого табака и алкоголя уровню риска. Среди прочих этиологических факторов отмечают жевание табака, бетеля (смеси, используемой с целью возбуждения и состоящей из пряных листьев перца бетель-кустарника с кусочками семян пальмы арека и небольшим количеством извести), употребление марихуаны. Продолжительное раздражение или очаг инфекции теперь не относят к предрасполагающим канцерогенным факторам, однако они могут приводить к лейкоплакии, которая способна малигнизироваться. Примерно у 50 % больных плоскоклеточным раком языка и дна ротовой полости в опухолевой ткани идентифицированы серотип 16 HPV и тесно связанные с ним серотипы. В отношении факторов риска для рака нижней губы известна также роль интенсивного ультрафиолетового облучения (чрезмерное загорание) и курения трубки. Возможно все эти и другие факторы влияют на генетический аппарат эпителия полости рта, в котором при малигнизации определяются различные изменения на уровне генов и кариотипа. В частности, в районах хромосом *18q*, *10p*, *8p* и *3p* обнаружены делеции. Выявлены также мутации *p53* и сверхэкспрессия мутантного белка *p53*, амплификации онкогенов *int-2* и *bcl-1*. Большое количество указанных изменений свидетельствует о многоступенчатом характере канцерогенеза в полости рта.

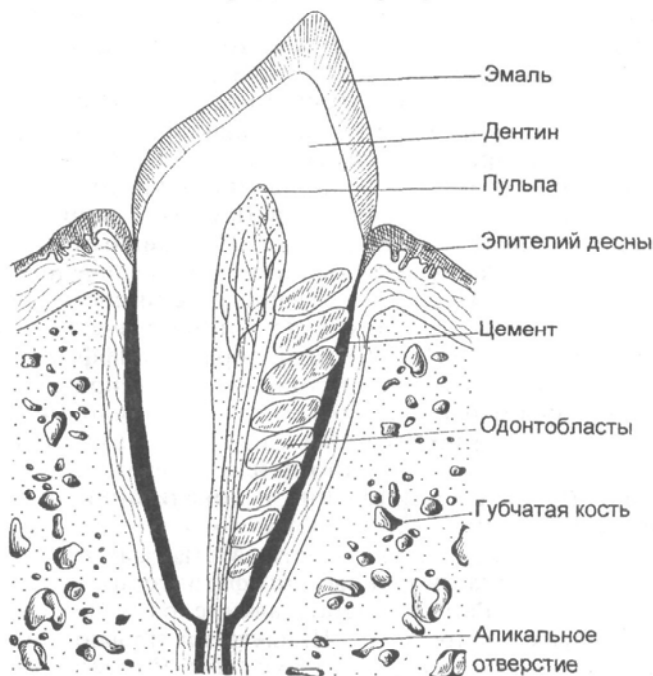
По убывающей частоте находок локализация плоскоклеточного рака полости рта распределяется следующим образом: дно

ротовой полости — кончик языка — основание языка — слизистая оболочка твердого неба — слизистая оболочка губ. На ранних стадиях этот рак внешне выглядит как слегка возвышающаяся плотная бляшка или как участок неравномерного и неровного бородавчатого утолщения слизистой оболочки. Картина может напоминать лейкоплакию (см. выше). Иногда малигнизация возникает на основе лейкоплакии или эритроплакии. По мере прогрессирования опухолевая ткань обнаруживает тенденцию к экзофитному росту, но быстро некротизируется, формируя причудливые язвы с шероховатым дном и приподнятыми плотными и закругленными краями. Инвазивный рак полости рта прогрессирует из фокусов карциномы *in situ* или зон выраженной дисплазии. Период такой прогрессии составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Гистологические варианты опухоли включают в себя все разнообразие дифференцировки, начиная от наиболее частых высокодифференцированных (эпидермоидных) форм и кончая более редкими анапластическими формами. Всех их отличает тенденция к местному инвазивному росту, а затем уже к лимфогенному или гематогенному метастазированию. Время возникновения и локализация метастазов в значительной степени определяются локализацией первичного опухолевого узла в ротовой полости. Метастазы чаще всего обнаруживают в медиастинальных лимфатических узлах, легких, печени и костях. Раннее распознавание рака полости рта — важнейший фактор прогноза. Наилучший прогноз после комплексного лечения отмечен при раке губы. В течение 5 лет 90 % больных не имеют рецидива. Наихудшие показатели при карциноме дна ротовой полости и основания языка. Лишь у 20—30 % таких больных в течение 5 лет рецидивы не возникают.

16.2. Болезни зубочелюстной системы

Зубы человека появляются двумя генерациями: молочные зубы сменяются постоянными. Последние укрепляются в альвеолах (лунках) челюстных костей с помощью плотной соединительной ткани — *периодонта*, образующего в области шейки зуба циркулярную зубную связку (схема 16.1). Помимо чисто механической функции, периодонт осуществляет еще и трофические функции, так как проводит кровеносные сосуды, снабжающие корень зуба. У человека каждый зуб в какой-то степени напоминает айсберг. Видимая его часть, выступающая в полость рта над краями десен, называется *коронкой*. Остальная (скрытая) часть, расположенная в зубной альвеоле, называется *корнем* зуба. Совокупность структур, окружающих корень зуба (десна, периодонт, костная ткань альвеолы), составляет *пародонт*. Каждый зуб состоит из твердых и мягких частей. В твердой части зуба различают: *эмаль*, очень плотную ткань, покрывающую ко-

Схема 16.1. Передний зуб и окружающие его ткани на продольном разрезе



ронку, богатую солями кальция и построенную из эмалевых призм; *дентин*, тоже плотную ткань, составляющую большую часть коронки и состоящую, кроме солей кальция, примерно на $\frac{1}{3}$ из коллагена; *цемент*, покрывающий дентин на всем протяжении корня зуба и по составу приближающийся к костной ткани (см. схему 16.1). Кроме того, в коронковой полости зуба и *корневом канале* находится зубная мякоть, или *пульпа*, состоящая из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Пульпа имеет большое значение в питании, обмене веществ и регенерации ткани зуба. В области *зубодесневого соединения* зуб фиксируется в лунке челюсти с помощью не только периодонта, но и сращения многослойного плоского эпителия с кутикулой (оболочкой) шейки зуба. Различные нарушения этого соединения и формирование *зубодесневых карманов* часто сопровождаются инфицированием и воспалением.

Смена молочных зубов на постоянные происходит, как правило, в течение первых 12—15 лет жизни. Прорезывание начинается большой коренной зуб — первый моляр. Затем прорезываются центральные и боковые резцы, потом премоляры и клыки, а в 20—25-летнем возрасте — «зубы мудрости». С возрастом от-

мечаются склеротические изменения сосудов пульпы многих зубов, что постепенно приводит к атрофии пульпы, увеличению содержания неорганических веществ в эмали, дентине и цементе, которые становятся проницаемыми для воды, ионов, ферментов и других субстанций. По достижении возраста 50 лет склеротические изменения сосудов обнаруживаются также в периодонте. Процессы восстановительной регенерации в зубе происходят крайне медленно. Если для формирования небольшого и, как правило, недостаточного количества заместительного дентина требуется несколько недель, то цемент регенерирует еще медленнее, а эмаль вообще не восстанавливается.

Согласно традиции, сложившейся в России и некоторых других странах, последовательно рассмотрим *болезни твердых тканей зуба* (эмали, дентина и цемента), *пульпы и периапикальных тканей, десен и пародонта, затем челюстей.*

Болезни твердых тканей зуба. Одним из самых распространенных заболеваний человека и самой частой стоматологической болезнью является кариес. В настоящее время им страдают около 87 % населения планеты.

К а р и е с. Это прогрессирующее разрушение твердых тканей зуба с постепенным формированием полости. Он может возникнуть у лиц обоего пола и любого возраста, чаще у детей и подростков. Зубы верхней челюсти поражаются чаще, чем нижней. Вначале процесс, как правило, затрагивает первые моляры (большие коренные зубы), затем вторые моляры, далее премоляры, верхние клыки и резцы. Обычно он начинается на соприкасающихся поверхностях зубов (проксимальный, или контактный, кариес) и в складках эмали (фиссурный кариес). Щечные и тем более язычные поверхности зубов поражаются реже. Нечасто отмечаются кариес, локализующийся у шейки зуба (пришеечный), и кариес цемента. Последний развивается после оголения корня зуба или образования зубодесневого кармана.

В качестве местных этиологических факторов большое значение для формирования кариеса имеют зубной налет, зубная бляшка и зубной камень. *Зубной налет* — отложение, покрывающее коронку и состоящее из остатков пищи, микроорганизмов, слущенных клеток эпителия и слизи. Он образуется в складках эмали, ямках на жевательных поверхностях, иногда на шейке зуба под десной. *Зубная бляшка* — дальнейшая стадия развития налета, при которой отложение несколько приподнято над поверхностью зуба. *Зубной камень* — минерализованное отложение на поверхности зуба, чаще в области шейки. Основу камня составляет фосфат кальция. Микробы, содержащиеся в бляшке или камне, вырабатывают различные органические кислоты, но рН в указанных отложениях зависит от их толщины и концентрации в их тканях пищевых сахаров. Тем не менее в первоначальных изменениях эмали, выражающихся в декальцинации, большую роль играет именно стойкий сдвиг рН в кис-

люю сторону. Сначала это безболезненный процесс, но по мере развития и вовлечения в него дентина возникает зубная боль. Микробы не внедряются в эмаль до тех пор, пока прогрессирующая декальцинация не сформирует полость. Начиная с этой стадии, в кислом содержимом кариозной полости в дентине начинают преобладать *лактобактерии* (грамположительные, неподвижные, неспорообразующие, анаэробные палочки, разлагающие углеводы с образованием молочной кислоты). Микробы проникают в трубочки (канальцы) дентина, затем вызывают его размягчение и деструкцию с помощью декальцинации и протеолиза матрикса коллагена. Кариозный дентин желтеет из-за абсорбции бактериальных метаболитов и отложений из полости рта (слюны, пищи и др.). В дальнейшем процесс прогрессирует по направлению к пульпе. Пришеечный кариес чаще возникает у старых людей. Как правило, при этом отмечается атрофия краев десен. Вначале может поражаться цемент, а затем дентин либо (в случае недостаточности первого из них) сразу дентин.

Различают 4 *стадии развития кариеса*: стадию пятна, стадии поверхностного, среднего и глубокого кариеса. *Стадия пятна* — начало процесса — выражается в появлении тусклого, иногда матового или мелового белого пятна на поверхности эмали. Декальцинация, о которой речь шла выше, начинается в межпризменном матриксе, а затем переходит на эмалевые призмы. Последние теряют форму и постепенно превращаются в относительно мягкую бесструктурную массу. В зоне возникающего пятна повышается проницаемость эмали, появляется желтоватая или буроватая пигментация. *Поверхностный кариес* возникает на основе продолжения декальцинации и разрушения эмали. В участках деструкции эмалевых призм накапливаются бактерии, распространяющиеся микроколонии которых можно видеть в межпризменном веществе. *Средний кариес* характеризуется переходом процесса разрушения на дентин (рис. 16.3). В нем также развиваются деминерализация и размягчение. В канальцах дентина появляются бактерии, одонтобласты подвергаются постепенному распаду. Деструкция приводит к формированию *кариозной полости* (дупла, каверны). Как правило, такая полость имеет конусовидную форму. Вершина ее направлена в глубину зуба, а основание к поверхности коронки. В области вершины (дна) кариозной полости можно выделить три зоны. Наиболее поверхностная зона представлена размягченным дентином, лишенным структуры и солей кальция и содержащим бактерии. Глубже залегает вторая зона. Здесь определяется гомогенный, обызвествленный дентин. Третья зона представлена заместительным дентином с множеством одонтобластов, но без нормального расположения канальцев. *Глубокий кариес* характеризуется углублением кариозной полости и формированием *каверны* в размягченном дентине. Если узкий слой, отделяющий дно каверны от пульпы, разрушается, то деструктивно-воспалитель-

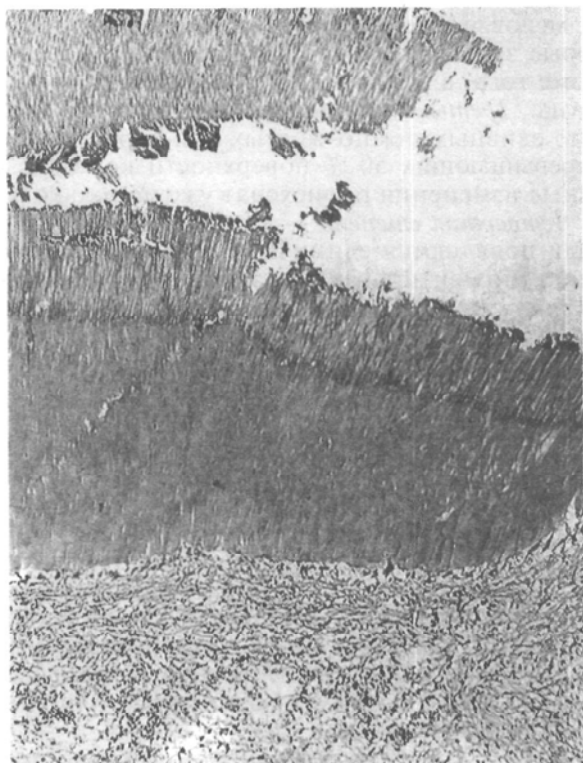


Рис. 16.3. Средний кариес одного из моляров верхней челюсти.

Разрушение эмали; проникновение бактерий (черные массы) в каналцы дентина. Канальцы представлены на снимке в виде полосок, которые пронизывают ткань, ограничивающую кариозную полость (препарат М.Г.Рыбаковой).

ные изменения переходят на корневой канал. Развивается пульпит, весьма распространенное осложнение среднего и особенно глубокого кариеса.

Ф л ю о р о з. Он представляет собой хроническое заболевание зубов и скелета, обусловленное избыточным поступлением в организм фтора, встречается в тех регионах, где содержание фтора в питьевой воде (а также в пищевых продуктах) превышает 1,5 мг/л. При флюорозе в зубной эмали нарушаются процессы метаболизма и физиологического обновления. Принято выделять 4 *степени* этого заболевания. *Первая степень* — это начальные поражения. На эмали щечно-губных или язычных поверхностей зубов появляются меловые пятна и полоски, суммарная площадь которых не превышает $\frac{1}{3}$ площади поверхности коронки зуба. *Вторая степень* характеризуется чуть более

развитыми меловыми и фарфороподобными пятнами и полосками, которые занимают около 50 % площади поверхности коронки. Кроме того, в эмали могут обнаруживаться пигментированные пятна. *Третья степень* выражается в появлении крупных, обычно сливных, темно-желтых или коричневых пятен, по площади превышающих 50 % поверхности коронки. При этом деструктивные изменения происходят уже не только в эмали, но в дентине. *Четвертая степень* — это наиболее сильное поражение. В эмали появляются единичные или множественные, бесцветные либо пигментированные эрозии, имеющие различную форму. По цвету пигментация варьирует от желтоватой до черной. Начиная с третьей степени в ткани пораженных зубов развиваются сильные нарушения минерализации. Поэтому отмечаются хрупкость, ломкость и быстрое стирание зубов.

Болезни пульпы и пародонта. В ткани пульпы наблюдаются нарушения крово- и лимфообращения (застойные явления, отек, кровоизлияния, тромбоз и др.), атрофические и склеротические явления. Иногда в ней появляются амилоидные тельца, а также петрификаты и дентикли (округлые образования, состоящие из дентина и дентиноподобной ткани, расположенные в пульпе зуба). Высокоразвитые дентикли по своему составу близки заместительному дентину, а низкоразвитые являются петрификатами, обычно появляющимися в склерозированной пульпе коронки. Кроме того, как исход различных патологических процессов в пульпе могут возникать одиночные или множественные внутрипульпарные кисты.

Пульпит. Это воспалительное поражение пульпы, обусловленное, как правило, распространением кариозного процесса из дентина на пульпу. При этом инфекция из каверны попадает в рыхлую и васкуляризованную ткань пульпы, где есть благоприятные условия для ее развития. Реже она проникает в пульпу из пародонтального кармана. Пульпит может возникать после травмы зуба, ятрогенных термических или химических воздействий (первые из них могут происходить при интенсивном стачивании зуба под искусственную коронку, вторые — при использовании некоторых наполнителей).

По локализации пульпит бывает коронковым, корневым и тотальным, по течению — острым и хроническим. Наибольшее значение в практике имеет *острый пульпит*. Он начинается с относительно небольшого участка *серозного воспаления* с отеком и мелкими скоплениями нейтрофилов и макрофагов. Может происходить диапедез эритроцитов с формированием незначительных очажков кровоизлияния. Постепенно, в течение нескольких часов, количество нейтрофилов увеличивается и развивается *очаговый* или *диффузный гнойный пульпит*. В первом случае речь идет о небольшой полости (абсцессе) в пульпе, образующейся в результате гнойного расплавления. Во втором случае гнойный экссудат заполняет и коронковую, и корневую часть

пульпы, по существу развивается флегмонозное воспаление. При проникновении в пораженную пульпу анаэробной флоры может возникнуть *гангрена пульпы*. Последняя приобретает вид серовато-черной рыхлой массы, имеет гнилостный запах. Продолжительность острого пульпита составляет от 3 до 6 сут. С переходом воспалительного процесса на корневую часть пульпы процесс может продолжиться в форме апикального периодонтита.

Хронический пульпит бывает гангренозным, гранулирующим (гипертрофическим) и фиброзным. Гангренозный пульпит возникает на основе острого процесса с гангреной пульпы (см. выше). По периферии зоны гангрены имеются признаки серозного воспаления и развития грануляционной ткани. Гранулирующий пульпит характеризуется заполнением канала грануляционной тканью, которая может заполнять и кариозную полость, формируя *полип пульпы*, состоящий из легко кровоточащих красноватых и зернистых грануляций. Полип бывает частично или полностью выслан многослойным плоским эпителием, в котором возникают поверхностные или более глубокие язвы. Исходом гранулирующего пульпита является склероз пульпы, часто развивающийся с петрификацией и дентиклями. Фиброзный пульпит — это вариант, при котором большая часть канала заполнена фиброзной тканью, пронизанной инфильтратом из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

П е р и о д о н т и т. Как и в случае пульпы, причиной воспаления периодонта являются распространение инфекции, травматические или ятрогенные повреждения. Источником инфицирования периодонта служат пораженная пульпа (при пульпите) или, реже, зубодесневой карман, воспаленная ткань десны либо стенки челюстной альвеолы.

По локализации различают апикальный и маргинальный (десневой) периодонтит, а по течению — острый и хронический. При остром периодонтите воспаление, как правило, бывает серозным и(или) гнойным. В результате гнойного расплавления в апикальной зоне может сформироваться абсцесс или диффузный гнойный инфильтрат. Они оба способны затрагивать челюстную лунку и десну. В этом случае развивается мощный перифокальный серозный отек мягких тканей щеки и неба, известный как *флюс* (острый одонтогенный периостит — воспаление надкостницы альвеолярных отростков челюсти). Острый периодонтит продолжается от 2 сут до 2 нед и, если не заканчивается выздоровлением, то переходит в хроническую форму. При хроническом периодонтите выделяют три разновидности: гранулирующий, гранулематозный и фиброзный периодонтит. При первой разновидности в апикальной зоне образуется грануляционная ткань, в процессе участвует то или иное количество нейтрофилов. Это может сопровождаться остеопорозом (разрежением) компактной пластинки зубной лунки, цемента и ден-

тина пораженного зуба, а также образованием свищевых ходов в десне, через которые время от времени вытекает гной.

Гранулематозный периодонтит характеризуется развитием фиброзной капсулы вокруг скопления грануляционной ткани в апикальной зоне. Постепенно граница между капсулой и заключенной в нее тканью стирается и все образование приобретает строение так называемой простой гранулемы. В этом образовании видны фибробласты и макрофаги, иногда содержащие частицы жира, а также лимфоциты, плазматические клетки, кристаллы холестерина и многоядерные клетки типа инородных тел. Губчатая кость альвеолярных отростков зубной лунки подвергается резорбции. Нередко в состав описанного выше фиброзно-гранулематозного образования входят акантоцитические тяжи многослойного плоского эпителия (эпителиальные островки Малассэ; L.Ch.Malassez), происходящие из корневого эпителиального влагалища зуба. Это *сложная*, или эпителиальная гранулема. Эпителиальные тяжи могут образовывать кисты (кисто-гранулемы), выстланные эпителием и достигающие в диаметре 0,7—0,8 см. Что касается последней, фиброзной, разновидности хронического периодонтита, то она развивается как исход гранулирующего варианта этого заболевания.

Осложнения возникают главным образом при остром периодонтите. Они выражаются в переходе гнойного воспаления на периост (*периостит*), а потом и на костный мозг (*остеомиелит*) альвеолярных отростков челюсти. Если процесс локализуется в верхней челюсти, то возможно развитие *гнойного гайморита*.

Г и н г и в и т. Это воспаление слизистой оболочки десны. Его причины разнообразны. Часто ведущим этиологическим фактором становится инфекция, осложняющая развитие зубного налета, бляшки или камня либо наслаивающаяся на какое-либо травматическое повреждение. Изредка гингивит имеет вторичное (иногда системное) происхождение и возникает при хронической интоксикации висмутом, ртутью, свинцом (или их соединениями), сахарном диабете, цинге, нарушениях менструального цикла, лейкозах. Острый гингивит чаще проявляется в *катаральной* или *язвенной* (язвенно-мембранозной) формах. При *язвенном гингивите* по краям десен возникают некротические участки, имеющие разную форму и покрытые грязновато-серым налетом. Для этой формы характерен содружественный рост в очагах поражения двух микробов — *Fusobacterium fusiforme* и *Borrelia vincenti*. Эта форма встречается у больных СПИДом, у которых она протекает даже с еще большей степенью разрушения ткани десны [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. Хронический гингивит выражается в *гипертрофической* форме. В ткани десны видна массивная лимфо- и плазмочитарная инфильтрация, начинающийся фиброз, а в выстилке десны отмечаются акантоз и гиперкератоз. При обострении процесса в инфильтрате появляются нейтрофилы и тучные клетки.

Пародонтит. Это болезнь, характеризующаяся воспалением пародонта, постепенным разрушением периодонта и альвеолярных отростков челюсти, а также формированием десневого и пародонтального карманов. К *этиологическим факторам* в развитии пародонтита относят аномалии прикуса и развития зубов, а также развития мягких тканей полости рта; патологию эндокринной (сахарный диабет), нервной (слабоумие) или пищеварительной (язвенная болезнь) систем; ревматические болезни; сердечно-сосудистые заболевания; патологию обмена веществ и авитаминозы. Сочетание местных факторов в виде гингивита, зубного налета или камня с микроангиопатией зубочелюстной системы облегчает формирование колониеподобных и смешанных микробных сообществ, обеспечивающих инфекционный процесс в пародонте.

Пародонтит начинается с катарального или гипертрофического гингивита (см. выше). Формирующийся над или под десной зубной налет или камень отягощают процесс. Постепенно разрушаются зуболесневое соединение и циркулярная связка, образуется карман, в котором прогрессируют инфекция и воспаление. Расширяется периодонтальная щель. В альвеолярных отростках челюсти появляются признаки резорбции кости, рассасывания гребней зубных альвеол и формирования пародонтального кармана. Последний заполняется массами из остатков пищи и некротизированного экссудата, содержащими бактерии. Дно и стенки кармана могут быть выстланы либо многослойным плоским эпителием, либо грануляционной тканью, содержащей различное количество нейтрофилов. При обострении процесса развивается нагноение (альвеолярная пиорея). Резорбция костной ткани, начавшись в вершинах альвеолярных отростков, постепенно распространяется к их основанию (различают 4 степени рассасывания костных краев лунок). В результате зубы лишаются фиксирующих структур и могут легко выпадать из челюсти.

П а р о д о н т о з. Он характеризуется сокращением десен по высоте и обнажением шеек, а впоследствии и корней зубов *без предшествующих гингивита и пародонтита*. Причина неизвестна. Во многих странах это заболевание не отделяют от пародонтита, давая общее групповое название «пародонтит» или «пародонтоз». В России трактовка такого заболевания соответствует определению, приведенному выше. Считают, что пародонтоз поражает чаще всего резцы и клыки. Морфологически в костной ткани альвеол и соединительной ткани пародонта отмечаются явления структурной перестройки (резорбция, остеосинтез, склероз).

Болезни челюстей. **О с т е о м и е л и т.** Он может возникать в нижней челюсти при гнойном периодонтите и может иметь разлитой или очаговый характер. В последнем случае в результате гнойного расплавления образуется костный секвестр, который вначале размещается в полости, заполненной гноем, а

затем инкапсулируется. Гнойный остеомиелит может стать септическим очагом, особенно у ослабленных больных или лиц с иммунодефицитными состояниями.

Кисты, выстланные эпителием. Существует множество типов этих кист. Морфологически их классифицируют на одонтогенные кисты (порожденные развитием зуба), выстилка которых происходит из эпителиальных тканей зуба, и фиссуральные (развивающиеся в зонах стыка придатков эмбриональных листков). *Одонтогенные кисты* в свою очередь подразделяются на кисты воспалительного и диспластического (в данном случае термин «дисплазия» означает нарушение развития) характера. При этом их еще распределяют по отношению к той или иной части зуба. Наиболее распространенной является зубная (корневая, радикулярная или апикальная) киста, имеющая воспалительное происхождение и локализуемая в области корня зуба, в альвеолярном отростке зубной лунки. Она развивается из периапикальной гранулемы. Эпителиальные остатки в области корня в ходе развития гранулемы стимулируются к росту и постепенно формируется киста, имеющая эпителиальную выстилку. Если пораженный зуб удален, то киста может сохраняться в костной ткани альвеолярного отростка в виде *резидуальной (остаточной) кисты*.

Среди одонтогенных кист диспластического характера наиболее частой является *киста из эмалевого органа непрорезавшегося зуба (фолликулярная киста)*. Она возникает в альвеолярных отростках, фиксирующих вторые премоляры, третьи моляры и верхние или нижние клыки. Киста тонкостенная, выстлана низким многослойным плоским эпителием. Встречается орогование. В полости кисты содержится один или несколько сформированных либо рудиментарных зубов (рис. 16.4). Одонтогенные кисты обоих описанных вариантов могут содержать в своей выстилке малочисленные клетки, секретирующие слизь. Как правило, такие кисты остаются бессимптомными до тех пор, пока в них не проникнет инфекция. Они могут увеличиваться до нескольких сантиметров в диаметре, приводя к механической деструкции кости. Описанные варианты следует отличать от одонтогенной кератокисты (примордиальной кисты), тонкая фиброзная стенка которой выстлана ороговевающим плоским эпителием. В этом эпителии часто обнаруживаются признаки паракератоза (нарушения орогования в виде наличия в роговом слое клеток, содержащих ядра, а также отсутствия зернистого слоя). Указанная киста чаще выявляется в области угла нижней челюсти или третьего моляра, но может возникать в челюстях повсеместно. Содержимое кератокисты, которая бывает одно- или многокамерной, napоминает холестеатому (опухолевидную массу из кератина, кристаллов холестерина и слущенного эпителия). Этому заболеванию свойственно упорное рецидивирование после хирургического удаления.

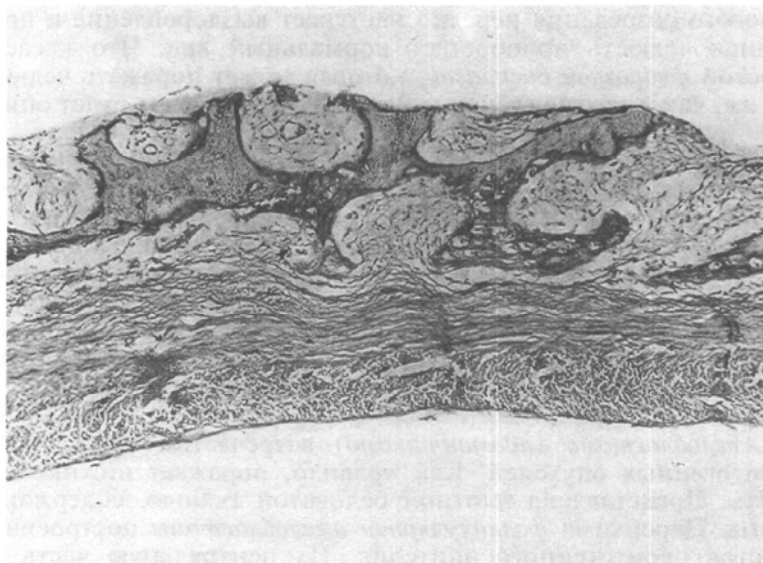


Рис. 16.4. Фолликулярная киста верхней челюсти, лишенная эпителиальной выстилки и содержащая в своей стенке рудиментарные ткани зуба.

Что касается *фиссуральных кист*, то встречаются две их *разновидности*. Носонебная киста появляется в зоне носонебного канала, проходящего по срединной линии твердого неба. Она может полностью размещаться внутри кости или же выступать в полость рта. Сходный тип представляет собой *носогубная киста* — редкое образование, появляющееся в верхней губе под крылом носа. Однако эта киста располагается в мягких тканях. Фиссуральные кисты, как правило, содержат в своей выстилке многочисленные клетки, секретирующие слизь, но в основном выстилка представлена неороговевающим многослойным плоским эпителием.

Другие кисты и опухолеподобные образования. *Семейная фиброзная дисплазия* (херувизм) возникает, как правило, в детстве. Она характеризуется очаговым фиброзом костного мозга, развивающимся чаще всего в области углов и ветвей нижней челюсти. Вокруг таких очагов, богатых сосудами и содержащих гигантские многоядерные клетки, происходит лакунарная резорбция губчатой кости. В результате резорбции формируются костные кисты, рядом с которыми разрастается новообразованная соединительная ткань и возникают очажки остеосинтеза. Все это приводит к бугристой деформации челюсти. Лицо ребенка становится округлым и напоминает изображения лиц херувимов. Отсюда второе название болезни. К началу

полового созревания нередко наступает выздоровление и пораженная челюсть приобретает нормальный вид. Что касается простой *фиброзной дисплазии*, которая может поражать челюсти так же, как и другие губчатые кости, то эта болезнь будет описана в главе 24.

Опухоли челюстей. Всевозможные доброкачественные и злокачественные опухоли, развивающиеся в губчатых костях, в том числе в челюстях, а также в костном мозге, обсуждаются в главах 13 и 24. Упомянем лишь несколько одонтогенных опухолей, весьма редких и разнообразных по строению. Эти новообразования даже в доброкачественных вариантах сопровождаются деформацией и разрушением губчатой кости челюстей. Они могут прорасти в полость рта, но даже без этого приводят к спонтанному перелому пораженной челюсти.

Амелобластома (адамантинома) встречается чаще прочих одонтогенных опухолей. Как правило, поражает нижнюю челюсть. Представлена плотной беловатой тканью, содержащей кисты. Паренхима *фолликулярной амелобластомы* построена из пластов одонтогенного эпителия. Их центральную часть составляет сеть звездчатых, округлых или полигональных клеток, а периферическую — ряд цилиндрических или кубических эпителиоцитов (рис. 16.5, А, Б). Паренхима *плексиформной амелобластомы* состоит из причудливо разветвленных тяжей относительно мономорфного одонтогенного эпителия. Крайне редко встречается злокачественный вариант амелобластомы, при котором выражен атипизм и полиморфизм клеток одонтогенного эпителия.

Одонтома рассматривается как результат нарушения развития зуба и обнаруживается в период формирования постоянных зубов. Чаще появляется в верхней челюсти, преимущественно в области премоляров. Микроскопическое строение разнообразно. *Простая твердая одонтома* построена из тканей одного зуба, представленных в самых различных сочетаниях. *Сложные одонтомы* состоят из перемешанных тканей нескольких зубов.

Цементома — групповое название некоторых доброкачественных опухолей, главным признаком которых является наличие в опухолевом узле цементоподобной ткани. Все опухоли почти всегда связаны с зубами, например премолярами и резцами нижней челюсти. Перед гистологической обработкой они, как правило, требуют декальцинации. *Под микроскопом* видны причудливо переплетающиеся комплексы базофильной цементоподобной ткани, окружение которой в зависимости от морфологического варианта опухоли варьирует от рыхлого до плотного фиброзного субстрата, содержащего цементикли (мелкие обызвестленные округлые и дольчатые массы) (рис. 16.6)

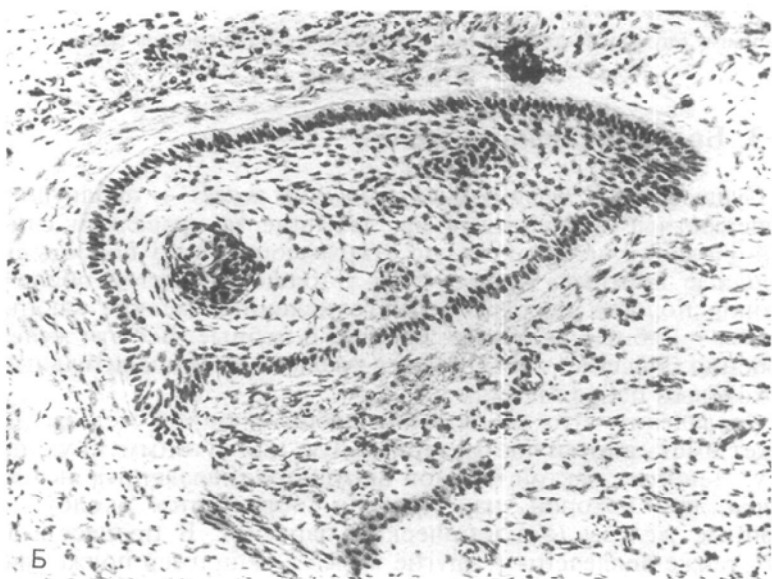


Рис. 16.5. Адамантинома (амелобластома) верхней челюсти.
А — общий вид опухоли. Б — деталь строения.



Рис. 16.6. Цементома.

Паренхиму опухоли составляет слабоминерализованная костная ткань.

16.3. Болезни слюнных желез

Существует 3 пары больших слюнных желез — околоушные, подчелюстные и подъязычные, лежащие за пределами слизистой оболочки полости рта, но открывающие в эту полость свои выводные протоки. Кроме того, в толще слизистой оболочки ротовой полости находятся многочисленные мелкие слюнные железы — губные, язычные, щечные и небные. Все эти железы, особенно большие, подвергаются различным воспалительным и опухолевым повреждениям.

Сиаладенит. Это воспаление любой слюнной железы. Оно может иметь вирусную, бактериальную или аутоиммунную природу. Наиболее частой формой вирусного сиаладенита является *свинка*, при которой, как правило, поражаются околоушные слюнные железы (эпидемический паротит). В процесс могут быть также вовлечены и другие железы, например поджелудочная железа или яички. Воспалительные изменения аутоиммунного характера возникают в слюнных железах при синдроме Шегрена (см. главу 5). При этом заболевании распространенные поражения слюнных желез и желез слизистой оболочки носа, секретирующих слизь, приводят к ксеростомии. Аналогичный процесс в слезных железах становится причиной *нитча*-

того кератита (сухого кератоконъюнктивита), при котором с поверхности высохшей роговицы свободно свисают нити длиной 1—5 мм, состоящие из погибающих эпителиоцитов. Сочетание воспалительного увеличения слюнных и слезных желез с ксеростомией называют *синдромом Микулича* (J. von Radecki Mikulicz). Ксеростомия развивается иногда вторично по отношению к атрофическим изменениям слюнных желез после облечения или действия некоторых лекарств (антигистаминных препаратов, производных фенотиазина и др.).

Сиалоолитиаз и неспецифический сиаладенит. Неспецифический бактериальный сиаладенит, встречающийся обычно в больших, в частности подчелюстных слюнных железах, является довольно редким заболеванием. Как правило, он сопровождается *сиалоолитиазом*, т.е. обструкцию выводных протоков желез камнями. Среди возбудителей этого заболевания преобладают золотистый стафилококк и зеленающий стрептококк. Формирование камней (конкрементов), диаметр которых варьирует от 0,1 мм до 2,0 см, связывают с дискинезией выводных протоков или их закупоркой инородными телами. Застой слюны сопровождается увеличением ее вязкости и смещением рН в щелочную сторону. При этом на слущенных эпителиоцитах и массах слизи, содержащихся в слюне, начинают откладываться соли кальция. Они и составляют основу конкрементов. Воспаление возникает сначала в протоках, а затем в паренхиме железы. При наличии указанных возбудителей оно гнойное. При отсутствии лечения в исходе развивается хронический сиаладенит и склероз железы.

Опухоли слюнных желез. Они составляют лишь около 2 % всех новообразований у человека. Эти опухоли весьма разнообразны по строению и клиническому течению.

Приведем *гистологическую классификацию и показатели заболеваемости отдельными формами доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез*.

Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Полиморфная (плейоморфная) аденома, или смешанная опухоль (45,4 %)	Мукоэпидермоидный рак (высоко- и низкодифференцированный) (15,7 %)
Опухоль Уортина (A.S.Warthin), или аденолимфома (11 %)	Аденоидкистозный рак (10 %)
Другие лимфоэпителиомы (0,6 %) Онкоцитомы (0,7 %)	Аденокарцинома (8 %)
Мономорфная аденома (0,2 %)	Ацинозно-клеточная опухоль (3 %) Злокачественная смешанная опухоль (5,7 %)
Доброкачественные кисты (1 %)	Плоскоклеточный рак (1,9 %) Анапластический рак (1,3 %)

Более 90 % опухолей слюнных желез представлены эпителиальными новообразованиями. От 65 до 80 % таких опухолей возникает в околоушных слюнных железах, примерно 10 % — в подчелюстных, остальная часть — в подъязычных и мелких железах. Лишь около 15 % опухолей злокачественные в околоушных железах, около 40 % — в подъязычных и более 50 % — в мелких. Таким образом, отмечается некая обратнопропорциональная зависимость частоты малигнизации от величины органа. Эпителиальные новообразования слюнных желез возникают обычно у взрослых лиц, чаще у женщин, хотя опухоль Уортина (A.S.Warthin) чаще поражает мужчин. Доброкачественные эпителиомы, как правило, обнаруживаются в возрасте 50—70 лет, а злокачественные — позднее. Опухоли околоушных желез, к моменту клинического распознавания достигающие 4—6 см в диаметре, приводят к увеличению пораженного органа, определяемому непосредственно под ушной раковиной. Первичные доброкачественные и злокачественные новообразования формируют узлы, одинаково легко смещаемые при пальпации, и при первичном распознавании каких-либо надежных клинических критериев, позволяющих установить доброкачественные или злокачественную природу опухоли, нет. Требуется морфологическое исследование.

Плеоморфная аденома (полиморфная аденома, смешанная опухоль). Она составляет около 60 % новообразований околоушных слюнных желез, но в подчелюстных, подъязычных и мелких железах она возникает значительно реже. Большинство плеоморфных аденом представляет собой округлые, четко ограниченные узлы, в диаметре редко превышающие 6 см. Капсула, окружающая такие узлы, не всегда развита. Там, где она почти отсутствует, можно обнаружить экспансивно выдвигающиеся тяжи опухолевой ткани, далеко вдающиеся в окружающую ткань органа. Такие особенности заставляют отдавать предпочтение не вылушиванию опухоли во время хирургической операции, а ограниченной паротидэктомии. На разрезе опухолевого узла видна серовато-белая ткань с пестрыми зонами ослизнения и голубоватыми участками хрящевой плотности.

Под микроскопом видно, что ткань новообразования состоит из трех главных компонентов: эпителиального, стромального с мукоидным или миксоидным превращением (ослизнением) и хрящеподобного (хондроидного) (рис. 16.7, А, Б, В). Эпителиальные элементы, напоминающие клетки протокового эпителия или миоэпителиальные клетки, формируют структуры, подобные протокам, ацинусам, неправильным трубкам, тягам или солидным гнездам. Указанные структуры размещаются в мезенхимоподобной, рыхлой и ослизненной строме, содержащей островки хрящеподобной ткани (хондроида) и изредка очажки окостенения. Иногда опухолевые эпителиоциты образуют

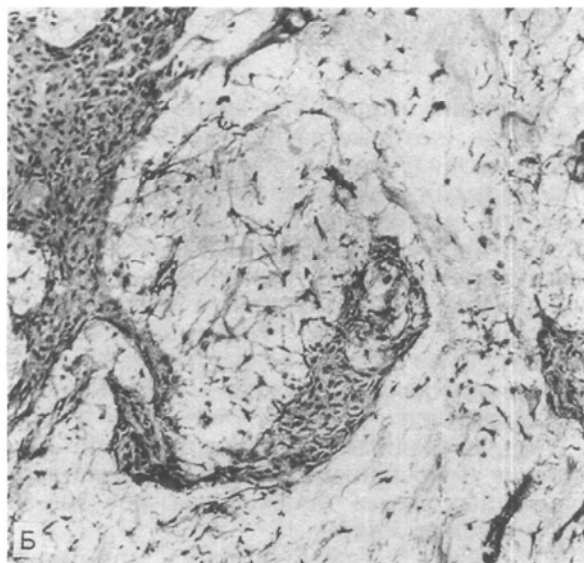
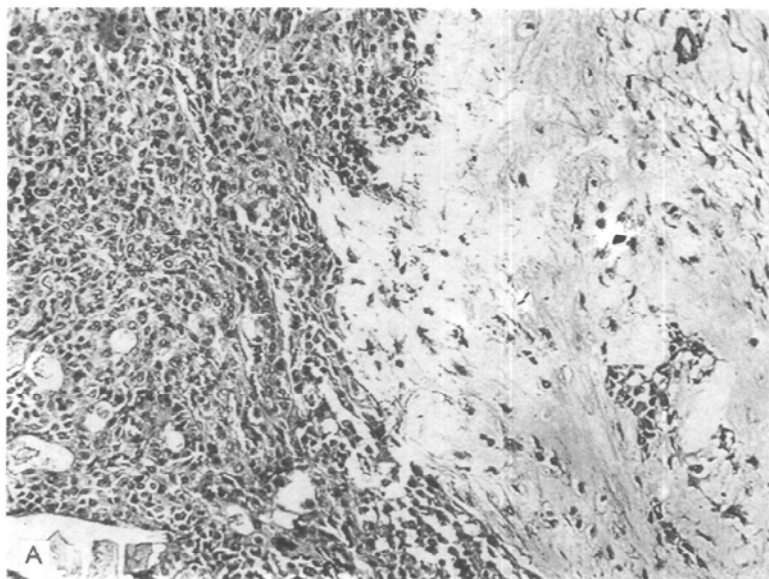


Рис. 16.7. Плеоморфная аденома (смешанная опухоль) околоушной слюнной железы.

Эпителиальный (А), миксоидный (Б) и хондроиный (В) компоненты опухолевой ткани (препараты И.В.Антоновой).

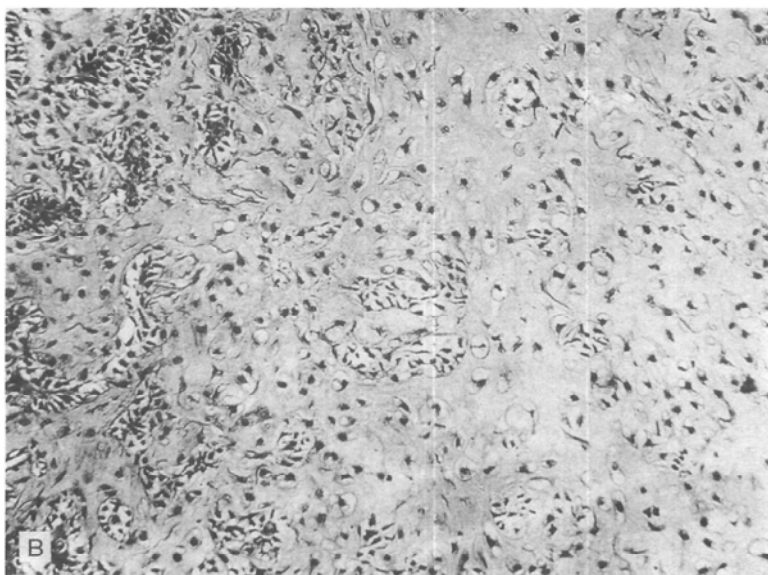


Рис. 16.7. Продолжение.

явные протоковые трубочки, выстланные кубическими или цилиндрическими клетками, которые расположены на слое мелких и гиперхромных миоэпителиальных элементов. У подавляющего большинства больных в опухолевой паренхиме не обнаруживают ни клеточную атипию, ни повышенную митотическую активность. Какой-либо разницы в биологическом поведении новообразований, построенных преимущественно из эпителиальных компонентов, и тех, что состоят в основном из мезенхимальных структур, не отмечено. Рецидивы после партидэктомии возникают через несколько лет (иногда месяцев) у 4 % больных, а после энуклеации опухоли — у 25 % оперированных пациентов. Малигнизация происходит лишь у 2—3 % пораженных лиц. В случае малигнизации возникающие формы рака являются наиболее агрессивными из всех злокачественных новообразований слюнных желез и обуславливают 30—50 % уровень смертности в течение 5 лет.

Опухоль Уортина (аденолимфома, мономорфная аденома, папиллярная лимфоматозная цистаденома). Это необычное по строению новообразование, которое по частоте возникновения занимает второе место среди опухолей слюнных желез. Возникает почти исключительно в околоушных железах у 50—70-летних мужчин (в 5 раз чаще, чем у женщин). Около 10 % таких опухолей обладают множественными узлами в одной

железе и примерно столько же из них имеют двусторонний характер поражения.

В большинстве случаев опухоль Уортина представляет собой округлый инкапсулированный узел диаметром 2—5 см, легко прощупывается в поверхностных отделах околоушной слюнной железы. На разрезе имеет бледно-серую поверхность, на которой видны множественные точечные или мелкие щелевидные кисты, заполненные слизистым или серозным содержимым. Под *микроскопом* можно видеть, что эти кистозные пространства выстланы двойным слоем клеток, сходных с эпителиоцитами слюнных трубок. Внешний слой представлен цилиндрическими клетками, цитоплазма которых весьма обильна, отличается заметной оксифильностью и слабой зернистостью. Эти особенности, а также большое количество митохондрий придают этим клеткам сходство с особыми эпителиальными элементами — *онкоцитами*. Внутренний слой составляют клетки кубической или полигональной формы. Под двумя слоями выстилки видна строма с развитой лимфоидной тканью, местами образующей фолликулы с зародышевыми центрами. Нередко кистозные полости заполняются полиповидными выростами лимфоэпителиальной опухолевой ткани. В этих случаях среди клеток двухрядной выстилки встречаются элементы, секретирующие слизь. Кроме того, за пределами кист обнаруживаются солидные эпителиальные гнезда, построенные из клеток внутренних слоев двухрядной выстилки. Встречаются очаги плоскоклеточной метаплазии. В подавляющем большинстве случаев опухоль Уортина имеет доброкачественное течение.

Мукоэпидермоидный рак. На эту форму приходится 10—15 % наблюдений всех опухолей слюнных желез. Несмотря на то что более чем в 50 % случаев этот рак развивается в околоушных слюнных железах, все же в других слюнных железах он тоже является частой формой злокачественного опухолевого роста. Мукоэпидермоидный рак нередко возникает вскоре после лучевой терапии и достигает максимального диаметра 8 см. В краевых зонах часто обнаруживают признаки инвазии. На разрезе опухолевая ткань выглядит бледной, беловато-серой с мелкими кистами, содержащими слизь. Паренхима мукоэпидермоидного рака почти всегда представлена как *слизеобразующими*, так и *плоскоклеточными* (эпидермоидными) *комплексами*. Клетки эпидермоидного типа могут выстилать кистозные полости. Слизеобразующие клетки либо располагаются внутри эпидермоидных комплексов, либо сами формируют комплексы, содержащие слизь внутри и вне клеток. В первом случае наиболее типичными элементами считают клетки с оптически пустой цитоплазмой, а в последнем случае — бокаловидные клетки. Секретируемая слизь дает положительную PAS-реакцию. В зависимости от той или иной степени атипии и полиморфизма

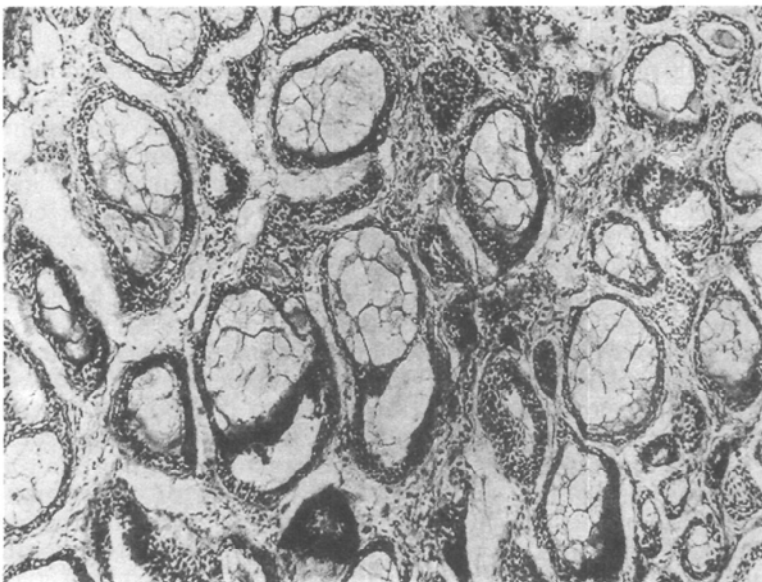


Рис. 16.8. Аденоидкистозная карцинома (цилиндрома) подъязычной слюнной железы.

опухолевых клеток, различают высоко-, умеренно- и низкодифференцированные формы рака.

Прогноз тесно связан со степенью гистологической дифференцировки новообразования. Высокодифференцированные карциномы рецидивируют у 15 % больных, перенесших операцию. Они редко метастазируют и поэтому характеризуются 90 % 5-летней выживаемостью больных. Низкодифференцированным формам свойственны рецидивы в 25–30 % случаев, а метастазируют они у 30 % больных, что и определяет более низкую, 50 %, 5-летнюю выживаемость.

Другие опухоли слюнных желез. Аденоидкистозная карцинома (цилиндрома, цистаденоидный рак, аденокистозный рак) не столь характерна для околоушных желез, как все предыдущие, но весьма нередко возникает в остальных слюнных железах. Сходные новообразования появляются в полости носа, бронхах, глотке, коже и молочных железах. Внешне аденоидкистозный рак представляет собой маленький нечетко ограниченный узел из серовато-розовой ткани. Под микроскопом хорошо видны комплексы опухолевой паренхимы, образованные мелкими клетками с темными, компактными ядрами и скудной цитоплазмой. Эти комплексы формируют *крибровые структуры* (похожие на решето или сито) (рис. 16.8), а также

солидные или тубулярные комплексы. Пространства между клетками и эпителиальными комплексами заполнены гиалиноподобным материалом, который, как показывают ультраструктурные исследования, является редуцированным матриксом базальной мембраны. Несмотря на относительно медленный рост, аденоидкистозный рак обладает непредсказуемым биологическим поведением. В частности, для него характерна быстрая перинеуральная инвазия, что делает эту опухоль самой болезненной среди новообразований слюнных желез.

Ацинозно-клеточная опухоль встречается не более чем в 3 % всех наблюдений опухолей слюнных желез и обычно поражает околоушные железы, изредка подчелюстные. Подобно опухоли Уортина (см. выше), это новообразование может обладать и мультицентрическим ростом, и двусторонним характером поражения. Как правило, опухолевый узел мелкий, имеет четкие границы. Наиболее частый гистологический вариант представлен округлыми или полигональными клетками с обильной, умеренно базофильной или светлой, иногда вакуолизированной цитоплазмой и компактным ядром. Клетки формируют солидные пласты, иногда железистые, фолликулярные и даже папиллярные структуры. Клеточные атипизм и полиморфизм выражены по-разному, но количество митозов, как правило, невелико. У 10—15 % больных такие новообразования метастазируют в региональные лимфатические узлы. Показатели 5- и 20-летней выживаемости пациентов, перенесших хирургическое удаление опухоли, составляют соответственно 90 и 60 %.

16.4. Болезни пищевода

Нормальный пищевод представляет собой полую хорошо растяжимую мышечную трубку, простирающуюся от уровня VI шейного позвонка до уровня XI или XII грудных позвонков. Эти уровни соответствуют переходу глотки в пищевод и пищеводно-желудочному соединению. У новорожденных пищевод имеет длину 10—12 см, а у взрослых — 23—25 см. Различают три *анатомических сужения пищевода*, которые сохраняются в течение 12—24 ч после смерти: *фарингеальное* (на уровне перстневидного хряща гортани), *бронхиальное* (на уровне левого главного бронха) и *диафрагмальное* (в месте прохождения через диафрагму). При измерении давления внутри пищевода с помощью манометра отмечают две *зоны повышенного давления*. *Проксимальная зона* соответствует сегменту длиной 3 см на уровне перстнеглоточной мышцы. Ее связывают с наличием верхнего эзофагального сфинктера. *Дистальная зона* соответствует сегменту длиной 2—4 см в брюшном отделе органа, проксимальные пищеводно-желудочного соединения. Эту зону связывают с наличием нижнего пищеводного сфинктера.

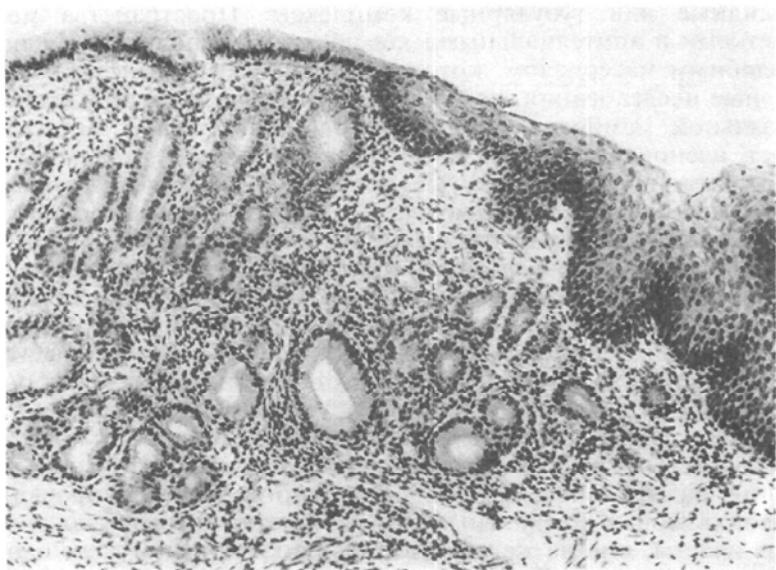


Рис. 16.9. Зона перехода пищевода (справа) в желудок. Видны светлые округлые кардиальные железы.

Как и другие отделы пищеварительной трубки, в структуре своей стенки пищевод имеет слизистую оболочку, подслизистую основу, мышечную и адвентициальную оболочки. *Слизистая оболочка* состоит из эпителия, собственной пластинки и мышечной пластинки. Пищевод покрыт многослойным плоским неороговевающим эпителием. В более глубоких слоях пищевода имеется небольшое количество клеток, представляющих разные, специализированные диффероны: меланоциты, эндокринные клетки, белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса, см. главу 5). Собственная пластинка, состоящая из соединительной ткани, образует сосочки, которые вдаются в эпителий. Она содержит сосуды, скопления лимфоцитов, рассеянные макрофаги и *кардиальные железы* пищевода. Одна группа таких желез залегает на уровне 5-го кольца трахеи и перстневидного хряща гортани, вторая группа размещается около входа пищевода в желудок (рис. 16.9). Кардиальные железы пищевода вырабатывают слизь и по строению сходны с аналогами в желудке. Они содержат большое количество эндокринных клеток, вырабатывающих серотонин (ЕС-клетки).

Подслизистая оболочка пищевода состоит из рыхлой соединительной ткани. В ней проходят кровеносные сосуды, а также располагаются развитые сети лимфатических сосудов, макрофа-

ги и лимфоциты, редкие лимфатические фолликулы, нервные волокна, включая ганглии подслизистого (нервного) сплетения (мейсснерова сплетения; G.Meissner), и собственные железы пищевода. Последние как бы продолжают мелкие слюнные железы ротоглотки и располагаются по всему длиннику пищевода, однако они сконцентрированы в основном в верхней и нижней частях органа. Их секрет богат слизью. *Мышечная оболочка*, как и в других отделах пищеварительной трубки, состоит из внутреннего циркулярного и наружного продольного слоев гладкой мускулатуры. Между слоями находится развитое межмышечное (нервное) сплетение (ауэрбахово сплетение; L.Auerbach). В проксимальной части органа на протяжении 10—12 см в состав мышечной оболочки входят волокна поперечнополосатой мускулатуры, идущие от перстнеглоточной мышцы. Ниже указанного уровня эти волокна не встречаются. В отличие от желудка и кишечника пищевод на большем протяжении лишен серозной оболочки. Лишь брюшной (поддиафрагмальный) отдел органа покрыт серозной оболочкой, образованной мезотелием и подлежащей соединительной тканью. *Адвентициальная оболочка* пищевода сформирована из фасциальной ткани наружного мышечного слоя и соединительной ткани средостения.

Функции пищевода связаны с проведением пищи и жидкости из глотки в желудок и предупреждении *рефлюкса* (перемещения или затекания содержимого желудка в пищевод). Такие функции требуют согласованной моторной активности мышечной оболочки: в ответ на акт глотания или растяжения проксимальной части пищевода должна возникать волна перистальтического сокращения. В начале перистальтической волны появляется расслабление (релаксация) нижнего пищеводного сфинктера, а по завершении глотательного рефлекса этот сфинктер сокращается. Механизмы, управляющие моторной активностью пищевода, чрезвычайно сложны из-за смешанного характера мускулатуры, развитых нервных сплетений и гуморальных воздействий.

Врожденные заболевания. *А т р е з и я* и *с в и щ и*. Дефекты развития пищевода встречаются редко. Тем не менее они требуют особого внимания, поскольку из-за угрозы для жизни нужна ранняя хирургическая коррекция. Поскольку эти дефекты сопровождаются постоянным и немедленным срыгиванием при кормлении, их обнаруживают вскоре после рождения. *Агенезия* (отсутствие органа, аплазия) *пищевода* встречается исключительно редко. Значительно чаще обнаруживают *атрезию* (аномалию развития с отсутствием естественного отверстия или канала) и *свищи* (каналы, отсутствующие в норме и соединяющие полости органов с внешней средой или другими органами). При атрезии пищевод может быть представлен двумя сегментами — проксимальным и дистальным, не связанными между собой и являющимися рудиментарными, тонкими, неканализованными тяжами, один из которых отходит от глотки, а другой прикреп-

ляется к желудку. Встречается вариант, когда имеется лишь один проксимальный сегмент. Атрезия обычно локализована на уровне бифуркации трахеи. Что касается *фистул*, то чаще встречается пищеводно-трахеальный вариант. Причем наиболее распространенной разновидностью является сочетание атретического проксимального сегмента пищевода и свищевого дистального сегмента, отходящего от трахеи выше места ее бифуркации. И атрезии, и фистулы пищевода нередко сочетаются с врожденными пороками сердца или дефектами развития пищеварительного тракта. Частыми осложнениями пищеводно-трахеального свища являются аспирация пищевых масс, приступы удушья, очаговые пневмонии, нарушения обмена жидкостей и электролитов.

Стеноз, врожденные мембраны и кольца. Патологические (неопухолевые) сужения, или *стенозы*, пищевода могут проявляться как дефекты развития. Однако чаще они развиваются в результате тяжелых повреждений пищевода при стойком желудочно-пищеводном рефлюксе, облучении, склеродермии или химических ожогах. У взрослого человека приобретенный стеноз развивается в результате поствоспалительного рубцового процесса. Фиброзное утолщение лучше всего выражено в подслизистом слое, в то время как мышечная оболочка в этой зоне подвергается атрофии. Эпителий, выстилающий зону стеноза, как правило, истончен, иногда изъязвлен. При тяжелых формах стеноза возможно постепенное развитие тотальной обструкции органа. Важнейшим *симптомом* является прогрессирующая *дисфагия* (расстройство глотания) сначала в отношении плотной пищи, затем — любой.

Приобретенные сужения, относящиеся к утолщениям слизистой оболочки пищевода, встречаются редко, главным образом у женщин старше 40 лет. Если они локализуются в проксимальной части органа, то их часто называют *мембранами*. Причем если дисфагия сопровождается анемией, то это заболевание называется синдромом Пламмера—Винсона (H.S. Plummer, P.P. Vinson). Указанные сужения могут быть также обусловлены *кольцами* в дистальной части пищевода, как правило, в зоне пищеводно-желудочного эпителиального стыка или сразу над этой зоной. Развитые мембраны и кольца проявляются в форме мягких валиков толщиной 2—4 мм, выступающих в просвет пищевода не более чем на 5 мм. Верхние (в проксимальной части) пищеводные мембраны покрыты обычно плоскоклеточным эпителием и состоят из плотного фиброваскулярного валика. Нижние (в дистальной части) пищеводные кольца часто выстланы цилиндрическим эпителием желудочного типа.

Заболевания, связанные с нарушениями моторной функции. Для обеспечения функции пищевода необходима согласованная моторная активность его мышечной оболочки. Различают 4 *важнейших заболевания*, которые связаны с нарушениями мо-

торной активности: *ахалазия, хиатальная грыжа, дивертикулы и разрывы слизистой оболочки пищевода.*

А х а л а з и я. Это нарушение способности к нормальному расслаблению гладкомышечных сфинктеров пищевода с последующим его расширением (дилатацией). *Клинически* ахалазия сопровождается прогрессирующей дисфагией и регургитацией. Ахалазия возникает у молодых, взрослых лиц, встречается и у детей и новорожденных. Манометрические исследования свидетельствуют о трех главных *нарушениях при ахалазии*: отсутствии перистальтики пищевода, частичной или неполной релаксации нижнего пищеводного сфинктера при глотании, повышенном тоне в состоянии покоя. *Патогенез* ахалазии изучен недостаточно. Полагают, что в основе ее развития лежат дегенеративные изменения в нервных стволах, иннервирующих нижний пищеводный сфинктер, хотя природа этих изменений остается неизвестной. Ахалазия может иметь и вторичное происхождение. Например, при болезни Шагаса (С. Chagas), вызванной *Trypanosoma cruzi* (см. главу 14), разрушение нервных сплетений в пищеводе и кишечнике приводит к ахалазии пищевода. Встречаются также *вторичные ахалазии* при диабетической невропатии вегетативной нервной системы, злокачественных опухолях, амилоидозе и саркоидозе. Однако в большинстве случаев ахалазия представляет собой первичное заболевание неизвестной этиологии.

При первичной ахалазии, как правило, имеется *прогрессирующая дилатация пищевода*, выше уровня нижнего пищеводного сфинктера. Причем толщина стенки пищевода может быть нормальной, увеличенной вследствие гипертрофии мышечной оболочки или значительно уменьшенной из-за дилатации. Внутримышечные нервные ганглии в теле пищевода обычно отсутствуют, а в зоне нижнего пищеводного сфинктера их количество уменьшено. Слизистая оболочка не изменена, но может иметь воспалительные изменения, изъязвления и утолщения за счет фиброза, который развивается над нижним сфинктером. Примерно у 5 % больных развивается *рак пищевода*. Среди *прочих осложнений* встречаются кандидозный эзофагит, дивертикул нижнего сегмента пищевода (см. ниже) и аспирация пищевых масс с последующими обструкцией воздухоносных путей или очаговой пневмонией.

Х и а т а л ь н а я г р ы ж а (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, т.е. патологическое выпячивание желудка через грыжевые ворота в средостение). Она характеризуется расхождением мышечных ножек диафрагмы и расширением пространства между этими ножками и стенкой пищевода. Поэтому в зоне пищеводного отверстия, становящегося грыжевыми воротами, нет механической силы, фиксирующей или сдерживающей пищевод в пределах его нормальной толщины. Различают два *анатомических типа* хиатальной грыжи: скользящий и параэзофагеальный. *Скользящий тип* грыжи (эзофагеальная грыжа)

встречается чаще (95 %) и образуется при проникновении в средостение значительной части кардии желудка. Находясь выше диафрагмы, кардия расширяется, принимая форму колокола или мяча. Это расширение сдерживается сверху пищеводно-желудочным соединением, а снизу диафрагмой. При *параэзофагеальном типе* грыжи часть кардии и дна желудка выпячивается в средостение в виде грыжевого мешка рядом с пищеводом. Обычно это происходит со стороны большой кривизны желудка.

Причины хиатальной грыжи неизвестны. В связи со скользящим типом грыжи нередко отмечается *рефлюксный эзофагит* (см. ниже), но ослабление нижнего пищеводного сфинктера и регургитация желудочного сока в пищевод являются скорее результатом, а не причиной хиатальной грыжи. Вытяжение пищевода при глотании или хроническом воспалении может усиливать признаки грыжи скользящего типа. *Параэзофагеальный тип* грыжи встречается в виде спорадических идиопатических случаев, но может возникать после хирургических вмешательств в кардиальной зоне, в том числе по поводу скользящей хиатальной грыжи. Среди *осложнений*, характерных для обоих типов грыжи, следует назвать изъязвления с перфорациями и кровотечениями, а также ущемления (параэзофагеальной грыжи) с развитием некроза грыжевого мешка.

Д и в е р т и к у л ы (карманообразные или мешковидные ответвления, или выпячивания, стенки трубчатого либо полого органа). Дивертикулы наблюдаются либо в проксимальной, либо в дистальной части пищевода. В проксимальной части органа развивается *глоточный дивертикул* Ценкера (F.A.Zenker) — мешковидное выпячивание глоточного конца пищевода. Он формируется сначала на задней стенке органа, а затем распространяется на боковую стенку, достигая в диаметре нескольких сантиметров. Нередко такой дивертикул становится местом накопления пищевых масс с их регургитацией (и аспирацией) во время сна. В дистальной части пищевода развиваются *тракционные дивертикулы* — выпячивания, возникающие при спаечном процессе вследствие тяги за стенку органа извне.

Р а з р ы в ы с л и з и с т о й о б о л о ч к и (синдром Маллори—Вейсса; G.K.Mallory, S.Weiss). Продольные разрывы слизистой оболочки в зоне пищеводно-желудочного соединения, иногда достигающие 2—4 см, по-видимому, являются следствием тяжелой рвоты. Они наблюдаются обычно у больных алкоголизмом в связи с приступами обильной рвоты при токсическом гастрите. У здоровых людей рефлексорное расслабление мускулатуры желудочно-кишечного тракта превосходит антиперистальтическую волну сокращения. Полагают, что во время приступов продолжительной и тяжелой рвоты этот механизм нарушается. Содержимое желудка в результате рефлюкса внезапно подавляет сокращение мускулатуры в области входа в желудок, в результате этого происходит сильная дилатация с разрывами

растянутой слизистой оболочки. В большинстве случаев разрывы затрагивают только слизистую оболочку в зоне межоргано-го соединения, но иногда они поражают и другие слои стенки, приводя даже к перфорации пищевода. Под *микроскопом* в зоне разрыва видны свежие кровоизлияния и воспалительная инфильтрация. От 5 до 10 % случаев кровотечений в пищеварительном тракте приходится на синдром Маллори—Вейсса. Кровотечения, как правило, не обильны, не требуют срочного хирургического вмешательства и прекращаются сами по себе. Наблюдается *гематемезис* (кровявая рвота).

Варикозное расширение вен. О причинах такого изменения вен пищевода при портальной гипертензии говорится в главах 3 и 17. Общее расширение внепеченочных (коллатеральных) портокавальных венозных связей при указанном синдроме сильнее всего реализуется в венах пищевода и кардии желудка. Портальный кровоток, встретив препятствие в печени или системе портальной вены, направляется через внепеченочные связи в систему полых вен. Венозная кровь отводится через коронарные вены желудка в сплетения субэпителиальных и субмукозных вен пищевода, а оттуда в непарные вены и дальше в систему верхней полой вены. Непривычно высокое гидростатическое давление в пищеводных сплетениях приводит к извилистой деформации и расширению венозных стволов. Варикозное расширение вен пищевода наблюдается примерно у 60 % больных циррозом печени и чаще всего отмечается в связи с алкогольным циррозом (см. главу 17). Это заболевание возникает и на основе обтурирующего тромбоза воротной вены.

Варикоз вен, располагающихся в подслизистом слое дистального отдела пищевода и кардии желудка, а также лежащих под эпителием, хорошо заметен визуально и имеет вид темно-синих извитых стволов, выступающих в просвет органа. Если процесс не сопровождается разрывами вен, то слизистая оболочка пищевода в зоне варикоза может быть неизменена. Тем не менее она бывает эрозирована и имеет воспалительные изменения из-за аномального положения. Разрывы вен сопровождаются массивными кровотечениями в просвет пищевода и полость желудка, а также пропитыванием кровью стенки пищевода. При таком развитии событий слизистая оболочка в зоне разрывов изъязвлена и воспалена. Если речь идет о разрывах, произошедших раньше, то в венозных ветвях можно увидеть тромбы, а в окружающей ткани — более развитую воспалительную реакцию.

Сам по себе варикоз вен пищевода может протекать бессимптомно до тех пор, пока не произойдут разрыв и кровотечения. Примерно 50 % смертельных исходов среди больных циррозом печени связаны с разрывами варикозно расширенных вен. Одни больные погибают от постгеморрагической анемии, возникшей после обильных, часто повторных кровотечений, другие — от печеночной комы, спровоцированной кровотечени-

ем. На долю разрывов варикозно измененных вен пищевода и кардии желудка приходится менее 50 % случаев *гематемезиса*. В то же время разрывы слизистой оболочки пищевода, а также гастриты и пептические язвы желудка могут сопровождаться обильными кровотечениями. Среди *причин, приводящих к разрыву вен при варикозе*, называют воспалительные эрозии истонченной слизистой оболочки, перерастяжение стенки вены в условиях прогрессирующей венозной дилатации, усиленную рвоту с возрастанием гидростатического давления в венах. Около 40 % больных погибают после первого же кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и кардии желудка. Примерно у 50 % выживших больных повторное кровотечение развивается в течение 1 года. Лишь единичные пациенты живут дольше 2 лет, прошедших с момента первого кровотечения.

Эзофагит. Повреждение слизистой оболочки пищевода с последующим воспалением является весьма распространенным патологическим процессом. Эзофагит очень часто встречается в Китае и северных районах Ирана. В Европе и США этим заболеванием страдают менее 10 % взрослого населения. В числе *причин*, вызывающих воспаление слизистой оболочки пищевода, называют рефлюкс желудочного содержимого в пищевод; продолжительное зондирование (интубация) желудка; химические ожоги кислотами или основаниями, термические ожоги (горячим чаем); курение, употребление крепких спиртных напитков; влияние противоопухолевой цитотоксической терапии с наслоением вторичной инфекции или без такового; инфекции, развивающиеся после бактериемии или вирусемии; иммуносупрессивные состояния с сопутствующими герпетическими или цитомегаловирусными инфекциями; микозы у ослабленных лиц, больных с иммуносупрессивными состояниями, а также после массивного лечения антибиотиками (чаще встречается кандидоз, реже мукомицоз и аспергиллез); уремию; облучение пищевода; некоторые состояния (гипотиреоз, склеродермия, беременность), которые могут приводить к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера; системные кожные заболевания (пемфигоид, буллезный эпидермолиз, см. главу 25; реакцию «трансплантат против хозяина»).

Среди перечисленных этиологических факторов *рефлюкс* является не только первой, но и самой частой причиной эзофагита. Среди патогенетических *механизмов, предрасполагающих* к развитию эзофагита, отмечают также снижение пищеводной антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера, ослабление механизма пищеводного клиренса при рефлюксе, наличие хиатальной грыжи скользящего типа (см. выше), повышение объема желудка с прогрессирующим развитием рефлюкса, снижение восстановительной способности слизистой оболочки пищевода под продолжительным действием желудочного сока. Иногда у больного действует не один, а целый комплекс перечисленных механизмов.

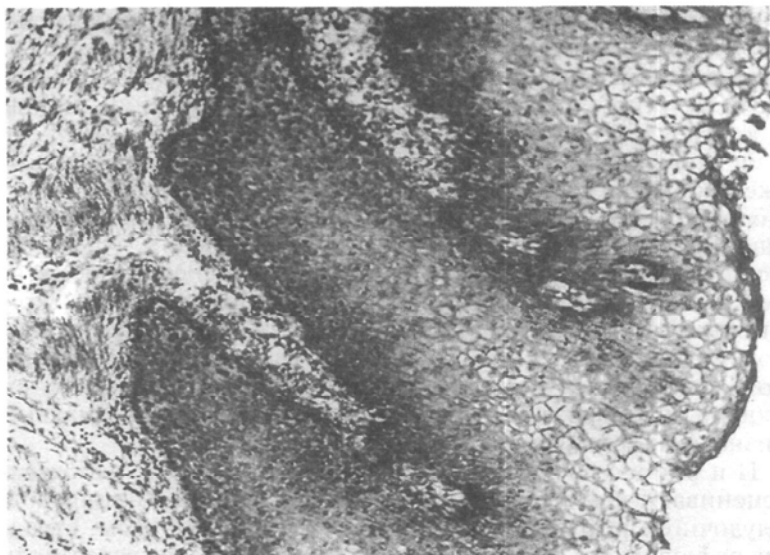


Рис. 16.10. Хронический эзофагит.

Удлиненные сосочки собственной пластинки слизистой оболочки, вдающиеся в эпителий, который в базальных отделах пронизан клетками воспалительного инфильтрата.

Морфологические изменения в слизистой оболочке зависят от этиологических факторов, длительности и степени тяжести их воздействия. Иногда единственным изменением является *гиперемия*. Для неосложненного рефлюксного эзофагита характерны три морфологических признака: наличие в эпителии пищевода рассеянных эозинофилов с примесью нейтрофилов или без таковой, гиперплазия клеток базальной зоны эпителия, удлинение сосочков собственной пластинки (рис. 16.10). Самым первым признаком является эозинофильная инфильтрация. Появление нейтрофилов указывает на изъязвление или какое-то значительное повреждение эпителия. Часто эзофагит проявляется тяжелым острым воспалением, поверхностным некрозом и изъязвлением, формированием грануляционной ткани и фиброза. Так, при кандидозе возникающие бляшки или же вся поверхность пищевода покрываются серовато-белыми дифтеритическими (фибринозными) пленками, переполненными гифами гриба. Герпетические и цитомегаловирусные поражения проявляются в виде штампованных язв. По краям таких язв в эпителиальных клетках видны внутриядерные включения вируса герпеса, в то время как включения цитомегаловируса определяются в клетках эндотелия капилляров и соединительной ткани в основании язвы. Различные патогенные бактерии приводят к

инфекционному эзофагиту в 10—15 % случаев воспалительных поражений слизистой оболочки пищевода. В этом случае могут развиваться некроз эпителия и инвазия микробов в собственную пластинку слизистой оболочки. При облучении пищевода во внутренней оболочке сосудов подслизистого и мышечных слоев происходят пролиферативные изменения, приводящие к сужению просвета сосудов. Следствием этого являются тяжелый фиброз подслизистого слоя, атрофия слизистой оболочки с уплотнением ее сосочков и истончением эпителия. Химические ожоги выражаются в глубоком некрозе слизистой оболочки и других слоев стенки пищевода. Некроз сопровождается кровоизлияниями и тяжелым воспалением. Реакции «трансплантат против хозяина» в пищеводе сочетаются с поражениями кожи и проявляются в кариорексисе эпителиоцитов базального слоя, атрофии и фиброзе собственной пластинки с минимальными признаками воспаления.

Пищевод Барретта (N.R.Barrett). Это заболевание расценивают как осложнение долго существующего пищеводно-желудочного рефлюкса. Среди лиц европейской расы, страдающих рефлюксным эзофагитом, это осложнение встречается примерно в 11 % случаев [Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Пищевод Барретта выражается в замещении (метаплазии) плоскоклеточного эпителия абдоминального сегмента пищевода эпителием желудочного типа в ответ на продолжительное повреждение слизистой оболочки. У больных пищеводом Барретта в течение долгого времени отмечаются изжога и другие симптомы рефлюкса, более выраженные, чем у других пациентов с рефлюксным эзофагитом. Остается неясным, почему у одних лиц с рефлюксным эзофагитом возникает пищевод Барретта, а у других нет.

В основе *патогенеза* этого заболевания, по-видимому, лежат долго существующее воспаление и изъязвление плоскоклеточного эпителия абдоминального сегмента пищевода. Заживление и эпителизация могут сопровождаться проникновением в дефекты слизистой оболочки полипотентных стволовых клеток, которых много в стыковой межэпителиальной зоне. Кислотные значения рН, характерные для микроокружения стволовых клеток в слизистой оболочке абдоминального сегмента, пораженного устойчивым рефлюксом, заставляют стволовые клетки дифференцироваться в направлении цилиндрических эпителиоцитов желудочного (кардиального или фундального) или даже кишечного (специализированного) типа. Вновь сформированные метапластические очаги однослойного эпителия более устойчивы к хлористоводородной кислоте желудочного сока.

Внешне пищевод Барретта проявляется в виде островков красноватой, бархатистой ткани, располагающихся между бледно-розовой и продольно-складчатой слизистой оболочкой пищевода и более «пышной» складчатой светло-коричневой сли-

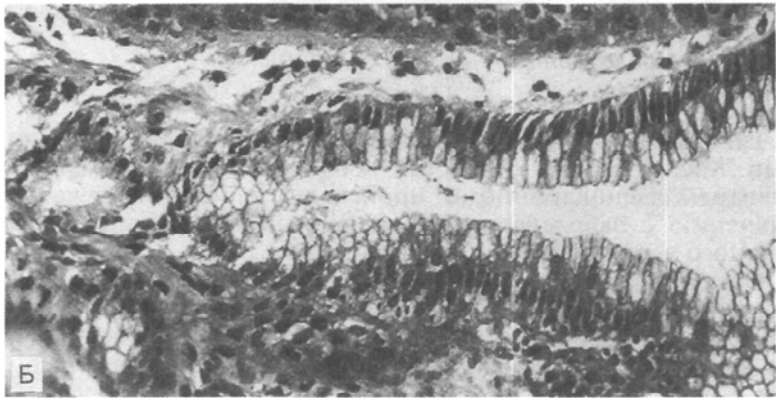


Рис. 16.11: Пищевод Барретта.

А — эзофагобиоптат из кардиального отдела пищевода, содержащий наряду с плоскоклеточным эпителием эпителиальные структуры желудочного типа. Б — энтеролизованные (подвергшиеся кишечной метаплазии) участки слизистой оболочки пищевода (В) (препараты С.В.Азанчевской).

зистой оболочкой желудка. Эти островки могут представлять собой язычки, впадины или неравномерные по ширине полоски, простирающиеся от пищеводно-желудочного соединения в проксимальном направлении. Под *микроскопом* видно, что в таких очагах обычный многослойный плоский эпителий пищевода замещен эпителием желудочного или кишечного типа (рис. 16.11, А, Б, В). Пищевод Барретта может *осложняться* развити-



Рис. 16.11. Продолжение.

ем язв с кровотечениями и последующими рубцовыми стриктурами. Малигнизация слизистой оболочки пищевода Барретта с развитием аденокарциномы происходит в 30—40 раз чаще по сравнению с заболеваемостью раком пищевода лиц без рефлюксного эзофагита.

Опухоли пищевода. Доброкачественные опухоли. Они имеют главным образом мезенхимальное происхождение и интрамуральную локализацию. Типичным представителем является *лейомиома*, крайне редко имеющая диаметр более 3 см. Кроме этой опухоли, в пищеводе возникают фибромы, липомы, гемангиомы, нейрофибромы и лимфангиомы. Полипы слизистой оболочки состоят из фиброваскулярного стромально-го стержня, имеющего включения жировой ткани и выстланного интактным эпителием. Их так и называют фиброваскулярными полипами или липомами на ножке. *Плоскоклеточная папиллома* обладает широким основанием и всеми признаками папилломы.

Злокачественные новообразования. В ряде стран Европы и в США рак пищевода составляет около 6 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Смертность от этого заболевания чрезвычайно высока. Эзофагеальная карцинома в течение долгого времени развивается бессимптомно и обнаруживается на слишком поздней стадии развития. В течение многих лет преобладающей формой был плоскокле-

точный рак пищевода. Но в последнее время возросла частота аденокарцином пищевода.

Плоскоклеточный рак. Большинство таких опухолей возникает у людей старше 50 лет. Среди больных преобладают мужчины. В северных и восточных районах Китая заболеваемость этим новообразованием достигает 100 случаев на 100 000 человек, а смертность — 20 % общей смертности от злокачественных опухолей. Близкие показатели в Пуэрто-Рико, Иране, Южной Африке и некоторых республиках бывшего СССР. Независимо от географических регионов люди африканской расы страдают этой болезнью в 4 раза чаще, чем лица европейской расы.

Больные плоскоклеточным раком пищевода вначале жалуются на затруднения при глотании и постепенно переходят от плотной к более жидкой пище. Вследствие недостаточного питания и воздействия злокачественной опухоли они быстро худеют. Распад опухолевого узла и его изъязвление могут сопровождаться кровотечениями и инфекционными осложнениями. При этой форме рака нередко быстро или медленно возникающие рецидивы, поражающие больных, перенесших хирургическое и даже комплексное лечение.

Среди многочисленных *факторов риска* выделяют диетические факторы (постоянный дефицит витаминов А, С, В₁, В₂ и В₆, цинка, молибдена), факторы окружающей среды (заражение пищи грибами, насыщение ее нитритами и нитрозаминами, алкоголизм, курение). Возможно указанные факторы и причины действуют вместе, а пищевой дефицит играет роль промотора или потенцирующего агента в канцерогенезе. Кроме того, хронический эзофагит расценивают как факультативно предраковый процесс. Считают, что на скорость прогрессии предполагаемой последовательности эзофагит—дисплазия—рак заметно влияют генетические и расовые факторы.

Полагают, что плоскоклеточный рак пищевода развивается из очагов карциномы *in situ* (см. главу 7). Около 20 % этих опухолей локализуется в верхней трети, 50 % — в средней трети, 30 % — в нижней трети пищевода. На ранних стадиях роста опухоли выглядят как маленькие, серовато-белые, бляшковидные утолщения слизистой оболочки пищевода. Через несколько месяцев (иногда лет) они превращаются в крупные узлы, циркулярно охватывающие просвет пищевода. Опухоль встречается в виде следующих *макроскопических разновидностей*: экзофитного полиповидного или грибовидного новообразования (60 %); эндофитной, плоской, диффузно-инфильтративной опухоли, вызывающей утолщение стенки пищевода и сужение его просвета (15 %); язвенно-инфильтративной формы, при которой язвенные углубления могут глубоко проникать в окружающие ткани (25 %). Последняя форма может приводить к формированию пищеводно-трахеальных фистул с последующим развитием тяжелых очаговых пневмоний. Опухоль может проникать в сре-

достение, перикард и аорту (с катастрофическими кровотечениями).

К моменту обнаружения большинство плоскоклеточных карцином пищевода является высоко- или умереннодифференцированными. Независимо от степени гистологической дифференцировки такие опухоли имеют весьма крупные размеры и прорастают стенку пищевода. Лимфатическая сеть, сильно развитая в подслизистом слое пищевода, способствует быстрому внутриорганному распространению опухолевой ткани как в продольном направлении, так и по окружности. Поэтому под *микроскопом* можно встретить скопления опухолевых клеток, удаленных от материнского узла на несколько сантиметров. Нередки варианты *инвазии* в ткани средостения, что значительно снижает ценность хирургической резекции опухоли. Рак, локализующийся в верхней трети пищевода, как правило, метастазирует в шейные лимфатические узлы, как карцинома средней трети пищевода — в медиастинальные, паратрахеальные и трахеобронхиальные узлы, а рак нижней трети — в лимфатические узлы желудка и брюшины. Наличие лимфогенных метастазов, обнаруживаемых ко времени хирургической резекции опухоли, существенно снижает показатель 5-летней выживаемости.

Аденокарцинома. Истинные аденокарциномы долгое время считались не характерными для пищевода. При локализации в области пищеводно-желудочного соединения их обычно относили к желудку. По мере накопления данных о пищеводе Барретта выяснилось, что подавляющее большинство аденокарцином нижней трети органа исходит из слизистой оболочки пищевода. В настоящее время истинная аденокарцинома пищевода составляет 25 % всех злокачественных опухолей этого органа. Значительно больше 50 % из них локализуется в дистальной трети пищевода. Их часто называют *барреттовыми аденокарциномами*.

Такие опухоли встречаются у лиц старше 40 лет, чаще у мужчин. Представители африканской расы заболевают реже лиц белой расы. Симптоматика и прогноз схожи с таковыми при плоскоклеточном раке. Опухоли часто *прорастают* в подлежащую кардиальную часть желудка. Появляясь вначале в виде плоских бляшек, они могут превращаться в крупные (до 5 см в диаметре) экзофитные узлы, а также в диффузно- или язвенно-инфильтративные массы. К моменту распознавания большинство таких новообразований прорастает стенку пищевода. Под *микроскопом* аденокарцинома пищевода, как правило, представляет собой железистый рак, сходный с аналогами в желудке или кишке и вырабатывающий в том или ином количестве слизь. Встречаются аденосквамозные (железисто-плоскоклеточные) варианты гистологической дифференцировки опухолевой паренхимы. Их наличие свидетельствует в пользу концепции о происхождении слизистой оболочки пищевода Барретта из полипотентных стволовых клеток.

16.5. Строение и функции желудка в норме. Врожденные аномалии желудка

Как один из важнейших пищеварительных органов, выполняющих секреторную и эндокринную функции, желудок подразделяется на 5 главных *анатомических зон*: кардию, дно, тело, преддверие и привратник. *Кардия* (cardia) — узкая часть желудка, окружающая зону пищеводно-желудочного соединения. *Дно* (fundus) — часть желудка, несколько возвышающаяся слева над кардией и составляющая около $\frac{1}{3}$ органа. *Тело* (corpus) желудка представляет собой ту его часть, которая заключена между дном желудка и условной вертикальной линией от угла на малой кривизне. *Преддверие* (antrum) и *привратник* (pylorus) примерно равны по ширине, располагаются в указанной на схеме 16.2 последовательности дистальнее тела. Привратник отделен от двенадцатиперстной кишки пилорическим сфинктером.

Слизистая оболочка желудка имеет неровную поверхность из-за наличия в ней складок, полей и ямочек. *Складки* сформированы слизистой оболочкой и подслизистым слоем. *Поля* — это отдельные и разрозненные плоские участки желудка диаметром 1—16 мм, в форме многоугольных вкраплений, ограничены мелкими бороздами. *Ямочки* (или ямки) представляют собой углубления эпителия в собственную (соединительнотканную) пластинку слизистой оболочки; их около 3 млн. В пилорической части желудка ямочки глубже своих аналогов в других частях желудка. На дне этих ямочек открываются железы, размещающиеся в собственной пластинке слизистой оболочки.

Вся поверхность слизистой оболочки и выстилка ямочек образованы железистым однослойным цилиндрическим эпителием. Ядра клетки располагаются в базальной части цитоплазмы, над ядрами цитоплазма заполнена многочисленными мелкими

Схема 16.2. **Анатомические зоны желудка**



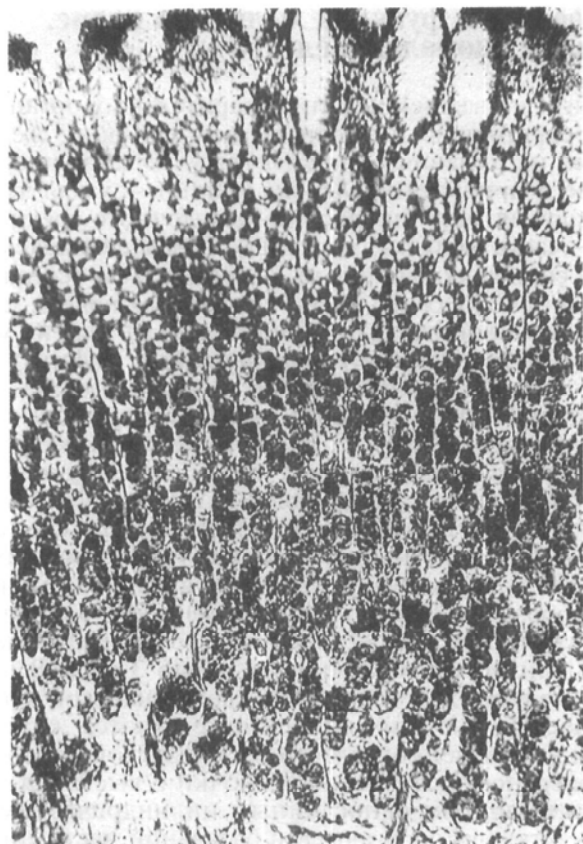


Рис. 16.12. Дно желудка.

Длинные фундальные железы заполняют собственную пластинку слизистой оболочки.

и относительно светлыми слизистыми гранулами. Эти клетки в апикальной части плазмолеммы имеют ободок из коротких микроворсинок, размещающийся вокруг центральной куполообразной зоны, а также тончайшее апикальное покрытие, которое состоит из нежных углеводных цепей волокнистого гликокаликса. Ниже дна ямочек клетки ямочного типа непосредственно соседствуют со слизистыми эпителиоцитами шеек желез (шеечными мукоцитами), которые содержат гораздо меньшее количество гранул слизи. Шеечные элементы расцениваются как клетки-предшественники, из которых дифференцируются поверхностные клетки ямочного типа, а также клетки желез желудка. В течение всего 2—6-дневного периода полного физиоло-

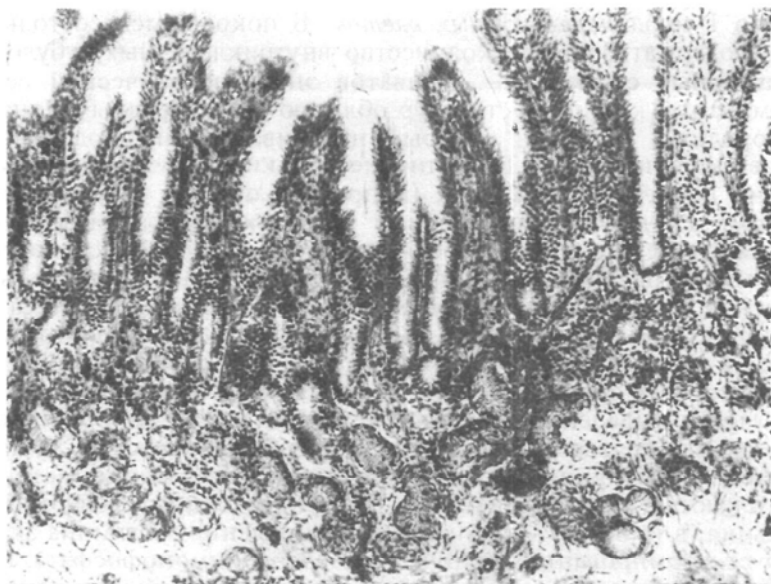


Рис. 16.13. Антральная часть желудка.

гического обновления выстилки желудка в зоне шеечного эпителия встречается наибольшее количество фигур митоза.

Кардиальные железы — простые железы со значительными разветвлениями своих концевых отделов, обладают очень короткими шеечными зонами. Формирующие их слизистые эпителиоциты морфологически неотличимы от клеток шеечного типа. *Желудочные (кислотопродуцирующие) железы* дна и тела желудка в верхних своих частях построены из слизистых клеток шеечного типа (рис. 16.12). Срединные части желез богаты *париетальными клетками*, которые из-за обилия митохондрий отличаются заметной эозинофилией цитоплазмы. Донные части желез представлены смесью из париетальных и крупных, базофильных *главных клеток*, в апикальных отделах которых имеются гранулы зимогена (профермента пепсиногена, который в присутствии хлористоводородной кислоты превращается в активную форму — пепсин). *Антральные и пилорические железы* построены в основном из слизистых эпителиоцитов шеечного типа (рис. 16.13). Среди клеток упомянутых желез в большом количестве встречаются *нейроэндокринные клетки* (апудоциты). Их особенно много в антральной зоне.

Главной особенностью физиологической секреции желудка является секреция 0,3—0,5 % хлористоводородной (соляной) кислоты. В нормальном желудке взрослого человека имеется

около 1 млрд *париетальных клеток*. В покое они содержат большое количество внутриклеточных тубуловезикулярных структур — дериватов эндоплазматической сети. Мембраны указанных структур обладают своеобразным ионно-водородным насосом, который накачивает ионы водорода в обмен на ионы калия. В течение нескольких минут после стимуляции париетальных клеток (например, пищей) тубуловезикулярные структуры сливаются в развитую канальцевую сеть. Затем эта сеть в свою очередь сливается с апикальной частью плазмолеммы. Это приводит к сильному увеличению апикальной ориентированной поверхности для активного выталкивания ионов водорода, что нужно для секреции солей хлористоводородной кислоты. Стимуляция париетальных клеток может происходить при трех ситуациях: стимуляции блуждающего нерва (п. *vagus*); выделении гастрина первично-эндокринного происхождения; появлении гистамина, освобождаемого из тучных клеток. Стимуляция блуждающего нерва и выделение гастрина запускаются при возрастании внутриклеточного содержания кальция, в то время как стимуляция выделения гистамина активирует формирование циклического аденозинмонофосфата. Париетальные клетки продуцируют также особый внутренний фактор, который в полости желудка связывается с витамином B_{12} и облегчает всасывание этого витамина в подвздошной кишке.

Главные клетки сконцентрированы в донных частях желудочных желез и продуцируют протеолитические ферменты пепсиногены I и II в проферментной форме. В электронном микроскопе видно, что это типичные протеинсинтезирующие клетки с такими развитыми структурами, как шероховатая эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи и многочисленные секреторные гранулы в апикальной части цитоплазмы. При той же стимуляции, которая используется для париетальных клеток (см. выше), пепсиногены, содержащиеся в гранулах, освобождаются путем экзоцитоза. Далее ферменты активируются при кислотных значениях pH в полости желудка, превращаясь в *пепсин*, а затем инактивируются при pH выше 6,0 в двенадцатиперстной кишке.

Стимуляция секреции желудочного сока. Как известно, желудочный сок является продуктом деятельности желез и покровного эпителия слизистой оболочки желудка. Он образуется в результате секреции тремя основными типами клеток: главными, производящими пепсиногены; париетальными, секретирующими хлористоводородную кислоту; слизистыми (мукоцитами), вырабатывающими слизь. Внешне желудочный сок представляет собой бесцветную жидкость со взвешенными комочками слизи. В течение 1 сут в желудке человека выделяется 2—2,5 л этого продукта. Его кислая реакция (pH 1,5—1,8) обусловлена наличием хлористоводородной кислоты. Последняя не только

активирует пепсиногены, но и обладает бактерицидным действием, а также стимулирует секрецию ряда других продуктов. Желудочный сок весьма сложен по составу. Кроме хлористоводородной кислоты, пепсинов и слизи, в его состав входят гастрин, гистамин, желатиназа, липаза, азотсодержащие и неорганические вещества. Основная функция желудочного сока состоит в расщеплении жиров, гидролизе белков для дальнейшего переваривания в кишечнике.

Способность к выработке того или иного объема хлористоводородной кислоты прямо пропорциональна общему количеству париетальных клеток в железах тела и дна желудка. Обычным физиологическим стимулом для этих клеток служит появление пищи в желудке, но действие этого стимула опосредуется гуморальными и невральными механизмами. В процессе *секреции* желудочного сока принято выделять *три фазы*: цефалическую (связанную с центральной нервной системой), желудочную и кишечную. *Цефалическая фаза* связана со зрительными, вкусовыми, обонятельными ощущениями, жевательными движениями и заглатыванием слюны, приемом пищи и напитков. Эта фаза опосредуется главным образом с помощью прямой вагусной стимуляции выделения гастрина. *Желудочная фаза* включает стимуляцию механических и химических рецепторов в стенке желудка. Механическая стимуляция осуществляется при растяжении органа (даже минимальном) и с помощью вагусных импульсов. Химические стимулы, среди которых важнейшими являются перевариваемые белки и аминокислоты, вызывают выделение гастрина, являющегося наиболее мощным медиатором секреции хлористоводородной кислоты. В то же время жир и глюкоза, попадая в желудок, не стимулируют выработку этой кислоты. *Кишечная фаза* секреции желудочного сока начинается с того момента, когда пищевые массы, содержащие переваренные белки, достигают проксимальных отделов тонкой кишки. Полагают, что новая стимуляция секреции хлористоводородной кислоты, происходящая в этот момент, связана с синтезом в тонкой кишке полипептида, совершенно отличающегося от гастрина.

Гастрин продуцируется G-клетками, находящимися в железах антральной и пилорической зон желудка, а также в железах двенадцатиперстной кишки. Он встречается главным образом в двух вариантах — 17- или 34-аминокислотного пептида (G-17 и G-34). Последний вариант в ходе циркуляции обладает более продолжительным периодом полужизни и потому является главной формой, определяемой в крови. В то же время G-17 — еще более мощный стимулятор секреции хлористоводородной кислоты, чем G-34.

Гистамин тоже расценивают как средство, значительно усиливающее секрецию хлористоводородной кислоты. Если хирургическое прерывание вагусной стимуляции, приводящей к вы-

работке гастрина, является традиционным подходом для терапевтического снижения секреции хлористоводородной кислоты, то торможение выработки гистамина с помощью блокады H_2 -рецепторов на плазмолемме париетальных клеток расценивают как еще более эффективное лечение. Прямая блокада K^+ , H^+ -зависимой АТФазной активности тоже признана весьма эффективной.

Защитные барьеры слизистой оболочки желудка. При максимальных уровнях секреции концентрация ионов водорода в полости органа превышает таковую в крови и других тканях в три миллиона раз. Возникает вопрос, как выдерживает слизистая оболочка желудка разъедающие воздействия хлористоводородной кислоты и прочих компонентов желудочного сока? Чтобы обеспечить защиту слизистой оболочки желудка от самопереваривания при таком сильном воздействии, необходима согласованная работа нескольких механизмов.

Секрeция слизи. Поверхностные эпителиоциты и слизистые клетки шеечного типа в желудке и двенадцатиперстной кишке, а также в слизистых дуоденальных (бруннеровых) железах двенадцатиперстной кишки производят тонкий покровный слой слизи. Последняя состоит из вязкого и эластичного геля, нерастворимого в воде и по сравнению с водой имеющего лишь $\frac{1}{4}$ коэффициента диффузии для ионов водорода. Такой гель непроницаем для крупных молекул (таких, как пепсин). Выработка геля регулируется воздействием хлористоводородной кислоты и стимуляцией блуждающего нерва, а в его освобождении из слизистых клеток участвуют простагландины.

Внутренний фактор желудка. Он представляет собой биологически активный гастромукопротеин, вырабатываемый слизистой оболочкой. Этот фактор связывает и защищает витамин B_{12} , поступающий с пищей, от поглощения кишечной микрофлорой, способствует всасыванию этого витамина в тонкой кишке. В отсутствие внутреннего фактора развивается пернициозная анемия.

Выделение гидрокарбонатов. И в желудке, и в двенадцатиперстной кишке бикарбонаты секретируются в пограничную зону с прикрепляющейся слизью и у самой поверхности клеток создают среду с некоторым сдвигом в щелочную сторону. На бикарбонатную секрецию в желудке приходится 5—10 % максимальной выработки хлористоводородной кислоты. Ее стимулирует кислота желудочного сока, слабые раздражители, блуждающий нерв и простагландины. Карбоангидраза (цинксодержащий фермент, участвующий в транспорте двуокси углерода и в образовании хлористоводородной кислоты), которая имеется не только в клетках ямочного типа, но и в париетальных клетках, тоже способствует местной защите апикальных поверхностей париетальных клеток от повреждения собственным желудочным соком.

Эпителиальный барьер. Слизистые эпителиоциты желудка прикрепляются друг к другу с помощью плотных соединений (запирающих зон). Этим они создают барьер для обратной диффузии (из полости желудка в стенку) ионов водорода. Когда в эпителии нормального желудка возникают разрывы, то довольно быстро происходит *реституция* (полное восстановление дефектов клетками того же вида и строения). При этом сохранившиеся эпителиоциты мигрируют вдоль обнаженной базальной мембраны, размножаются и заполняют дефекты, создавая клеточный струп. Кроме того, эпителий желудка способен к быстрому размножению в ответ на патологическое повреждение.

Роль кровообращения в слизистой оболочке. Кровоснабжение слизистой оболочки желудка хорошо развито и осуществляется главным образом за счет сильно разветвленной сети капилляров. Обильное кровоснабжение необходимо для обеспечения доступа кислорода, бикарбонатов и питательных веществ к эпителию и для удаления каких-то количеств хлористоводородной кислоты, подвергшейся обратной диффузии. Кровоснабжение регулируется местными вазоактивными медиаторами, в частности эндогенной окисью азота (производимой эндотелием), простагландинами и нейропептидами. При стимуляции секреции хлористоводородной кислоты одновременно возрастает интенсивность кровообращения. Поскольку для нормальной функции слизистой оболочки адекватное кровоснабжение имеет очень важное значение, то ишемия может играть ключевую роль в повреждении этой оболочки. Что касается вредных воздействий на кровообращение в указанном отделе желудка, то они наблюдаются при медикаментозных (аспирин и др.) и хирургических стрессах, алкоголизме, а также при проникновении в собственную пластинку слизистой оболочки хлористоводородной кислоты и пепсина.

Роль нервных и мышечных компонентов. Аfferентные нейроны, находящиеся в слизистой оболочке желудка и, возможно, двенадцатиперстной кишки, могут обеспечивать рефлекторную вазодилатацию, когда токсические субстанции или хлористоводородная кислота преодолевают эпителиальный барьер. Такое усиление кровообращения, несомненно, имеет защитное значение. Кроме того, мышечная пластинка способна ограничивать повреждение. Поверхностные дефекты, возникающие в пределах слизистой оболочки, могут заживать в течение нескольких дней или даже часов. Если же зона повреждения распространяется на подслизистую основу, для полного заживления требуется несколько недель.

Врожденные и наследственные аномалии. В любом участке желудочно-кишечного тракта могут обнаруживаться гетеротопические остатки какой-либо ткани. По-видимому, они развиваются из эктопических (гетеротопия, дистопия, эктопия — по-

явление той или иной структуры в необычном месте) островков или остатков эмбриональной ткани. Наиболее примечательны *гетеротопии поджелудочной железы и желудка*. Узелки нормальной ткани поджелудочной железы, как правило, не превышающие в диаметре 1 см, могут выявляться в подслизистой основе, мышечной оболочке или субсерозном слое желудка или кишечника. Если они располагаются в зоне привратника, то присоединяющееся местное воспаление может привести к его обструкции. И, наоборот, небольшие очажки эктопической слизистой оболочки желудка, находящиеся в двенадцатиперстной кишке или в более дистальных отделах кишечника, могут становиться источником внезапного кровотечения при изъязвлении под действием пищеварительных соков.

Д и а ф р а г м а л ь н ы е г р ы ж и. Ослабление диафрагмы, как правило, слева, может обусловить проникновение органов брюшной полости в грудную клетку еще в ходе внутриутробного развития. Эти грыжи отличаются от хиатальных грыж (см. выше) прежде всего тем, что диафрагмальный дефект не затрагивает хиатальное отверстие. Стенка грыжевого мешка чаще состоит только из брюшины или плевры. В большинстве случаев в этот мешок проникают желудок или его часть, но изредка у новорожденных туда попадает тонкая кишка вместе с частью печени, что создает потенциально смертельные затруднения в дыхании. Иногда фрагменты диафрагмы, в которых возникает устойчивая мышечная слабость, способствуют развитию бессимптомных диафрагмальных грыж у взрослых людей.

С т е н о з п р и в р а т н и к а. Различают *два вида* стеноза привратника. *Врожденный гипертрофический пилоростеноз* встречается у маленьких детей в виде заболевания, которое поражает мальчиков в 3—4 раза чаще, чем девочек, и наблюдается в одном случае на 300—900 живорожденных детей. На 2-ю или 3-ю неделю жизни у ребенка возникают регургитация и неукротимая, нежелчная рвота. При осмотре отмечают наличие перистальтики и пальпируемых плотных яйцеобразных масс в области привратника или дистальной зоны желудка. Это результат гипертрофии и, возможно, гиперплазии мышечной оболочки привратника. Отек и воспалительные изменения в слизистой оболочке и подслизистой основе способны усилить сужение. Хирургическое расщепление мышц приводит к излечению. Указанный стеноз часто встречается у монозиготных близнецов.

Приобретенный пилоростеноз у взрослых лиц представляет собой один из долгосрочных факторов риска антрального гастрита или пептических язв в зонах, близких к привратнику. Из угрожающих причин следует назвать рак и лимфому желудка, а также рак поджелудочной железы. При такой патологии воспалительный фиброз или опухолевые инфильтраты суживают пилорический канал, приводя к сходной, но менее выраженной симптоматике по сравнению с таковой при врожденном пилороспазме.

16.6. Гастрит

Гастрит, *воспаление слизистой оболочки желудка*, бывает преимущественно острым (с нейтрофильной инфильтрацией) или хроническим (с преобладающей лимфоплазмоцитарной инфильтрацией). К сожалению, для каждой из этих форм до сих пор нет общепринятой клинико-морфологической классификации. Поэтому остановимся на тех вариантах, которые распространены более других.

Острый гастрит. Как правило, он имеет временный характер. Воспаление может сопровождаться интрамукозными кровоизлияниями и иногда даже формированием эрозий, т.е. некротических дефектов в поверхностных слоях слизистой оболочки. В последнем случае встречаются острые желудочные кровотечения. В зависимости от степени тяжести заболевание протекает либо бессимптомно, либо сопровождается различными по интенсивности болями в эпигастрии, тошнотой, рвотой, часто различными признаками желудочного кровотечения.

Учение о *патогенезе* острого гастрита развито недостаточно отчасти потому, что механизмы защиты слизистой оболочки желудка, о которых речь шла выше, изучены слабо. Обычно развитие острого гастрита связывают со следующими причинами: обильным употреблением нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирина и др.); избыточным поглощением спиртного; интенсивным курением; использованием противоопухолевых химиотерапевтических средств; уремиями (см. главу 18); системными инфекциями, например сальмонеллезом; тяжелой стрессом (травматическим, ожоговым и др.); ишемией и шоком; химическими ожогами кислотами и основаниями; облучением желудка; механической травмой; состоянием после хирургических вмешательств на желудке. Любая из перечисленных причин, а иногда их комплекс, может нарушить секреторные функции желудка (см. выше) и привести к повышению секреции и обратной диффузии хлористоводородной кислоты, снижению продукции бикарбонатного буфера и интенсивности кровообращения, прерыванию слоя слизи и прямому повреждению эпителия. Иногда возникают регургитация желчных кислот и лизолецитина из проксимального отдела двенадцатиперстной кишки в желудок, а также неадекватный синтез простагландинов. Следует добавить, что у многих больных отмечается идиопатический острый гастрит без каких-либо четко выявленных причин.

При наиболее *легкой (катаральной) форме* гастрита в собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживают умеренный отек и небольшую гиперемию. Поверхностная выстилка не изменена, а между железами видны немногочисленные рассеянные нейтрофилы. Наличие нейтрофилов выше базальной мембраны, т.е. среди клеток поверхностного эпителия, указывает на

активность процесса. При *более тяжелых формах* острого гастрита встречаются эрозии и очаги кровоизлияний. Под *эрозией* понимают очаговую утрату поверхностного эпителия и очаговый некротический дефект слизистой оболочки, не проникающий сквозь мышечную пластинку этой оболочки. Кровотечения (или кровоизлияния) могут возникать вне связи с эрозиями, но чаще бывают с ними связаны. Сочетание того и другого называют острым эрозивным геморрагическим гастритом. Фибринозный гастрит — крупозный и дифтеритический, а также гнойная, главным образом, флегмонозная форма, встречаются редко.

Хронический гастрит. При этом заболевании в слизистой оболочке желудка имеются хронические воспалительные изменения, главным образом лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз, приводящие в конце концов, к атрофии оболочки и метаплазии эпителия. Эрозии, как правило, отсутствуют, если нет обострения процесса. Изменения в эпителии могут приводить к его дисплазии, поэтому хронический гастрит относят к *факультативному предраку*. Хронический гастрит сопровождается тошнотой, рвотой, чувством дискомфорта в эпигастральной области. Для тяжелого гастрита с утратой париетальных клеток (аутоиммунный гастрит) характерны гипохлоргидрия (пониженное содержание хлористоводородной кислоты в желудочном соке), ахлоргидрия (отсутствие хлористоводородной кислоты в желудочном соке) и гипергастринемия (повышенное содержание гастринина в крови). В крови некоторых больных выявляются аутоантитела, направленные против желудка. У 10 % таких больных через несколько лет развивается пернициозная анемия (см. главу 12). Семейный характер для некоторых случаев пернициозной анемии считается твердо установленным. Вместе с тем у практически здоровых родственников лиц, страдающих такой анемией, часто обнаруживают аутоантитела, направленные против желудка. Поэтому в настоящее время предполагают наследование аутоиммунного гастрита по аутосомно-доминантному типу. У лиц с обширным антральным гастритом или пангастритом, связанными с воздействием факторов окружающей среды, как правило, обнаруживают гипохлоргидрию, обусловленную повреждением париетальных клеток, и атрофию слизистой оболочки в области дна и тела желудка. Примерно у 2—4 % лиц с хроническим атрофическим гастритом возникает рак желудка.

Среди важнейших *этиологических факторов* хронического гастрита следует назвать иммунологические сдвиги, связанные с имеющейся пернициозной анемией; хроническую инфекцию (особенно вызванную *Helicobacter pylori*); хронический алкоголизм и (или) многолетнюю привычку к интенсивному курению; состояние после резекции желудка или наложения гастроэнтероанастомоза с развитием рефлюкса дуоденального содержимого; моторные и механические причины, включающие обструк-

цию привратника (например, рубцовую), безоары (инородные тела в желудке из непереваренных частиц пищи) и атонию (слабость или недостаточность мышечной оболочки) желудка; облущение желудка; гранулематозные поражения (например, болезнь Крона, см. ниже); реакции «трансплантат против хозяина»; амилоидоз; уремию.

Аутоиммунный гастрит, который называют также *диффузным атрофическим гастритом тела желудка*, отражает наличие у больного аутоантител к париетальным клеткам желудочных желез и к внутреннему фактору желудка. Одно из антител к париетальным клеткам направлено против H^+ , K^+ -зависимой АТФазы, катализирующей образование хлористоводородной кислоты. Разрушение желез и атрофия слизистой оболочки приводят к прекращению выработки хлористоводородной кислоты. При этом также прекращается продукция внутреннего фактора, что приводит к развитию пернициозной анемии. Эта нечастая форма гастрита наблюдается также в связи с тиреоидитом Хашимото (см. главу 23) и аддисоновой болезнью (недостаточность коры надпочечников, см. главу 23).

Большинство случаев хронического гастрита не связано с аутоиммунными процессами. К важнейшим причинам возникновения такого гастрита относится *хроническая инфекция*, в частности, вызванная *Helicobacter pylori*. Эта бактерия представляет собой неспорообразующую, S-образную, грамотрицательную палочку, имеющую размер около $3,5 \times 0,5$ мкм. *H. pylori* определяется у большого числа больных с хроническим гастритом, затрагивающим преддверие или тело желудка [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Уровень колонизации (образования колоний возбудителя) в слизистой оболочке желудка у 50 % лиц старше 50 лет заметно возрастает и отражает особенности паразитирования наиболее типичного представителя желудочно-кишечной инфекции. Опыты, проведенные в США на здоровых волонтерах, которые заглатывали большие дозы *H. pylori*, показали прямую этиологическую роль этого микроба, вызывавшего у волонтеров острый гастрит. Наиболее вероятной считается концепция, согласно которой колонизация *H. pylori* в слизистой оболочке, поврежденной другими факторами, приводит к продолжительной задержке выздоровления и поддерживает хроническое воспаление. Иными словами, указанному возбудителю отводится не первая этиологическая роль. В настоящее время исследуют различные факторы, запускающие хронический гастрит. Все же следует подчеркнуть, что несмотря на то что большинство лиц, инфицированных *H. pylori*, не имеют какой-либо желудочной симптоматики, все они подвержены повышенному риску развития язвенной болезни и, возможно, рака желудка.

При хроническом гастрите поражаются разные зоны желудка, а повреждение слизистой оболочки достигает различной степени тяжести. Аутоиммунный гастрит характеризуется диффуз-

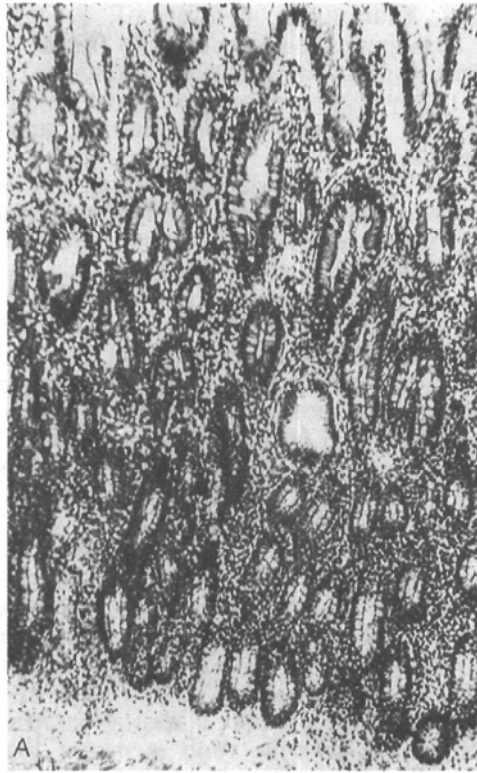


Рис. 16.14. Хронический глубокий гастрит.

А, Б — лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка.

ным хроническим воспалением слизистой оболочки тела и дна желудка, в то время как изменения в антральной зоне выражены слабо или отсутствуют. Гастрит, вызванный *H. pylori*, а также иными факторами окружающей среды, поражает преимущественно антральную зону, но иногда наряду с ней тело и дно желудка. Независимо от причин и локализации процесса, *морфологические признаки* хронического гастрита сходны. *Макроскопически* слизистая оболочка желудка может быть гиперемирована и иметь более грубые складки, чем в норме. Иногда наблюдается уплощение слизистой оболочки. В то же время у некоторых больных воспаление, напротив, может создавать дряблую консистенцию слизистой оболочки с утолщенными складками, что создает впечатление инфильтративного или даже опухолевого процесса. При более тяжелых формах хронического гастрита слизистая оболочка становится истонченной и уплощенной.



Рис. 16.14. Продолжение.

Под микроскопом обращает на себя внимание наличие в собственной пластинке слизистой оболочки лимфоплазмочитарного инфильтрата. На ранних стадиях хронического гастрита этот инфильтрат, как правило, ограничен пределами верхней трети слизистой оболочки и характеризует хронический поверхностный гастрит. По мере утяжеления процесса воспалительный инфильтрат распространяется на всю толщину слизистой оболочки (глубокий хронический гастрит) (рис. 16.14, А, Б). Появляются скопления лимфоцитов, часть из них приобретает зародышевые центры. Кроме того, при микроскопическом изучении гастробиоптата или другого материала, который получен из желудка, пораженного хроническим гастритом, важно определить активность процесса. Активным (в фазе обострения) гастрит считается лишь при наличии нейтрофилов среди эпителиоцитов поверхностной выстилки и желез.

Оценивают и такие гистологические признаки, как наличие регенеративных изменений, метаплазии, атрофии, *H. pylori* (рис. 16.15, А, Б) и дисплазии. Одним из ответов эпителия желудка на повреждение является возросшая митотическая активность в щечных отделах желез. При этом менее дифференцированные клетки, заселяющие слизистую оболочку, немного увеличены, обладают гиперхромными ядрами и уменьшенным количеством вакуолей слизи, которые, впрочем, могут и отсутствовать.

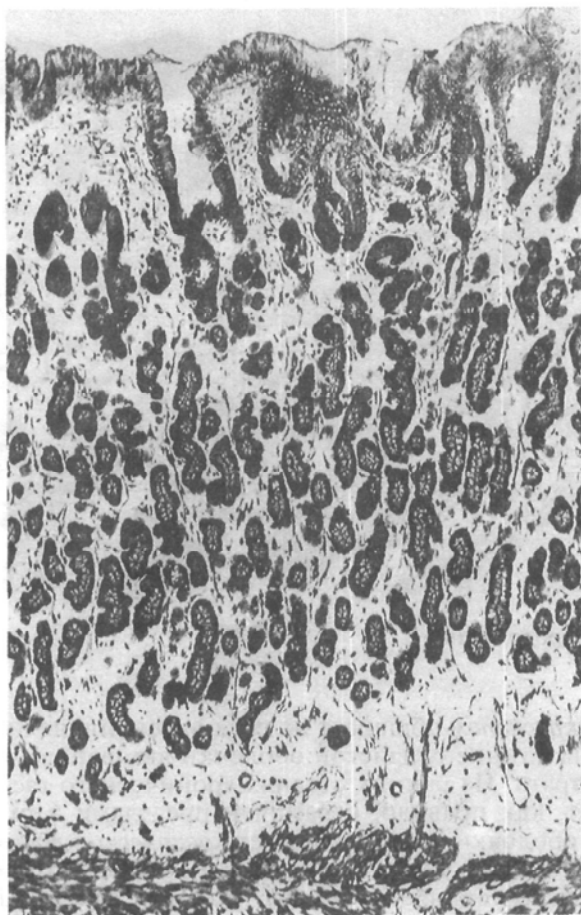


Рис. 16.16. Хронический атрофический гастрит.
В биоптате пограничная зона кардии и дна желудка.

Отдельные участки обычной выстилки желудка могут быть замещены цилиндрическими клетками всасывающего типа, чередующимися с бокаловидными клетками или целыми их группами. Это *энтеролизация* (кишечная метаплазия) эпителия. Длинные железы тела и дна желудка могут приобретать вид желез, характерных для антральной и пилорической зон. Что касается атрофических изменений (при атрофическом хроническом гастрите), то для них характерны выраженное сокращение числа желез и уменьшение общей толщины слизистой оболочки (рис. 16.16). Аутоиммунный гастрит сопровождается

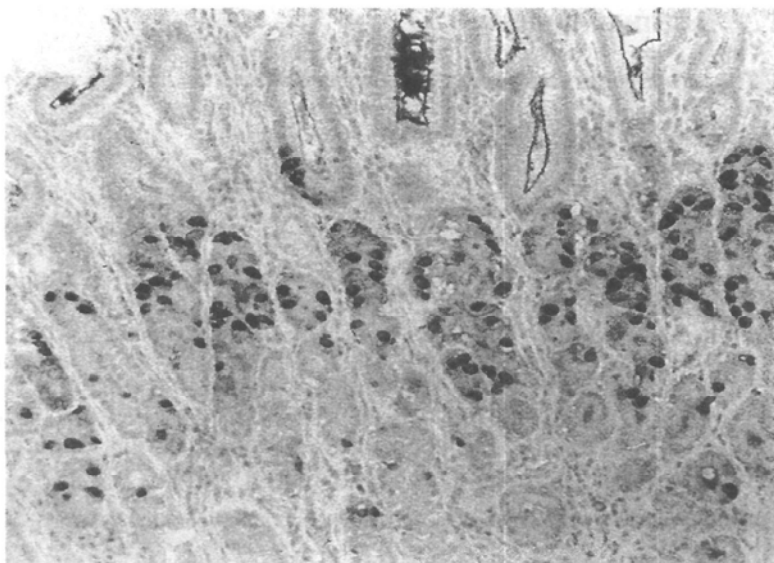


Рис. 16.17. Аутоиммунный хронический гастрит.

Гиперплазия G-клеток, вырабатывающих гастрин; PAP-реакция на гастрин.

исчезновением париетальных клеток, но компенсаторной гиперплазией гастринпродуцирующих клеток в антральной зоне желудка (рис. 16.17). Иногда признаки атрофии слизистой оболочки определяются у лиц пожилого возраста, не имеющих каких-либо других признаков гастрита. У 95 % больных активным хроническим гастритом и у 65 % лиц с латентными его формами в поверхностном слое слизи, а также среди микроворсинок эпителиоцитов желудка обнаруживается *H. pylori*. Пленчатые колониеподобные сообщества этого возбудителя размещаются на поверхности эпителия и не проникают в глубь слизистой оболочки. Они хорошо окрашиваются по Гимзе. Распределение этих бактерий имеет неравномерный и крупноочаговый характер. Встречаются зоны эпителия, полностью свободные от возбудителя, или, напротив, несущие сильно развитые сообщества. При долго существующем и волнообразно протекающем хроническом гастрите, особенно атрофическом, в эпителиальных структурах желудка очень часто развивается *дисплазия*, степень которой варьирует от слабой до сильной. При сильно выраженной дисплазии изменения эпителиоцитов могут приближаться к таковым при карциноме *in situ*. Считают, что именно такие изменения в дальнейшем подвергаются малигнизации.

16.7. Язвенная болезнь

Под термином «язва» понимают *дефект в слизистой оболочке пищеварительного тракта в виде ниши или бреши, который распространяется за пределы мышечной пластинки этой оболочки в подслизистую основу или глубже*. Несмотря на то что язвы встречаются в любом отделе пищеварительной трубки, никакой их вариант не наблюдается настолько часто, как хроническая пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки (слово «пептическая» означает: развившаяся вследствие разрушающего действия желудочного сока). Поскольку дуоденальные пептические язвы сходны с таковыми в желудке, рассмотрим их вместе.

Пептические (хронические) язвы. Они представляют собой хронические, как правило, одиночные поражения. Последние развиваются в любой из тех частей желудочно-кишечного тракта, которые подвергаются агрессивному воздействию хлористоводородной кислоты и пепсина желудочного сока.

Отличительные признаки пептической (хронической) язвы следующие.

Как правило, одиночное поражение

Обычно менее 4 см в диаметре

Во время первоначального обнаружения проникает через мышечную пластинку слизистой оболочки, способна к перфорации стенки органа (как правило, желудка)

Клиническое течение волнообразное, периоды ремиссии чередуются с обострениями

С убывающей частотой локализуется:

в проксимальной (первой) части двенадцатиперстной кишки;

в антральной зоне и по малой кривизне желудка;

в зоне пищевода Барретта;

в краевых зонах гастроэнтероанастомозов (пептическая язва анастомозов);

в двенадцатиперстной кишке, желудке или тощей кишке больных с синдромом Золлингера—Эллисона;

в меккелевых дивертикулах или зонах, прилежащих к ним и содержащих участки эктопической слизистой оболочки желудка

В США ежегодно регистрируется около 350 000 вновь распознаваемых случаев пептических язв (желудка и двенадцатиперстной кишки). В 1998 г. насчитывалось примерно 4 млн таких больных. Приблизительно 3000 американцев умирают каждый год от язвенной болезни. По данным американской статистики, риску возникновения этого заболевания в течение жизни подвержены около 10 % мужчин и 4 % женщин. Пептические язвы могут быть обнаружены в молодом возрасте, но в качестве ремиттирующих (перемежающихся) и рецидивирующих заболеваний чаще выявляются в среднем и пожилом возрасте. Даже при наличии явных признаков заживления никогда

нельзя исключить возможность рецидива. Преобладание заболеваемости язвенной болезни желудка у мужчин (по сравнению с женщинами) выражается в отношении 2:1, а для дуоденальных язв — 3:1. Женщины чаще болеют во время или после менопаузы. По неизвестным причинам в последние десятилетия значительно снизилась заболеваемость дуоденальной язвенной болезнью, в то время как показатели в отношении пептических язв желудка почти не изменились. Расовых отличий для этой патологии не выявлено. Роль каких-либо генетических факторов в появлении пептических язв до сих пор не установлена. Известно лишь, что дуоденальные язвы чаще возникают у лиц с алкогольным циррозом печени, хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью и гиперпаратиреозом (избыточной секрецией паратгормона, нарушением обмена кальция и фосфора в связи с поражением околощитовидных желез). При последних двух состояниях гиперкальциемия стимулирует продукцию гастрина и, таким образом, секрецию хлористоводородной кислоты.

Диагностика язвенной болезни строится на комплексном обследовании, позволяющем распознавать заболевание у 98 % пациентов. Это обследование включает изучение характера секреции (в частности, кислотности желудочного сока), систематическое исследование кала на наличие скрытой крови, фиброгастроскопию или фиброгастродуоденоскопию. В ходе эндоскопических манипуляций часто осуществляется прицельная биопсия.

До 98 % пептических язв *локализуется* в проксимальной части *двенадцатиперстной кишки* или в желудке. Большинство дуоденальных язв образуется в передней стенке проксимальной части кишки, в нескольких сантиметрах от пилорического кольца. Язвы желудка локализуются преимущественно вдоль малой кривизны в пограничной зоне между слизистой оболочкой тела и преддверия. Реже они возникают на передней или задней стенках, еще реже — вдоль большой кривизны желудка. Несмотря на то что у подавляющего большинства больных пептическая язва представляет собой одиночное поражение, у 10—20 % лиц желудочная язва может сочетаться с дуоденальной.

Где бы ни возникали хронические пептические язвы, везде они имеют ряд общих макроскопических признаков. Мелкие поражения, менее 0,3 см в диаметре, чаще соответствуют неглубоким эрозиям. Истинные язвы, как правило, имеют диаметр 0,6 см и более. Около 50 % всех пептических язв имеют в поперечнике менее 2 см, но примерно 10 % — более 4 см. Причем величина язвы не является ее отличительным макроскопическим признаком от язвенной формы рака или от малигнизированной язвы. Наиболее частый вариант пептической язвы представляет собой округлый, четко ограниченный дефект стенки

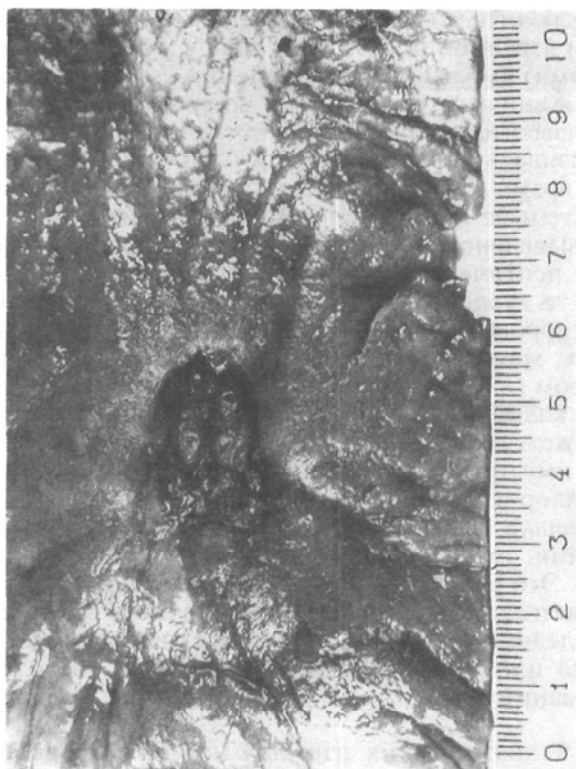


Рис. 16.18. Пептическая (хроническая) язва тела желудка.

желудка или двенадцатиперстной кишки, проникающий на различную глубину, иногда до серозной оболочки (рис. 16.18). Дно язвы может быть гладким, чистым или, напротив, шероховатым, грязным, т.е. покрытым гнойно-некротическими массами. В последнем случае, как правило, речь идет об обострении процесса. Края язвы часто валикообразно приподняты по всему периметру кратера, покрыты слегка нависающей над кратером слизистой оболочкой и имеют плотную консистенцию [омозолелая, или каллезная (callus — мозоль), язва]. На продольном разрезе каллезная язва имеет форму груши или электрической лампочки. Иногда плотный валик с нависающей над кратером слизистой оболочкой есть только в подрытом крае, обращенном к пищеводу, а противоположный край, обращенный к привратнику (подобные язвы встречаются главным образом в желудке), пологий, иногда террасовидный. Такая язва, острие кратера которой спрятано под нависающей слизистой оболочкой и направлено к пищеводу, а дистальный край плавно переходит к



Рис. 16.19. Пептическая (хроническая) язва малой кривизны желудка.

Проксимальный край язвы нависает над ее кратером, дистальный край плавно переходит к слизистой оболочке.

уровню слизистой оболочки, на продольном разрезе напоминает по форме рыболовный крючок (рис. 16.19). Серозная оболочка желудка над язвой часто утолщена и иногда спаяна с прилежащими органами — поджелудочной железой, печенью, салником, поперечной ободочной кишкой. В дне и краях пептической язвы нередко можно обнаружить открытые или прикрытые тромбами кровеносные сосуды с утолщенными стенками. Нередко они служат источником кровотечений, угрожающих жизни. При язвах, существующих долгие годы, рубцовые изменения способны резко деформировать стенку желудка или двенадцатиперстной кишки. Слизистая оболочка, окружающая пептическую язву, бывает гиперемирована и слегка отечна из-за почти всегда существующего гастрита. При наличии рубцовых изменений ее складки могут радиально, подобно спицам колеса, сходиться к язвенному дефекту.

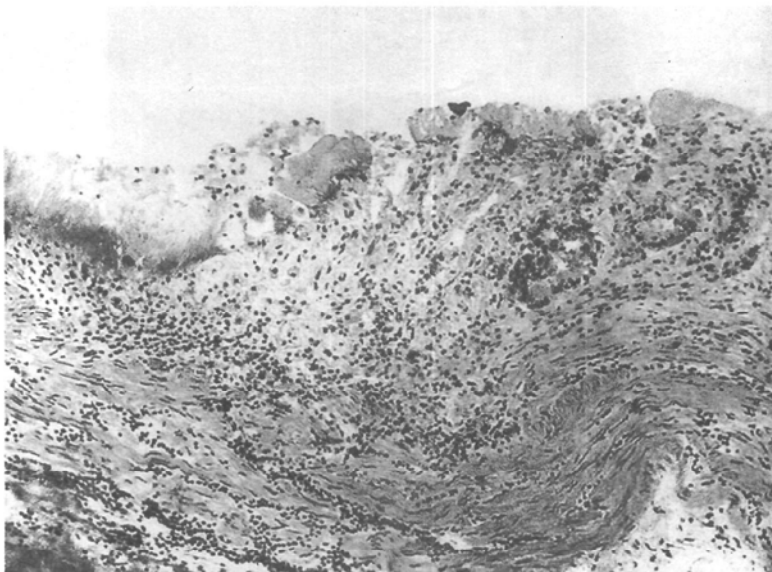


Рис. 16.20. Стенка недавно возникшей пептической (хронической) язвы желудка.

Слой фибриноидного некроза, обращенный в просвет желудка; под ним начинается формирование грануляционной ткани.

Под микроскопом картина изменений варьирует. В период обострения внешний слой в дне и краях язвы представлен фибринозно-гнойным или гнойным экссудатом. Затем идет зона фибриноидного некроза (рис. 16.20), глубже которой располагается слой грануляционной ткани, а еще глубже — грубоволокнистая фиброзная (рубцовая) ткань. В рубцовой ткани можно встретить участки фибриноидного некроза. В период ремиссии в дне и краях язвы видна рубцовая ткань. Встречаются сосуды с утолщенными стенками и суженным просветом за счет пролиферации клеток внутренней оболочки или разрастания соединительной ткани — признаки эндovasкулита. Последний может препятствовать вазоконстрикции и, таким образом, способствовать кровотечению, если оно возникает.

Перечислим *осложнения язвенной болезни*.

Кровотечение из язвы

Встречается у 25—33 % лиц с язвенной болезнью

Является самым частым осложнением пептической язвы

Может представлять угрозу для жизни

Обнаруживается у 25 % лиц, умерших от язвенной болезни

Иногда служит первым клиническим симптомом пептической язвы

Перфорация язвы

Встречается примерно у 5 % больных пептической язвой
Обнаруживается у 60 % пациентов, умерших от язвенной болезни
Редко становится первым клиническим проявлением язвы

Стеноз и непроходимость желудка,
обусловленные рубцовым процессом или отеком

Чаще всего связаны с язвами пилорического канала желудка
Могут встречаться при язвах двенадцатиперстной кишки
Обуславливают нетрудоспособность, вызывают спастические боли
в животе

Полная непроходимость с некупируемой рвотой развивается редко

Устойчивые боли в животе

Язва может малигнизироваться (рис. 16.21, А, Б). Озлокачествление расценивают не как осложнение, а как развитие другого заболевания.

В основе язвенной болезни лежит нарушение равновесия между субстратами, способными вызвать повреждение, и защитными механизмами, действующими в желудке и двенадцатиперстной кишке. Для возникновения любого пептического изъязвления необходимо действие хлористоводородной кислоты и пепсина. Важность воздействия кислотой иллюстрируется на примере синдрома Золлингера—Эллисона с его множественными пептическими изъязвлениями, вызванными избыточной секрецией гастрина и хлористоводородной кислоты. Вместе с тем лишь меньшинство больных с дуоденальными язвами и очень немногие с язвами желудка имеют повышенную кислотность. Таким образом, ulcerогенное влияние повышенной кислотности объяснимо далеко не всегда. Не вполне понятны и причины ее возникновения. В этом случае определенную роль могут играть возросшее количество париетальных клеток, повышенная чувствительность к секреторным стимулам, снижение торможения секреции гастрина и др. У некоторых пациентов с дуоденальными язвами обнаруживают слишком быстрое опорожнение желудка, приводящее к избыточному действию хлористоводородной кислоты на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки.

Нельзя также недооценивать явную роль в патогенезе пептических язв *H. pylori*. Этот возбудитель имеется в слизистой оболочке желудка у 90—100 % лиц с дуоденальной язвой и у 70 % — с язвой желудка. Патогенетическое значение этого агента связывают с воздействиями бактериальной *уреазы*, катализирующей образование аммиака, и *протеазы*, разрушающей гликопротеины желудочной слизи. Повреждение защитного слоя слизи обуславливает кислотно-пептическое переваривание эпителия с последующим воспалением. Хроническое воспаление делает слизистую оболочку более чувствительной к дальнейшему кис-

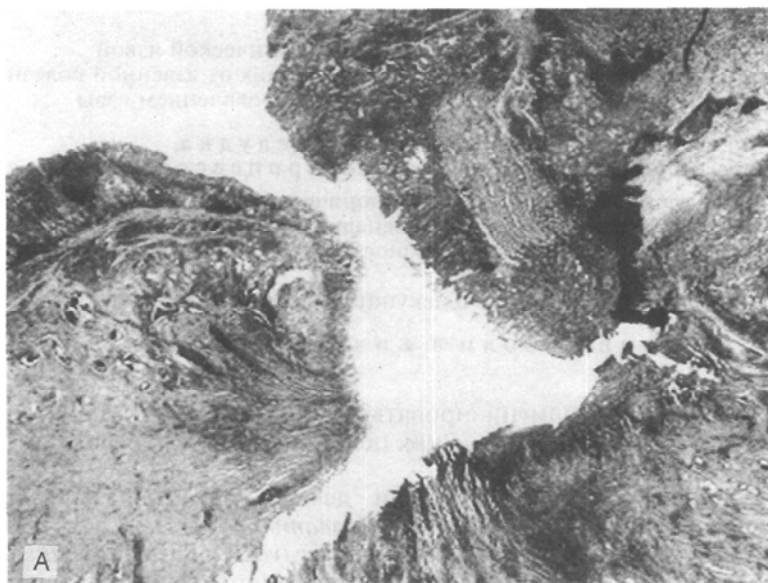


Рис. 16.21. Пептическая (хроническая) язва желудка с очагом малигнизации в одном из краев.

А — общий вид.

лотно-пептическому повреждению и развитию язвы. Такая цепь событий в какой-то степени объясняет, почему язвы желудка так часто локализуются в зонах, где хроническое воспаление является столь нередким процессом (например, в зоне преддверия). Но язвы желудка возникают и в месте стыка антральной зоны с зоной тела и дна органа, т. е. на границе зон хронического воспаления и нормальной секреции желудочного сока. В случае пангастрита отмечается закономерность: чем более он распространен, тем более проксимально располагается пептическая язва желудка. Известно и то, что у пожилых лиц увеличивается частота проксимальных язв желудка, поскольку у таких людей стык между зонами преддверия и тела органа нередко смещен в проксимальном направлении. Что касается роли *H. pylori* в дуоденальном ульцерогенезе, то она неясна, так как инфекционный процесс, вызванный этим возбудителем, ограничен пределами желудка.

У пациентов с нормальной кислотностью и уровнем пепсина в желудочном соке, а также в отсутствие *H. pylori* основным механизмом развития язвенной болезни считают снижение роли защитных барьеров слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом не удается выявить ни дефектов

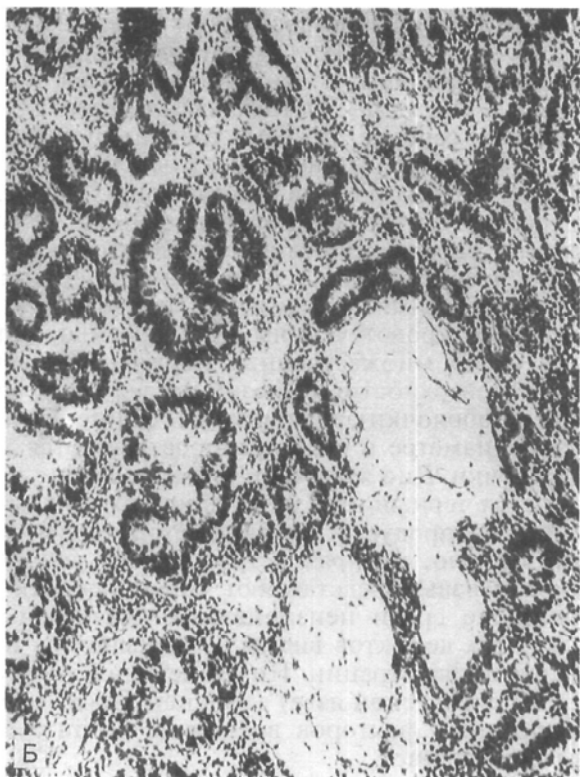


Рис. 16.21. Продолжение.

Б — деталь строения.

секреции слизи или бикарбонатов, ни нарушений кровообращения в слизистой оболочке.

При массивном употреблении *аспирина* и его аналогов тормозится синтез простагландинов, возможно и прямое повреждающее действие лекарств. Особенно сильными язворагенными промоторами являются *кортикостероиды* (в случае применения их в больших дозах или повторными курсами). Получены также достоверные данные о том, что *курение* увеличивает сроки заживления язв и способствует возникновению рецидивов. Полагают, что продукты сгорания табака и сигаретной бумаги тормозят синтез простагландинов. Прямое язворагенное действие *алкоголя* не доказано, но известно, что у больных с алкогольным циррозом печени частота пептических язв необычайно высока. Имеются сведения и о влиянии *неврогенных факторов* (стресс, снижение тонуса блуждающего нерва и др.) на развитие язвенной болезни.

Острые язвы. Они обычно возникают в желудке, реже в двенадцатиперстной кишке. Их причиной является *тяжелый стресс* различной природы, из-за чего такие язвы иногда называют «*стрессорными язвами*». Острые язвы возникают при шоке, обширных ожогах, сепсисе, тяжелых травмах, повышении внутричерепного давления и интракраниальных хирургических операциях. От 5 до 10 % пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии, страдают поверхностными эрозиями или острыми язвами, которые, в отличие от пептических язв, появляются в любой зоне желудка и двенадцатиперстной кишки. Они могут быть бессимптомными или приводить к острым и даже смертельным кровотечениям. Как правило, острые язвы представляют собой множественные поражения, варьирующие по глубине (от поверхностных эрозий до дефектов во всю толщину слизистой оболочки), количеству и форме. Они редко достигают 1 см в диаметре и редко распространяются за пределы слизистой оболочки. Дно язв очень часто окрашено в темно-коричневый, иногда черный цвет из-за присутствия хлористоводородного гематина (продукта взаимодействия крови с желудочным соком). Ни дно, ни края острых язв не уплотнены. Под микроскопом эти язвы представляют собой некротические дефекты, возникшие среди неизменной слизистой оболочки. В дне и краях этих дефектов видны кровоизлияния и признаки нейтрофильной инфильтрации. Ни рубцевания, ни утолщенных сосудов (как в пептической язве) здесь нет. После прекращения действия причинных факторов возможны реэпителизация дефектов и выздоровление.

16.8. Заболевания желудка, имеющие разную этиологию

Гипертрофическая гастропатия. Это групповое понятие, включающее редкие заболевания, которые характеризуются гигантским (мозговидным) утолщением складок слизистой оболочки желудка. В основе утолщения лежит не воспаление, а гиперплазия эпителиоцитов слизистой оболочки. Различают *три варианта* гипертрофической гастропатии: болезнь Менетрие (Р.Е. Menetrier) — результат гиперплазии поверхностных слизистых эпителиоцитов с одновременной атрофией желез слизистой оболочки желудка; гипертрофически-гиперсекреторная гастропатия, проявляющаяся гиперплазией париетальных и главных клеток желез желудка; гиперплазия желез желудка, возникающая вторично, после избыточной секреции гастрина, при наличии гастриномы и синдрома Золлингера—Эллисона (см. главу 17).

Все три перечисленных заболевания имеют по меньшей мере две важные *клинические особенности*: при рентгенологическом

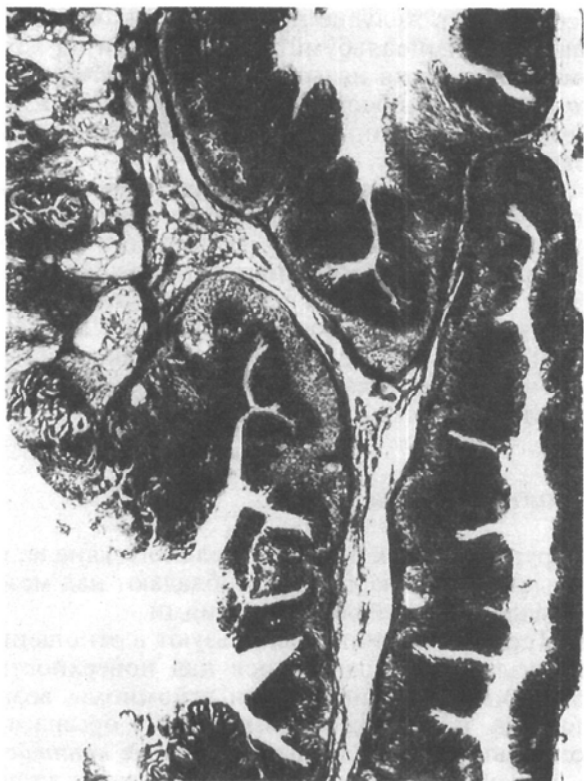


Рис. 16.22. Болезнь Мэнетрие.

Гигантские гипертрофированные складки желудка (препарат IAP).

исследовании они могут имитировать рак или лимфому желудка, сильное увеличение секреции хлористоводородной кислоты при последних двух заболеваниях, из-за которых возникает риск развития язвенной болезни. *Болезнь Мэнетрие* — идиопатическое заболевание, встречающееся чаще у мужчин, чем у женщин (в соотношении 1:3), в возрасте 40—60 лет, иногда наблюдается у детей. Заболевание может протекать бессимптомно, однако часто сопровождается чувством дискомфорта в эпигастральной области, диареей, снижением массы тела и иногда кровотечениями из-за эрозий в утолщенных складках желудка. *Гипертрофия складок* может происходить преимущественно в зоне тела, дна и преддверия желудка (рис. 16.22). Реже поражается весь орган. В желудочном соке обнаруживают много слизи, тогда как хлористоводородная кислота из-за атрофии желез имеется в небольшом количестве или даже отсутствует. У некоторых боль-

ных из-за секреции в желудке происходит значительная потеря белка, развиваются гипоальбуминемия и отеки на конечностях. Такая форма заболевания называется *гастроэнтеропатией с потерей белка*. Иногда при болезни Менетрие обнаруживают метаплазию выстилки утолщенных складок (основа возможной малигнизации).

Варикозное расширение вен желудка. Оно встречается при синдроме портальной гипертензии, хотя и гораздо реже, чем варикоз вен пищевода. Речь идет о расширении и узловатой деформации продольных субмукозных вен в кардиальной зоне и вблизи от нее, т.е. на круговой территории, отступая на 2—3 см от пищеводно-желудочного соединения. Реже процесс переходит на аналогичные вены дна желудка. Макроскопическая, в том числе и эндоскопическая, картина достаточно характерна и не требует гистологического подтверждения.

16.9. Опухоли желудка

Как и в других органах пищеварительного канала, по частоте эпителиальные опухоли желудка преобладают над мезенхимальными и стромальными новообразованиями.

Полипы. Термин «полипы» используют в отношении любого экзофитного узла, возвышающегося над поверхностью слизистой оболочки желудка. Липома или лейомиома, возникающие в стенке желудка, могут вдаваться в просвет органа и создавать картину полиповидного образования. Все же понятие «полип» в желудочно-кишечном тракте, обычно *ограничено* лишь теми узлами, которые развиваются из слизистой оболочки. Полипы желудка встречаются редко, их находят при патологоанатомическом исследовании взрослых лиц лишь в 0,4 % случаев. И хотя они чаще всего являются случайными находками, диспепсия или анемия, которые они способны вызывать, могут быть поводом для обследования слизистой оболочки желудка.

Подавляющее большинство полипов желудка — более 90 % — представлены *неопухолевыми образованиями*. Это узлы (пролифераты) имеют воспалительную или иную гиперпластическую природу. Под *микроскопом* видно, что такие полипы покрыты гиперплазированными железистыми структурами пилорического типа, под которыми находится отечная собственная пластинка, содержащая клетки воспалительного инфильтрата и отдельные гладкомышечные клетки (рис. 16.23). Большинство гиперпластических полипов имеет небольшие размеры и широкое основание. Однако некоторые из них достигают в диаметре нескольких сантиметров и имеют ножку. Множественный характер таких образований отмечается не более чем в 25 % всех наблюдений. Гиперпластические полипы чаще обнаруживают при хроническом гастрите. Считают, что они не обладают потен-

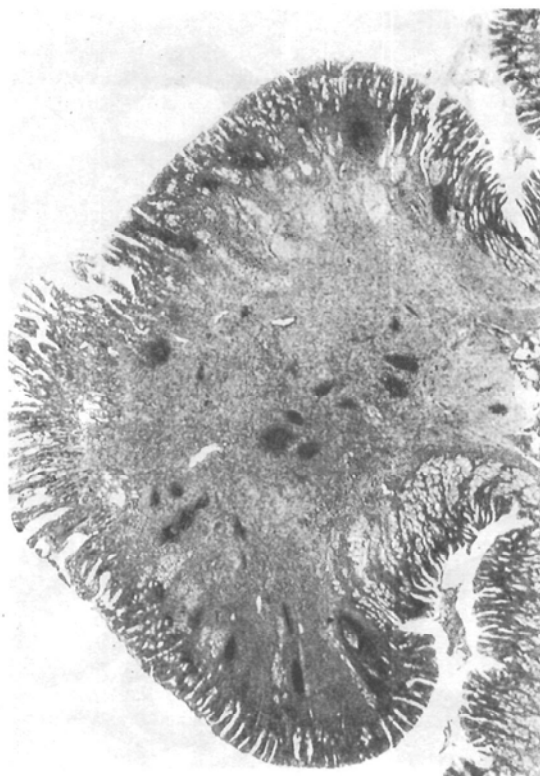


Рис. 16.23. Гиперпластический полип желудка (препарат IAP).

цией к малигнизации, хотя и выявляются в 20 % случаев резекции желудка по поводу рака.

Аденома желудка является истинной опухолью, на долю которой приходится 5—10 % всех полиповидных образований (рис. 16.24). Аденома нередко имеет участки дисплазии в своих эпителиальных структурах и относится к факультативному предраку (см. главу 7). Она может обладать широким основанием или более тонкой ножкой. Наиболее распространенная локализация — дистальная часть желудка, главным образом преддверие. Опухоль, как правило, одиночная, распознается клинически при диаметре 3—4 см. В противоположность аналогам в толстой кишке аденоматозные изменения способны затрагивать обширные зоны желудка, не формируя узловых, экзофитных поражений. Частота их возникновения с возрастом увеличивается (особенно после 70 лет). Мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин. Около 40 % аденом желудка к моменту морфоло-

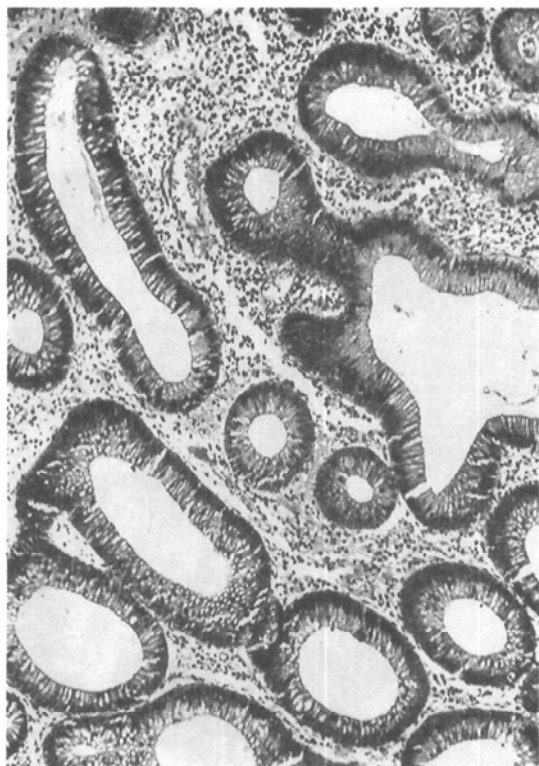


Рис. 16.24. Аденома (аденоматозный полип) желудка.

гической диагностики содержат фокусы явной малигнизации, и примерно у 30 % больных аппозиционные (прилежащие) участки слизистой оболочки также подвержены риску озлокачествления. В отличие от аденом толстой кишки, которые обычно появляются в нормальной слизистой оболочке, «фоном» для аденом желудка служит хронический гастрит с выраженной энтеролизацией (метаплазией эпителия по кишечному типу).

Рак желудка. Среди всех злокачественных опухолей желудка рак является самым важным, наиболее распространенным, встречается очень часто (90—95 % наблюдений). Следующими по частоте являются лимфомы (4 %), карциномы (3 %) и злокачественные веретенновидноклеточные новообразования (2 %). На ранних стадиях развития рак желудка часто протекает латентно. Затем снижается масса тела, появляются боли в животе, утрачивается аппетит, возникают рвота, нарушения функции кишечника и др. Встречаются желудочные кровотечения. Важную роль в раннем распознавании карциномы желудка играет

эндоскопическое исследование — фиброгастроскопия с биопсией. Прогноз при этом заболевании во многом определяется уровнями распространения опухоли. При хирургическом удалении опухоли на ранних стадиях 5-летняя выживаемость достигает 90—95 %, а при запущенных формах рака она ниже 10 %.

Карцинома желудка встречается во всем мире. Однако ее распространенность имеет выраженные географические колебания. Чаще всего болеют раком желудка в Японии, Чили, Коста-Рике, Колумбии, Китае, Португалии, Исландии, Финляндии и Шотландии. Наименьшая заболеваемость в США, Великобритании, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Греции, Гондурасе и Швеции. В большинстве стран за последние 60 лет произошёл сильный спад в заболеваемости и смертности от рака желудка [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. В промышленно развитых странах эти показатели снизились в 6—7 раз. Но все же на рак желудка приходится 3 % всей смертности от злокачественных новообразований. За те же 60 лет 5-летняя выживаемость практически не изменилась и составляет менее 10 %.

Различают два основных *гистологических типа* рака желудка: интестинальный (кишечный) и диффузный (табл. 16.1)

Таблица 16.1. **Важнейшие клинко-морфологические признаки рака желудка**

Признаки	Тип карциномы	
	кишечный	диффузный
Наиболее частая макроскопическая форма роста	Полиповидная, грибовидная	Язвенно-инфильтративная
Гистологические признаки		
Тип дифференцировки	Высокодифференцированный, формирующий опухолевые железы	Низкодифференцированный, часто перстневидноклеточный
Продукция слизи	Выражена слабо и ограничена пределами опухолевых желез	Выражена сильно и встречается в строме опухоли (коллоидный рак)
Характер роста	Уницентрический (из одного узла), в центробежном направлении, часто сопровождается воспалением	Инфильтративный
Наличие метаплазии по кишечному типу	Почти всегда имеется	Встречается реже
Клинические признаки		
Средний возраст больных, годы	55	48

Признаки	Тип карциномы	
	кишечный	диффузный
Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин	2:1	1:1
Снижение заболеваемости в промышленно развитых странах	Есть	Нет

Рак *интестинального типа* возникает, по-видимому, из слизистых эпителиоцитов желудка, претерпевающих энтеролизацию (кишечную метаплазию). Рак этого типа, как правило, имеет более высокую степень гистологической дифференцировки и в группах риска является самым частым типом. Интестинальный тип встречается у лиц старше 50 лет, поражает мужчин в 2 раза чаще, чем женщин, и развивается, как правило, на основе хронического гастрита. Рак желудка *диффузного типа* развивается из тех же эпителиоцитов, не подвергающихся метаплазии, обладает более низкой степенью дифференцировки, возникает в относительно раннем возрасте. При нем отсутствуют предпочтительная заболеваемость мужчин и связь с хроническим гастритом. В промышленно развитых странах на этот тип рака приходится примерно 50 % всех наблюдений.

Наиболее важными *этиологическими факторами* (или факторами риска) для рака желудка являются различные воздействия окружающей среды. Когда семьи эмигрируют из стран или зон с высокой заболеваемостью в регионы низкого риска или наоборот, у последующих поколений в этих семьях обнаруживается подверженность той же степени риска, которая характерна для нового региона. В значительной мере изменение степени риска касается заболеваемости интестинальным типом рака желудка. К первой группе причин относят *диетические факторы*: приверженность одной и той же пище, насыщенность пищи нитрозаминами, нитритами, нитратами, бензпиреном, отсутствие в диете свежих фруктов и овощей, специфические продукты (например, постоянно используемые в Японии необработанные и маринованные овощи, соленые приправы, высушенная соленая рыба). Отрицательную роль играет также традиционное потребление копченых рыбных и мясных продуктов, столь популярных в Исландии и Финляндии. Напротив, применение зеленых и листовых овощей, цитрусовых плодов, содержащих антиоксиданты, расценивают как характерное профилактическое средство против рака желудка.

Факторы, приобретаемые в течение жизни и включающие в себя латентные состояния и заболевания, тоже рассматривают в

числе ведущих. Показано, что вероятность развития рака желудка у больных с хроническим антральным атрофическим гастритом возрастает в 18 раз по сравнению с лицами без предшествующих желудочных заболеваний. Хронический атрофический гастрит тела желудка в сочетании с пернициозной анемией (см. главу 12) тоже относится к факультативному предраку. При каждой из этих форм гастрита имеются атрофия желез желудка и кишечная метаплазия эпителия. И эти гистологические изменения считают неблагоприятными в отношении возможной малигнизации. Кроме того, больные, перенесшие резекцию желудка, в дальнейшем подвергаются повышенному риску развития рака в оставшейся части органа. Это связано с тем, что в культуре желудка развиваются гипохлоргидрия, рефлюкс желчи и хронический гастрит. Наконец, считают неоспоримой возможность озлокачествления уже имеющейся аденомы желудка. Более того, многие исследователи расценивают аденому как одну из стадий морфогенеза рака желудка.

*Инфекция *H. pylori** служит фактором, способствующим развитию рака желудка интестинального типа. В странах, где есть регионы с очень высокой и очень низкой заболеваемостью карциномой желудка (например, в Китае) частота выявления *H. pylori* коррелирует с уровнем заболеваемости. В других странах, где рак желудка широко распространен, этот возбудитель обнаруживается у людей в более молодом возрасте, нежели у жителей других стран. Вместе с тем большинство людей, инфицированных *H. pylori*, никогда не заболевают раком желудка.

Роль *наследственных факторов и расовых особенностей* изучения недостаточна. Лишь у 4 % больных обнаруживается семейный характер заболевания. Молекулярные механизмы развития рака желудка подлежат дальнейшему изучению.

По *локализации* рак желудка распределяется следующим образом: привратник и преддверие — 50—60 % наблюдений, кардия — 25 %, тело и дно — 15—25 %. Примерно у 40 % больных опухоль появляется на малой кривизне желудка, а у 12 % — на большой кривизне. Таким образом, «излюбленным» местом возникновения рака желудка является антропилолическая зона. Что касается малигнизации предсуществующих хронических язв, то этот процесс чаще происходит на большой кривизне.

Карциномы желудка *классифицируют по глубине инвазии, макроскопической форме роста, гистологическому типу*. Одним из важнейших морфологических показателей, имеющих важное прогностическое значение, является *глубина инвазии*.

В соответствии с системой TNM (см. главу 7) используют следующие обозначения: T_{is} — преинвазивный рак (карцинома *in situ*); T_1 — опухоль ограничена пределами слизистой оболочки и подслизистого слоя, без инвазии в мышечную оболочку; T_2 — имеется инвазия в мышечную оболочку; T_3 — имеется прорастание стенки желудка без распространения на соседние органы и ткани; T_4 — опухоль прорастает со-

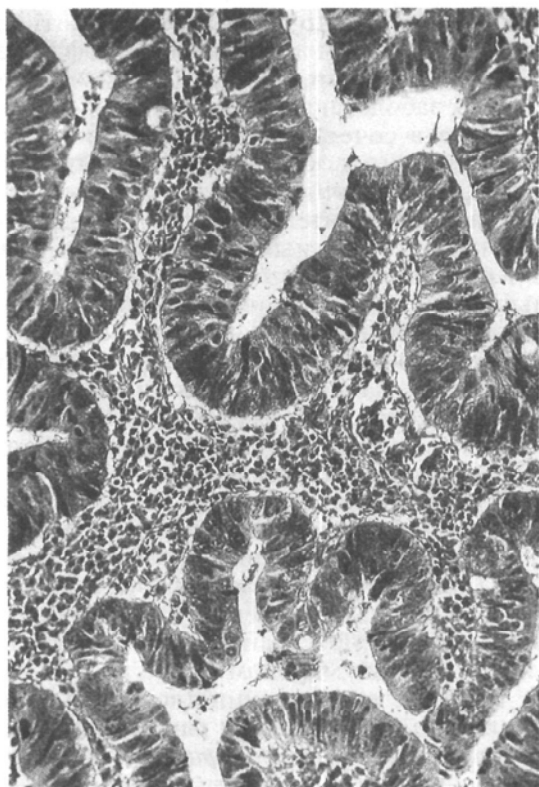


Рис. 16.25. Аденокарцинома желудка (препарат Д.И.Головина).

седние с желудком органы и ткани. В отношении метастазов в лимфатические узлы принят уровневый принцип: N_0 — метастазы в региональных лимфатических узлах не определяются; N_1 — имеются метастазы в региональных лимфатических узлах вдоль малой или большой кривизны на расстоянии менее 3 см от первичной опухоли; N_2 — есть метастазы в лимфатических узлах, располагающихся на расстоянии 3 см и более от первичной опухоли, включая коллекторы вдоль левой желудочной, селезеночной, чревной и общей печеночной артерий; N_3 — определяются метастазы в парааортальных и печеночно-дуоденальных лимфатических узлах и(или) других отдаленных лимфатических узлах, например, в левых надключичных (вирховский метастаз). Отдаленные гематогенные метастазы маркируются по количеству — M_1 , M_2 и т.д. — с указанием локализации поражения.

«Излюбленными» локализациями являются печень, легкие, брюшина. Иногда встречается *рак Крукенберга* (F.Е.Krukenberg) — метастатическое поражение яичника.

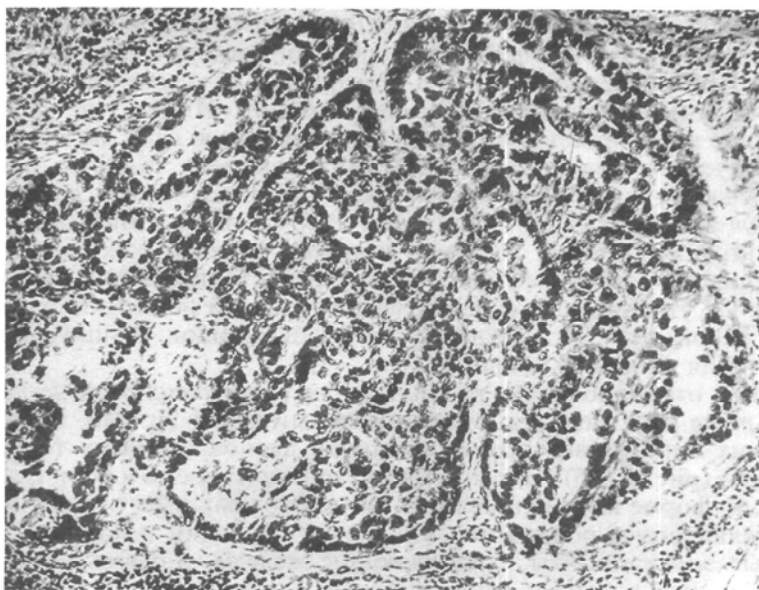


Рис. 16.26. Солидножелезистый рак желудка.

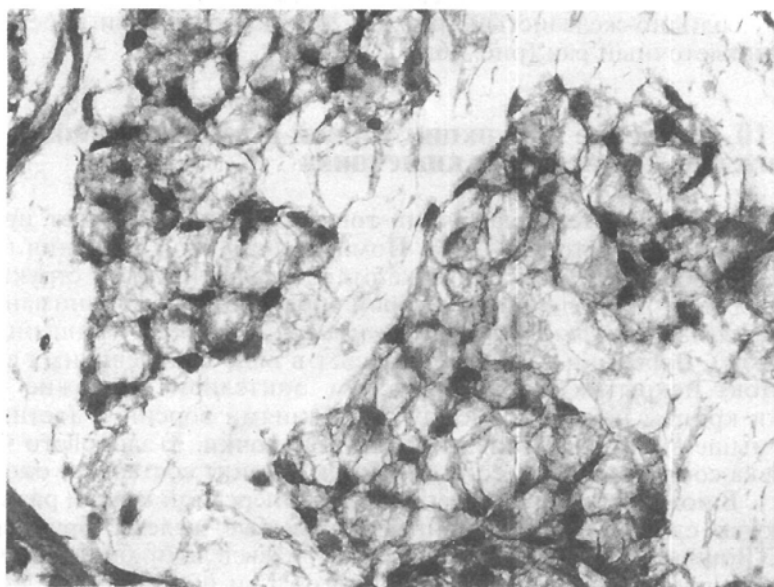


Рис. 16.27. Перстневидноклеточный рак желудка.

Выделяют три *макроскопические формы роста* рака желудка: экзофитную, эндофитную, или плоскую, язвенно-инфильтративную. При последней форме в опухолевом узле имеется разный по глубине язвенный кратер или дефект. Иногда эта форма внешне напоминает хроническую пептическую язву. Более того, хроническая язва может малигнизироваться. Крайне редко встречается еще одна форма рака желудка — *пластический лимит* (linitis plastica). При этой форме из-за тотальной инфильтрации стенки желудка раковой тканью, как правило, склерозной, орган уменьшен в размерах, стенки его плотны, негибки и утолщены, а складчатость слизистой оболочки сглажена. Такой желудок напоминает бурдюк (мешок из шкуры для хранения вина или кумыса).

Как отмечено выше, различают *два важнейших гистологических типа* рака желудка: интестинальный и диффузный. Первый из них напоминает под микроскопом аденокарциному толстой кишки (рис. 16.25). Паренхима опухоли построена из причудливых по форме желез кишечного типа. Этот рак имеет тенденцию к стелющемуся росту вдоль слизистой оболочки и под ней. Раковые эпителиоциты, составляющие железы, в своих апикальных отделах содержат вакуоли слизи, слизь может накапливаться в просветах желез. Паренхима диффузного типа построена из слизистых эпителиоцитов, имеющих желудочное направление дифференцировки. Эти клетки не формируют желез и прорастают слизистую оболочку в виде комплексов, тяжей, небольших групп или даже разрозненных элементов. Встречаются солидный, солидно-железистый (рис. 16.26), склерозный и перстневидноклеточный рак (рис. 16.27).

16.10. Строение и функции тонкой и толстой кишки. Врожденные аномалии кишечника

У взрослого человека длина тонкой кишки достигает примерно 6 м, а толстой — 1,5 м. Помимо ширины и строения наружных оболочек, тонкая кишка отличается от толстой структурой слизистой оболочки, в которой обращают на себя внимание *циркулярные складки*, *кишечные ворсинки* и *крипты* (кишечные железы). Ворсинки вдаются в просвет в виде пальцевидных выростов, покрытых цилиндрическим эпителием. Похожие на ямки крипты находятся между основаниями ворсин и достигают мышечной пластинки слизистой оболочки. У здорового человека соотношение высоты ворсинок и крипт составляет около 4,5:1. В подслизистой основе двенадцатиперстной кишки размещаются сложные разветвленные слизистые железы Бруннера (J.C.Brünner), которые вырабатывают и выделяют бикарбонатные ионы, гликопротеины, пепсиноген II и практически неотличимы от слизистых желез пилорической части желудка.

В выстилке ворсинок различают три *типа клеток*. *Цилиндрические* (столбчатые) *эпителиоциты*, или *всасывающие энтероциты*, составляют основную массу эпителия. На их апикальной поверхности имеется щеточная каемка, сформированная множеством тесно лежащих микроворсинок. Последние увеличивают всасывающую поверхность кишки в 30—40 раз. Микроворсинки поддерживаются сетчатыми микрофиламентами, составляющими сеть всасывающих энтероцитов. Именно цилиндрические энтероциты играют важнейшую роль в процессе всасывания в тонкой кишке. Через них происходит всасывание органических и неорганических компонентов пищи, а также большей части воды, солей и некоторых других веществ. Среди всасывающих цилиндрических энтероцитов распределены слизеобразующие *бокаловидные клетки*, а также немногочисленные *эндокринные клетки*. В выстилке крипт содержатся недифференцированные эпителиоциты, бокаловидные клетки, более многочисленные эндокринные клетки и рассеянные клетки Панета (J. Paneth). Последние из перечисленных клеток обладают эозинофильными гранулами в апикальной части цитоплазмы и играют важную роль в иммунной системе слизистой оболочки. *Кишечные ворсинки* — главные структуры, обеспечивающие пристеночное пищеварение (расщепление пищевых веществ под действием ферментов) и всасывание в тонкой кишке. *Крипты* выделяют ионы и воду, доставляют в просвет кишки IgA и служат местом для клеточного деления и обновления. *Слизистые эпителиоциты* ворсин и крипт производят клейкий слизистый покров, защищающий поверхностную выстилку и обеспечивающий идеальную местную среду для поглощения питательных веществ. На поверхности всасывающих энтероцитов обнаружены также специфические рецепторы для макромолекул, подобные тем, которые имеются в подвздошной кишке для комплекса внутренний фактор — витамин B₁₂.

Функция всасывания в тонкой кишке осуществляется в то время, когда в ее просвете проходит жидкостный поток. *Назначение толстой кишки* состоит во всасывании оставшейся части жидкости и электролитов, а также в формировании кала. *Слизистая оболочка толстой кишки* содержит полулунные складки, но лишена ворсинок (рис. 16.28). Она содержит многочисленные тубулярные крипты, распространяющиеся до мышечной пластинки этой оболочки. Поверхностный эпителий состоит из цилиндрических всасывающих эпителиоцитов, у которых имеются более короткие и менее многочисленные микроворсинки по сравнению с энтероцитами тонкой кишки, а также из большого количества бокаловидных клеток, продуцирующих слизь. Выстилка крипт содержит многочисленные бокаловидные клетки, эндокринные элементы и недифференцированные клетки крипт. В основании крипт слепой и нисходящей ободочной кишок встречаются клетки Панета.

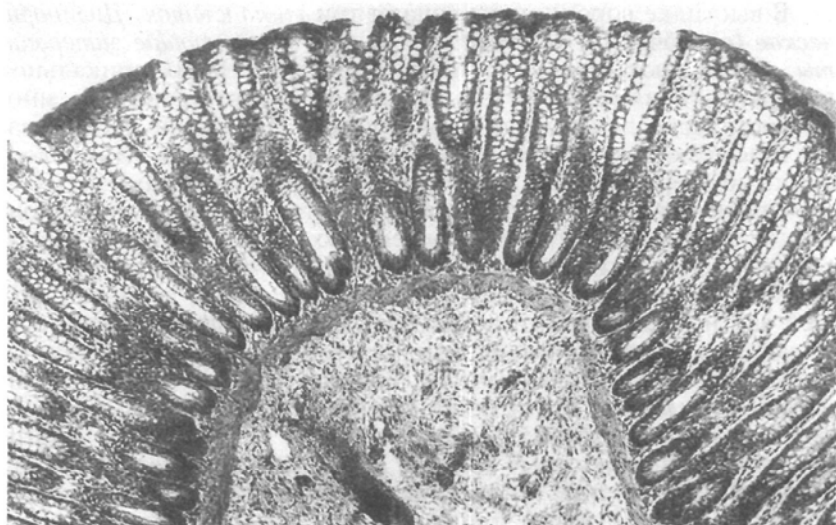


Рис. 16.28. Складка слизистой оболочки толстой кишки.

Пролиферация кишечного эпителия ограничена пределами крипт. Отсюда клетки мигрируют в поверхностную выстилку, замещая там элементы, утраченные вследствие старения и естественной убыли. Путь из крипты до вершины ворсинки в тонкой кишке занимает у клетки 96—144 ч. Таким образом, обновление эпителия ворсинки занимает каждые последующие 4—6 сут, а полная ротация кишечного эпителия — до 8 сут. Способность к быстрому обновлению выстилки обеспечивает возможности кишечника восстанавливаться при повреждении, но также делает его особо чувствительным к факторам, нарушающим механизм репликации клеток, в частности, к облучению и противоопухолевой химиотерапии.

Особо следует остановиться на весьма разнообразной популяции *эндокринных* (нейроэндокринных) *клеток* кишечника. Эти клетки располагаются среди эпителиоцитов желез желудка, ворсин тонкой кишки, крипт тонкой и толстой кишки. Такие же клетки имеются в эпителиальных структурах поджелудочной железы, желчевыводящих путей, щитовидной железы, мочевых путей. В большинстве эндокринных клеток кишечника содержатся нежные эозинофильные гранулы, заполненные секреторными продуктами. Такие клетки располагаются, как правило, в базальных отделах эпителия. Эндокринные клетки кишечника обладают положительной иммунопероксидазной реакцией на хромогранин, синаптофизин и нейронспецифическую енолазу. Эндокринные клетки продуцируют *серотонин* и *мелатонин*. Се-

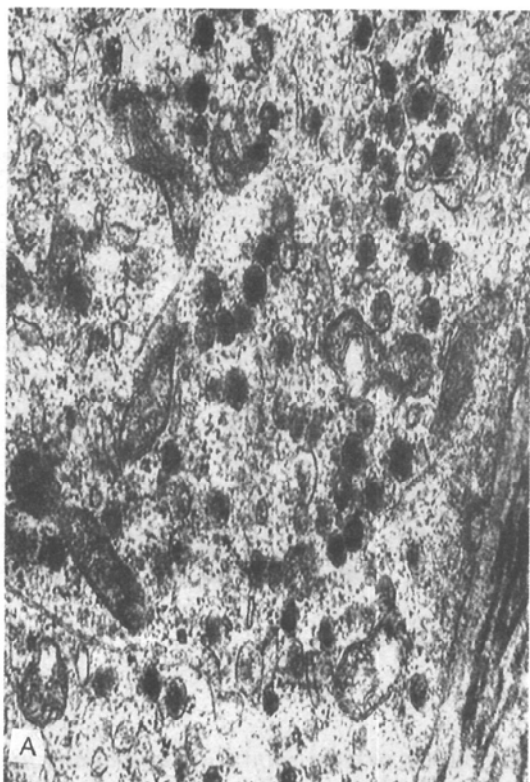


Рис. 16.29. Ультраструктура эндокринных (нейроэндокринных) клеток толстой кишки.

А — G-клетка.

ротонин стимулирует секрецию пищеварительных ферментов, выделение слизи и двигательную активность пищеварительной трубки. Мелатонин регулирует фотопериодичность функциональной активности, связанную со временем суток. G-клетки (рис. 16.29, А, Б) секретируют *гастрин*, стимулирующий выработку пепсиногена главными клетками, хлористоводородной кислоты париетальными клетками, а также моторику желудка. Они выделяют *энкефалин* — медиатор боли и других физиологических процессов. Р-клетки продуцируют *бомбезин*, стимулирующий продукцию хлористоводородной кислоты и панкреатического сока, усиливают сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря. L-клетки секретируют *гистамин*, регулирующий активность париетальных клеток, которые выделяют хлориды. D- и D₁-клетки продуцируют соответственно *соматоста-*

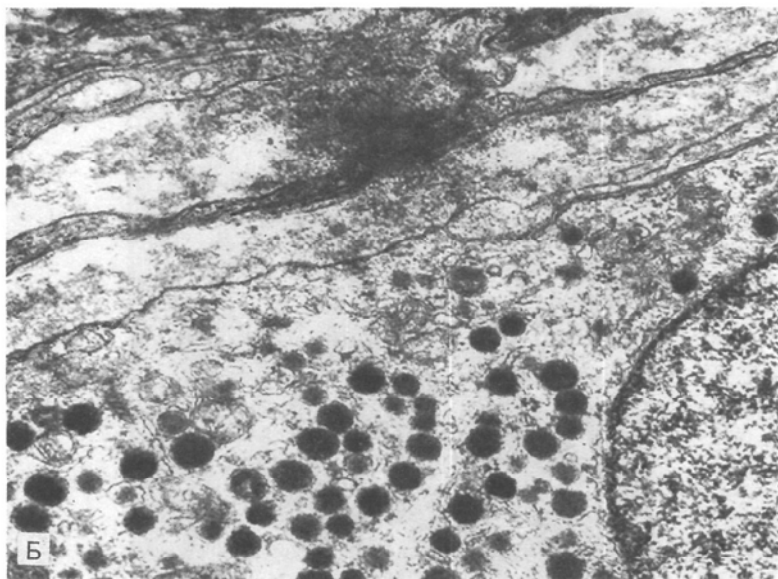


Рис. 16.29. Продолжение.

Б — L-клетка.

тин, ингибирующий синтез белка, и *вазоинтестинальный пептид* (VIP), расширяющий кровеносные сосуды, снижающий артериальное давление и стимулирующий выделение гормонов поджелудочной железы. А-клетки синтезируют *глюкагон*, т.е. обладают функцией, сходной с таковой у их аналогов в поджелудочной железе (см. главу 17). Перечень эндокринных клеток желудка и кишечника, а также продуктов этих клеток приведен в табл. 16.2. Продукты секреторных гранул действуют как мессенджеры и влияют на пищеварение с помощью комбинаций эндо-, пара- и нейрокринных механизмов.

В слизистой оболочке тонкой и толстой кишки (иногда с переходом на подслизистую основу) располагаются *солитарные* (одиночные) *лимфоидные узелки*. Их диаметр не превышает 3 мм. Более крупные из них могут проникать в мышечную оболочку. У детей их общее количество в тонкой кишке достигает 15 000, по мере старения оно уменьшается. Есть также *групповые лимфатические фолликулы*, более известные как пейеровы бляшки (E.Рeyer). Они сконцентрированы в основном в подвздошной кишке. Их длина варьирует от 2 до нескольких сантиметров, но ширина обычно не превышает 1 см. Кишечный эпителий, находящийся над указанными лимфатическими образованиями, содержит и всасывающие энтероциты, и М-(мембраноз-

Таблица 16 2 Номенклатура, секреторные продукты и распределение эндокринных (нейроэндокринных) клеток в эпителиальных структурах желудочно-кишечного тракта

Тип клеток	Секреторные продукты эндокринных (нейроэндокринных) клеток	Желудок		Тонкая кишка			Толстая кишка	
		тело	преддверие	двенадцатиперстная	тощая	подвздошная	слепая и ободочная	прямая
G	Гастрин, АКТГ, мет-энкефалин, соматотропный гормон		ОчМ	Ма				
IG	Гастрин			Мн	Ма	Ма		
TG	Тетрин			Мн	Ма			
D	Соматостатин	Мн	ОчМ	Мн	Мн	Мн	Ма	Ма
S	Секретин			Мн	Мн			
I	Холецистокинин			Мн	Мн			
K	GIP (желудочно-кишечный пептид)			Мн	Мн			
Mo	Мотилин			Мн	Ма	Ма		
N	Нейротензин				Мн	ОчМ	Отдельные клетки	
L	Энтеро글укагон			Ма	Ма	Мн	Ма	Мн
EC ₁	5-НТ, субстанция P, Leu-энкефалин			Мн	Мн	Мн	Мн	Мн
EC ₂	5-НТ, мотилино-подобный продукт, Leu-энкефалин			Мн	Ма			
EC _n	5-НТ, неизвестный продукт	Мн	Мн	Ма	Ма	Ма	Ма	Ма
ECL	Неизвестный продукт	Мн						
D ₁	Продукт, подобный вазоинтестинальному пептиду (VIP)	Мн	Мн	Ма	Ма	Ма	Мн	Ма
P	Бомбезиноподобный продукт	Ма	Мн	Мн	Ма	Ма		
PP	Панкреатический полипептид	Отдельные клетки		Отдельные клетки			Ма	Мн
PYY	Продукт PYY					Ма	Ма	Мн
X	Неизвестный продукт	Мн						

Примечание ОчМ — очень много клеток, вырабатывающих продукт(ы)
 Мн — много клеток, Ма — мало клеток «отдельные клетки» — единичные нейроэндокринные элементы, вырабатывающие указанный продукт

ные) клетки. Последние способны пропускать антигенные макромолекулы, проходящие из просвета кишки к лимфоцитам. Поэтому они составляют важный приводящий сегмент иммунной системы кишечника. Кроме того, вдоль всего кишечника, внутри покровного эпителия рассеяны Т-лимфоциты (*внутриэпителиальные лимфоциты*), как правило, имеющие цитотоксический фенотип (CD8⁺). В то же время в собственной пластинке слизистой оболочки содержатся Т-клетки (CD4⁺) и активированные В-лимфоциты. Все перечисленные лимфоидные узелки и лимфоциты формируют вместе с изолированными лимфоидными фолликулами в червеобразном отростке, а также лимфатическими узлами брыжейки *мукозассоциированную лимфоидную ткань* (MALT).

Перистальтика тонкой кишки — и антероградная (действующая в физиологическом направлении), и ретроградная (обратная перистальтика) — перемешивает пищевые массы и обеспечивает максимальный контакт содержимого кишечника со слизистой оболочкой. Несмотря на то что гладкая мускулатура кишки способна к самоиницированию сокращения, все же перистальтике и тонкой, и толстой кишки способствует внутренний (мышечные сплетения) и наружный (вегетативная иннервация) нервный контроль. Мышечные сплетения представлены двумя невральными сетчатыми структурами: подслизистым (нервным) сплетением (мейсснерово сплетение; G.Meissner), расположенным в нижнем отделе подслизистой основы, и межмышечным (нервным) сплетением (ауэрбахово сплетение; L.Auerbach), находящимся между внутренним циркулярным и наружным продольным мышечными слоями. Мелкие нервные волокна, веточки сплетений распространяются между гладкомышечными клетками и разветвляются в подслизистой основе.

Врожденные аномалии. Рассмотрим три наиболее распространенных аномалии.

Д и в е р т и к у л М е к к е л я (J.F.Meckel). Желточный стебель (проток), связывающий просвет развивающейся кишки с желточным мешком, подвергается инволюции еще во внутриутробном периоде, превращаясь в связку. Сохранение протока в той части стенки подвздошной кишки, которая находится напротив места отхода брыжейки, может дать начало одиночному дивертикулу (карману, или выпячиванию стенки кишки). Такой дивертикул формируется, как правило, не далее чем в 30 см от илеоцекальной заслонки. Это истинный дивертикул, так как его стенка содержит все три оболочки стенки кишки. Он может иметь форму небольшого мешочка или слепо заканчивающегося сегмента длиной до 6 см, у которого ширина просвета может превышать таковую у подвздошной кишки. При этом несмотря на нормальное строение слизистой оболочки дивертикула, примерно в 50 % случаев в ней определяются гетеротопические островки слизистой оболочки желудка или ткани поджелудочной

железы. Дивертикул Меккеля обнаруживается не более чем у 2 % лиц. В большинстве случаев он не проявляет себя в течение жизни и может быть случайной находкой на вскрытии. Лишь изредка возникает дивертикулит, связанный с застоем содержимого.

Болезнь Гиршпрунга (Hirschprung; наследственный мегаколон). Кишечные нервные сплетения развиваются из клеток неврального гребня. В ходе эмбриогенеза указанные клетки мигрируют в стенку кишки. Наследственный мегаколон возникает тогда, когда миграция клеток неврального гребня, прежде чем закончиться возле заднего прохода, задерживается в каком-либо месте нисходящей части толстой кишки. В результате целый сегмент кишки дистальнее задержки бывает лишен субмукозных подслизистых (нервных) сплетений и межмышечных (нервных) сплетений. Отсутствие координирующей невральной функции сплетений в этом сегменте приводит к его функциональной блокаде и заметному расширению толстой кишки проксимальнее пораженного сегмента. Болезнь Гиршпрунга встречается примерно с частотой 1 на 5000—8000 живорожденных детей, гораздо чаще у сибсов (родных братьев и сестер). Чаще поражаются мужчины (4:1); 10 % таких больных страдают синдромом Дауна. Заболевание проявляется в неонатальном периоде в виде невозможности проводить меконий (содержимое кишечника плода). В дальнейшем отмечаются запоры (с раннего детства), увеличенный живот и метеоризм, плохой аппетит, отставание в развитии и др. Встречается также приобретенный мегаколон, который может возникнуть в любом возрасте. Он может быть следствием *болезни Шагаса* (см. главу 14), при которой трипаносомы разрушают нервные сплетения кишки; *обструкций кишки* опухолью или стриктурами воспалительной природы; *токсического воздействия*, осложняющего язвенный колит или болезнь Крона (см. ниже); *функционального психосоматического расстройства*.

Болезнь Гиршпрунга характеризуется отсутствием ганглиозных клеток и ганглиев в подслизистой основе и мышечной оболочке пораженного сегмента нисходящей части толстой кишки. Всегда поражена прямая кишка, но сигмовидная и нисходящая ободочная кишки вовлечены в процесс на разном протяжении. Иногда отмечаются утолщение и гипертрофия немиелиновых нервных волокон, разветвления люмбосакральных преганглионарных волокон. Проксимальнее пораженного сегмента имеются дилатация кишки и гипертрофия ее мышечной оболочки. Расширенная кишка может достигать 15—20 см в диаметре, что и привело к названию «мегаколон». Возможны воспалительные осложнения.

Атрезия и стеноз. Врожденная обструкция кишки — редкое и тяжелое состояние, которое может обнаруживаться в любом отделе кишечника. *Дуоденальная атрезия* (врожденное

отсутствие отверстия или в данном случае канала) встречается чаще, атрезия подвздошной и тощей кишки — значительно реже, а аналогичное поражение в толстой кишке по существу не имеет практического значения. Обструкция бывает полной (*атрезия*) и неполной (*стеноз*). Атрезия может проявляться в форме диафрагмы, построенной из слизистой оболочки и не имеющей отверстия, или в форме шнуровидного сегмента кишки, соединяющего неизмененные проксимальный и дистальный отделы этой же кишки. Стеноз менее распространен, чем атрезия, и обнаруживается в виде сегмента с суженным просветом или диафрагмы с узким отверстием. Эти дефекты, единичные или множественные, расцениваются как аномалии развития, которые могут быть связаны с сосудистыми заболеваниями плода или телескопическими инвагинациями (внедрением одного отрезка кишки в просвет другого). Недостаточность прободения клоакальной диафрагмы приводит к *анальной атрезии*.

16.11. Сосудистые заболевания кишечника

Системы верхней и нижней брыжеечных артерий по мере достижения кишечника характеризуются прогрессирующими разветвлениями. Богатые межартериальные связи формируются через дуговые брыжеечные стволы. Многочисленные коллатеральные сосуды связывают указанные системы в проксимальном направлении с системой чревного ствола, а в дистальном — с кровеносной сетью наружных половых органов. Аналогичным образом устроены венозные анастомозы, причем в состав дистальных анастомозов входят верхняя и нижняя геморроидальные вены. Параллельно с кровеносными сосудами осуществляется дренаж лимфы, хотя и без замысловатых аркад. Поскольку толстая кишка является органом, расположенным ретроперитонеально (за брюшиной), то в своей восходящей и нисходящей частях она имеет добавочное артериальное снабжение и дренаж лимфы с обширной зоны задней брюшной стенки.

Ишемическая болезнь кишечника. Ишемические поражения могут быть ограничены пределами тонкой или толстой кишки или затрагивать оба отдела кишечника в зависимости от локализации и объема соответствующих изменений в кровеносных сосудах. В случае остро возникающей окклюзии одного из трех главных артериальных стволов кишечника — *truncus coeliacus*, *aa. mesenterici superior et inferior* — возникает инфаркт, который может иметь протяженность несколько метров (по ходу пораженной кишки). Закупорка одного из кровеносных сосудов не всегда завершается инфарктом благодаря развитым анастомозам. Повреждение концевых артерий, проникающих в стенку кишки, сопровождается небольшими очаговыми ишемическими изменениями. Тяжесть последних широко варьирует. Это могут

быть *трансмуральный инфаркт* кишки, затрагивающий все ее оболочки, *интрамуральный инфаркт*, захватывающий слизистую оболочку и подслизистую основу, *инфаркт слизистой оболочки кишки* глубиной до мышечной пластинки. Почти всегда *трансмуральный инфаркт* является следствием механического повреждения крупных брыжеечных артерий. В то же время *интрамуральный инфаркт* и *инфаркт слизистой оболочки* чаще всего происходят в результате острого или хронического снижения перфузии кишки. Тромбоз мезентериальных вен считают более редкой причиной сосудистых заболеваний кишечника. Таким образом, причинами ишемической болезни кишечника могут быть: 1) *тромбоз артерий*, развивающийся вследствие тяжелого атеросклероза (как правило, поражающего начальные отделы брыжеечных артерий), системного васкулита, расслаивающей аневризмы, осложнений при ангиографии, реконструктивной хирургии аорты и прочих хирургических вмешательствах, состояний, характеризующихся гиперкоагуляцией, приема некоторых оральных контрацептивов; 2) *эмболия артериальных систем* кишечника вегетациями с клапанов сердца (см. главу 11), частями тромбов из аорты, материалом, используемым для ангиографии и смывающим пристеночные тромбы; 3) *тромбоз вен* кишечника при заболеваниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией, при приеме некоторых оральных контрацептивов, недостаточности антитромбина III, перитонеальном сепсисе (острейшем сепсисе, возникающем при остром гнойном перитоните), послеоперационных осложнениях, инвазивных опухолях (в частности, гепатоцеллюлярном раке), при циррозе печени, травмах живота; 4) *различные заболевания* — радиационные повреждения, заворот кишок (перекручивание петли кишки вокруг оси брыжейки с нарушением ее кровообращения и проходимости), стриктуры, грыжи живота.

Эмболические осложнения чаще всего затрагивают верхнюю брыжеечную артерию. Нижняя брыжеечная артерия отходит от аорты под более острым углом, что и предохраняет ее от попадания эмболов. Имеется также большое количество случаев, при которых выявить причину ишемической болезни кишечника не удается. Предполагают, что в некоторых ситуациях определенную роль играет стойкий спазм брыжеечных артерий.

Инфаркты кишки — нечастое, но тяжелое заболевание, которое у 50—75 % больных заканчивается смертью. Такой исход предопределен тем, что между началом возникновения симптоматики и явлениями перфорации кишки (и перитонита) проходит очень немного времени. Инфаркты кишки встречаются главным образом у пожилых лиц, у которых особенно распространены сердечно-сосудистые заболевания. Какое-либо предшествующее заболевание органов брюшной полости, сопровождающееся спайками и (или) перекрутами, повышает степень вероятности развития инфаркта кишки. Симптоматика такого

инфаркта сводится к острым болям в животе, иногда тошноте, рвоте, кровавому поносу или черному цвету испражнений. В течение нескольких часов у больных могут возникнуть шок или сосудистый коллапс. Кишечный шум, выслушиваемый на поверхности живота и обусловленный перемещением содержимого кишечника при его перистальтике, снижен либо исчезает, спазм создает ригидность мышц передней брюшной стенки. Подобную симптоматику имеют и другие заболевания, входящие в групповое понятие «острого живота»: острый аппендицит, перфоративная пептическая язва, острый холецистит и др. Между тем в течение 1—4 сут деятельность кишечных бактерий приводит к тотальной гангрене кишки в пораженном отделе и часто к перфорации с последующим перитонитом. Интрамуральные инфаркты и инфаркты слизистой оболочки кишечника необязательно сопровождаются смертельным исходом. За исключением перемежающейся кровавой диареи, симптоматика в этом случае еще менее отчетлива, чем при трансмуральных поражениях. Иногда такие инфаркты прогрессируют до трансмуральных, и тогда возможны наложения таких осложнений, как кровотечения и сепсис.

Тяжесть внутрисосудистых поражений и период времени, в течение которого они развиваются, определяют спектр *морфологических изменений* в кишке. Вначале рассмотрим инфаркты, затем хронические ишемические изменения. При небольших *трансмуральных инфарктах* кишки, развившихся вследствие внезапной и полной окклюзии кровоснабжения в системе брыжеечных артерий, могут поражаться короткие сегменты. Однако чаще в процесс вовлекается значительная часть кишки. Инфаркты толстой кишки, как правило, возникают в зоне селезеночного угла, где имеется «водораздел» в кровоснабжении кишки между верхней и нижней брыжеечными артериями. При окклюзии брыжеечных вен распространение массы тромба в анте- и ретроградном направлении приводит к обширному поражению висцерального ложа. Независимо от того, возникла окклюзия в артериальном или венозном русле, инфаркт кишки становится *геморрагическим* из-за пропитывания кровью погибшей зоны. На ранних стадиях инфарцированная кишка выглядит синюшной (рис. 16.30), темной или фиолетово-красной с небольшими или крупными очагами темно-красных кровоизлияний. Со временем стенка пораженного участка кишки становится отечной, утолщенной, приобретает резиноподобную консистенцию и пропитывается кровью. В просвете содержится кровянистая слизь или масса темной свернувшейся крови. При закупорке артерии граница поражения кишки выражена четко, а при окклюзии вен зона темного цианоза постепенно переходит в прилежащую нормальную кишку. Под *микроскопом* обнаруживают отек, интерстициальное кровоизлияние и отторгающиеся массы некротизированной слизистой оболочки. Воспа-

лительная реакция по периферии зоны некроза выражена в различной степени. При гангрене кишки некроз имеет более распространенный характер.

Интрамуральные инфаркты и инфаркты слизистой оболочки могут развиваться в любой части кишечника — от привратника до заднепроходного отверстия. Они имеют многоочаговый или распространенный, иногда сливной характер. Из-за скоплений масс крови в просвете пораженные зоны кишки выглядят темно-красными или фиолетовыми. Однако на серозной оболочке нет ни кровоизлияний, ни воспалительного экссудата. На разрезе видна отечная слизистая оболочка кишки, пропитанная кровью и иногда имеющая поверхностные язвы. При легкой степени поражения поверхностный эпителий толстой кишки или вершины ворсинок тонкой кишки, подвергшиеся некрозу, отторгаются. Воспалительная реакция нередко вообще отсутствует, имеется лишь небольшое расширение сосудов. При более тяжелой степени инфаркта некроз может захватывать всю толщу слизистой оболочки. Эпителиальные структуры в зоне некроза вообще не видны, встречаются лишь части погибших ворсинок, под которыми в отечной и лишенной воспалительного экссудата собственной пластинке видны сильно расширенные и переполненные кровью сосуды. Позже развивается воспалительная реакция, сначала острая с участием нейтрофилов, затем последние замещаются лимфомакрофагальным инфильтратом. Наслоение бактериальной инфекции (особенно в толстой кишке) может значительно утяжелять воспалительные процессы.

При *хронической ишемии* кишки в ее слизистой оболочке развиваются изъязвления и воспаление, сходные с изменениями при энтероколите. Хроническое воспаление в подслизистой основе кишки и фиброз могут приводить к стриктурам (особенно в селезеночном углу). Хроническая ишемия, как правило, имеет очаговый или сегментарный характер.

Ангиодисплазия. Извилистые расширения кровеносных сосудов слизистой оболочки и подслизистой основы кишки чаще отмечаются в слепой или прямой кишке у лиц старше 60 лет. На долю таких поражений приходится до 20 % всех значительных кишечных кровотечений. Причем кишечное кровотечение при ангиодисплазии может иметь хронический, перемежающийся характер, но бывает также острым и массивным. В большинстве случаев это заболевание захватывает только вены, венулы и капилляры слизистой оболочки и подслизистой основы, которые превращаются в гнезда расширенных сосудов. Сосудистые каналы отгорожены от просвета кишки лишь самой стенкой сосуда и тонким слоем эпителия. Поэтому при таких тонких барьерах кровотока неизбежны. *Патогенез* ангиодисплазии кишечника не изучен. Выдвигается роль механических факторов. Растяжения и сокращения толстой кишки в норме способны ритмично сужать вены подслизистой основы органа, проникающие в

мышечную оболочку. В старости могут происходить очаговая дилатация и деформация сосудов. Поскольку слепая кишка самая широкая часть толстой кишки, она испытывает наибольшее растяжение стенки, объясняющее причину заболевания. Возможно также, что в основе патогенеза лежат возрастные дегенеративные изменения соответствующих сосудов.

Геморроидальные узлы. Геморрой — проявление варикозного расширения вен анального и перианального сплетений (прямокишечных вен). Это заболевание встречается примерно у 5 % населения. Оно развивается вследствие повышенного давления в геморроидальных венах, удерживающегося в течение продолжительного времени. Наиболее частыми предрасполагающими факторами являются потуги при запорах и венозный стаз при беременности. Если не учитывать молодых беременных женщин, то следует отметить, что геморрой редко встречается у лиц моложе 30 лет. Относительно редко по сравнению с прочими случаями геморроя встречается варикозное расширение прямокишечных вен при *портальной гипертензии*. Поскольку варикозное расширение вен может развиваться в нижнем геморроидальном сплетении, геморроидальные узлы располагаются ниже аноректальной линии (*наружный геморрой*). Однако подобным изменениям могут подвергаться и сосуды верхнего геморроидального сплетения (*внутренний геморрой*). Нередко, особенно при портальной гипертензии, поражаются оба сплетения. Под *микроскопом* обнаруживают тонкостенные, резко расширенные вены в подслизистой основе прямой кишки, которые выступают в просвет органа через слизистую оболочку. Локализация узлов и их частая травматизация предрасполагают к тромбозу вен. Поэтому встречаются тромбы на разных стадиях развития, в том числе канализованные. В качестве других *осложнений* встречаются поверхностные изъязвления и трещины прямой кишки в области геморроидальных узлов, участки инфарктов, рубцовый стеноз.

16.12. Энтероколит

Болезни, сопровождающиеся поносом (диареей) представляют собой группу важнейших нозологических форм. Многие из них вызывают бактерии, другие же возникают при мальабсорбции (недостаточности всасывания) или идиопатических воспалительных заболеваниях кишечника.

Диарея. Здоровый взрослый человек потребляет ежедневно около 2 л жидкости. К этому количеству добавляются 1 л слюны, 2 л постоянно выделяемого желудочного сока, 1 л желчи, 2 л панкреатического сока и 1 л жидкого продукта кишечной секреции. Из этих 9 л жидкости, ежесуточно проходящей через кишечник, менее 200 г выделяется вместе с каловыми массами. Хорошо известно, что в нормальной тощей кишке каждые сутки

всасывается до 3—5 л воды, а в подвздошной — 2—4 л. Вся толстая кишка абсорбирует лишь 1—2 л, однако способна к всасыванию почти 6 л в 1 сут.

Точное определение понятию «диарея» дать невозможно, так как границы нормы в этом случае достаточно широки. Формулировка «*учащенная дефекация, при которой каловые массы, как правило, более обильные, чем в норме, и имеют жидкую консистенцию*», по-видимому, наиболее точно отражает смысл понятия. Для многих людей «более обильные и жидкие каловые массы» означают выделение с калом более 250 г жидкости. Но при тяжелых формах диареи организм может терять ежедневно более 14 л жидкости, что примерно равно объему всей внеклеточной жидкости. Выделяют 5 основных *видов поноса*. *Секреторная диарея* (гиперсекреторный понос) наблюдается при избыточном выделении жидкости в кишечнике, при котором с калом ежедневно теряется более 500 мл жидкости, изотонической по отношению к плазме (имеющей равное с ней осмотическое давление) и выделяющейся после питания и при голодании. *Осмотическая диарея* отмечается при тех ситуациях, когда растворы в просвете кишечника обеспечивают избыточное осмотическое давление, приводящее к выведению с калом более 500 мл жидкости (осмолярность кала превышает концентрацию электролитов на 50 ммоль). *Диарея экссудативного происхождения* возникает при гнойном или геморрагическом содержимом кишечника, сохраняющемся при голодании. *Диарея при нарушенной моторике кишечника* развивается при усиленной перистальтике тонкой и толстой кишки. *Диарея мальабсорбции* отмечается при нарушении всасывания.

Основные инфекционные причины диарии были перечислены в главе 14.

В более широком освещении *важнейшие виды и причины диареи* (поноса) следующие.

Секреторная диарея

Инфекционная, возникающая при повреждении кишки следующими вирусами:

ротавирусом, вирусом Норвока, кишечными аденовирусами

Инфекционная, опосредованная действием энтеротоксина микробов *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*

Вызванная продуктами, вырабатываемыми следующими опухолями: медулярным раком щитовидной железы (кальцитонин, простагландины), карциноидами (серотонин, простагландины), випомой поджелудочной железы (VIP — вазоинтестинальный пептид), ганглионейромой, ганглионейробластомой, нейрофибромой (VIP, простагландины), виллезным полипом дистальных отделов толстой кишки (продукты негормональной природы)

Обусловленная избыточным потреблением слабительных средств

Связанная с дефектами пищеварения и всасывания: мальабсорбцией солей желчных кислот, избыточной доставкой свободных жирных кислот в толстую кишку

Осмотическая диарея

Индукцированная недостаточностью дисахаридаз

Наступающая при лечении лактулозой (при печеночной энцефалопатии, запорах)

Связанная с промываниями кишечника (NaSO_4 , полиэтиленгликолем)

Вызванная антацидными (снижающими кислотность) средствами (MgSO_4 , соли магния)

Обусловленная мальабсорбцией галактозы, глюкозы и фруктозы

Возникающая после приема внутрь маннита и сорбита (кристаллов сладкого вкуса, содержащихся, например, в жевательных резинках)

Проявляющаяся при генерализованной мальабсорбции

Диарея при выраженной экссудативной форме воспаления в кишке

При идиопатическом воспалительном заболевании кишечника

При инфекционных болезнях, вызванных *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Entamoeba histolytica*

Диарея, обусловленная нарушенной подвижностью (перистальтикой) кишечника

При увеличении времени прохождения содержимого через кишечник, что связано с:

операциями пилоропластики и гемигастрэктомии, синдромом укороченной тонкой кишки (после резекций и наложений анастомозов), синдромом раздраженной толстой кишки, резекциями толстой кишки или илеоцекального клапана, гипертиреозом, диабетической невропатией, карциноидным синдромом, раздражением толстой кишки при активном колите

При снижении активности перистальтики, вызванном: дивертикулумом тонкой кишки, синдромом слепой петли, чрезмерным развитием микрофлоры кишечника

Диарея при мальабсорбции

В каждой классификационной группе диареи могут участвовать несколько патогенетических механизмов.

Инфекционный энтероколит. Кишечные болезни бактериального происхождения характеризуются наличием диареи и иногда язвенными изменениями в тонкой и толстой кишке. Инфекционный энтероколит представляет собой одну из глобальных проблем. Ежедневно на его долю приходится более 12 000 случаев смерти детей, проживающих в развивающихся странах, причем 50 % из них не достигают возраста 5 лет. И хотя в промышленно развитых странах это заболевание не выглядит столь зловещим, все же по частоте оно занимает второе место после самой распространенной болезни человека — простудного катара верхних дыхательных путей. В главе 14 и в разделе 14.8 приведены сведения о вирусных и бактериальных возбудителях энтероколита. Здесь мы обсудим *патогенез* и *морфологию* важнейших форм этого заболевания; опишем две более редких формы — *некротизирующий энтероколит* и *колит*, связанный с лечением антибиотиками.

Некротизирующий энтероколит. Он представляет собой острое, некротизирующее воспаление тонкой и толстой кишки, является самым частым приобретенным желудочно-кишечным заболеванием у новорожденных, особенно у родившихся преждевременно и недоношенных. Эта болезнь встречается в любое время на протяжении первых 3 мес жизни. Пик его частоты приходится на период, когда 2- или 3-дневные новорожденные начинают питаться через рот. Полагают, что некротизирующий энтероколит — это результат ишемического повреждения, накопления патогенных микроорганизмов, избыточного скопления в просвете кишечника белкового субстрата и функционального недоразвития кишечника. Более частая заболеваемость искусственно вскармливаемых детей, по сравнению с таковой у детей, вскармливаемых грудью, заставляет думать о том, что к возможным причинам болезни относится отсутствие в питательных смесях защитных факторов, имеющих в нормальном материнском молоке.

При этом заболевании поражаются терминальный отдел подвздошной кишки и восходящая ободочная кишка. Однако в тяжелых случаях в процесс вовлекается весь кишечник. На ранних стадиях в слизистой оболочке кишки отмечают отек, кровоизлияния и участки некроза. По мере развития болезни во всей толще стенки возникает воспаление, происходят кровоизлияния и развивается гангрена. В просвете кишки находят массы крови. Иногда отмечают газовую гангрену. Репаративные изменения — регенерация эпителия, образование грануляционной ткани и фиброз — выражены довольно сильно и опережают клинические признаки выздоровления. Помимо гангрены, среди осложнений можно назвать перфорацию кишки, перитонит, сепсис и шок.

Колит, связанный с терапией антибиотиками (псевдомембранозный колит, медикаментозный колит). Это острое заболевание, характеризующееся формированием «мембраны» (псевдомембраны) из воспалительного экссудата, плотно прилегающей к участкам повреждения слизистой оболочки толстой кишки. Его вызывают токсины *S. difficle* — представителя нормальной кишечной микрофлоры. Заболевание часто возникает у лиц, не предрасположенных к кишечной патологии, но подвергшихся лечению антибактериальными препаратами широкого спектра действия, прежде всего различными антибиотиками. После изменения нормальной кишечной флоры возможности для преобладающего развития приобретают токсинообразующие штаммы указанной клостридии. Факторы, побуждающие возбудитель к усиленной продукции токсина, неизвестны. Иногда это заболевание развивается и в отсутствие терапии антибиотиками после тяжелых хирургических операций и при хронических изнуряющих болезнях. Тонкая кишка повреждается довольно редко. Медикаментозный колит поражает

главным образом взрослых лиц. Развивается острая или хроническая диарея. *Диагностика* основана на выявлении *C.difficile* в каловых массах. Болезнь хорошо лечится, однако рецидивы бывают у 25 % больных.

Название «псевдомембранозный колит» возникло из-за пленки, покрывающей поврежденную слизистую оболочку и состоящей из смеси фибринозно-гнойного экссудата, некротического детрита и слизи. Появление такой псевдомембраны встречается не только при заболевании, связанном с токсинами клостридии, но и при любом тяжелом повреждении слизистой оболочки кишки: ишемическом колите, завороте кишок и некротизирующих инфекциях, вызванных стафилококками, шигеллами и грибами. Под *микроскопом* видно, что пораженные участки толстой кишки лишены поверхностного эпителия, а поверхностные слои собственной пластинки слизистой оболочки пропитаны плотным инфильтратом из нейтрофилов. В капиллярах встречаются тромбы. Поврежденные крипты растянуты слизисто-гнойным экссудатом, который, извергаясь из крипт, прикрепляется к пораженной слизистой оболочке, образуя псевдомембрану.

Воспалительные кишечные заболевания разного происхождения. Признаки поражения желудочно-кишечного тракта при *ВИЧ-инфекции* обусловлены наличием оппортунистических (условно-патогенных) микробов (см. главу 14). У одних больных развивается синдром мальабсорбции с атрофией ворсинок тонкой кишки, у других — явления колита, напоминающие признаки язвенного колита при отсутствии возбудителей. Большинство случаев этого заболевания, видимо, связано либо с невыявленными возбудителями, либо с теми из них, у которых пока не идентифицированы патогенные свойства. Тем не менее существует *концепция о СПИД-энтеропатии*, якобы возникающей от прямого повреждающего действия ВИЧ-инфекции на слизистую оболочку кишки.

Диарея является осложнением при *пересадке костного мозга*. Подготовка к пересадке (с облучением или химиотерапией) может вызвать прямое токсическое повреждение слизистой оболочки тонкой кишки, проявляющееся в виде притупления ворсинок, уплощения эпителиоцитов крипт, снижения количества митозов в криптах и появления признаков ядерной атипии. Внезапный приступ тяжелого поноса с водянистым стулом — главный признак реакции *«трансплантат против хозяина»* у больных, подвергшихся пересадке. Под *микроскопом* определяется очаговый некроз в зоне крипт, где детрит занимает лакуны в эпителиальной выстилке, а воспалительная реакция в собственной пластинке слизистой оболочки минимальна или отсутствует. При более тяжелой форме реакции *«трансплантат против хозяина»* слизистая оболочка отторгается целиком. Кроме нарушений водно-солевого и электролитного обмена, к

угрожающим осложнениям болезни относят сепсис и кишечное кровотечение. Симптомы пищеварительных расстройств при хронической форме реакции «*трансплантат против хозяина*» выражены слабее и включают нарушение глотания, вторичное по отношению к поражению пищевода, и синдром мальабсорбции, обусловленный хроническим повреждением кишечника.

16.13. Синдромы мальабсорбции

Мальабсорбция (нарушение всасывания в тонкой кишке) характеризуется неадекватным всасыванием жиров и витаминов, белков, углеводов, электролитов и солей, а также воды. Это *результат нарушения* по крайней мере одной из трех пищеварительных функций: *полостного пищеварения*, при котором белки, жиры и углеводы расщепляются до ассимилируемых форм; *мембранного (терминального, пристеночного) пищеварения*, включающего гидролиз углеводов и пептидов с помощью дисахаридаз и пептидаз в щеточной кайме всасывающих энтероцитов; *транsepителиального транспорта*, при котором на пути к кишечным сосудам через эпителий транспортируются питательные материалы, жидкости и электролиты. Мальабсорбция сопровождается многие болезни.

Перечислим *причины синдромов мальабсорбции* (нарушения всасывания в тонкой кишке).

Нарушения гидролиза и растворимости веществ в просвете кишки при:

первичной или вторичной недостаточности поджелудочной железы, дефиците солей желчных кислот, чрезмерном развитии микрофлоры кишечника (связанном со слепыми кишечными петлями, множественными стриктурами, дивертикулами в тощей кишке, фистулами), состояниях после гастрэктомии, склеродермии и нервно-мышечных нарушениях

Первичные поражения слизистых энтероцитов, вызванные:

дисахаридазной недостаточностью и мальабсорбцией моносахаридов, абеталипопротеинемией, мальабсорбцией витамина В₁₂ (при утрате париетальных клеток, например, у больных пернициозной анемией, а также при дисфункции или резекции подвздошной кишки), цистинурией и болезнью Хартнупа (E. Hartnup)

Уменьшение площади всасывающей поверхности тонкой кишки при:

глутеновой энтеропатии, рефрактерном (устойчивом) энтерите, болезни Уиппла (J.H. Whipple), синдроме короткой тонкой кишки, болезни Крона (V.V. Crohn), аллергическом, эозинофильном гастроэнтерите, диффузном энтерите, ассоциированном с лимфомой

Инфекционные поражения:

острый инфекционный энтерит, паразитарные инвазии, тропическое спру

Блокада лимфообращения в кишке, обусловленная:

лимфомой кишечника, туберкулезом и туберкулезным лимфадениомом, лимфангиэктазией

Ятрогенные причины, связанные с:

хирургическими операциями (субтотальной или тотальной гастрэктомией, резекцией дистального отдела подвздошной кишки или наложением обходного анастомоза), облучением (радиационным энтеритом), воздействиями лекарств (холестирамином, колхицином, раздражающими слабительными средствами, сульфатом неомицина, *n*-аминосалициловой кислотой, фениндионом)

Неясные причины, наблюдающиеся при:

гипогаммаглобулинемии, карциноидном синдроме, сахарном диабете, мастоцитозе (хронической болезни с пролиферацией тучных клеток), гипертиреозе, гипoadренкортикозе, гипопаратиреозе

Тем не менее при этих болезнях, сопровождающихся нарушением всасывания, обычно имеется какой-либо преобладающий эффект. Несмотря на то что многие причины мальабсорбции можно определить клинически, для *диагноза* необходимо морфологическое исследование биоптата из слизистой оболочки кишки. Клинически синдромы мальабсорбции похожи. Их *последствия* проявляются в *поражении* многих систем: *пищеварительного тракта*, когда из-за нарушения всасывания питательных веществ, а также из-за избыточной секреции в кишечнике возникает диарея, появляются метеоризм, боли в животе, потеря массы тела и вследствие витаминной недостаточности — воспаление слизистой оболочки; *системы кроветворения* — развивается анемия из-за недостатка железа, витаминов В₆, В₁₂ и фолата, а также кровотечений вследствие дефицита витамина К; *костно-мышечной системы*, для которой характерны нарушения остеогенеза, тетания (развитие приступов клонических судорог) из-за нарушений всасывания кальция, магния, витамина D и белков; *эндокринной системы*, с повреждением которой связаны аменорея (отсутствие менструаций в течение 6 мес и более), импотенция, бесплодие при общем голодании, гиперпаратиреоз из-за длительной недостаточности кальция и витамина D; *кожи*, в которой развивается пурпура (множественные мелкие кровоизлияния) и петехии при дефиците витамина К, а также отек из-за белковой недостаточности, дерматит и гиперкератоз вследствие дефицита витамина А, цинка, насыщенных жирных кислот и витамина РР; *нервной системы*, в которой из-за недостаточности витаминов А и В₁₂ возникает периферическая невропатия.

Приведем *синдромы мальабсорбции*: морфологические изменения в тонкой кишке.

Заболевания с характерными находками, имеющими диагностическое значение

Диффузные поражения

Болезнь Уиппла (J.H. Whipple): собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрирована макрофагами, содержащими гликопротеин, при электронной микроскопии в макрофагах видны бактерии; отмечается сглаживание кишечных ворсинок

Абеталипопротеинемия: всасывающие энтероциты содержат липидные вакуоли, архитектура ворсинок сохранена

Агаммаглобулинемия: кишечные ворсинки нормальны или сглажены, количество плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки сильно уменьшено, либо их нет; часто обнаруживаются трофозоиты (вегетативные формы) лямблий

Переменяющиеся и очаговые поражения

Лимфома кишки: попеременное сглаживание кишечных ворсинок; инфильтраты малигнизированных лимфоцитов в слизистой оболочке и подслизистой основе

Лимфангиэктазия кишечника: ворсинки нормальны или сглажены; очаговая инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тучными клетками, эозинофилами и нейтрофилами

Паразитарные инфекции: наличие паразитов в биоптатах кишки (лямблий, кишечных угриц, шистосом, гистоплазм, криптоспоридий, микроспоридий, кокцидий)

Эозинофильный и аллергический гастроэнтерит: кишечные ворсинки нормальны или сглажены; очаговые нейтрофильные и эозинофильные инфильтраты в собственной пластинке слизистой оболочки и в выстилке крипт

Мастоцитоз: ворсинки нормальны или сглажены; очаговая инфильтрация собственной пластинки тучными клетками, эозинофилами и нейтрофилами

Амилоидоз: архитектура ворсинок не изменена; внутри и вокруг стенок сосудов собственной пластинки слизистой оболочки выявляются массы амилоида

Болезнь Крона (V.V. Crohn): в слизистой оболочке и подслизистой основе кишки видны гранулемы и очажки острого и хронического воспаления

Туберкулез и туберкулезный лимфаденит: случайно обнаруживаемый буторок с казеозным некрозом или край туберкулезной язвы

Заболевания, при которых изменения в биоптатах не имеют диагностического значения

Диффузные поражения

Глютеновая энтеропатия: кишечные ворсинки укорочены или отсутствуют; имеются гиперплазия структур крипт, тяжелые повреждения всасывающих энтероцитов, признаки хронического воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки

Тропическое спру: ворсинки укорочены или отсутствуют, крипты имеют удлиненный вид; остальные признаки сходны с таковыми при глютенной энтеропатии

Поражения, имеющие различную протяженность

Вирусный гастроэнтерит: изменения аналогичны с таковыми при тропическом спру

Чрезмерный рост кишечной микрофлоры: то же

Недостаточность витамина В₁₂ или фолатов, острый радиационный энтерит: укорочение кишечных ворсинок, гипоплазия структур крипт, мегалоцитоз эпителиоцитов, малое число фигур митоза, признаки воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки

Системная склеродермия: фиброз собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, нарушение архитектоники слизистой оболочки

Блокада лимфообращения кишки при разных заболеваниях (опухолях, туберкулезе, болезни Крона): дилатация лимфатических сосудов кишки

Поражения, ассоциированные с лимфомой кишечника: то же, что при спру (см. выше)

Ведущим признаком мальабсорбции является выделение ненормально обильного, пенистого, жирного, желтого или серого кала. Этот признак сопровождается потерей массы тела, анорексией (утратой аппетита), вздутием живота, урчанием кишечника, гипотрофией мышц. Наиболее частыми формами мальабсорбции являются глютенная болезнь, тропические афты и болезнь Уиппла.

Глютенная болезнь (глютенная энтеропатия, целиакия, спру). Это хроническое заболевание с характерным поражением слизистой оболочки тонкой кишки и снижением всасывания, которое улучшается при изъятии из диеты белков растительного (зернового) происхождения, прежде всего глютена (даввшего название болезни) и глиадины. Эти белки содержатся в семенах различных злаков — пшеницы, ржи, ячменя и др. Глютенная болезнь распространена среди представителей белой расы и редко встречается у африканцев, японцев и китайцев, живущих на родине. Заболеваемость в Европе колеблется между 1:2000 и 1:3000. *Патогенетической основой* болезни является особая чувствительность к глютену (глютенину), содержащему спирторастворимый и нерастворимый в воде белковый компонент глиадин. Предполагаются генетическая природа гиперчувствительности к глютену и иммуноопосредованный механизм развития повреждения в кишке. Отмечен семейный характер болезни. У 90—95 % больных в хромосоме 6 обнаружена экспрессия антигена гистосовместимости *DQw2*, в частности *DQα/β*-гетеродимер, а поскольку локус *DQ* связан с антигеном *HLA B8* в организме около 80 % пациентов, экспрессируется и этот антиген. При воздействии глютеном в слизистой оболочке тонкой кишки накапливается большое количество В-лимфоцитов, sensibilizированных к глиадину. В крови у большинства больных (в частности, детей до 2 лет) определяют антитела к этому белку. Со-

гласно одной из гипотез предполагается перекрестная реактивность глиаина с фрагментом белка E1b аденовируса типа 12. Поэтому не исключена вероятность того, что глютенная болезнь возникает отчасти из-за попадания в организм указанного вируса.

Симптоматика при глютенной болезни варьирует. У детей отмечают диарею, замедление развития. У взрослых болезнь может проявиться лишь на 5-м десятке лет жизни. Обычно возникают диарея, потеря массы тела, метеоризм, утомляемость. *Диагностика* сложна и требует учета признаков мальабсорбции и энтерита (на основе морфологического исследования).

Внешне слизистая оболочка тонкой кишки выглядит либо нормальной, либо уплощенной, а иногда, напротив, фестончатой (зубчатой). В биоптатах отмечают признаки диффузного энтерита с выраженной атрофией или полной утратой ворсинок. В клетках поверхностного эпителия видны множественные вакуоли; многие всасывающие энтероциты лишены щеточной каймы, между эпителиоцитами определяется повышенное количество лимфоцитов. В крипах обнаруживают возросшую активность, они выглядят удлинненными, гиперплазированными и извилистыми, однако общая толщина слизистой оболочки не меняется. Собственную пластинку слизистой оболочки пронизывают многочисленные плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги, эозинофильные лейкоциты и тучные клетки. Все эти изменения сильнее выражены в проксимальных отделах тонкой кишки, поскольку контакт с пищей, содержащей глютен в *наибольшей концентрации*, происходит как раз в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах тощей кишки. Важно отметить, что сходные изменения встречаются и при другой форме энтерита — тропических афтах. После исключения из рациона глютенсодержащих компонентов наступает выздоровление и в биоптатах кишки обнаруживается практически нормальная картина.

Тропические афты (тропическое спру, постинфекционное спру). Эта болезнь получила такое название, поскольку явления энтерита, похожего на глютенную болезнь, а также поверхностные язвы (афты) тонкой кишки развиваются исключительно у жителей тропиков или лиц, посещавших тропики. Заболевание распространено в странах Карибского бассейна (кроме Ямайки), Центральной и Южной Африки, Индии, Юго-Восточной Азии, некоторых районах Центральной и Южной Америки [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Оно встречается в эндемической форме, но может давать эпидемические вспышки. До сих пор не выявлен этиологический агент, вызывающий тропические афты, но в ряде случаев у больных отмечают чрезмерный рост таких бактерий, как *E.coli* и *Naemophilus*. У лиц, попавших в эндемический очаг, в течение нескольких дней или недель проявляется синдром мальабсорбции в виде острой диареи инфекционной природы.

Если не предпринять лечебных мер, диарея может сохраняться долгое время. Однако она хорошо поддается терапии антибиотиками широкого спектра действия, что убеждает в инфекционной природе заболевания. Изменения в кишке варьируют от почти нормального состояния до тяжелого диффузного энтерита (изредка с поверхностными изъязвлениями). В отличие от глютенной болезни изменения встречаются во всех отделах тонкой кишки. У больных нередко обнаруживают недостаточность фолата или витамина В₁₂ (см. главу 12), сопровождающую атипичным (мегалобластным) увеличением ядер эритроцитов кишки. Эти изменения напоминают признаки пернициозной анемии.

Болезнь Уиппла (J.H. Whipple, интестинальная липодистрофия). Это редкое, системное заболевание, которое может затронуть любой внутренний орган, но обычно выражено в кишечнике, центральной нервной системе и суставах. Болезнь Уиппла встречается главным образом у лиц белой расы на 4-м или 5-м десятке лет жизни. Мужчины поражаются в 10 раз чаще женщин.

Как правило, заболевание проявляется в форме синдрома мальабсорбции с диареей и потерей массы тела. Бывают и атипичные проявления: полиартрит, нечеткие признаки поражения головного мозга и др. Более чем у 50 % больных отмечают лимфаденопатию и гиперпигментацию кожи. Заболевание может продолжаться долго, возможны рецидивы. *Диагностика* основана на морфологическом исследовании и выявлении возбудителя болезни *Tropheryma whipplei*. Несмотря на неудачи в культивировании этого микроба и в изучении его свойств, хорошо известно главное: болезнь Уиппла быстро и эффективно поддается лечению антибиотиками. *Патогистологическим критерием* заболевания служит наличие в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки большого количества макрофагов с раздутой цитоплазмой. Макрофаги содержат PAS-позитивные гранулы и палочковидные бактерии, выявляемые при электронной микроскопии. При отсутствии лечения возбудитель обнаруживается также в нейтрофилах, иногда в эпителиоцитах и вне клеток в ткани собственной пластинки слизистой оболочки. Сходные изменения происходят в брыжеечных лимфатических узлах, где развивается дилатация синусов. Макрофаги, перегруженные гранулами и бактериями, можно выявить в синовиальных оболочках суставов, головном мозге, клапанах сердца и других тканях. *Во всех подобных случаях признаки обычной воспалительной реакции отсутствуют.*

Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке. Проксимальные отделы тонкой кишки могут заселяться аномально большими количествами аэробных и анаэробных микробов, качественно сходных с аналогами, живущими в толстой кишке. Содержимое тонкой кишки в норме нестерильно, и объем ее микробной популяции контролируется перистальтической ак-

тивностью кишечника, кислотностью желудочного сока и наличием иммуноглобулинов, выделяемых в просвет кишки слизистыми энтероцитами. Поэтому *избыточный рост бактерий* возможен у больных с *застоем кишечного содержимого* из-за стриктур, дивертикулов, фистул, наличия слепых петель или карманов, дупликатур, расстройств перистальтики, наличия длинных приносящих кишечных петель (после оперативных вмешательств) и хирургической денервации кишечника; с *гипохлоргидрией и ахлоргидрией* (снижением или отсутствием желудочной секреции хлористоводородной кислоты) вследствие атрофии слизистой оболочки желудка или антацидной терапии; с *иммунодефицитным состоянием* или *снижением защитных сил в слизистой оболочке кишки*. Развивается довольно широкий спектр нарушений всасывания, включающий мальабсорбцию белков, жиров, углеводов, витаминов, воды и электролитов.

Этиология мальабсорбции имеет многофакторный характер. Она может быть связана с разьединением бактерий в смешанных микробных сообществах, дегидроксилированием солей желчных кислот (необходимых для переваривания жира), повреждением слизистой оболочки кишки микробными ферментами, бактериальной инактивацией липазы и др. При *гистологическом исследовании* биоптатов часто видна лишь воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, в то время как прочие составные части слизистой оболочки не изменяются. Более надежным *диагностическим показателем* является обнаружение в аспиратах тощей кишки повышенного количества аэробных и анаэробных бактерий. *Лечение* соответствующих антибиотиками, как правило, приносит быстрый успех.

Недостаточность дисахаридаз. Дисахаридазы — группа ферментов, катализирующих гидролиз дисахаридов в тонкой кишке. Наиболее важным из этих ферментов является лактаза. Она локализуется в апикальной части плазмолеммы всасывающих энтероцитов, выстилающих ворсинки кишки. Врожденная недостаточность лактазы — редкое состояние, но приобретенный дефицит этого фермента встречается довольно часто, особенно среди афроамериканцев. Неполное расщепление дисахарида лактозы на моносахариды глюкозу и галактозу приводит к осмотической диарее, обеспечиваемой невсасываемой лактозой. Расщепление неабсорбированных сахаров ферментами бактерий сопровождается повышенной выработкой водорода. Последний легко измеряется в выдыхаемом воздухе с помощью газовой хроматографии. В наследственном варианте дисахаридазная недостаточность в виде синдрома мальабсорбции становится очевидной с началом вскармливания молоком. Акт дефекации у младенцев приобретает взрывной характер, каловые массы имеют водянистый и пенистый вид, отмечается вздутие живота. С прекращением употребления молока и молочных продуктов синдром купируется. У взрослых недостаточность

лактазы проявляется во время вирусных и бактериальных кишечных инфекций. Никаких морфологических аномалий в выстилке кишки при наследственной и приобретенной формах болезни не выявлено.

Абеталипопротеинемия. Неспособность к синтезу аполипопротеина В — редкий врожденный дефект метаболизма, передающийся по аутосомно-рецессивному типу. Он характеризуется нарушением синтеза и выведения липопротеинов из слизистых энтероцитов кишки. Свободные жирные кислоты и моноглицериды, образующиеся после гидролиза пищевых жиров, проникают во всасывающие энтероциты и реэстерифицируются (снова превращаются в сложные эфиры), но не могут быть собраны в хиломикроны (частицы нейтрального жира диаметром около 1 мкм). Впоследствии внутри клеток откладываются триглицериды, создавая вакуолизацию липидами. Одновременно отмечается полное отсутствие в плазме крови всех липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и низкой плотности). Невозможность всасывания определенных жирных кислот приводит к системным липидным нарушениям в клеточных мембранах. Такие нарушения хорошо проявляются в акантоцитозе эритроцитов, при котором красные кровяные тельца имеют несколько длинных и узких шиповидных выростов. Болезнь возникает в младенчестве, когда преобладают задержка развития, диарея и стеаторея (жирный понос).

16.14. Идиопатические воспалительные заболевания кишечника

В группу воспалительных поражений кишки, имеющих неизвестное происхождение, в настоящее время относят два заболевания: *болезнь Крона* и *язвенный колит*. У этих заболеваний много общего, поэтому их и объединили в одну группу. Оба они представляют собой хронические, рецидивирующие, воспалительные заболевания неясного происхождения. Болезнь Крона — гранулематозное заболевание, которое может затрагивать любой отдел желудочно-кишечного тракта, однако чаще всего встречается в тонкой и толстой кишке. Язвенный колит — негранулематозный процесс, ограниченный пределами толстой кишки. Прежде чем рассмотреть каждую из указанных болезней, кратко остановимся на суммарных представлениях об их *этиологии* и *патогенезе*.

Стенка нормальной кишки находится в устойчивом состоянии так называемого физиологического воспаления, представляющего собой динамическое равновесие между воздействиями *факторов*, *активирующих иммунную систему хозяина* (кишечная микробная флора, пищевые антигены, эндогенные воспалительные стимулы), и *защитных сил хозяина*, поддерживающих гомеостаз слизистой оболочки кишечника и регулирующих вос-

палительные реакции. Поиски причин утраты этого равновесия показали, что именно этот механизм и лежит в основе идиопатических воспалительных заболеваний кишечника. Неоднократно подтверждена возможность семейного характера этих заболеваний. У таких больных не удалось обнаружить комплексы лейкоцитарных антигенов *HLA*, за исключением лиц, страдающих одновременно идиопатическим воспалительным заболеванием кишечника и анкилозирующим спондилитом. У таких людей постоянно выявляются *HLA-B27*. В Японии у больных язвенным колитом обнаружили гаплотип *HLA B5-DR2* (см. главу 5). Существует мнение об этиологической роли *Mycobacterium paratuberculosis*. Многие лица с болезнью Крона, а также их родственники обладают повышенной проницаемостью кишечной стенки для полиэтиленгликоля. У больных язвенным колитом отмечены сдвиги в составе гликопротеинов слизи, не связанные с активностью воспаления.

Существует предположение, что первично возникающее идиопатическое воспалительное заболевание кишечника является результатом несоответствия между кишечной иммунной системой и антигенами, имеющимися в просвете органа или на его слизистой оболочке, что приводит к иммуноопосредованному повреждению. Возможные механизмы аномальной иммунной реактивности слизистой оболочки включают снижение функции эпителиоцитов тонкой и толстой кишки в качестве антигенпредставляющих клеток; нарушение выработки цитокинов; изменение функции естественных киллеров; образование цитотоксических антиэпителиальных антител. Колит, подобный идиопатическому воспалительному заболеванию кишечника, получен на модели подопытных мышей с генетически измененной иммунной системой. Кроме того, сведения о том, что улучшение состояния больных наступает после иммуноподавляющей терапии (например, кортикостероидами); заставляют думать об иммуноопосредованном процессе, хотя подобный результат может отражать подавление вторичного патологического процесса. Нет удовлетворительного объяснения и причин формирования гранулем при болезни Крона. Клинические проявления идиопатического воспалительного заболевания кишечника и возникающие морфологические изменения в стенке кишки расценивают как результат активации клеток воспалительного ответа, продукты которых и вызывают повреждение. Одним из главных источников медиаторов, осуществляющих такое повреждение, являются нейтрофилы. Из менее значимых источников следует назвать эозинофилы, тучные клетки и фибробласты. Лимфоциты и макрофаги также участвуют в продукции цитокинов. Большинство современных лечебных подходов основано на воздействии на медиаторную регуляцию.

Болезнь Крона (В.В.Crohn). Во время первого описания (1932) полагали, что заболевание ограничивается терминальными

ми отделами подвздошной кишки. Поэтому и появились названия «терминальный илеит» и «региональный илеит». В настоящее время считают, что при болезни Крона может поражаться любой отдел пищеварительного тракта и заболевание иногда имеет системный характер. *На высоте своего развития болезнь Крона характеризуется:* четко ограниченными и, как правило, трансмуральными воспалительными изменениями в кишке с повреждением ее слизистой оболочки; появлением гранулем; формированием щелей и трещин в слизистой оболочке. Болезнь Крона встречается повсеместно, но особенно распространена в промышленно развитых странах. В Скандинавских странах, Англии и США на 100 000 жителей приходится 1—3 случая болезни Крона. Эта заболеваемость чуть ниже таковой для язвенного колита в тех же странах. Болезнь Крона встречается в любом возрасте, особенно часто в 20—30 лет и особенно редко — в 60—70 лет. Женщины болеют несколько чаще мужчин. Показатели заболеваемости для белой расы превышают в 2—5 раз аналогичные параметры для других рас. Известно, что американские евреи болеют в 3—5 раз чаще, чем американцы нееврейского происхождения.

Клинические проявления болезни Крона разнообразны. Как правило, заболевание *начинается* с легких приступов диареи, лихорадки, болей в животе. Все это чередуется с бессимптомными периодами, продолжающимися от нескольких недель до нескольких лет. *Обострения болезни* связаны с физическим или эмоциональным стрессом. При тех формах, которые характеризуются вовлечением в процесс толстой кишки, скрытые или явные кровотечения постепенно приводят к анемии, однако массивные кровотечения для болезни Крона нехарактерны. Примерно у 20 % больных приступ начинается внезапно с острой боли в правом нижнем квадранте живота, лихорадки и диареи. Иногда начало заболевания имитирует острый аппендицит или перфорацию кишки. В течении болезни отмечают приступы поноса с потерей жидкости и электролитов, снижение массы тела, слабость. При *хронических формах* болезни Крона встречаются осложнения в виде *фиброзных стриктур*, в частности в терминальных отделах подвздошной кишки, а также свищей в другие отделы кишечника, мочевого пузыря, влагалище, на кожу около заднепроходного отверстия, в перитонеальный абсцесс. Обширное поражение тонкой кишки, включающее терминальные отделы подвздошной кишки, способно приводить к тяжелой потере альбумина (безбелковой энтеропатии), генерализованной мальабсорбции, специфической мальабсорбции витамина В₁₂ (с последующей пернициозной анемией) или мальабсорбции солей желчных кислот, приводящей к стеаторее. *Внекишечные проявления* болезни Крона включают мигрирующий полиартрит, сакроилеит (воспаление крестцовоподвздошного сочленения), анкилозирующий спондилит (поражение сустав-

но-связочного аппарата позвоночника с развитием анкилоза, т.е. неподвижности суставов), узловатую эритему (дерматоз с подкожными узлами), барабанные палочки (утолщения кончиков пальцев рук). Все это может превосходить по важности кишечные поражения. Из *осложнений* следует назвать увеит (воспаление сосудистой оболочки глаза), перихолангит, гидронефроз на основе поражений мочеточников, системный амилоидоз. При болезни Крона риск развития рака желудочно-кишечного тракта в 5—6 раз выше, нежели у здоровых лиц.

Макроскопически отмечают вовлечение в процесс тонкой кишки в 40 % случаев, тонкой и толстой кишки — в 30 % и толстой кишки — в 30 %. Изредка поражаются двенадцатиперстная кишка, желудок, пищевод и даже полость рта. В пораженном кишечнике серозная оболочка выглядит зернистой, тусклой и серой. Брыжеечный жир нередко окутывает кишечник («ползучий жир»). Брыжейка пораженного сегмента кишки утолщена, отечна, иногда фиброзирована. Стенка кишки имеет резиноподобную консистенцию и утолщена из-за наличия в ней отека, воспалительной инфильтрации, полей фиброза и гипертрофии мышечной оболочки. В результате просвет кишки в зоне изменений сужен и приводит к появлению «шнуровидной кишки» (на рентгенограммах виден узкий поток бария, проходящий через пораженный сегмент). Стриктуры встречаются и в толстой кишке, но менее тяжелые. *Характерным* для болезни Крона является четкое ограничение пораженных сегментов кишки от прилежащих и не вовлеченных в процесс. Множественные поражения являются перемежающимися («скачущими»), а участки кишки, лежащие между ними, выглядят нормальными. На ранней стадии болезни весьма типичны очаговые изменения слизистой оболочки кишечника: поверхностные (афтозные) язвы, отек и нарушение обычного строения этой оболочки. По мере прогрессирования заболевания язвы сливаются в длинные, извилистые, линейные некротические полосы, ориентированные по длиннику кишки. Поскольку участки слизистой оболочки, лежащие между зонами некроза, имеют небольшие размеры, внутренняя поверхность кишки становится более грубой, чем в норме, и местами напоминает булыжную мостовую. Между складками слизистой оболочки могут возникать тонкие щели. Они нередко продолжают в глубину стенки кишки вплоть до серозной оболочки, приводя к развитию свищей или спаек между петлями кишечника или между кишкой и другими органами. Вблизи от таких участков возникают абсцессы.

Под микроскопом на ранних стадиях болезни в поверхностном эпителии обнаруживают очаговую нейтрофильную инфильтрацию, под которой в слизистой оболочке видны скопления лимфоцитов. Позднее нейтрофилы инфильтрируют отдельные крипты. Когда в зоне крипт тонкой или толстой кишки накапливается значительное количество нейтрофилов, происходит

абсцедирование крипт с их разрушением. При активной тяжелой форме заболевания появляются *язвы*, которые могут иметь разную глубину и четкую границу с прилежащей неизменной слизистой оболочкой. Наиболее распространены *хронические формы* болезни Крона, проявляющиеся в нарушении архитектоники слизистой оболочки кишки. В тонкой кишке ворсинки становятся короче и толще, в толстой кишке крипты теряют равномерное распределение и становятся ветвистыми. Разрушение крипт сопровождается прогрессирующей атрофией слизистой оболочки толстой кишки. Кроме того, эпителиальные структуры могут подвергаться метаплазии либо в направлении антральных желез желудка (*пилорическая метаплазия*), либо — в дистальных отделах толстой кишки — в направлении *выстилки с клетками Панета* (отсутствующими в этих отделах в норме). Во всех слоях стенки кишки имеются скопления мононуклеарных клеток, главным образом лимфоцитов. Примерно у 50 % больных в любом слое стенки кишечника можно найти *саркоидоподобные гранулемы*, встречающиеся как в зонах тяжелых поражений, так и в участках нормального строения (рис. 16.31).

Язвенный колит. Он ограничен пределами толстой кишки, и язвенно-инфильтративные воспалительные изменения затрагивают только слизистую оболочку и подслизистую основу. В отличие от болезни Крона язвенный колит распространяется от прямой кишки в проксимальном направлении. Каких-либо оформленных гранул при этом заболевании не бывает. Подобно болезни Крона, язвенный колит — системное заболевание. У некоторых пациентов оно комбинируется с мигрирующим полиартритом, сакроилеитом (воспалением крестцово-подвздошного сочленения), анкилозирующим спондилитом, увеитом, перихолангитом и склерозирующим холангитом (воспалением желчных протоков) и поражениями кожи. Эта болезнь встречается повсеместно. В Скандинавских странах, Англии и США из каждых 100 000 человек ею заболевает в среднем 5. Как и в отношении болезни Крона, за последние десятилетия отмечен рост заболеваемости. В США язвенный колит больше распространен среди лиц европейской расы, женщины поражаются чаще мужчин. Люди болеют в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 20—25 лет.

Язвенный колит *проявляется* в виде рецидивирующих приступов кроваво-слизистого поноса, сохраняющегося в течение нескольких дней, недель и даже месяцев, а затем исчезающего. После бессимптомного периода длительностью несколько месяцев, лет и даже десятков лет возможен рецидив. У отдельных лиц первый приступ болезни является последним. Но даже первый и единственный приступ может сопровождаться массивным кровотечением, потерей жидкости и электролитов. При особенно тяжелых и острых приступах изредка развивается внезапное прекращение функции кишки с ее токсической дилатацией

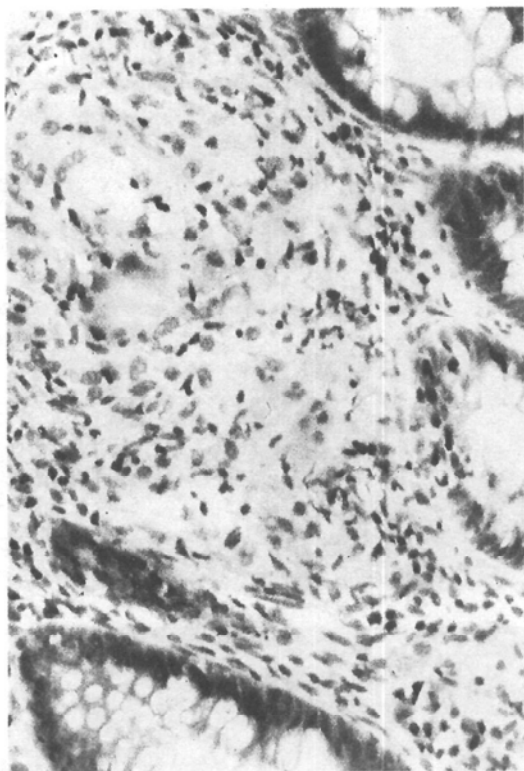


Рис. 16.31. Болезнь Крона.

Эпителиоидноклеточная гранулема с многоядерными гигантскими клетками в слизистой оболочке толстой кишки (препарат IAP).

(токсический мегаколон, см. ниже). У большинства больных *первыми признаками* болезни являются кровавая диарея с тяжами слизи, боли в низу живота с коликами, проходящими после дефекации. Реже бывают парадоксальные запоры, обусловленные остановкой перистальтики. Иногда первому приступу язвенного колита предшествует продолжительный стресс или рост *Clostridium difficile* — возбудителя, вырабатывающего энтеротоксин. Около 60 % больных имеют легкую степень язвенного колита, почти все они в течение 10 лет переживают по крайней мере один рецидив. Около 30 % пациентов на протяжении первых 3 лет заболевания нуждаются в колэктомии (хирургическом удалении всей ободочной кишки). В редких случаях язвенный колит отличается скоротечной и токсичной формой, заканчивающейся смертью. Среди отдаленных осложнений заболевания следует назвать малигнизацию.

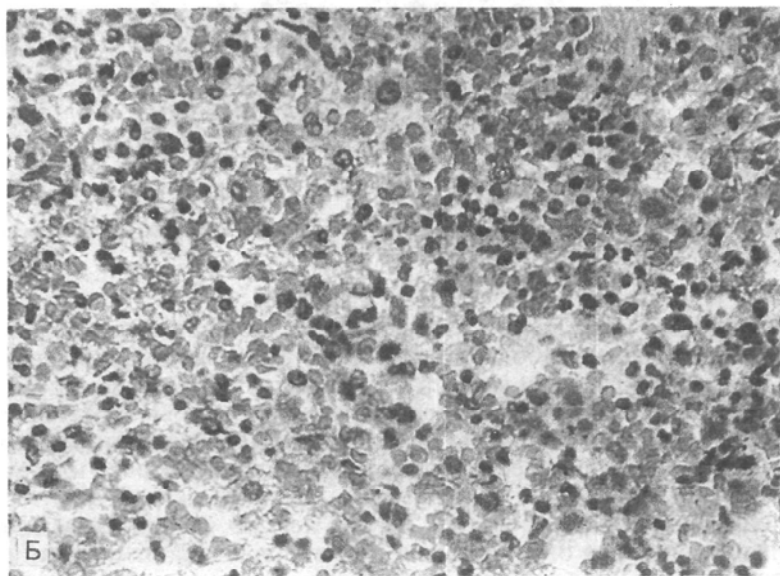


Рис. 16.32. Язвенный колит.

А — зона изъязвления слизистой оболочки толстой кишки. Б — воспалительный инфильтрат, включающий нейтрофилы, эозинофилы, эритроциты и мононуклеарные элементы.

Итак, при язвенном колите поражается прямая кишка. Затем процесс «поднимается», постепенно вовлекая в особо тяжелых случаях всю толстую кишку (панколит). У 10 % больных с тяжелым панколитом небольшие воспалительные изменения могут быть даже в дистальном отделе подвздошной кишки. Иногда развивается аппендицит. При *макроскопическом* изучении на ранних этапах болезни в пораженных участках слизистой оболочки толстой кишки обнаруживают небольшую гиперемию, зернистость, рыхлость и кровоточивость. По мере развития более тяжелого воспаления в дистальных отделах толстой кишки возникают обширные *изъязвления* слизистой оболочки. Между ними видны островки регенерирующей мукозы слизистой оболочки в виде *псевдополипов*. Иногда подрытые кратеры соседствующих язв образуют туннели, покрытые истонченной слизистой оболочкой. Как и при болезни Крона, язвы часто вытянуты по длиннику кишки, но извилистыми они бывают редко. Вялотекущее воспаление или процессы заживления приводят к *прогрессирующей атрофии* слизистой оболочки с ее уплотнением и истончением. В отличие от болезни Крона при язвенном колите нет утолщений стенки кишки и ее серозная оболочка везде выглядит нормальной. Лишь в наиболее тяжелых случаях язвенного поражения токсическое повреждение мышечной оболочки и нервных сплетений приводит к полному исключению нейромышечной функции органа. В этом случае толстая кишка подвергается прогрессирующему вздутию, а затем *гангрене* (токсический мегаколон). *Микроскопические признаки* язвенного колита напоминают таковые при болезни Крона: воспалительная инфильтрация, повреждение и изъязвление слизистой оболочки (рис. 16.32, А). В собственной пластинке слизистой оболочки имеется диффузный инфильтрат из мононуклеарных элементов с примесью нейтрофилов, эозинофилов, эритроцитов (рис. 16.32, Б) и тучных клеток. Изъязвления непрерывные (а не «скачущие», как при болезни Крона). При заживлении в подслизистой основе отмечают фиброз, который может внедряться в мышечную оболочку и разъединять ее слои. Стриктуры встречаются редко. Язвенный колит нередко сопровождается слабо или даже резко выраженной дисплазией эпителиальных структур. Такие изменения в сочетании с прочими признаками колита расценивают как *факультативный предрак*.

16.15. Дивертикулез и кишечная непроходимость

Дивертикулы. *Дивертикул* — это слепой карман, отходящий от пищеварительной трубки и имеющий обычную слизистую оболочку, продолжающуюся в соседние (нормальные) сегменты без какого-либо перерыва. Врожденные дивертикулы толстой

кишки снабжены всеми тремя оболочками стенки органа, в то время как в приобретенных дивертикулах мышечная оболочка либо отсутствует, либо истончена. Приобретенные дивертикулы встречаются в пищеводе (см. выше), желудке и двенадцатиперстной кишке, где их особенно много (более чем у 1 % взрослых лиц и, возможно, являются дефектами стенки после заживления пептических язв). Множественные дивертикулы тощей и подвздошной кишки обнаруживают редко и, как правило, в сочетании с аномалиями мышечной оболочки или внутримышечных нервных сплетений.

У лиц европейской расы старше 60 лет распространение дивертикулеза толстой кишки достигает 50 %, в то время как для людей моложе 30 это заболевание нехарактерно. Термин «дивертикулез» означает, что поражение имеет множественный характер. Реже всего эта патология встречается в тропиках и в Японии.

Большинство людей с *дивертикулезом толстой кишки* в течение всей жизни не имеют каких-либо симптомов, и заболевание, как правило, является случайной находкой. Лишь у 20 % таких лиц бывают колики, продолжительный дискомфорт в нижней части живота, запоры, вздутия и ощущения неполного опорожнения прямой кишки при дефекации. Иногда запоры чередуются с поносом. У некоторых больных отмечают небольшие и повторяющиеся кишечные кровотечения, реже массивную кровопотерю. Исследования показывают, что дивертикулы на ранних стадиях развития могут регрессировать или, напротив, становиться множественными и давать выраженную симптоматику. Редко возникающая непроходимость или какие-либо воспалительные осложнения могут потребовать хирургического вмешательства.

Два *патогенетических фактора* признаны ведущими в возникновении дивертикулов толстой кишки: *местная слабость* кишечной стенки и *возросшее давление* в просвете кишки. Толстая кишка уникальна тем, что ее продольный мышечный слой полностью одевает кишечную трубку, а собран в три равноотстоящие друг от друга ленты (*taeniae*). Участки кишки, находящиеся между лентами, образуют вздутия, выбухающие наружу. При дивертикулезе очаговые дефекты во внутреннем мышечном слое кишки образуются вдоль лент в тех местах, где этот слой пронизывают нервные стволы и артерии. Прослойки соединительной ткани, сопровождающие нервы и артерии, и представляют собой зоны, «слабые» в структурном отношении для удержания грыжевого выпячивания. Аномально сильные перистальтические сокращения со спастической изоляцией некоторых сегментов толстой кишки лежат в основе возрастающего внутрикишечного давления. Полагают, что пища, обедненная волокнистыми компонентами, снижает объем вырабатываемого кала, что в свою очередь приводит к усилению перистальтики,

особенно в сигмовидной кишке. Именно там чаще всего происходят перистальтическая сегментация (изоляция спастически сокращающихся сегментов) и формирование грыжевых карманов, т.е. дивертикулов.

Большинство дивертикулов толстой кишки представляет собой колбовидные или сферические выпячивания стенки, не превышающие 0,5—1 см в диаметре. Чаще они возникают в сигмовидной кишке. Однако может быть поражена и нисходящая ободочная, и вся толстая кишка. Дивертикулы обнаруживаются возле продольных лент (*taeniae*), имеют эластичную стенку, легко сдавливаются и опорожняются от каловых масс. Если дивертикулы выпячиваются в жировые привески ободочной кишки, то при рассечении и беглом осмотре их можно не заметить. Под *микроскопом* стенка дивертикула выглядит истонченной за счет уплощенной и атрофичной слизистой оболочки, сдавленной подслизистой основы и тонкой либо отсутствующей мышечной оболочки. В прилежащих отделах кишки определяется гипертрофия циркулярного слоя мышечной оболочки и продольных лент. Обструкция или перфорация дивертикула приводят к воспалительным осложнениям — дивертикулиту или перитониту. Со временем дивертикулит обуславливает фиброзное утолщение стенки кишки и даже ее рубцовое сужение. Распространение инфекции из дивертикула может привести к окологрыжевым абсцессам, тазовому или общему (разлитому) перитониту.

Кишечная непроходимость (обструкция кишки). Она может возникнуть в любом отделе и на любом уровне пищеварительной трубки. Тонкая кишка из-за узости ее канала поражается чаще всего. Из механических причин непроходимости тонкой и толстой кишки следует назвать опухоли, грыжи, спайки, инвагинацию (внедрение одного сегмента кишки в просвет другого), заворот кишок, рубцовые стриктуры, закупоривающие камни и инородные тела, врожденные стриктуры, атрезии (отсутствие естественного канала или отверстия) и перетяжки, муковисцидоз (кистозный фиброз) и атрезию заднепроходного отверстия. На 4 из указанных причин — грыжи, спайки, инвагинацию и заворот кишок — приходится 80 % всех случаев кишечной непроходимости. Опухоли и инфаркты — это еще 10—15 % наблюдений. Кишечная непроходимость характеризуется болью в животе, метеоризмом (вздутием из-за скопления газов), рвотой, запором. Если непроходимость имеет механическую или сосудистую (инфаркт) причину, то это требует срочного хирургического вмешательства.

Грыжи. Когда органы брюшной полости (главным образом кишечник) вместе с париетальной брюшиной выходят через естественные или искусственные отверстия в брюшной стенке, развивается так называемая *наружная грыжа живота*. Ее причинами служат структурные ослабления или дефекты в тканях

брюшной стенки, возникающие в зонах указанных отверстий. Чаще всего развиваются паховые (пахово-мошоночные), бедренные и пупочные грыжи, вдающиеся в соответствующие анатомические каналы или отверстия. В патологически расширенное внутреннее кольцо пахового канала нередко проникает ткань большого сальника, а иногда и петля тонкой кишки. В первом случае вследствие сильного натяжения сальника и механического смещения толстой кишки в ней может развиваться непроходимость, во втором случае возможно ущемление (сжатие) петли тонкой кишки, проникшей в канал. В области шейки грыжевого мешка, даже обязательно при ущемлении грыжи, часто нарушается кровообращение. Последнее может сопровождаться инфарктом в петле, вовлеченной в грыжевой мешок. Если органы брюшной полости (в основном кишечник) выходят во внутрибрюшинный карман, образовавшийся вследствие аномалий развития или травмы, то это называется *внутренней грыжей живота*. Например встречается парадуоденальная грыжа, при которой какой-либо орган брюшной полости попадает в дуоденально-еюнальное углубление париетальной брюшины (карман Трейтца; W. Treitz).

С п а й к и. Хирургические операции, выполняемые в брюшной полости, а также инфекции и экстрагенитальный эндометриоз (аномальное появление участков эндометрия в данном случае в органах брюшной полости) часто сопровождаются отграниченным или общим (разлитым) воспалением брюшины — перитонитом. Исход перитонита состоит в организации экссудата и формировании фиброзных тяжей (спаек) между сегментами кишки или между брюшной стенкой и зоной операции. Эти фиброзные спайки могут образовывать замкнутые петли, способствующие развитию внутренних грыж живота (см. выше). Обстоятельства ущемления внутренних грыж не отличаются от таковых при наружных грыжах и обсуждены выше.

И н в а г и н а ц и я (телескопирование). Во время волны сильного перистальтического сокращения тонкой кишки ее сегмент может войти (телескопироваться) в прилежащий дистальный сегмент. Будучи инвагинированным, пораженный сегмент с помощью перистальтики проталкивается дальше в принявший его сегмент и тянет за собой брыжейку. Последнее обстоятельство добавляет к картине непроходимости еще и явления выраженных расстройств кровообращения в стенке инвагинированного сегмента, вплоть до развития инфаркта.

З а в о р о т к и ш о к. Полный поворот кишечной петли вокруг оси брыжейки тоже приводит к кишечной непроходимости и инфаркту пораженной петли. По убывающей частоте заворот бывает у лишних (возможно чрезмерно развитых) и крупных сегментов сигмовидной кишки, затем у слепой кишки, тонкой кишки, желудка (вокруг оси малого сальника), поперечной ободочной кишки.

16.16. Опухоли тонкой и толстой кишки

Эпителиальные опухоли составляют большинство новообразований кишечника. Более того, толстая кишка, включая прямую, представляет собой одну из наиболее частых органных локализаций первичных опухолей. В качестве онкологической причины смерти для лиц обоего пола колоректальный рак занимает второе место после бронхогенной карциномы. Подавляющее большинство наблюдений рака толстой кишки составляют аденокарциномы, на которые приходится 70 % всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Как и в желудке, в кишечнике могут образовываться полипы. Термином «*полип*» обозначают любое экзофитное образование, возникшее в слизистой оболочке пищеварительного тракта и выступающее в просвет органа. Полип может иметь *ножку* различной толщины или *широкое основание*. Он может быть результатом ненормального развития слизистой оболочки кишки, воспалительных изменений в ней, нарушения архитектоники. *Такие полипы не являются опухолевыми* и сами по себе не обладают потенциями к малигнизации. Однако те полипы, которые вырастают вследствие пролиферативных и диспластических изменений в эпителиальных структурах кишечника, называются *аденоматозными полипами*, или *аденомами*. Это истинные опухоли, являющиеся факультативным предраком. Некоторые опухоли, возникающие в глубине стенки кишки из мышечной, сосудистой и нервной ткани, могут приобретать полиповидную форму. Конечно это уже не полипы. Термин «*полип*» употребляют лишь в отношении экзофитных образований, происходящих из слизистой оболочки.

16.16.1. Неопухолевые полипы

Подавляющее большинство таких образований, возникающих, в частности, в толстой кишке, являются спорадическими, и частота их развития увеличивается по мере старения человека. Неопухолевые полипы (в большинстве гиперпластические) составляют около 90 % всех эпителиальных полипов толстой кишки и обнаруживаются более чем у 50 % лиц в возрасте 60 лет и старше. Воспалительные (псевдо-) полипы, представляющие собой экзофитные выросты воспаленной и регенерирующей слизистой оболочки и окруженные эрозиями, отмечают у пациентов с продолжительными воспалительными заболеваниями кишечника (например, язвенным колитом или болезнью Крона). Лимфоидные полипы — одна из разновидностей таких воспалительных образований, при которых имеется выраженная лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки. Опишем три важнейшие формы *неопухолевых полипов кишечника*.

Гиперпластические полипы. Диаметр этих мелких эпителиальных образований, как правило, не превышает 5 мм. Их можно обнаружить в любом возрасте, но чаще в 60—70 лет. Эти полипы выглядят как сосцевидные, сферические, мягкие и влажные выступы слизистой оболочки, обычно располагающиеся на вершинах складок. Они бывают единичными, но преобладают множественные формы. У более чем 50 % больных поражается ректосигмовидная зона. Под *микроскопом* видно, что такие полипы состоят из вполне оформленных желез и крипт, высланных обычным эпителием, дифференцированным в направлении либо энтероцитов всасывающего типа, либо бокаловидных клеток. Основу этих образований составляет хорошо развитая собственная пластинка слизистой оболочки. Задержка слушивания нормальных эпителиоцитов приводит к формированию дополнительных складок из таких скапливающихся клеток и зазубренному профилю выстилки. Некоторые наиболее крупные гиперпластические полипы иногда содержат очажки аденоматозных изменений; склонности к озлокачествлению эти образования не имеют.

Ювенильные (юношеские) полипы. Они представляют собой очаговые гамартомные пороки слизистой оболочки кишки (о гамартомах см. главу 7). Их обнаруживают и как спорадические образования, и как поражения, связанные с аутосомно-доминантным *синдромом ювенильного полипоза*. В подавляющем большинстве случаев эти полипы развиваются у детей до 5 лет. Около 80 % таких поражений, почти всегда единичных, локализуется в прямой кишке, но изредка множественные полипы могут быть рассеяны по всей толстой кишке. Ювенильные полипы имеют крупные размеры (диаметр 1—3 см), округлую форму, мягкую консистенцию. Они могут быть дольчатыми и обладать ножкой длиной до 2 см. Под *микроскопом* в качестве основы полипа обнаруживают вырост собственной пластинки слизистой оболочки, содержащий множество кистозно расширенных желез. Видны признаки воспаления, поэтому поверхность полипа может быть изъязвлена, а его стромальный стержень может быть отечным. Единичным ювенильным полипам несвойственна малигнизация, но больные с синдромом юношеского полипоза подвержены риску развития аденокарциномы. Иногда сходные одиночные образования выявляют в толстой кишке взрослых лиц; они называются *ретенционными полипами*.

Полипы Пейтца—Джигерса (Пейтца—Егерса, J.L.A. Peutz, H.J. Jeghers). Это тоже гамартомные образования, чаще множественные, встречаются при одноименном синдроме. Такие полипы — редкий аутосомно-доминантный синдром, который характеризуется не только наличием множественных гамартомных полипов (полипоза) желудочно-кишечного тракта, но и пятнами типа «кофе с молоком» на коже лица, конечностей, на

губах, конъюнктивах и слизистой оболочке полости рта, а также вторичной анемией и похуданием. Как правило, полипы крупные, имеют ножку, плотную консистенцию и дольчатое строение. Под *микроскопом* обращает на себя внимание ветвящаяся сеть стромальных стержней, содержащих гладкомышечные волокна, обильные и развитые железы. Эти стержни покрыты обычным кишечным эпителием, богатым бокаловидными клетками. Частота органических поражений следующая: желудок — 25 %, толстая кишка — 30 %, тонкая кишка — 100 %. Несмотря на то что сами гамартомные полипы не малигнизируются, большие с синдромом Пейтца—Джигерса имеют повышенный риск развития рака поджелудочной железы, молочных желез, легких, яичников и матки. Если же рак возникает в пищеварительной трубке, то источником его роста обычно становятся сопутствующие аденоматозные поражения.

16.16.2. Эпителиальные опухоли

Аденомы (аденоматозные, или железистые, полипы). Они представляют собой то маленькие экзофитные опухоли на ножке (см. главу 7), то крупные новообразования на широком основании. От 20 до 30 % таких опухолей встречается у лиц в возрасте до 40 лет и 40—50 % — у людей старше 60 лет. Хорошо известна семейная предрасположенность к спорадически развивающимся железистым полипам: у ближайших родственников большого риска появления полипов превышает таковой в 4 раза, а у всех его единокровных родственников риск малигнизации опять-таки в 4 раза превышает таковой у здоровых лиц. По строению эпителиальных структур аденоматозные полипы подразделяют на *три типа*: *тубулярные аденомы* (железистые структуры имеют форму вытянутых трубок), *ворсинчатые* (виллезные) *аденомы* (железисто-фиброзные структуры формируют ворсины, выстланные кишечным эпителием), *тубуловиллезные аденомы* (представляют собой сочетание первых двух типов). В тубулярных полипах более 75 % площади опухоли (в гистологическом срезе) представлено тубулярными структурами, в ворсинчатых — более 50 % — ворсинчатыми структурами, а в тубуловиллезных — от 25 до 50 % — тубуловиллезными.

Первый тип полипов по частоте преобладает над остальными, на долю тубуловиллезных аденом приходится 5—10 %, а на долю виллезных — только 1 %. Все аденоматозные полипы возникают в результате пролиферативных и, как правило, диспластических изменений в кишечном эпителии. Уровень дисплазии может варьировать от слабо (см. главу 7) до сильно выраженного, вплоть до карциномы *in situ*. Существуют доказательства развития инвазивных колоректальных аденокарцином из предсуществовавших аденоматозных полипов. Большинство тубу-

лярных аденом является маленькими новообразованиями и по мере роста приобретают ножку, наоборот, большинство полипов на ножке является тубулярными аденомами. Ворсинчатые аденомы в основном крупные, снабжены широким основанием, в то же время полипы на широком основании, как правило, ворсинчатые. Считают, что риск малигнизации аденоматозного полипа связан с тремя взаимозависимыми морфологическими признаками: размером, гистологическим строением опухоли и степенью дисплазии. Закономерности в этом случае следующие. Тубулярные аденомы менее 1 см в диаметре озлокачествляются редко. Ворсинчатые железистые полипы на широком основании, превышающие в диаметре 4 см, малигнизируются в 40 % случаев. Сильно выраженная дисплазия, если и обнаруживается под микроскопом, то чаще всего в villous структурах. Время, затрачиваемое аденомой на удвоение своей массы (и размеров), оценивают примерно в 10 лет. Таким образом, речь идет о медленно прогрессирующих новообразованиях, которые к моменту их распознавания иногда существуют много лет.

Тубулярные и тубуловиллезные аденомы толстой кишки в течение долгого времени не сопровождаются симптоматикой. Затем возникает анемия или скрытое кишечное кровотечение. Виллезные аденомы чаще имеют симптоматику и обычно выявляются при явном кишечном кровотечении. Иногда они вырабатывают большое количество слизистого субстрата, богатого белком и калием. При этом возникает гипопротеинемия или гипокалиемия. Аденомы тонкой кишки тоже способны вызывать анемию, но непроходимость и инвагинация (см. выше) у них встречаются редко. Некоторые из этих опухолей обнаруживаются случайно, во время рентгенологического или патологоанатомического исследования. Отдаленные результаты лечения процессов озлокачествления и уже сформированного рака в аденомах желудка и кишки обусловлены следующими обстоятельствами: отсутствием рака, но наличием резко выраженной дисплазии (или карциномы *in situ*), которая еще не приобрела способность к метастазированию; отсутствием лимфатических сосудов в слизистой оболочке толстой кишки, с которым связана низкая способность к метастазированию рака, растущего в пределах слизистой оболочки. Кроме того, эти результаты связаны с распространенной трактовкой эндоскопической эксцизии аденомы на ножке как вполне адекватной операции для тех ситуаций, когда имеются следующие гистологические показатели: возникшая аденокарцинома поверхностная и не достигает краев резекции в основании ножки, нет признаков опухолевой инвазии в лимфатические и кровеносные сосуды, рак не является низкодифференцированным; невозможностью радикальной резекции фокусов инвазивной аденокарциномы, содержащихся в полипе на широком основании, при полипэктомии; наличием единственно правильного лечебного подхода — полной хирургической резекции —

для всех аденоматозных полипов, содержащих или не содержащих фокусы малигнизации.

Остановимся на *морфологических особенностях* всех трех типов аденоматозных полипов. Большинство (до 90 %) тубулярных аденом возникает в толстой кишке, причем 50 % из них — в ректосигмовидной зоне. Иногда эти опухоли поражают также желудок и тонкую кишку. У 50 % больных аденоматозные полипы — это одиночные новообразования, но и у 50 % пациентов таких опухолей обнаруживается минимум две, а то и значительно больше. Самые мелкие из них имеют мягкую консистенцию, четкие границы и широкое основание. Более крупные тубулярные аденомы обладают грубодольчатым строением и довольно тонкой ножкой. Их диаметр редко превышает 2,5 см. Ножка состоит из фиброзно-мышечной ткани, содержащей развитые сосуды, которые отходят от сосудов подслизистой основы. И ножка, и стромальный стержень тубулярных аденом покрыты слизистой оболочкой, содержащей разное количество кишечных желез. Последние могут внедряться довольно глубоко в ткань ножки и прилежащие участки слизистой оболочки желудка или кишки. Головка полипа, по форме напоминающая ягоду малины, построена из опухолевого эпителия, формирующего разветвленные железы. Выстилка желез представлена высоким эпителием, клетки которого обладают гиперхромными ядрами, расположены беспорядочно и могут секретировать слизь. В эпителии некоторых желез встречается дисплазия различной степени, в большинстве случаев слабовыраженная. Появление резко выраженной дисплазии и особенно карциномы *in situ* должно настораживать и подталкивать к поиску возможных фокусов инвазивной аденокарциномы. Вростание раковой ткани в подслизистую основу ножки полипа свидетельствует о появлении инвазивной аденокарциномы.

Ворсинчатые (виллезные) аденомы возникают в прямой кишке и ректосигмоидной зоне. Как правило, они обладают широким основанием и могут достигать 10 см в диаметре. С поверхности их ткань выглядит бархатистой или напоминает цветную капусту. Большинство таких полипов возвышается на 1—3 см над слизистой оболочкой. Пальцевидные ворсины содержат развитые стромальные стержни и покрыты цилиндрическим эпителием, имеющим признаки дисплазии. Последняя может быть выражена в разной степени. *Тубуловиллезные аденомы* занимают промежуточное положение между тубулярным и ворсинчатым типами. Общий объем ворсинчатых структур определяет возможность малигнизации такой аденомы.

Семейный аденоматозный полипоз. Синдромы семейного полипоза — редкие аутосомно-доминантные заболевания, подразделяемые на две главные группы. *Синдром Пейтца—Джигерса*, включаемый в 1-ю группу, описан выше. Вторую группу составляет *семейный аденоматозный полипоз*, который выражается

в появлении многочисленных железистых полипов толстой кишки. Почти в 100 % случаев такой полипоз заканчивается развитием аденокарциномы толстой кишки. При семейном аденоматозном полипозе поверхность толстой кишки содержит 500—2500 аденом, а минимальным количеством для постановки диагноза такого полипоза является 100 полипов. Изредка множественные аденомы поражают тонкую кишку и желудок. Большинство полипов является тубулярными аденомами. Лишь некоторые из них могут иметь villous структуры.

Для одной из форм семейного аденоматозного полипоза характерен *синдром Гарднера* (E.J.Gardner) — полипоз прямой и ободочной кишки в сочетании с множественными остеомами (череп, длинных трубчатых костей), фибромами и эпидермоидными кистами кожи. Реже к этому добавляются непрорезавшиеся и лишние зубы, а также склонность к частому развитию рака двенадцатиперстной кишки и щитовидной железы. Этот синдром передается по аутосомно-доминантному типу, и у больных отмечается столь же высокий риск возникновения аденокарциномы толстой кишки, как и у лиц с классическим семейным аденоматозным полипозом. Еще более редкую форму семейного полипоза представляет *синдром Тюрко* (J.Turcot), выражающийся в сочетании аденоматозного полипоза толстой кишки и опухолей головного мозга, чаще глиом. При всех перечисленных синдромах семейного полипоза заболевание проявляется, как правило, на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Для прогрессии рака толстой кишки на основе полипоза требуется обычно 10—15 лет.

Переход аденомы в рак. Последовательность опухолевой прогрессии *аденома—рак* документируется косвенными и прямыми фактами [по Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1998]. Перечислим их. Доказано, что лица, подверженные аденомам толстой кишки, имеют высокую заболеваемость раком толстой кишки и наоборот. Распределение частоты вариантов внутриорганных локализаций колоректального рака и аденомы совпадает. Пик заболеваемости аденоматозными полипами опережает пик заболеваемости колоректальной карциномой на несколько лет. Мелкие фокусы рака относительно часто встречаются в ткани аденоматозных полипов. Однако подобные фокусы в слизистой оболочке толстой кишки, не пораженной полипом, являются большой редкостью. Риск малигнизации прямо связан с количеством аденом, и факт связи семейного полипоза и рака не подлежит сомнению. Медицинские программы по тщательному наблюдению за больными с колоректальными аденомами, нацеленные на удаление всех поражений, подозрительных на малигнизацию, способствуют снижению заболеваемости раком толстой кишки.

Перечисленные факты многие исследователи расценивают как косвенные доказательства обсуждаемой связи. Последние

подкрепляются рядом генетических данных. Ген, связанный с развитием семейного аденоматозного полипоза и синдромов Гарднера и Тюрка, картирован в хромосоме *5q21*; выделен и опухолюсупрессорный ген, обозначенный как *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) или *DP2.5*. На ранних стадиях развития рака толстой кишки, даже не связанного с полипом, выявлена мутация *APC*. Делеции в указанной хромосомной зоне идентифицированы при карциномах желудка, пищевода и легкого; наиболее ранним генетическим изменением при раке толстой кишки является утрата метиловой группы в ДНК (гипометилирование). Мутации гена *ras* — активированного онкогена, выявлявшегося при аденомах и раке толстой кишки, чаще всего отмечены у менее чем 10 % лиц с аденомами менее 1 см в диаметре, у 50 % больных с аденомами диаметром более 1 см и у 50 % лиц с карциномами толстой кишки. Отмечены также амплификации и прочие генетические изменения в онкогенах *mys*, *myb*, *trk*, *hst*. При раке толстой кишки часто обнаруживается утрата аллеля на хромосоме *18q*, называемая *DCC* (Deleted in Color Cancer). Закодированный белок, относящийся к семейству белков клеточной адгезии, экспрессируется в большом количестве в слизистой оболочке толстой кишки, однако его экспрессия снижена или отсутствует у 70—75 % больных колоректальным раком. Потери в плече хромосомы *17q* обнаружены у 70—80 % лиц с карциномой толстой кишки: в указанном районе локализуется супрессорный ген *p53*, кодирующий фосфопротеин, который важен для клеточного цикла. У лиц с генетической предрасположенностью к раку толстой кишки выявлена нестабильность микросателлитной ДНК на хромосоме 2. Такая же нестабильность, но только на других хромосомах, отмечена у лиц со спорадической колоректальной карциномой. Указанные дефекты сделали невозможным точное копирование всей молекулы ДНК при раке толстой кишки, так как они привели к тысячам изменений по всему геному.

Клинические и генетические данные, приведенные выше, дали основание для создания концепции *многостадийного канцерогенеза* в толстой кишке. Принято думать, что какое-либо одно изменение генома необязательно приводит к малигнизации. Лишь совокупные генетические сдвиги сопровождаются прогрессирующим увеличением аденомы, повышением степени дисплазии и инвазивных потенций опухолевой ткани.

Рак толстой кишки. Около 98 % всех злокачественных новообразований толстой кишки приходится на аденокарциномы. Ежегодно в промышленно развитых странах (США, Англия и др.) примерно 15 % всех смертельных исходов составляют случаи смерти от колоректального рака. Чаще всего эта опухоль встречается в 60—70-летнем возрасте. Этим заболеванием страдают не более 20 % больных младше 50 лет. Если колоректальная карцинома встречается в молодом возрасте, следует заподо-

зритель предсуществовавшие язвенный колит или один из синдромов полипоза. Карциномы прямой кишки поражают мужчин в 2 раза чаще, чем женщин, но в отношении других отделов толстой кишки разницы в этом показателе не обнаружено. Более всего эта болезнь распространена в США, Канаде, Австралии, Швеции и других промышленно развитых странах. В несколько десятков раз реже указанный рак встречается в Японии, Южной Америке и Африке. Конечно на географическое распределение заболеваемости влияют прежде всего региональные, общенациональные, религиозные и этнические особенности питания. В качестве опасной признана пища, принимаемая в течение долгого времени и содержащая мало волокон растительного происхождения и микроэлементов, а также относительно большие количества очищенных углеводов и животных жиров. Сниженное содержание волокон в рационе сопровождается уменьшением калообразования, замедлением прохождения каловых масс и изменением бактериальной флоры в толстой кишке. В небольшом объеме каловых масс накапливаются в довольно высокой концентрации потенциально токсичные побочные продукты бактериального расщепления углеводов. При медленном движении кала эти продукты продолжительно контактируют со слизистой оболочкой кишки. Высокое содержание в пище животных жиров увеличивает синтез холестерина и желчных кислот в печени, которые в свою очередь могут быть превращены кишечными бактериями в потенциальные канцерогены. Рафинированные пищевые продукты практически не содержат необходимых витаминов (А, С и Е), которые нейтрализуют кислородные радикалы.

Колоректальный рак может не давать симптомов в течение нескольких лет. Карциномы слепой и восходящей ободочной кишки проявляются, как правило, когда возникают утомляемость, слабость и железодефицитная анемия. Эти массивные новообразования вызывают кровотечения и могут быть выявлены на ранних стадиях при тщательном рентгенологическом исследовании и колоноскопии. Левосторонние поражения обращают на себя внимание значительными кровотечениями, изменениями функции кишки, спастическими ощущениями в левом нижнем квадранте живота. Шансов на раннее обнаружение и быстрое удаление опухоли больше при левостороннем поражении, поскольку довольно рано появляются такие симптомы, как *мелена*, *диарея* и *запоры*. К моменту распознавания рак прямой и сигмовидной кишки имеет выраженную тенденцию к инфильтративному росту (по сравнению с опухолями проксимальных отделов толстой кишки), поэтому прогноз в этом случае хуже. Характерным клиническим признаком раковой опухоли в желудочно-кишечном тракте у пожилого человека является *железодефицитная анемия*. Картина может быть несколько смазанной у женщин репродуктивного возраста из-за кровопотерь во время

менструаций, а также беременностей и патологических маточных кровотечений, приводящих к анемии.

Системные проявления, такие как слабость, недомогание и снижение массы тела, таят в себе угрозу, поскольку, как правило, свойственны развитым стадиям болезни. Как и при других карциномах, «излюбленной» локализацией для лимфогенных метастазов являются региональные лимфатические узлы, а для гематогенных поражений — печень, легкие, кости, брюшина, мозговые оболочки и др. Наиболее важным прогностическим показателем при раке толстой кишки служит распространенность опухолевого процесса.

Для 25 % всех случаев колоректального рака характерна *локализация* опухоли в слепой или восходящей ободочной кишке, еще 25 % — в прямой кишке и дистальной части сигмовидной кишки и еще столько же — в проксимальной части сигмовидной и нисходящей ободочной кишке, 25 % — распределяются по оставшимся отделам толстой кишки. Менее 50 % таких опухолей определяются клинически с помощью пальцевого исследования или при проктосигмоидоскопии (ректороманоскопии). Большинство из них одиночны и к моменту исследования не имеют признаков происхождения из аденоматозного полипа. В случае первично-множественного колоректального рака его узлы располагаются на значительном удалении друг от друга. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев карциномы развиваются спорадически, 1—3 % случаев рака толстой кишки встречаются у лиц с семейным аденоматозным полипозом или идиопатическим воспалительным заболеванием кишечника (см. выше).

Несмотря на то что почти все колоректальные карциномы начинаются с очагов малигнизации в аденоматозных полипах, они эволюционируют в *различные морфологические формы*. Карциномы в *проксимальных отделах* толстой кишки (слепой и восходящей) склонны к полиповидной и грибовидной формам роста. Непроходимость нехарактерна. Рак дистальных отделов толстой кишки обладает тенденцией к циркулярному росту, приводящему к сужению канала органа (в виде «кольца для салфетки»). В центральных участках стенозирующего опухолевого узла, как правило, отмечается изъязвление, в то время как края узла состоят из более плотной, часто фрагментированной ткани (рис. 16.33). Выше (проксимальнее) зоны опухолевого стеноза часто обнаруживают вздутие кишки. В течение продолжительного времени (иногда нескольких лет) карцинома прорастает стенку органа и в виде плотных, беловатых масс появляется в субсерозном слое или на серозной оболочке, часто вызывая ее сморщивание. Изредка и, как правило, в связи с язвенным колитом рак толстой кишки обладает как бы скрытым инфильтрирующим ростом, и его трудно идентифицировать рентгенологически и макроскопически. Такие формы отличаются особенно агрессивным течением и ранним распространением.

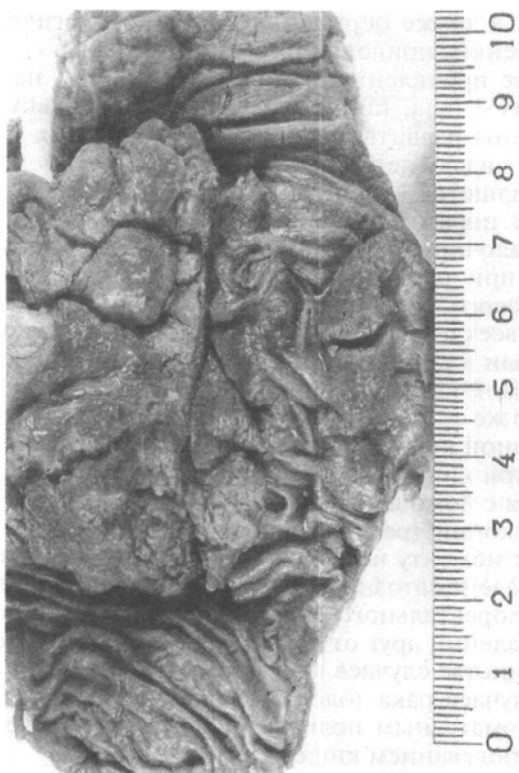


Рис. 16.33. Циркулярный, стенозирующий рак сигмовидной кишки.

В отличие от макроскопических форм роста, *микроскопическая характеристика* правосторонней и левосторонней аденокарциномы толстой кишки сходна. *Гистологическая дифференцировка* выстилки раковых желез может варьировать от *высокого цилиндрического эпителия*, напоминающего таковой в аденомах, но имеющего признаки злокачественности (атипизм, полиморфизм, инвазия), до *анапластических клеточных масс*. При инвазии инициируется выраженная десмопластическая (фибропластическая) реакция стромы опухоли (рис. 16.34), которая приводит к появлению плотной консистенции у большинства раков толстой кишки. Почти все колоректальные карциномы вырабатывают *слизь*, скапливающуюся в просвете опухолевых желез или в строме стенки кишки. Поскольку слизь разъединяет слою кишечной стенки, она облегчает распространение раковой ткани и ухудшает прогноз. Примерно у 10 % больных в паренхиме аденокарцином можно встретить очажки нейроэндокринной

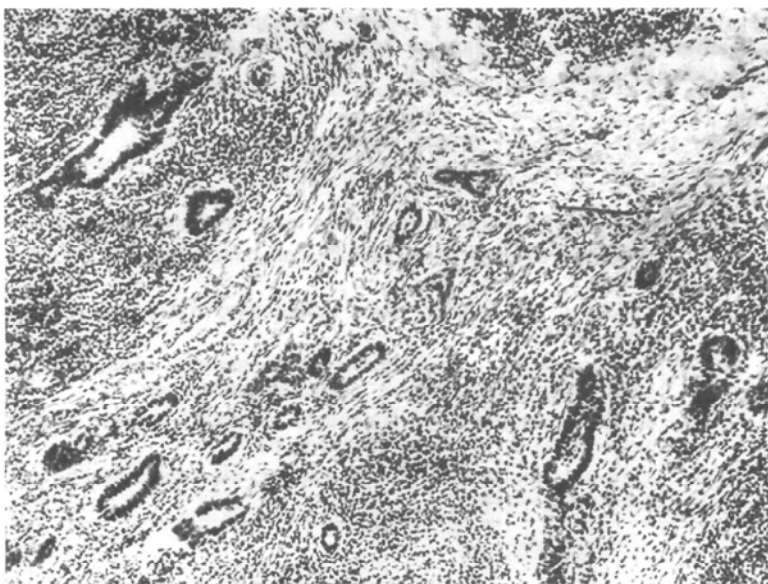


Рис. 16.34. Аденокарцинома толстой кишки.
Зона инвазии, десмоплазия (фиброз) стромы опухоли.

дифференцировки. Мелкоклеточный рак с относительно мономорфной гистологической дифференцировкой паренхимы происходит из нейроэндокринных клеток. Паренхима таких новообразований вырабатывает разнообразные биологически активные секреторные продукты (см. табл. 16.2). Кроме того, в некоторых опухолях раковые клетки приобретают перстневидную форму. В дистальных отделах толстой кишки отдельные новообразования обладают очаговой плоскоклеточной дифференцировкой, благодаря которой их называют *аденосквамозными раками*. Карциномы, развивающиеся в зоне аноректального канала, составляют обособленную подгруппу плоскоклеточного рака. Во многих странах популярна классификация, предложенная в 1954 г. V.V.Astler и F.A.Coller. В табл. 16.3 она приведена в сравнении с международной системой TNM.

Опухоли тонкой кишки. Несмотря на то что на долю тонкой кишки приходится 75 % длины всего пищеварительного канала, опухоли этой кишки составляют лишь 3—6 % всех желудочно-кишечных новообразований. Причем по частоте немного преобладают доброкачественные опухоли. Среди последних самыми частыми являются лейомиомы, аденомы и липомы, затем — нейрогенные, сосудистые и гамартонные эпителиальные новообразования. Одной из загадок патологии человека являет-

Таблица 16.3. Стадии роста (уровни распространения) колоректальной карциномы по классификации Астлера—Коллера (АСС) и международной системе TNM

Стадия роста опухоли		Гистологические критерии уровня распространения опухоли
АСС	TNM	
A	T ₁	Опухолевая ткань ограничена пределами слизистой оболочки
B ₁	T ₂	Опухоль внедряется в мышечную пластинку слизистой оболочки
B ₂	T ₂	Опухоль прорастает через мышечную пластинку слизистой оболочки
C ₁	T ₂ ,N ₁	Опухолевая ткань внедряется в мышечную оболочку кишки; поражены региональные лимфатические узлы
C ₂	T ₃ ,N ₁	Опухоль прорастает мышечную оболочку кишки; поражены региональные лимфатические узлы
D	M ₁	Опухоль прорастает стенку кишки, имеются лимфо- и гематогенные метастазы

ся чрезвычайная редкость злокачественных опухолей в тонкой кишке. На их долю приходится лишь около 1 % наблюдений всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта. Первое место с примерно равными показателями заболеваемости занимают аденокарцинома и злокачественный карциноид тонкой кишки, за ними следуют лимфомы и саркомы.

Подобно колоректальным аденокарциномам, аденокарциномы тонкой кишки растут либо в виде «кольца для салфетки», либо в полипообразной и грибовидной форме. Многие раки тонкой кишки локализуются в двенадцатиперстной кишке, включая зону дуоденального сосочка [фатерова (A. Vater) соска]. Уже на ранних стадиях они могут приводить к обтурационной желтухе. На более поздних стадиях заболевания характерны такие клинические признаки, как схваткообразные боли, тошнота, рвота, снижение массы тела. К моменту операции в большинстве случаев рака тонкой кишки обнаруживается инвазия в брыжейку, к этому времени зачастую уже имеются метастазы в мезентериальных лимфатических узлах, иногда и в печени. Тем не менее широкая резекция пораженной кишки, брыжейки и лимфатических узлов, вовлеченных в процесс, обеспечивают 5-летнюю выживаемость у 70 % больных.

Карциноидные опухоли. Эти опухоли возникают и построены из нейроэндокринных клеток (апудоцитов), их называют *карциноидами* в отличие от новообразований, имеющих в составе своей паренхимы лишь то или иное количество указанных клеток и называемых *апудомами*. Чаще карциноиды появляются в кишечнике, особенно в червеобразном отростке слепой кишки (аппендиксе), в поджелудочной железе, бронхах, желчевыводя-

щих путях. Описаны и другие локализации — печень, мочевой пузырь, яичники и т.д. Пик заболеваемости такими опухолями приходится на 6-е десятилетие жизни, однако карциноид может возникнуть в любом возрасте. Почти 50 % злокачественных опухолей тонкой кишки составляют карциноиды. В толстой кишке на них приходится менее 2 %.

Несмотря на то что все карциноиды являются потенциально злокачественными, тенденция к агрессивному их поведению соответствует локализации, размеру опухоли и глубине ее инвазии. Так, карциноиды аппендикса и прямой кишки метастазируют нечасто даже в случае обширного местного распространения. В противоположность им 90 % карциноидов подвздошной и толстой кишки, а также желудка, прорастающих половину толщи мышечной оболочки органа, к моменту диагностики сопровождаются лимфогенными, а иногда и гематогенными метастазами. Ультраструктура клеток карциноидов сходна с нейроэндокринными элементами. Они имеют ту же способность к синтезу и секреции разнообразных биологически активных и гормональных продуктов. По этой причине в качестве источников происхождения (гистогенеза) карциноидов признают незрелые, функционально не коммитированные (не фиксированные) клетки—предшественницы дифференцированных апулоцитов, стоящих на вершине нейроэндокринных клеточных дифферонов. В любом карциноиде могут вырабатываться многие инкреторные и экскреторные продукты (см. табл. 16.2), однако почти всегда преобладает секреция какого-либо одного из них. Именно он и определяет симптоматику, а часто и название опухоли: гастринома, соматостатинома, вилома, инсулинома и др.

Карциноиды желудочно-кишечного тракта редко дают местную симптоматику. Значительное их количество (особенно в аппендиксе и прямой кишке) остаются бессимптомными и обнаруживаются случайно. Но все же секреторные продукты некоторых таких опухолей могут вызывать *эндокринопатии*. Как правило, такая способность связана с локализацией новообразования. Так, карциноиды желудка, перипанкреатической зоны и самой поджелудочной железы способны выделять в кровь свои продукты и вызывать *синдром Золлингера—Эллисона* (R.M.Zollinger, E.H.Ellison), обусловленный избыточной продукцией гастрина; *синдром Кушинга* (H.W.Cushing), связанный с секрецией АКТГ; *гиперинсулинизм* и др. В некоторых случаях такие опухоли не достигают в диаметре 1 см и выявляются с большим трудом. Некоторые карциноиды проявляются благодаря *карциноидному синдрому*, который отмечают у 1 % больных с этими новообразованиями и у 20 % больных с такими же опухолями, но обширно метастазирующими. Синдром выражается в *вазомоторных расстройствах* (приливах крови, цианозе), *избыточной перистальтике* (диарее, тошноте, рвоте и др.), *астмати-*

ческих приступах и других более редких явлениях. Принято думать, что он обусловлен избытком серотонина. Действительно, в крови и моче большинства больных с классическим карциноидным синдромом определяют повышенные уровни серотонина и его метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Серотонин расщепляется в печени до функционально неактивной 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Поэтому при карциноидах желудочно-кишечного тракта для формирования синдрома, о котором идет речь, должна быть поражена метастазами печень. Но такое поражение необязательно при экстраинтестинальной локализации карциноида, например в бронхе или яичнике. Неисключена также возможность участия в развитии карциноидного синдрома и других секреторных продуктов опухолевых нейроэндокринных клеток: гистамина, брадикинина, калликрейна и простагландинов. Суммарная 5-летняя выживаемость при всех карциноидах пищеварительного тракта (кроме тех, что возникают в аппендиксе) достигает примерно 90 %. Даже при карциноидах тонкой кишки с метастазами в печень этот показатель выше 50 %. Широко распространенные поражения заканчиваются смертью.

Итак, *аппендикс* — орган, чаще всего поражаемый карциноидами. Далее по убывающей частоте следуют: тонкая (главным образом, подвздошная) кишка, прямая кишка, желудок, толстая кишка. Карциноиды, развивающиеся в желудке и подвздошной кишке, нередко имеют множественный характер, тогда как их аналоги в других органах пищеварительного тракта растут одиночными узлами. В аппендиксе они похожи на луковичу. Этот узел расположен в области вершины отростка, где часто заполняет его просвет. В кишке данные опухоли обнаруживают в форме интрамуральных или субмукозных узлов, которые могут образовывать маленькие полипообразные или плоские возвышения, как правило, не превышающие 3 см в диаметре. Слизистая оболочка, покрывающая такие узлы, может быть интактна или же изъязвлена. Иногда опухоли прорастают стенку кишки и брыжейку. На разрезе плотная ткань карциноидов имеет желтовато-коричневатый оттенок. Плотность ткани обусловлена выраженной десмоплазией (фибропластикой). Когда такие фиброзирующие опухоли прорастают брыжейку тонкой кишки, это может приводить к перегибам и перекруту петель кишечника. Понятно, что такие осложнения сопровождаются непроходимостью. Если во внутренних органах появляются метастазы, они имеют вид мелких разбросанных узелков, которые практически никогда не достигают диаметра первичной опухоли.

По гистологическому строению карциноиды кишечника и желудка сходны со своими аналогами в бронхах (см. главу 15) и других органах. Опухолевые нейроэндокринные клетки способны формировать изолированные комплексы, трабекулы, желе-

зистые структуры или индифферентные тяжи. Эти клетки отличаются сравнительной мономорфностью, атипия и полиморфизм как критерии злокачественности выражены минимально. Фигуры митозов малочисленны или отсутствуют. Изредка клеточная атипия и полиморфизм проявляются больше, отмечается продукция слизи или же опухоли напоминают мелкоклеточный рак бронха, содержат псаммомные тельца, подобные тем, которые встречаются в папиллярном раке щитовидной железы (см. главу 23). В большинстве случаев опухолевые клетки содержат в характерных гранулах хромогранин А, синаптофизин и нейронспецифическую енолазу.

16.16.3. Лимфомы желудочно-кишечного тракта

При системной диссеминации неходжкинской лимфомы (см. главу 13) может вторично вовлекаться любой сегмент желудочно-кишечного тракта. Однако до 40 % лимфом развиваются не в лимфатических узлах, а в других органах, среди которых кишка представляет собой самую частую локализацию. Ко времени распознавания первичной лимфомы желудочно-кишечного тракта опухолевый процесс не затрагивает ни печень, ни селезенку, ни костный мозг. Но региональные лимфатические узлы могут быть поражены. Первичные гастроинтестинальные лимфомы, как правило, возникают как спорадические (одиночные) опухоли. Они часто встречаются при синдромах хронической мальабсорбции, врожденных иммунодефицитных состояниях. ВИЧ-инфекциях, ятрогенной иммуносупрессии после пересадки органов. Отдельного внимания заслуживают лимфомы у коренных жителей Средиземноморского региона.

Спорадические лимфомы. Из всех первичных лимфом пищеварительной трубки они являются самой распространенной формой в Западном полушарии. Эти В-клеточные лимфомы (см. главу 13) происходят из В-клеток лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой (MALT) и отличаются от своих аналогов, растущих из лимфатических узлов, тремя *особенностями*. На ранних стадиях они проявляют себя как местные узлы и поддаются хирургическому удалению; если возникает рецидив, то исключительно в желудочно-кишечном тракте; изменения генотипа в этих опухолях отличаются от соответствующих изменений в лимфомах лимфатических узлов. В отличие от системных в кишечных лимфомах нет транслокаций *t(14;18)* и *t(11;14)*. В то же время в них могут превалировать необычные распределения гена *c-myc* (см. главу 8). Такой тип гастроинтестинальной лимфомы поражает обычно взрослых лиц и может возникать в любом отделе пищеварительной трубки: в желудке (55—60 %), тонкой кишке (25—30 %), проксимальных (10—15 %) и дистальных (до 10 %) отделах толстой кишки. Аппен-

диск и пищевод поражаются крайне редко. Хотя спорадические лимфомы не связаны с другими заболеваниями, существует концепция о том, что эти лимфомы развиваются при хронической активации лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки. А такую активацию может вызывать хронический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*. *Прогноз* при спорадической кишечной лимфоме лучше, чем при других органических формах этой опухоли. Уровень 10-летней выживаемости больных при локализованном процессе достигает 85 %.

Спру-ассоциированные лимфомы (связанные с мальабсорбцией). Они развиваются у некоторых больных с долго существующим синдромом мальабсорбции, который в свою очередь может быть или не быть истинной глютенсенситивной энтеропатией. Такие лимфомы поражают относительно молодых людей (30—40-летних), нередко в течение 10—20 лет страдающих мальабсорбцией. Встречается и «обратный» вариант, когда диффузная энтеропатия с мальабсорбцией сопровождает развитие лимфомы кишечника. У большинства пациентов спру-ассоциированная лимфома появляется в проксимальных отделах тонкой кишки. Поскольку это почти всегда Т-клеточная опухоль, *прогноз* неблагоприятен.

Средиземноморская лимфома. Эта лимфома относится к необычной кишечной В-клеточной опухоли. На фоне хронического диффузного плазмозитоза (увеличения числа плазматических клеток) слизистой оболочки кишки эта лимфома возникает у детей, молодых и взрослых людей, имеющих предков из Средиземноморского региона. Плазматические клетки производят аномальные тяжелые α -цепи, синтез той или иной части которых задерживается. У большого количества больных мальабсорбция предшествует появлению лимфомы кишечника. Это заболевание, называемое еще иммунопролиферативной болезнью тонкой кишки, имеет плохой *прогноз*.

Рассмотрим *морфологические особенности лимфом желудочно-кишечного тракта*. Макроскопический вид таких лимфом варьирует. Поскольку лимфатическая ткань располагается в слизистой оболочке или подслизистой основе кишечника, на ранних стадиях опухоль имеет форму бляшковидного узла. Затем диффузно-инфильтративный рост приводит к утолщению стенки со сглаживанием складок слизистой оболочки и очаговыми изъязвлениями. Иногда встречаются либо полиповидный рост в просвет органа, либо грибовидные массы с изъязвлением. Прорастание мышечной оболочки кишки происходит с разрушением мышц. Крупные опухолевые узлы вызывают нарушения перистальтики и непроходимость. Лишенные адекватной стромальной поддержки, такие узлы могут некротизироваться, из-за чего возникают перфорация и перитонит. Уменьшение массы опухоли вследствие химиотерапии тоже сопровождается перфорацией.

Под *микроскопом* на ранних стадиях роста лимфомы можно обнаружить атипичные лимфоидные элементы, инфильтрирующие слизистую оболочку. Экспансия лимфоидной ткани в этой оболочке выражена довольно значительно, наряду с этим имеются уплощение и утрата желез. Большое количество атипичных элементов может проникать в поверхностный эпителий. По мере прогрессии в зоне поражения слизистая оболочка, подслизистая основа и иногда мышечные слои замещаются инфильтратом из относительно мономорфных злокачественных клеток. Популяция этих клеток имеет смешанный состав: в различных соотношениях в ней определяются мелкие элементы фолликулярных центров (расщепленные и нерасщепленные, см. главу 13) и иммунобласты. Изредка можно встретить лимфоидные фолликулы. Известно, что большинство (более 95 %) кишечных лимфом относится к В-клеточным опухолям. Их подразделяют на высоко- и низкодифференцированные. У отдельных людей возникают Т-клеточные лимфомы кишечника. Они бывают только высокодифференцированными. *Прогноз* лучше при лимфомах желудка, хуже при аналогичных новообразованиях, растущих в любом отделе кишки. Как и для других опухолей, важнейшими параметрами, имеющими прогностическое значение, являются глубина инвазии, масса (объем) опухолевого узла, степень гистологической дифференцировки и уровень распространения опухоли.

16.16.4. Мезенхимальные новообразования

Они возникают в любом отделе пищеварительного тракта. *Липомы* поражают подслизистую основу тонкой и толстой кишки, а *липоматозная гипертрофия* встречается в зоне илеоцекальной заслонки. В любом сегменте кишки можно наблюдать разнообразные веретенчатые новообразования. Первоначально большинство из них были классифицированы как гладкомышечные опухоли (*лейомиомы* и *лейомиосаркомы*). Однако в дальнейшем иммуногистохимический анализ показал, что часть из них обладает признаками *нервных* или *гистиоцитарных новообразований*. Тем не менее из-за своего клинического и гистологического сходства они объединены в одну группу *стромальных гастроинтестинальных опухолей*. И доброкачественные, и злокачественные мезенхимальные новообразования встречаются в любом возрасте. Большинство из них протекает бессимптомно. В желудке крупные узлы могут обуславливать симптомы, имитирующие пептическую язву (например, кровотечение, которое бывает массивным). Кишечные мезенхимальные опухоли тоже могут давать кровотечения, а в тонкой кишке они к тому же приводят к непроходимости или инвагинации. Доброкачественные узлы легко удалить хирургически. Резекция часто дает не-

плохие результаты и при злокачественном росте, так как опухоли имеют тенденцию к локальному росту. Например, уровень 5-летней выживаемости при лейомиосаркоме кишечника колеблется между 50 и 60 %. Однако у 30 % больных все же развиваются гематогенные метастазы.

Липомы и доброкачественные стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта в основном четко ограничены. Их диаметр не превышает 4 см. Покрывающая их слизистая оболочка растянута и истончена. Изредка такие новообразования достигают крупных размеров и формируют шаровидные узлы с экзофитным ростом и изъязвлением. *Злокачественные стромальные опухоли*, прежде всего *лейомиосаркомы*, имеют тенденцию к образованию объемных интрамуральных масс, которые либо растут экзофитно в просвет органа и подвергаются вторичному изъязвлению, либо вдаются в брюшную полость из-под субсерозной зоны. На разрезе у них обнаруживается сочная сероватая ткань (имеет вид розоватого рыбьего мяса при фибропластической дифференцировке), иногда дольчатого строения, с очагами кровоизлияний, некроза и кистозного размягчения. По микроскопическому строению липомы, лейомиомы и лейомиосаркомы пищеварительного тракта не отличаются от своих аналогов в других органах и тканях (см. главу 7). Более редкой формой мезенхимальной опухоли является *лейомиобластома* желудка. Крупные и сочные веретеновидные клетки с соответствующими иммуногистохимическими и ультраструктурными маркерами проявляют в этом новообразовании признаки гладкомышечной дифференцировки. Несмотря на характер гистологической дифференцировки, лейомиобластомам присущ промежуточный между доброкачественными и злокачественными гладкомышечными опухолями тип прогрессии.

16.17. Заболевания червеобразного отростка слепой кишки (аппендикса)

В среднем длина аппендикса у взрослого человека составляет 7 см, ширина — 0,5 см. Аппендикс снабжен брыжейкой, связанной с брыжейкой прилежащей подвздошной кишки. Его функции неясны. Аппендикс имеет те же 4 оболочки, что и другие отделы кишечника, а его слизистая оболочка дифференцирована в направлении толстой кишки. *Отличительным признаком* этого органа является наличие в его слизистой оболочке и подслизистой основе *сильно развитой лимфоидной ткани*. У молодых людей эта ткань образует целый слой из полностью сформированных лимфоидных фолликулов с центрами размножения (герминативными центрами). В течение жизни лимфоидная ткань аппендикса претерпевает прогрессирующую атрофию и к старости полностью исчезает. У старых людей дистальная часть

червеобразного отростка иногда подвергается фиброзной облитерации.

Болезни аппендикса составляют значительную часть патологии органов брюшной полости. Общеизвестно, что острый аппендицит — самое частое заболевание из группы состояний, которые в хирургической практике объединяют под общим названием «острый живот». Несмотря на большое внимание к проблеме аппендицита, при распознавании этого заболевания все еще возникают серьезные проблемы. Проводя дифференциальную диагностику, приходится учитывать едва ли не все острые процессы, которые возможны в брюшной полости и даже за ее пределами.

Острый аппендицит. У 50—80 % больных воспаление червеобразного отростка связано с его непроходимостью, в частности закупоркой фекалитом (копролитом, каловым конкрементом), реже желчным камнем, опухолью или глистами. Секретция слизистой жидкости, продолжающаяся в закупоренном отростке, приводит к возрастанию давления содержимого, что достаточно для сдавливания вен, дренирующих аппендикс. Дальнейшая цепь событий включает в себя ишемическое повреждение, размножение местной микробной флоры, отек и воспаление, еще более затрудняющие кровоснабжение. Вместе с тем значительная, хоть и меньшая, часть воспаленных аппендиксов не имеет никаких признаков непроходимости, и потому патогенез воспаления все-таки остается неясным.

Острым аппендицитом болеют преимущественно подростки и молодые люди, хотя, конечно, он может быть в любом возрасте. *Основные симптомы:* боли в животе, локализующиеся вначале около пупка, затем в правом нижнем квадранте живота; тошнота или рвота (чаще однократная); болезненность при пальпации брюшной стенки справа; несколько повышенная температура тела; лейкоцитоз до 15 000—20 000 клеток в 1 мкл. К сожалению, *этот классический набор симптомов чаще отсутствует.* Патологоанатомам известно, что высококвалифицированные хирурги ставят неправильный диагноз острого аппендицита и удаляют нормальные отростки в 20—25 % случаев. Однако тяжелые последствия и смертность (около 2 %), связанные с перфорацией аппендикса и перитонитом, «перевешивают» те неудобства и риск, которые возникают при диагностической лапаротомии, констатирующей отсутствие аппендицита. К *состояниям, имитирующим аппендицит*, относятся лимфаденит брыжеечных лимфатических узлов [часто следующий за энтероколитом, вызванным *Yersinia enterocolitica* или вирусом; системная вирусная инфекция; острый сальпингит (воспаление маточной трубы)], внематочная беременность; муковисцидоз (см. главу 22) и дивертикул Меккеля.

В России и некоторых других странах принято различать 4 *морфологические формы острого аппендицита.* *Простой аппенди-*

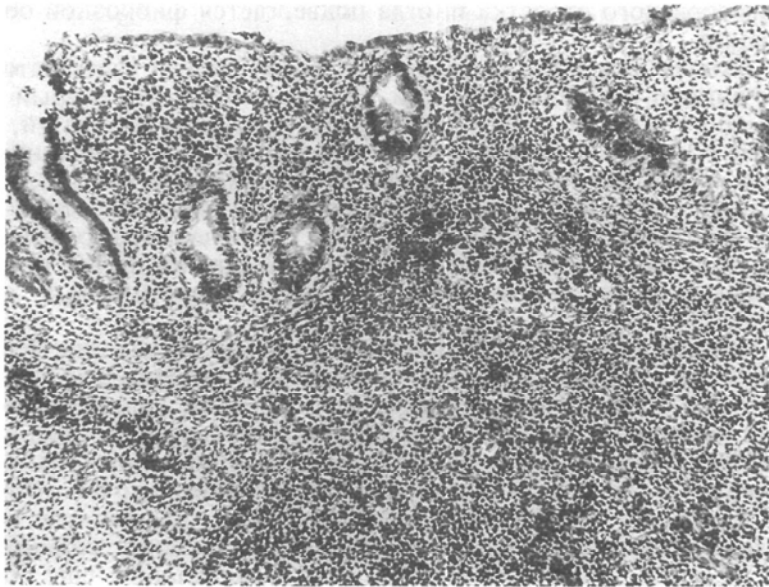


Рис. 16.35. Флегмонозный аппендицит.

Все слои оболочки червеобразного отростка пронизаны огромным количеством нейтрофилов.

цит выражается только в микроскопических изменениях, касающихся слизистой оболочки дистального отдела червеобразного отростка. Изменения заключаются в небольшом отеке, редких и мелких кровоизлияниях и начинающемся лейкодиapedезе в мелких сосудах. *Поверхностный аппендицит* характеризуется появлением в слизистой оболочке дистального отдела отростка конусовидного очага гнойного воспаления. Вершина треугольного нейтрофильного инфильтрата обращена к просвету аппендикса, а основание — к мышечной оболочке. При этом серозная оболочка отростка, в норме блестящая, однородная и беловато-серая, может иметь макроскопические изменения: небольшой отек, полнокровие и тусклую, слегка зернистую поверхность. Флегмонозный аппендицит имеет выраженные признаки. Отросток увеличен в размерах, серозная оболочка у него тусклая и полнокровная, имеет фибринозный налет. На разрезе в просвете органа определяется гной или содержимое, пропитанное гноем, стенка утолщена и тоже пропитана гноем (рис. 16.35). Брыжейка отростка отечна и полнокровна. На этом фоне иногда возникают мелкие интрамуральные абсцессы (*апостематозный аппендицит*) и изъязвления слизистой оболочки (*флегмонозно-язвенный аппендицит*). Под микроскопом определяются диф-

фузная нейтрофильная инфильтрация, поражающая все оболочки органа, а также отек и полнокровие. *Гангренозный аппендицит* тоже дает характерную картину. Серозная оболочка увеличенного в размерах отростка покрыта зеленовато-серыми фибринозно-гнойными наложениями. Из просвета выделяется гной, стенка органа утолщена и пропитана грязноватыми массами гноя. Под *микроскопом* в стенке отростка видны поля некроза, содержащие микроколонии бактерий, а также очаги кровоизлияний и тромбоза. Слизистая оболочка обычно лишена поверхностного слоя.

Среди *осложнений* острого аппендицита следует назвать: *перфорацию* стенки отростка с последующим развитием ограниченного или разлитого (общего) перитонита; *самоампутацию* аппендикса с перитонитом; *гнойный тромбофлебит брыжеечных вен и пилефлебит* (воспаление ветвей воротной вены) с тромбозом и нарушением дренажа; *пилефлебитические абсцессы* печени, развивающиеся вследствие тромбобактериальной эмболии.

Хронический аппендицит. Истинный хронический аппендицит — редкое заболевание. Иногда грануляционная ткань и фиброз, развитие которых в аппендиксе связывают с острым и хроническим воспалением, создают картину организующегося острого аппендицита. Однако чаще наблюдаются повторные приступы острого, относительно вяло текущего процесса, которые лежат в основе кажущегося хронического аппендицита. У некоторых лиц червеобразный отросток слепой кишки с самого рождения представляет собой фиброзный шнур или канатик. Поэтому нельзя делать общее заключение о том, что фиброз аппендикса — это всегда результат предшествующего воспаления.

Опухоли аппендикса. Мукоцеле и псевдомиксома (pseudo-tухома peritonei). Это редкие заболевания. Расширение просвета червеобразного отростка за счет скопившегося слизистого секрета называют *мукоцеле*. Такая выраженная секреция происходит при какой-либо из трех известных форм пролиферации эпителия аппендикса: *неопухоловой гиперплазии* железистых структур, не отличимой от гиперпластического полипа кишки; *муцинозной* (продуцирующей слизь) *цистаденоме*, самой частой форме пролиферативных изменений; *слизееобразующей цистаденокарциноме*. При первой форме несколько удлиненные цилиндрические энтероциты вырабатывают огромное количество слизи. Какие-либо признаки прободения отростка и имплантации слизи по брюшине отсутствуют. Что касается цистаденомы и цистаденокарцинома, то гистологические признаки этих опухолей очень близки к таковым аналогичных новообразований в яичниках (см. главу 21). При *цистаденомах* расширение просвета аппендикса сопровождается перфорацией отростка в 20 % случаев. При этом образуются скопления слизи, прикрепленные к серозной оболочке аппендикса или свободно лежащие в

брюшной полости. Гистологическое изучение слизи не выявляет опухолевых клеток, и обычная аппендэктомия приводит к излечению. *Слизеобразующие цистаденокарциномы* встречаются в 5 раз реже цистаденом. Внешне они мало отличаются от последних и проявляются в виде кистозных расширений червеобразного отростка, содержащих слизь. Однако существенное отличие представляют инвазия малигнизированных клеток за пределы стенки аппендикса и распространение их по брюшине. На высоте развития такого имплантационного роста опухолевых клеток по брюшине в растянутой полости живота появляются липкие, умеренно плотные массы — *брюшинные псевдомиксомы*. В этих массах под микроскопом можно встретить анаплазированные раковые клетки, обнаружение которых позволяет отличить процесс от скоплений слизи при цистаденоме. Дальнейшая диссеминация этих клеток по брюшине чрезвычайно сходна с тем, что наблюдается при слизеобразующих раках яичников (см. главу 21).

Рак и другие опухоли. Самой частой опухолью аппендикса является *карциноид*. Как правило, он возникает в апикальной зоне отростка и представляет собой шаровидный узел 2—3 см в диаметре. Несмотря на возможность интра- и трансмурального распространения, метастазирование отмечается редко. В аппендиксе встречаются аденомы и неслизеобразующие аденокарциномы. Еще более редкие мезенхимальные опухоли соответствуют своим аналогам в других органах.

16.18. Заболевания брюшины

Перитонит. Как правило, он возникает вследствие бактериального инфицирования или химического раздражения брюшины. Самыми частыми причинами безмикробного (стерильного) перитонита являются желчь, панкреатические ферменты, кровь и инородный материал, оставшийся в брюшине после хирургических вмешательств.

Перфорация или разрыв желчевыводящих путей приводит к сильному раздражению брюшины *желчью* и перитониту. Сначала экссудат, находящийся в брюшной полости, окрашен желчью. Позднее исчезновение этой окраски «скрывается» за прогрессирующим нагноением, которое развивается вслед за микробным инфицированием брюшной полости. Острый геморрагический панкреатит является тяжелым поражением поджелудочной железы, при котором в этом органе развиваются некроз и кровоизлияния (см. главу 17). При попадании *панкреатических ферментов* в брюшную полость, выраженную реакцию со стороны брюшины вызывают протеолитические и липолитические ферменты. В результате переваривания жировой ткани образуются жирные кислоты, что приводит к омылению жиров с

выделением кальция и появлению в зонах переваривания и некроза белых известковых преципитатов. В накапливающейся перитонеальной жидкости можно встретить частицы свободного жира. Через 24—48 ч ферментное повреждение кишечника снаружи и проникновение микробов через стенку кишки приводят к развитию гнойного воспаления. *Кровь* попадает в брюшную полость из ампулярного отдела маточной трубы (при гинекологической патологии), внематочном эндометриозе (см. главу 21) либо при разрыве кист женских половых органов. Что касается реакции брюшины на *инородные материалы*, остающиеся в брюшине после хирургических операций (например, тальк), то она обычно локальная и минимально выраженная. Симптоматика отсутствует, но в ткани брюшины развиваются гранулемы типа инородных тел и очаговый фиброз. Гораздо более выраженный фиброзный процесс в виде межорганных спаек возникает после хирургического очищения серозных поверхностей или инфекционного перитонита (см. ниже).

И н ф е к ц и о н н ы й п е р и т о н и т. Это тяжелое заболевание, которое практически всегда является *осложнением*, возникающим вследствие деструктивных изменений в стенках полых или трубчатых органов брюшной полости, а также в результате проникновения микробов через стенку этих органов без нарушения ее целостности. Самыми частыми *причинами* бактериального перитонита являются деструктивная форма аппендицита, пептическая язва с прободением, деструктивный холецистит (особенно калькулезный, см. главу 17), дивертикулит, ущемление кишки, острый сальпингит, абдоминальные травмы и перитонеальный диализ (промывание брюшины). В качестве *этиологического агента* можно назвать любой патогенный микроорганизм. Среди инфекционных агентов следует назвать кишечную палочку, α - и β -гемолитические стрептококки, золотистый стафилококк, энтерококки, грамотрицательные палочки и *Clostridium perfringens*. Последний микроб нередко входит в состав обычной кишечной микрофлоры и может способствовать развитию перитонита, но редко вызывает в брюшной полости газовую гангрену. Гинекологические инфекционные заболевания могут осложняться гонококковыми и хламидийными перитонитами.

Спонтанный бактериальный перитонит возникает при отсутствии явного источника инфицирования и является редким заболеванием, которое встречается главным образом у детей, особенно у страдающих нефротическим синдромом. Примерно у 10 % взрослых лиц, болеющих циррозом печени с асцитом, также встречается спонтанный микробный перитонит. Типичными инфекционными агентами для такого перитонита являются *E.coli*, *Pneumococci*. Путь, по которому возбудители попадают в брюшную полость, остается неизвестным, но предполагают, что это гематогенный путь.

В зависимости от продолжительности перитонита в брюшине обнаруживают следующие *изменения*. Уже через 2—4 ч после начала воспаления брюшина утрачивает присущую ей светло-серую и блестящую поверхность и становится тусклой. Происходит накопление сначала небольшого количества серозного, слегка мутного экссудата. Позднее экссудат становится более густым, местами образуются пленки фибрина и, наконец, формируется гной. У некоторых больных, особенно при обезвоживании организма, гной может быть густым и вязким. Количество экссудата каждого вида значительно варьирует. Во многих случаях массы экссудата ограничены сальником и внутренними органами, иногда в довольно маленьком пространстве (*ограниченный перитонит*). При *общем (генерализованном) перитоните* следует иметь в виду, что экссудат может накапливаться в надпеченочном и подпеченочном пространствах, образуя *поддиафрагмальный и подпеченочный абсцессы*. Сохранение небольшого количества экссудата в сумке малого сальника также может приводить к остаточному и долго существующему очагу инфекции. Нет необходимости давать микроскопическую характеристику серозному, серозно-фибринозному, фибринозному, фибринозно-гнойному и гнойному экссудату при соответствующих формах перитонита. Экссудат ничем не отличается от такового при острых формах воспаления в других тканях. В случае излечения или спонтанного выздоровления возможны следующие исходы и осложнения: экссудат полностью и бесследно рассасывается; формируются остаточные абсцессы, лишенные фиброзной и какой-либо другой стенки, которые затем или заживают, или служат источниками для новой инфекции; происходит организация экссудата (чаще фибринозного или фибринозно-гнойного) и развитие фиброзных спаек, которые могут дать начало спаечной болезни.

Склерозирующий ретроперитонит. У некоторых людей встречается избыточное разрастание забрюшинной соединительной ткани. Это заболевание называют *фиброзным идиопатическим ретроперитонитом*, или болезнью Ормонда (J.K. Ormond). В некоторых случаях в фиброзный процесс вовлечена также брыжейка. В разрастающихся тяжах фиброзной ткани, как правило, имеется клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток и нейтрофилов. Фиброзные тяжи могут окружать и постепенно сдавливать мочеточники. Со временем это приводит к гидронефрозу. Именно такой вариант склерозирующего ретроперитонита называется болезнью Ормонда. Причины описываемого ретроперитонита неизвестны. Отмечена связь с применением антисеротонинового препарата *метисергида*, производного спорыньи, используемого для лечения мигрени. Предполагается аутоиммунная природа процесса.

К и с т ы б р ы ж е й к и. В ткани брыжейки, находящейся в брюшной полости, или в зоне париетальной брюшины иногда

обнаруживаются множественные кисты различных размеров. Они часто создают диагностические проблемы в клинике, поскольку при пальпации имитируют злокачественную опухоль. Среди многочисленных классификаций брыжеечных кист чаще всего используют ту, которая основана на их происхождении. Она насчитывает 5 вариантов и включает кисты, развивающиеся из изолированных лимфатических сосудов; возникающие из ущемленных кишечных дивертикулов в ходе развития передней и задней кишки в эмбриогенезе; происходящие из урогенитальной складки или ее дериватов (формирующегося урогенитального тракта); возникающие из инфекционных очагов, не имеющих ограничительной стенки, а также после панкреатита; развивающиеся при злокачественных опухолях органов живота (например, при аденокарциноме кишки с вовлечением в процесс брыжейки).

Опухоли брюшины. Практически все опухолевые поражения брюшины имеют злокачественную природу и могут быть разделены на первичные и вторичные формы.

Первичные опухоли, развивающиеся из мезотелия брюшины — мезотелиомы, встречаются крайне редко. Они ничем не отличаются от своих аналогов в плевре и перикарде. Примерно в 80 % случаев обнаружена их связь с асбестозом. Каким образом вдыхаемые частицы асбеста вызывают перитонеальные новообразования, остается неизвестным.

Вторичные опухолевые поражения, напротив, отмечаются часто. Они встречаются при любой форме рака, либо прорастающего серозную оболочку какого-то органа брюшной полости, либо дающего метастатическую диссеминацию по брюшине (карциноматоз брюшины). Самыми частыми опухолями, образующими диффузную имплантацию по брюшине, а также (иногда) и псевдомиксому брюшины, являются карциномы яичников и поджелудочной железы.

Кроме того, следует упомянуть о редких новообразованиях, возникающих в забрюшинном пространстве и развивающихся из жировой клетчатки, фиброзной ткани, кровеносных и лимфатических сосудов, нервных структур и лимфатических узлов, расположенных вдоль аорты.

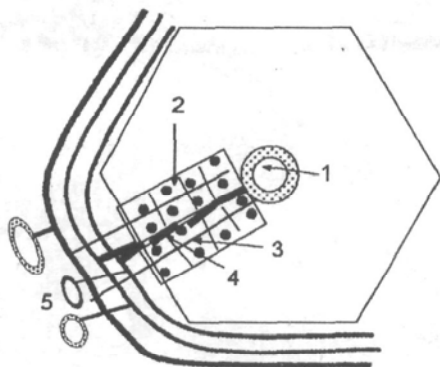
В этой главе продолжено изложение патологии пищеварительной системы. Согласно традициям, ряд заболеваний печени и желчных путей, несмотря на их инфекционную этиологию, рассматривается не в главе 14, посвященной инфекциям, а здесь. То же касается сахарного диабета, описание которого по соображениям целесообразности включено в эту главу.

17.1. Структурно-функциональная единица печени

Традиционно структурно-функциональной единицей печени считают *печеночную дольку*, имеющую на гистологических схемах шестиугольный вид. Согласно классическому представлению, эта долька образована печеночными балками, радиально расположенными вокруг терминальной печеночной венулы (центральной вены) и составленными из двух рядов гепатоцитов (схема 17.1). Между рядами печеночных клеток находятся желчные капилляры. В свою очередь между печеночными балками тоже радиально, от периферии к центру, проходят внутريدольковые синусоидные кровеносные капилляры. Поэтому каждый гепатоцит в балке одной своей стороной обращен к просвету желчного капилляра, в который он секретирует желчь, а другой стороной — к кровеносному капилляру, в который он выделяет глюкозу, мочевину, белки и другие продукты.

Желчные капилляры — это каналы диаметром 1—2 мкм, которые в каждой печеночной балке сформированы двумя рядами тесно расположенных гепатоцитов. Никакой специальной выстилки у них нет. Поверхность гепатоцитов, формирующая желчные капилляры, снабжена микроворсинками. Вместе с микрофиламентами актина и миозина, имеющимися в печеночных клетках, эти микроворсинки способствуют движению желчи в холангиолы (каналы Геринга; К.Е.К.Hering). В холангиолах, находящихся на периферии печеночных долек, появляются уплощенные эпителиальные клетки. Эти холангиолы впадают в перилобулярные (междольковые) желчные протоки, которые вместе с перилобулярными ветвями портальной вены, а также ветвями печеночной артерии образуют триады. Триады проходят в междольковой соединительной ткани — строме печени. У здорового человека печеночные дольки плохо отграни-

Схема 17.1. Строение печеночной дольки



Обозначения: 1 — терминальная печеночная вена (центральная вена); 2 — печеночные балки, состоящие из двух рядов гепатоцитов; 3 — желчные капилляры; 4 — синусоиды; 5 — триады портальных трактов (ветви воротной вены, печеночной артерии и желчевыводящий проток).

чены друг от друга, поскольку между ними практически нет стромы (рис. 17.1, А). Однако стромальные тяжи лучше развиты в стыковых зонах углов трех соседних долек и известны под названием *портальных трактов* (см. схему 17.1). Артериальные и венозные (портальные) ветви, составляющие часть триад в портальных трактах (см. рис. 17.1, А), называются *осевыми сосудами*.

Синусоиды, проходящие между балками, выстланы прерывистым эндотелием, имеющим отверстия (фенестры). Базальная мембрана на большом протяжении отсутствует, за исключением зоны выхода из перилубулярных сосудов и зоны, примыкающей к терминальной вене. В указанных зонах вокруг синусоидов располагаются гладкомышечные клетки, играющие роль сфинктеров, которые контролируют кровоток. В просвете синусоидов к поверхности некоторых эндотелиоцитов прикрепляются *звездчатые ретикулоэндотелиоциты* (*купферовские клетки*; K.W.Kupffer). Эти клетки относятся к системе мононуклеарных фагоцитов. Между эндотелием и гепатоцитами, т.е. снаружи от синусоида, имеются узкие щели — *перисинусоидальные пространства Диссе* (J.Disse). В эти пространства выступают многочисленные микроворсинки гепатоцитов. Там же изредка встречаются мелкие жиросодержащие клетки — *липоциты* (*клетки Ито*; T.Ito), имеющие мезенхимальное происхождение. Эти липоциты играют важную роль в депонировании и метаболизме витамина А. Они также содействуют выработке коллагеновых волокон в нормальной и патологически измененной печени.

Печеночная долька образует структурно-функциональную единицу печени в том отношении, что из нее осуществляется дренаж крови в терминальную печеночную венулу (рис. 17.1, Б).

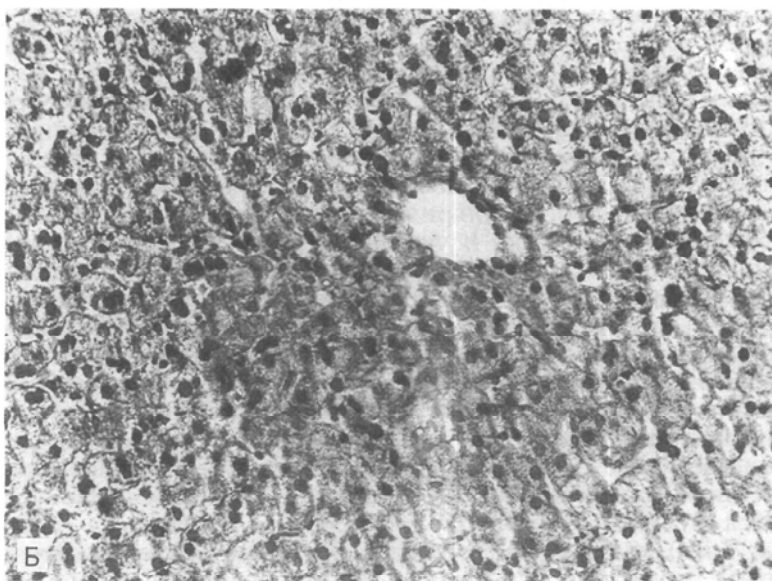
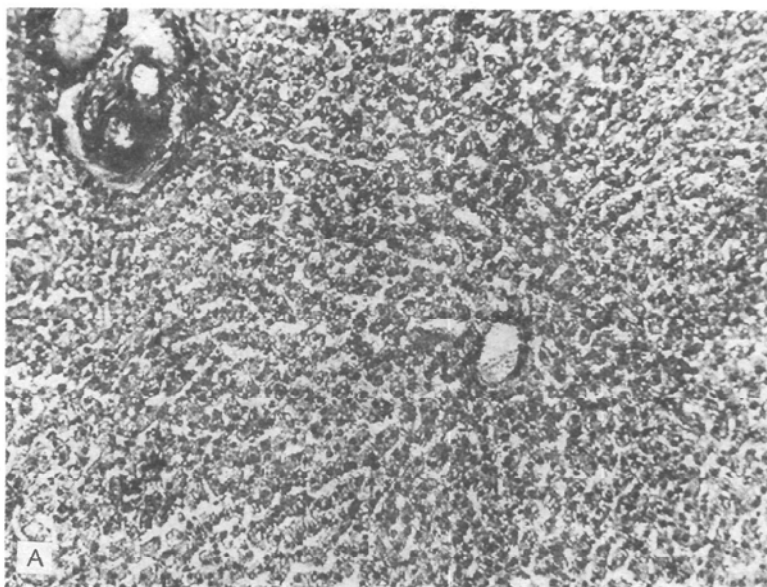
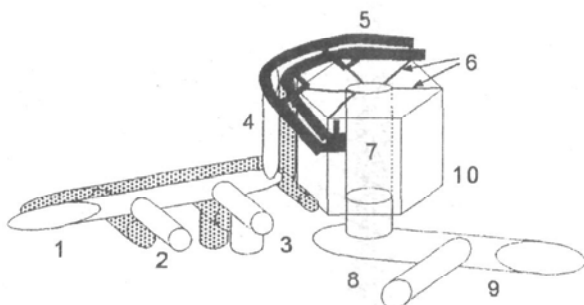


Рис. 17.1. Печень взрослого человека.

А (вверху) — терминальная печеночная вена (ветвь *v. hepatica*) и триада портального тракта (слева вверху), содержащая артерию, вену (ветвь *v. portae*) и желчный проток. Б — центральный перивенулярный отдел печеночной дольки.

Схема 17.2. Участок (единица) кровеносной системы печени

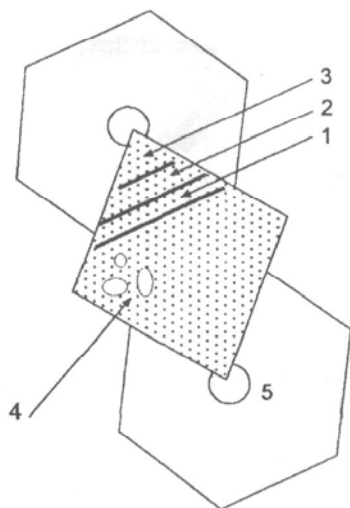


Обозначения: 1 — ветви воротной вены (светлый фон) и печеночной артерии; 2 — долевые ветви; 3 — сегментарные ветви; 4 — междольковые (интерлобулярные) ветви; 5 — перилобулярные ветви; 6 — синусоиды; 7 — терминальная печеночная венула; 8 — собирательная вена; 9 — печеночные вены; 10 — печеночная долька.

На схеме 17.2 видно, как печеночная долька получает венозную и артериальную кровь из перилобулярных ветвей — соответственно *v. portae* и *a. hepatica*. Далее смешанная кровь по внутридольковым синусоидам направляется к центру дольки в терминальную печеночную венулу. Таким образом, печеночная долька обеспечивает перемещение крови из портальной системы в кавальную, так как все терминальные (центральные) венулы впадают в печеночные вены, которые затем вливаются в нижнюю полую вену. Кроме того, желчь, образующаяся в долке, дренируется (в обратном направлении по отношению к кровотоку) в перилобулярные, а затем в портальные желчные протоки.

Начиная с 1954 г. распространилось иное представление о структурно-функциональной единице печени, в качестве которой стали выдвигать *печеночный ацинус*. Последний образован сегментами двух рядом расположенных долек и имеет ромбовидную форму (схема 17.3). У его острых углов проходят терминальные печеночные венулы, а у тупых углов — триады портальных трактов, от которых внутрь ацинуса распространяются перилобулярные ветви. В свою очередь синусоиды, идущие от указанных ветвей к терминальным (центральным) венулам, заполняют значительную часть ромбовидного ацинуса. Таким образом, в отличие от печеночной дольки кровообращение в ацинусе направлено из его центральных районов к периферическим. В настоящее время широко принято территориальное разделение печеночных ацинусов на 3 зоны (см. схему 17.3). *Зона 1 (перипортальная)* включает гепатоциты периферических отделов печеночной дольки; эти гепатоциты ближе прочих своих аналогов располагаются к осевым сосудам портальных трактов и получают кровь, богатую питательными веществами и кислородом, и потому являются метаболически более активными, неже-

С х е м а 17.3. **Строение печеночного ацинуса**



Обозначения: 1 — перипортальная зона ацинуса; 2 — срединная зона; 3 — перивенулярная зона; 4 — портальная триада; 5 — терминальная печеночная вена.

ли гепатоциты других зон. Зона 2 (срединная) и зона 3 (перивенулярная) удалены от осевых сосудов. Гепатоциты перивенулярной зоны, расположенные на периферии ацинуса, наиболее уязвимы для гипоксического повреждения.

Концепция печеночного ацинуса удачно отражает не только зональные функциональные отличия гепатоцитов, касающиеся выработки ферментов и билирубина, но и связь этих отличий со степенью удаления гепатоцитов от осевых сосудов. Кроме того, эта концепция позволяет лучше понять многие патологические процессы в печени.

Рассмотрим *посмертные морфологические изменения* в паренхиме печени, которые иногда препятствуют правильному распознаванию патологических процессов в этом органе. Почти тотчас же после наступления смерти из гепатоцитов исчезает гликоген. Далее в зависимости от скорости и адекватности методов сохранения трупа (прежде всего нахождение в холодильной камере) печень быстрее других органов способна подвергаться посмертному аутолизу (см. главу 10). Как правило, аутолитические изменения проявляются уже через 1 сут после смерти. Они выражаются в размягчении, разьединении и ферментной дезинтеграции гепатоцитов. Постепенно бледнеют и исчезают ядра печеночных клеток, а потом и сами клетки исчезают из ретикулярного остова органа. По прошествии некоторого времени в зонах аутолиза паренхимы происходит размножение бактерий.

В некоторых случаях из кишечника через портальную систему (в агональный период) проникает такой представитель кишечной микрофлоры, как газообразующая палочка *Clostridium welchii*. Размножение этого микроба и освобождение газа могут приводить к формированию макро- или микроскопически определяемых пузырьков газа («пенистая печень»).

17.2. Механизмы развития заболеваний печени

Печень выполняет большое количество важнейших физиологических функций. Она участвует в обмене белков, углеводов и жиров, синтезе ряда плазменных протеинов, например альбумина и фибриногена, вырабатывает различные ферменты, продуцирует и секретирует желчь. Печень обеспечивает обезвреживание и устранение (детоксикацию) как эндогенных вредоносных продуктов, так и экзогенных токсинов, химикатов и лекарств. Хорошо известна депонирующая, накопительная роль печени, в которой аккумулируются белки, гликоген, различные витамины и металлы. Высоко специализированная паренхима печени чувствительна к повреждающему действию разных агентов, и последствия повреждения могут приводить к глубоким метаболическим нарушениям.

Важнейшие причины заболеваний печени. Вирусные и инфекционные. Они вызывают тяжелые поражения паренхимы печени, острый гепатит и обширные зоны некроза гепатоцитов. В эту группу заболеваний входят гепатиты А, В, ни А ни В и другие формы. Причем для типа В и некоторых вариантов гепатита ни А ни В характерна прогрессия к хроническому гепатиту.

Повреждение лекарствами и токсинами. Особая восприимчивость гепатоцитов к повреждению связана с их детоксикационной и депонирующей функциями. Эти функции в первую очередь касаются любых вредоносных продуктов, которые поступают с пищей, всасываются в кровь в желудочно-кишечном тракте и транспортируются в печень через портальную систему. Однако детоксикации подвергаются не только вредные пищевые метаболиты, но и всевозможные лекарства, бытовые и профессиональные токсические продукты, которые достигают печени или в неизменном виде, или в виде метаболитов.

Поражение желчевыводящих путей вызывает изменения в печени двоякого рода. Во-первых, продолжительная обструкция этих путей приводит к билиарному циррозу (см. ниже), а во-вторых, желчные протоки с нарушенной функцией нередко становятся путем распространения восходящей бактериальной аутогенной инфекции (аутоинфекции) печени.

Повреждение вследствие метаболических расстройств. В эксперименте показано, что недостаточность тех или иных диетических продуктов приводит к ожирению паренхимы печени и

некрозу гепатоцитов. Белковый дефицит обуславливает значительное ожирение печени (см. главу 9). Кроме того, недостаточность некоторых специфических ферментов может вызвать болезни накопления или снижение экскреции желчи.

Гипоксия. Будучи постоянно вовлеченными в активный и сложный метаболизм, печеночные клетки легко повреждаются при гипоксии, которая возникает при шоке, венозном застое или анемии. Однако двойной тип кровоснабжения печени способен предохранять паренхиму органа от повреждения.

Опухоли. Первичные опухоли печени у представителей европейской расы являются относительно редкими. Вместе с тем они распространены в регионах Африки и Дальнего Востока, где особенно часто связаны с циррозом печени. Печень также служит частой мишенью для метастатических поражений, особенно при карциномах желудочно-кишечного тракта.

Клинические признаки нарушенной функции печени. Функциональные нарушения, развивающиеся вследствие поражения печени и желчного тракта, различны и сложны.

Гепатоцеллюлярная (печеночная) недостаточность. Она развивается тогда, когда суммарная функция гепатоцитов падает ниже того уровня, который необходим для поддержания гомеостаза. Печеночная недостаточность является результатом утраты большого числа печеночных клеток, а также снижения их функции, что вредит внутриклеточному метаболизму в оставшихся гепатоцитах и пагубно влияет на кровообращение в органе. Печеночная недостаточность может быть острой (например, при массивном некрозе паренхимы при гепатите или действии лекарств), либо хронической (например, при циррозе). Важнейшие *последствия* печеночной недостаточности следующие:

- *изменения азотистого обмена* с повышением содержания в крови токсических, азотистых соединений, вырабатываемых бактериями кишечника и в норме метаболизируемых гепатоцитами. Эти соединения, в частности, вредоносны для центральной нервной системы и вызывают печеночную энцефалопатию;
- *желтуха* из-за утраты способности удалять из крови билирубин, связывать его и выделять в желчь;
- *недостаточная* (ниже пределов нормы) *продукция плазменных белков* (в частности, альбумина) и факторов свертывающей системы крови;
- *гормональные нарушения*, касающиеся различных стероидных и прочих гормонов и связанные с повреждением печеночного метаболизма;
- *нарушения кровообращения* с цианозом и гипervолемическим, гиперкинетическим характером циркуляции;
- *функциональная почечная недостаточность* (гепаторенальный синдром).

Портальная гипертензия. Она развивается при обструкции кровеносного русла печени и имеет различное происхождение, но чаще всего связана с мелкоузловым (портальным) циррозом (см. ниже). В результате этого вены, связывающие в норме портальную и кавальную венозные системы вне печени, переполняются кровью и подвергаются варикозному расширению. Развиваются асцит и спленомегалия. В крови увеличивается содержание токсических продуктов, всасываемых в кишечнике, что усиливает действие гепатоцеллюлярной недостаточности на головной мозг и другие органы.

Биохимические признаки нарушения функций печени. Печеночные тесты. Для оценки структурной целостности ткани печени, ее способности транспортировать материалы из крови в желчь, синтезировать и выделять соответствующие продукты в кровь проводят биохимические исследования. В клинической практике применяют группу тестов, включающую определение концентрации общего сывороточного билирубина (отражающей транспортную функцию печени и степень выраженности желтухи), активности сывороточной аминотрансферазы (отражающей степень сохранности гепатоцитов), активности сывороточной щелочной фосфатазы (показатель наличия холестаза), концентрации сывороточного альбумина и протромбинового времени (продолжительность формирования сгустка исследуемой плазмы в присутствии тромбoplastина и солей кальция). Результаты последних двух тестов являются показателями синтетической функции печени.

Билирубин. Это желто-красный пигмент желчи, образующийся в печени при восстановлении биливердина — продукта распада гемоглобина, зеленого цвета. В плазме крови здорового человека билирубин практически полностью находится в несвязанном (свободном) состоянии (непрямой билирубин). Увеличение концентрации прямого (связанного) и непрямого билирубина может происходить при поражении печени и желчных путей. У 2—5 % здоровых людей транспорт и связывание билирубина происходят с меньшей эффективностью, чем у большинства остальных лиц. У таких людей увеличение концентрации сывороточного билирубина при болезни печени может оказаться незначительным, а другие признаки болезни могут отсутствовать — это синдром Жильбера (N.A.Gilbert).

Аминотрансферазы. Широкое распространение при диагностике болезней печени получило определение сывороточной активности двух ферментов — аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT). Первый содержится главным образом в печени и сердце (тест на AST используют при диагностике инфаркта миокарда). ALT распространена еще шире, но ее активность вне печени настолько низка, что тест на ALT при поражениях печени характеризуется большей информативностью.

Определение сывороточной активности аминотрансфераз является высокочувствительным тестом, отражающим повреж-

дение гепатоцитов. Однако прогностическая ценность этого теста ограничена. Возрастание активности является следствием освобождения аминотрансфераз из поврежденных гепатоцитов. При остром повреждении паренхимы печени (независимо от причин) активность этих ферментов в сыворотке крови может увеличиваться 10-кратно. Однако их активность бывает гораздо больше при тех формах острого вирусного и лекарственного гепатита, которые сопровождаются обширными зонами некроза печени. У больных вирусным гепатитом активность аминотрансфераз находится на высоком уровне в течение 2 нед до того, как появляются клинические признаки желтухи. Активность повышается и при хронических поражениях печени.

Щелочная фосфатаза. Представители такого семейства изоферментов, как щелочные фосфатазы, широко распространены в тканях организма. Их можно встретить в печени, костях, тонкой кишке, плаценте, почках. Поэтому повышение активности щелочных фосфатаз нередко отмечается при болезнях печени и костей, в последнем триместре беременности или пубертатном (подростковом) периоде, когда завершаются окостенение и перестройки в скелете. В печени щелочная фосфатаза обнаруживается в тех частях гепатоцитов, которые граничат с синусоидами и желчными капиллярами. При застое желчи содержание щелочной фосфатазы увеличивается. Чем выше уровень этого фермента в плазме, тем больше вероятность внепеченочного застоя желчи.

Альбумин. Это белок, который ежедневно синтезирует печенью в количестве 8—14 г. Общий и постоянно обменивающийся пул (фонд) альбумина в организме человека колеблется между 280 и 350 г. Примерно $\frac{1}{3}$ этого количества находится в плазме крови, а $\frac{2}{3}$ — во внесосудистом и внеклеточном матриксе разных тканей. Концентрация альбумина в плазме крови (40—50 г/л) намного выше его содержания во внеклеточном матриксе тканей. Такая разница в количестве этого белка играет важную роль в регуляции содержания воды в тканях. Гипоальбуминемия — признак поражения печени. Она отмечается при острых и только тяжелых заболеваниях печени, продолжающихся в течение минимум нескольких недель. Гипоальбуминемию при хронических заболеваниях печени часто расценивают как показатель сниженного синтеза этого белка в печени. Однако в некоторых случаях синтез может быть нормальным, но распределение или перераспределение альбумина в тканях организма, включая плазму, может быть значительно изменено.

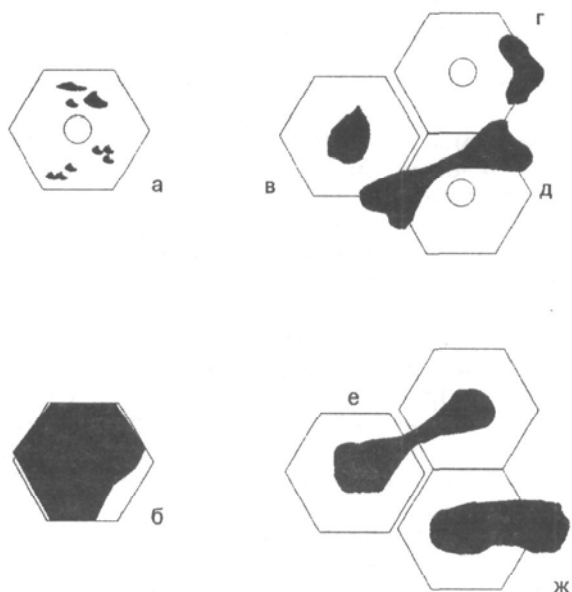
Другие тесты. Повышение концентрации *сывороточных иммуноглобулинов* отмечается в основном у лиц с хроническими заболеваниями печени: при хроническом активном гепатите увеличены уровни IgG, при алкогольном поражении печени — IgA, при первичном билиарном циррозе — IgM. Возрастание содержания *церулоплазмينا* в плазме происходит при застое желчи различного генеза, а уменьшение — при болезни Уилсона (S.A.K. Wilson);

см. главу 26). Как известно, печень играет ведущую роль в синтезе таких *факторов коагуляции*, как фибриноген, протромбин (фактор II), факторы V, VII, IX и X (см. главу 3). Дефицит синтеза отмечается как при острой, так и хронической печеночной недостаточности. К тому же у больных с хронической недостаточностью из-за застоя желчи развивается мальабсорбция витамина К. Содержание упомянутых факторов в плазме крови оценивают по величине *протромбинового времени*. Степень увеличения протромбинового времени соответствует степени тяжести повреждения паренхимы печени. Этот показатель является наиболее точным в прогностической оценке исхода острой печеночной недостаточности.

Общие признаки некроза и регенерации гепатоцитов. Множество упомянутых выше этиологических факторов вызывает некроз печеночных клеток. В свою очередь некроз стимулирует регенерацию гепатоцитов.

Некроз гепатоцитов. Он может иметь разный объем (разную площадь на гистологических срезах). Популярна традиционная рубрикация, насчитывающая 7 морфологических форм некроза паренхимы печени (схема 17.4). Рассмотрим 4 варианта, названия которых чаще всего используют в англоязычной литературе.

Схема 17.4. Основные морфологические формы некроза паренхимы печени по отношению к дольке и ацинусу



Обозначения: а — мелкоочаговая; б — массивная; в — центрилобулярная; г — перипортальная; д — портопортальная; е — венозная; ж — портоинозальная.

- ▲ Запрограммированная гибель одиночных гепатоцитов, т.е. *апоптоз* (см. главу 2). Такие клетки становятся эозинофильными, с пикнотичными ядрами. Они вытесняются из гибнущей клетки, оставляя на месте последней ацидофильные тельца, называемые *тельцами Каунсилмена* (W.Th.Councilman).
- ▲ Гибель маленьких групп гепатоцитов — *фокальный некроз*, в связи с которым могут отмечаться очаговые скопления макрофагов и лимфоцитов. Участки фокального некроза встречаются при остром вирусном или лекарственном гепатите, а также как неспецифическое реактивное изменение при многих системных заболеваниях.
- ▲ Разрушение больших групп гепатоцитов — *сливной некроз*, который развивается при тяжелых формах вирусного и лекарственного гепатита, а также при остром ишемическом повреждении печени. Сливной некроз может распространяться на территории либо между смежными терминальными печеночными (центральными) венами и иметь центрально-центральный характер, либо между терминальной венулой и портальным трактом и иметь центрально-портальный характер; в последнем случае его называют *сливным мостовидным некрозом*, или *некрозом-перемычкой*.
- ▲ Обширные зоны гибели паренхимы — *массивный некроз*, представляющий собой более тяжелую форму сливного некроза. Клиническое последствие такого поражения — молниеносная острая печеночная недостаточность.

При хронических поражениях печени встречается *ступенчатый некроз*, который выражается в разрушении гепатоцитов по границе паренхимы и стромы органа, происходящем вместе с разрушением клеток лимфоплазмочитарного инфильтрата. Факторы, обуславливающие то или иное топографическое распределение зон некроза, неизвестны. Предположительно они связаны с разной насыщенностью ферментами, той или иной интенсивностью метаболизма, степенью кровоснабжения. Ишемические повреждения затрагивают перивенулярные зоны ацинусов. Так же действуют многие лекарственные препараты и токсины (например, алкоголь и парацетамол). Реже такие агенты, как фосфор, определяют перипортальный характер некроза. В то же время при желтой лихорадке (природно-очаговой вирусной инфекции) некроз развивается в зоне 2 печеночного ацинуса, проявляясь в срединно-зональном варианте.

Регенерация гепатоцитов. Гиперплазия и гипертрофия печеночных клеток часто отражают компенсаторные процессы. Печень способна к выраженной регенерации в ответ на утрату гепатоцитов, имеющую любую природу. Даже если удалено $\frac{2}{3}$ печени, масса органа восстанавливается в течение нескольких недель. Регенеративный ответ вполне предсказуем,

его можно воспроизвести в эксперименте. У подопытных животных первоначальный ответ, продолжающийся 24 ч, проявляется в гипертрофии гепатоцитов. Затем следует диффузная гиперплазия этих клеток, начинающаяся в перипортальных зонах и достигающая пика примерно через 30 ч. Проллиферативный ответ убывает, когда восстанавливается исходная масса печени. Похожие события происходят при повторной или последующих парциальных гепатэктомиях.

Факторы, ответственные за регуляцию регенеративного ответа, неизвестны, хотя представляются важными и местные, и циркуляторные факторы роста. Способность печени к регенерации позволяет ей восстанавливаться при различных повреждениях, что дает возможность выполнить обширную хирургическую резекцию при лечении опухолей. В то же время эта способность может воплощаться в узловой регенерации, которая встречается в виде двух самостоятельных состояний: нодулярной регенеративной гиперплазии или в качестве важнейшего компонента цирроза.

17.3. Влияние метаболических нарушений на печень

Ожирение паренхимы печени. Благодаря центральной роли в метаболизме жиров гепатоциты весьма склонны к ожирению, т.е. к накоплению в цитоплазме мелких капель, состоящих главным образом из нейтрального жира. Даже в здоровом организме внутриклеточные липиды появляются в гепатоцитах в различные фазы деятельности печени. Иногда это связано с процессами пищеварения. В том случае, если пища богата жирами, липидные капли появляются прежде всего в тех гепатоцитах, которые располагаются в центре ацинуса (на периферии долек, см. схему 17.3). Их можно выявить в замороженных срезах с помощью окрасок на жир. При патологическом ожирении в печени встречается тяжелое ожирение паренхимы. В этом случае накопление липидных капель начинается в гепатоцитах перипортальной зоны и в дальнейшем сильнее всего выражено именно в них. Кроме того, ожирение паренхимы печени происходит при тяжелой гипоксии, голодании или изнуряющей болезни, всевозможных интоксикациях химической или бактериальной природы, алкоголизме, синдроме Рейе (R.D.K. Reye; см. ниже) и редком поражении печени при беременности (см. ниже).

Особо отметим возможность ожирения печени при голодании. В некоторых регионах планеты оно широко распространено. Так, при квашиоркоре, поражающем младенцев и маленьких детей и обусловленном тяжелой белковой недостаточностью диеты, печень подвергается выраженному ожирению и иногда даже небольшому фиброзу.

Болезни накопления жиров. При этих состояниях аномальные количества жиров (не триглицеридов) накапливаются в купферовских клетках печени и других элементах системы мононуклеарных фагоцитов. Так, при болезни Гоше в купферовских клетках появляются цереброзиды, а при болезни Нимана—Пика — сфингомиелин (см. главу 8).

Болезни накопления гликогена. Они возникают в результате многих и разнообразных ферментных нарушений, формулировка окончательного диагноза зависит от конкретного специфического дефекта. Гепатоциты вовлекаются в патологический процесс при гликогенозах типов I, II, III, IV, VI и VIII, а гликоген накапливается на разных органеллах печеночных клеток. Кроме того, у больных гликогенозом типа I иногда развиваются аденомы печени, а при типе IV — цирроз.

Амилоидоз. Печень поражается примерно в 50 % наблюдений первичного и вторичного амилоидоза. Но амилоид, связанный с миеломой, откладывается в этот орган значительно реже. Гепатоциты синтезируют белок SAA (сывороточный амилоид А; см. главу 5). Отложения амилоида накапливаются под эндотелием и мембранами ветвей печеночной артерии, а также в перисинусоидальных пространствах Диссе, сдавливая печеночные балки. Тем не менее амилоидоз редко вызывает печеночную недостаточность.

Другие метаболические нарушения. Среди различных метаболических расстройств, поражающих печень и завершающихся циррозом, нужно назвать гемохроматоз, болезнь Уилсона, недостаточность α_1 -антитрипсина и галактоземию (см. главу 22).

17.4. Заболевания печени, связанные с циркуляторными нарушениями

Общий объем крови, протекающей за 1 мин через печень, равен примерно 1,5 л; 75 % этого объема поставляется воротной веной и 25 % — печеночной артерией. Таким образом, хотя кровь, приносимая а. hepatica, насыщена кислородом больше (95 %), чем кровь в. portae (85 %), снабжение воротной вены превышает около 70 % запросов печени в кислороде. В печеночных синусоидах происходит смешение артериальной и венозной крови, а интенсивность кровотока контролируется своеобразными сфинктерами на обоих их концах. Таким образом, поступление артериальной крови в синусоиды может быть прерывистым с последующими колебаниями во внутрисинусоидных пропорциях артериальной и венозной (портальной) крови.

Закупорка печеночной артерии. Это большая редкость. Если перевязать главный ствол этой артерии, то развивается обширный инфаркт печени. Однако адекватное коллатеральное кровообращение может его предупредить. По этой же причине заку-

порка более мелких внутрипеченочных артериальных ветвей происходит без серьезных последствий. Тем не менее в печени встречается крупноочаговый инфаркт, например при узелковом периартериите (нодозном полиартериите), а также острым бактериальным эндокардите.

Закупорка воротной вены. Нормальное давление крови в портальной вене составляет около 7 мм рт.ст. ($\approx 0,9$ кПа). Наиболее важным последствием обструкции этой вены независимо от места и причины закупорки является портальная гипертензия. Объем портального кровотока может уменьшиться после закупорки следующих сосудов: печеночных вен, печеночных синусоидов, внутрипеченочных ветвей воротной вены, наконец, основного ствола портальной вены. Самой частой и важной причиной обструкции является цирроз печени. Другие причины — это шистосомоз печени (см. главу 14), врожденный фиброз печени (см. ниже) и поражение этого органа метастазами или первичной злокачественной опухолью. Давление крови в воротной вене может возрастать временно при остром гепатите, вирусном или алкогольном, вследствие сдавления синусоидов набухшими гепатоцитами.

Обструкция портальной вены как таковой встречается редко и может происходить при тромбозе этой вены, который иногда возникает спонтанно, но чаще является осложнением следующих состояний: *пупочного сепсиса* в неонатальном периоде, *внутрибрюшного сепсиса*, *прямой инвазии опухоли* в воротную вену, *миелопролиферативных заболеваний*, *спленэктомии*, *портальной гипертензии*. Обструкция портальной вены без тромбоза бывает следствием сдавления опухолями, растущими в области ворот печени или рядом.

Эффект от полной обструкции воротной вены зависит от локализации. Если это только главный ствол вены, ничего угрожающего жизни пациента не произойдет. Однако если процесс захватывает отверстие селезеночной вены, то кровь не сможет пройти через селезеночные и желудочно-пищеводные анастомозы. В этом случае развивается *венозный инфаркт кишечника*. Перекрытие ветви портальной вены иногда сопровождается *красным инфарктом печени*, особенно, если этому сопутствует венозный застой, хотя некоторые исследователи не считают его истинным инфарктом. Они полагают, что имеются переполнение кровью синусоидов и атрофия гепатоцитов от сдавления синусоидами.

Закупорка печеночных вен. Обструкция главных печеночных вен, приводящая к развитию синдрома Бадда—Киари (G.Budd, H.Chiari), встречается редко. Спонтанный тромбоз этих сосудов иногда происходит при миелопролиферативных заболеваниях, в частности у больных истинной полицитемией (см. главу 12), а также у лиц с мигрирующим тромбофлебитом. Такой тромбоз можно наблюдать у женщин при беременности, в послеродовом

периоде или же в случае длительного применения стероидных контрацептивов. Иногда обструкция печеночных вен возникает из-за эндوفлебита неизвестной этиологии. К закрытию вен предрасполагают их сдавливание опухолью извне, а также распространение по венозным стволам, например, гепатоцеллюлярной карциномы.

Интенсивный венозный застой в печени сопровождается дилатацией синусоидов, перивенулярными застоем и кровоизлияниями, атрофией и некрозом гепатоцитов. Появляются боли в животе, развивается тяжелый асцит. Пальпация печени болезненна. Если неэффективны портокавальные венозные шунты, то наступает летальный исход, связанный с гепатоцеллюлярной недостаточностью.

Венозно-окклюзионная болезнь печени. Она встречается на Ямайке и в других тропических странах, развивается вследствие употребления разных настоев из местных растений и трав. Активными агентами являются алкалоиды пирролизидиновой группы, содержащиеся в растениях родов *Senecio* (крестовник), *Crotalaria* и *Heliotropium*. Сначала отмечаются изменения вокруг терминальных печеночных венул, постепенно облитерирующихся из-за фиброза. Затем процесс распространяется на более крупные ветви печеночных вен. В острых случаях смерть наступает от печеночной недостаточности, но при хроническом течении заболевания может быть цирроз. Венозно-окклюзионная болезнь возникает после облучения печени, применения иммуносупрессивных препаратов, оральных стероидных контрацептивов и противопоуполевых средств.

Циркуляторные повреждения печени системного происхождения. Острая циркуляторная недостаточность и шок. Снижение перфузии (естественного кровоснабжения) печени возникает вследствие уменьшения как артериального, так и портального венозного кровотока и проявляется как часть общей циркуляторной недостаточности. Сначала повреждается микроциркуляторное русло, затем развивается некроз гепатоцитов, вызывающий острую воспалительную реакцию с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами. При биохимических анализах крови отмечается увеличение активности сывороточных аминотрансфераз. Сывороточный уровень билирубина тоже возрастает.

Венозный застой. При быстро нарастающем (остром) *системном венозном застое* (застое в большом круге кровообращения) печень увеличивается, становится болезненной при пальпации. *Макроскопически* на разрезе отмечается большое количество темной венозной крови. Под *микроскопом* синусоиды резко расширены, гиперемированы, застойные явления особенно выражены в терминальных печеночных (центральных) венулах и перивенулярных участках синусоидов. При хроническом системном венозном застое макро- и микроскопические изме-

нения выражаются в развитии «мускатной печени» (см. главу 3). При этом происходит утрата гепатоцитов из-за сдавления гиперемизированными синусоидами и продолжительной гипоксии. *Клинически* может отмечаться небольшая желтуха, умеренное, а иногда и заметное, увеличение активности плазменной аминотрансферазы, а также снижение инактивации печенью всевозможных лекарств. При продолжительном венозном застое может происходить массовая гибель перивенулярных печеночных клеток, в некоторых случаях возникает компенсаторная гиперплазия гепатоцитов с формированием узелков и минимально выраженным фиброзом. Такие изменения называются *нодулярной регенеративной гиперплазией*. В ряде случаев у больных развивается так называемый *заместительный*, или *кардиальный, склероз* («сердечный фиброз печени»). При этом участки перивенулярного склероза связаны фиброзными прослойками с портальными трактами. Изменения могут иметь диффузный характер с нарушением архитектоники печени, которая напоминает аналогичные процессы при циррозе. Такие изменения сопровождают недостаточность трехстворчатого клапана.

17.5. Гепатит

Термин «гепатит» означает любое воспалительное заболевание печени. Однако на практике его не используют по отношению к таким очаговым воспалительным процессам, как абсцесс или туберкулезный очаг. Понятие «гепатит» относят лишь к диффузным поражениям печени, у которых этиологический спектр весьма невелик.

Острый вирусный гепатит. Эта острая инфекция характеризуется диффузным поражением печени с распространенным некрозом гепатоцитов. Выделяют 3 формы гепатита: гепатит А (HAV), гепатит В (HBV), гепатит D (HDV), а также менее четко охарактеризованную группу гепатитов ни А ни В, включающую целый ряд инфекций различной вирусной этиологии (табл. 17.1).

Гепатит А. Для возбудителя этого заболевания, имеющего как эндемический, так и эпидемический характер, характерен фекально-оральный тип передачи. Инкубационный период составляет 15—40 дней. Через 3—4 нед после заражения возбудитель — пикорнавирус (HAV), содержащий одну цепь РНК — встречается в крови и каловых массах больного. С помощью иммуногистохимических методик его можно также идентифицировать в цитоплазме гепатоцитов. Инфекция чаще всего возникает у детей моложе 15 лет. Известно, что в эпидемических очагах инфицированными становятся до 75 % лиц [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994], однако у большинства из них инфекция имеет безжелтушную и часто субклиническую (бессимптомную) форму. При острой форме заболевание может

Т а б л и ц а 17.1. Характеристика 4 форм острого вирусного гепатита

Показатели	Тип А (HAV)	Тип В (HBV)	Типы ни А ни В*	
			HCV	HEV
Инкубационный период	15—45 дней	30—180 дней	20—90 дней	15—60 дней
Возрастные группы больных	Дети и молодые, взрослые люди	Лица любого возраста	Лица любого возраста	Дети и молодые, взрослые люди
Путь передачи вируса**	Фекально-оральный	Парентеральный, внутриутробный и половой	Парентеральный и, возможно, фекально-оральный	Фекально-оральный
Степень тяжести	Обычно легкие формы	Случаются тяжелые формы	Обычно легкие формы, нередки рецидивы	Обычно легкие формы; холестаз
Возможность развития хронического гепатита	Крайне редкая	У 5—10 % больных	Более чем в 50 % случаев	Нет
Смертность	1 %	Варьирует до 10 %	Данных нет; встречается молниеносный гепатит	0,5—3 %; у беременных женщин до 20 %
Возможность носительства вируса	Нет	У 0,1—1,0 % доноров крови	У 0,2—1,0 % доноров крови	Неизвестна
Возможность развития рака печени	Нет	Имеется	Имеется	Неизвестна

* Данные о гепатите D (HDV) см в тексте.

**Фекально-оральный путь передачи означает путь заражения через рот, обеспечивающий попадание вируса в организм с поверхности загрязненных рук, кожи или же вместе с загрязненной водой, пищей; парентеральный путь — это попадание возбудителя не через пищеварительный тракт (например, при использовании многоразовых инъекционных игл).

быть верифицировано путем определения в сыворотке крови анти-HAV IgM-антител. В то же время предыдущее заболевание гепатитом того же типа А характеризуется наличием защитных IgG-антител. Случаев носительства HAV не выявлено. Пассивная иммунизация законсервированным IgG человека может предотвращать заболевание.

Гепатит В. Возбудитель чаще передается через кровь и продукты крови. Тщательный скрининг доноров для выявления HBV, проводимый в последние годы во многих странах, практически исключил передачу вируса при гемотрансфузионных мероприятиях. Вирус обнаруживается также в тканевых жидкостях, слюне, семенной жидкости и вагинальном секрете. Послед-

ние два обстоятельства обеспечивают передачу HBV партнерам при половых контактах, а также от матери ребенку при родах. Инкубационный период при гепатите В колеблется от 50 до 180 дней. Заболевают лица любого возраста. Этот гепатит особенно распространен среди мужчин-гомосексуалистов, а также среди наркоманов, применяющих шприцы многоразового использования. Заболевание отличается более тяжелым течением по сравнению с гепатитом А.

HBV — ДНК-содержащий вирус, входящий в группу Нерадна [«группа печеночных (hepa-), ДНК-вирусов (dna)»]. Полноценный инфективный (способный к заражению) вирион представляет собой частицу диаметром 42 нм, содержащую стержень циркулярной двухспиральной ДНК. Последняя состоит из полимеразной нити и нити структурных белков. Вирион окружен внешней оболочкой, построенной из поверхностного протеина, который распознается серологически и известен как поверхностный антиген гепатита В — HBsAg. Капсид (белковая оболочка вириона — полноценной внеклеточной вирусной частицы) содержит два серологически отчетливых антигена: стержневой (сердцевинный) антиген HBcAg и е-антиген — HBeAg. Репликация вируса происходит в ядрах гепатоцитов. При этом HBcAg освобождается из ядра в цитоплазму, где «комплекуются» инфективные вирусные частицы. Предполагают, что в этом комплектовании участвует и HBeAg. Лабораторное обнаружение в сыворотке крови HBeAg, HBV-ДНК и полимеразы вирусной ДНК свидетельствует об активной репликации вируса. Количество этих субстанций соответствует уровню инфективности (заразности) крови больного человека.

С помощью иммуногистохимических методик HBcAg обнаруживается преимущественно в ядрах гепатоцитов (рис. 17.2, А), а HBsAg — в их цитоплазме (рис. 17.2, Б, В). Причем последний антиген по неясным причинам синтезируется в некотором избытке и может накапливаться в гладкой эндоплазматической сети, придавая гепатоцитам характерный вид «матовых стекол». Цитоплазма таких гепатоцитов заполнена диффузно гомогенным и «мутным» материалом (рис. 17.3, А, Б). Избыток HBsAg появляется также в сыворотке крови, и при электронной микроскопии сыворотки становятся видными сферические и тубулярные частицы этого антигена диаметром около 20 нм. Существует 4 отчетливых антигенных подтипа HBsAg, которые используют при эпидемиологических исследованиях.

Продукция антител к HBsAg, которые обозначают как HBsAb, происходит через несколько месяцев после инфекции. Их расценивают как защитные антитела. У большинства взрослых пациентов типичным исходом гепатита В является выздоровление с элиминацией вируса. Примерно у 5 % больных наблюдается переход в хронический гепатит с прогрессированием

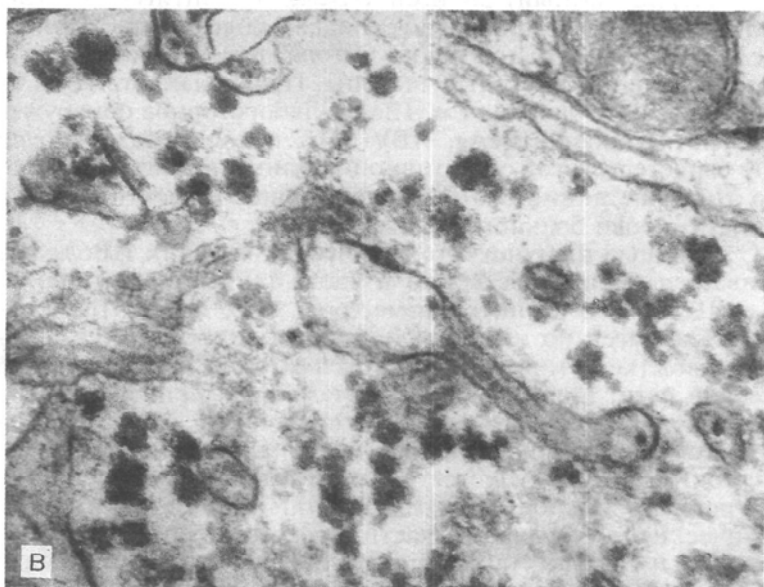
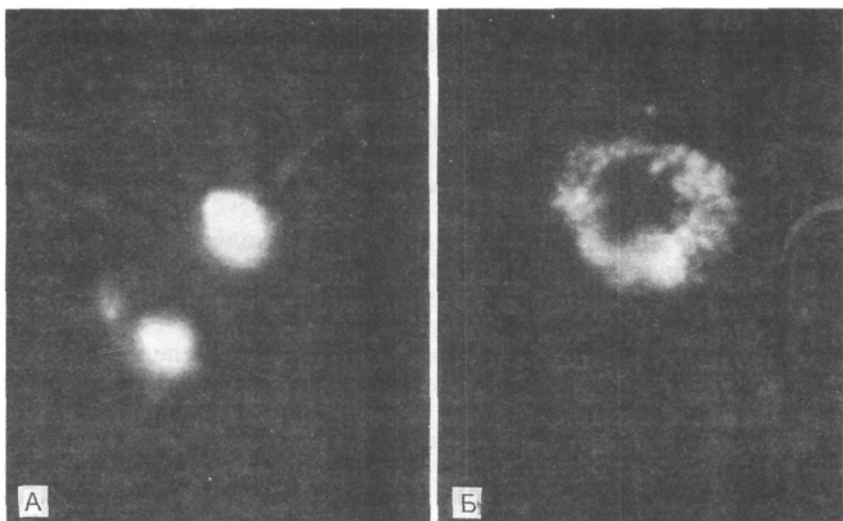


Рис. 17.2. Иммуногистохимическая и электронно-микроскопическая диагностика острого вирусного гепатита HBV.

А (слева сверху) — светящиеся частицы HBsAg в ядрах пораженных гепатоцитов, выявленные с помощью прямой иммунофлуоресцентной методики по Кунсу. Б — частицы HBsAg в цитоплазме гепатоцитов, меченные аналогичным образом. В — электронограмма, на которой видны стержни HBsAg, освобожденной из ядра в цитоплазму на начальной стадии накопления HBsAg.

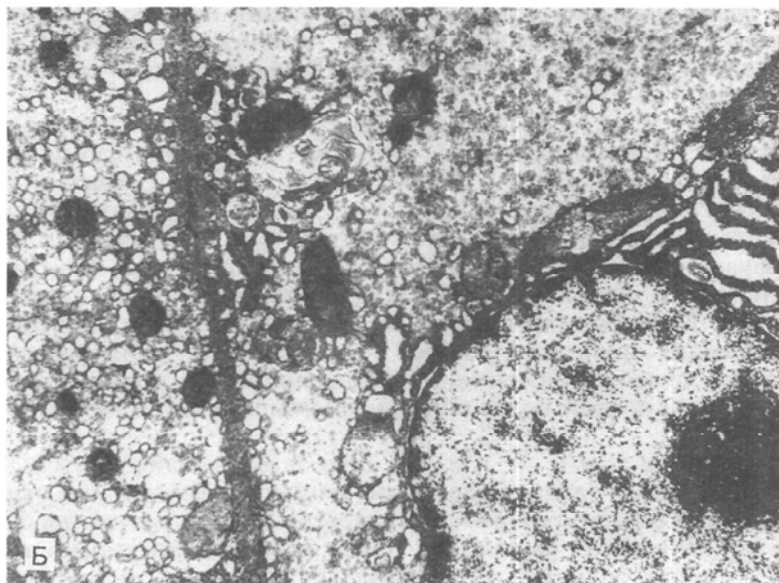
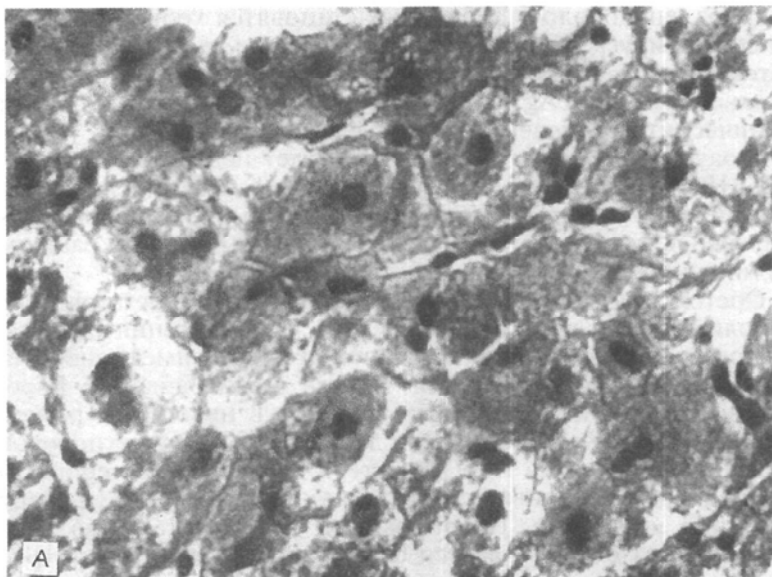


Рис. 17.3. Острый вирусный гепатит HBV.

А — цитоплазма некоторых гепатоцитов заполнена гомогенным материалом, придающим им матовый вид (вид «матовых стекол»). Б — электронограмма: цитоплазма гепатоцитов на развитой стадии накопления частиц HBsAg в виде мельчайших и многочисленных сферических гранул, сливающихся в гомогенный серый фон, на котором выделяются отдельные органеллы.

в цирроз, еще около 5 % больных становятся хроническими носителями вируса. *Хронический активный гепатит* связан с недостаточностью выработки HBSAb и персистенцией (устойчивым сохранением) HBeAg. В противоположность этому организм хронических носителей инфекта, вырабатывая HBeAg, устойчиво продуцирует HBSAg, но обнаруживает недостаточность синтеза HBSAb. Носительство может развиваться после периода хронического активного процесса в печени с серологической конверсией к позитивному выявлению HBeAb и прекращением репликации вируса.

Обстоятельства и факторы, приводящие к недостаточно полной элиминации вируса, неизвестны. Персистенция HBV чаще наблюдается у мужчин, а частота носительства имеет значительные географические различия. В ряде стран Западной Европы этот показатель не превышает 0,1 %, а в некоторых регионах Африки и Юго-Восточной Азии достигает 20 %. В регионах Африки и Азии передача HBV от матери к младенцу в перинатальном периоде расценивается как наиболее частый путь распространения инфекции. Предполагают, что носительство с младенческих лет обеспечивается блокирующим действием HBeAg, которое осуществляется трансплацентарным путем. В настоящее время доступна активная иммунизация против HBV. Вакцинная субъединица, созданная при помощи генетической инженерии и вызывающая продукцию HBSAg, защищает организм от вируса.

Гепатит D. Возбудитель гепатита D (HBD) является дефектным РНК-содержащим вирусом. Для репликации ему нужно присутствие HBV. Инфективная частица содержит вирусную РНК, покрытую HBSAg. Антиген можно выявить иммуногистохимически в ядрах гепатоцитов. Сам вирус гепатита D, встречающийся повсеместно, модифицирует течение острых и хронических инфекций HBV. Им можно заразиться одновременно с HBV (коинфекция) или же он вторично инфицирует хронических носителей вируса гепатита В (суперинфекция). В обоих случаях клинически болезнь протекает тяжелее, а повреждения в печени более обширные, чем при чистой форме гепатита В.

Гепатиты А и В. Этот термин используется для обозначения тех случаев вирусного гепатита, при которых этиологический фактор оставался неизвестным. В большинстве случаев такой гепатит развивался после переливания крови, причем у многих больных заболевание переходило в хронический гепатит. К настоящему времени частично охарактеризовано два новых агента: один из них, парентеральный ни А ни В, назван вирусом гепатита С (НСV) и связан с переливаниями крови и ее продуктов, другой, энтеральный ни А ни В, назван вирусом гепатита Е (HEV), вызывает эпидемические вспышки и передается энтеральным путем.

Гепатит С. Возбудитель гепатита С идентифицирован с помощью молекулярного клонирования. Полагают, что это вирус с одной нитью РНК, содержащей 10 000 нуклеотидов, и гомологичный пестивирусам (вирусам, относящимся к семейству тогавирусов) и флаовирусам (принадлежат к тому же семейству). Возбудитель передается при переливании крови или с продуктами крови, а также при внутривенных инъекциях. Гепатит С распространен среди лиц, применяющих шприцы многократного использования, и может встречаться как коинфекция с гепатитом В. Инкубационный период длится 42—90 дней. Несмотря на то что сама вирусная частица пока не изолирована, разработано несколько серологических методик измерения концентрации анти-НСV-антител. РНК вируса гепатита С может быть изучена с помощью полимеразной цепной реакции. Антитела к НСV появляются между 1-м и 6-м месяцами после начала острой фазы заболевания.

Известно, что 30—60 % пациентов с посттрансфузионным гепатитом С заболевают *хроническим гепатитом*. Последний характеризуется безболезненным течением, рецидивами, чередующимися с ремиссией, и прогрессированием в цирроз. Единственный и надежный способ лечения связан с использованием α -интерферона. Полагают, что среди доноров в европейских странах 0,3—0,6 % лиц — бессимптомные носители НСV.

Гепатит Е. Возбудителем гепатита Е является вирус диаметром 32—34 нм, имеющий одну нить РНК. Для этого заболевания характерен фекально-оральный путь передачи вируса. Заболевание имеет эпидемический характер, встречается в Азии и Африке. Инкубационный период составляет 35—40 дней. Болезнь напоминает гепатит А. Возбудитель поражает молодых и взрослых лиц, вызывая у них легкую степень гепатита с желтухой. Отмечается высокая смертность среди беременных женщин.

Клинические и биохимические признаки острого гепатита. Ранними клиническими признаками этого заболевания являются тошнота, отсутствие аппетита, непереносимость жирной пищи, рвота и повышение температуры тела. Часто отмечается боль в эпигастральной области, печень увеличена и болезненна при пальпации. Через 3—9 дней после продромального периода развивается желтуха, достигающая пика на 10-й день. В желтушном периоде окраска кала становится бледной, а цвет мочи темным. Эти симптомы исчезают через 2—6 нед, но полное выздоровление занимает большее время. Уровень сывороточного билирубина растет в основном за счет связанной формы пигмента. Содержание сывороточных АСТ и АЛТ вначале существенно повышается, а затем с развитием желтухи быстро падает. Протромбиновое время, как правило, уменьшено, и является одним из лучших показателей тяжести гепатита.

Большинство больных после острого гепатита полностью выздоравливают. Смертность варьирует в зависимости от типа возбудителя (см. табл. 17.1). При очень тяжелой форме заболевания массивные зоны некроза сопровождаются молниеносной печеночной недостаточностью, которая является причиной смерти. У некоторых пациентов желтуха особенно интенсивна и сохраняется в течение недель и даже месяцев (*холестатический гепатит*).

Патоморфологические признаки острого гепатита. Классический острый гепатит. Морфологические проявления всех типов острого вирусного гепатита практически одни и те же. Отмечается диффузное вовлечение гепатоцитов с более тяжелыми изменениями в перивенулярных зонах. Наиболее значительным признаком гепатита является *некроз печеночных клеток*. Он может захватывать отдельные гепатоциты или их небольшие группы. Некоторые из разрушенных печеночных клеток или их фрагменты могут превращаться в безъядерные интенсивно окрашенные эозинофильные *тельца Каунсилмена* (W.Th.Councilman). Размеры этих телец, имеющих округлые очертания, могут достигать диаметра ядра или даже цитоплазмы гепатоцита (рис. 17.4). Вместе с тем многие печеночные клетки не разрушаются, а набухают, их цитоплазма подвергается гидропической вакуолизации (рис. 17.5, А). В связи с зонами некроза появляется воспалительная инфильтрация, состоящая из мононуклеарных клеток, преимущественно лимфоцитов (рис. 17.5, Б). Развивается диффузная гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских клеток). Лимфоцитарная инфильтрация отмечается и в портальных трактах, причем при гепатите А в инфильтрате встречаются многочисленные плазматические клетки. Возможны небольшие холестазы.

После такого острого повреждения печень быстро восстанавливается, и еще до того, как исчезает клиническая картина острого гепатита, в сохранившейся паренхиме видны гипертрофия и гиперплазия гепатоцитов. По мере исчезновения некротических повреждений возрастает активность купферовских клеток. Появляются скопления макрофагов, перегруженных липофузином. Постепенно ткань печени возвращается к норме.

Механизмы повреждения печеночных клеток имеют, возможно, иммунологический характер. Лизис этих клеток, по-видимому, наступает тотчас после их набухания. Однако вряд ли это следствие прямого действия вируса, поскольку при хроническом гепатите гепатоциты, зараженные вирусом, могут оставаться морфологически нормальными.

Острый гепатит с мостовидным некрозом. При таком варианте вирусного гепатита утрата печеночной паренхимы носит обширный характер, наблюдаются некротический лизис гепатоцитов, интенсивная воспалительная инфильтрация и спадение сети ретикулиновых волокон, вызванное ис-

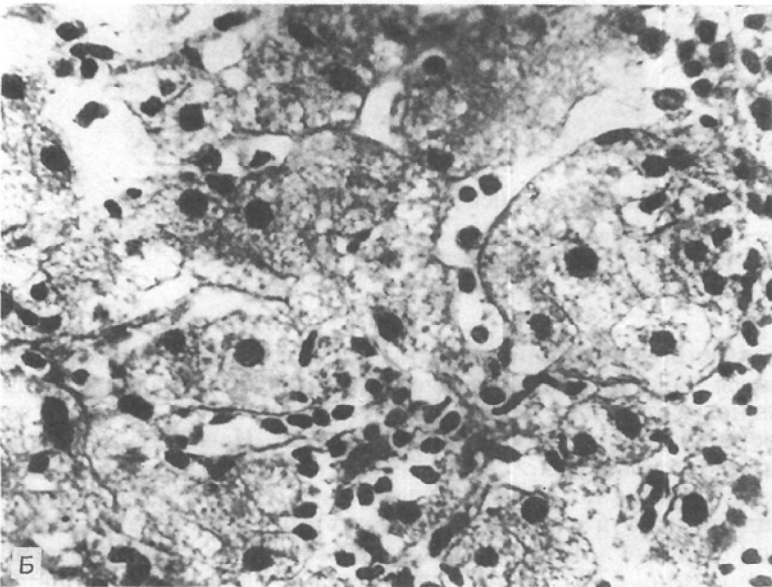
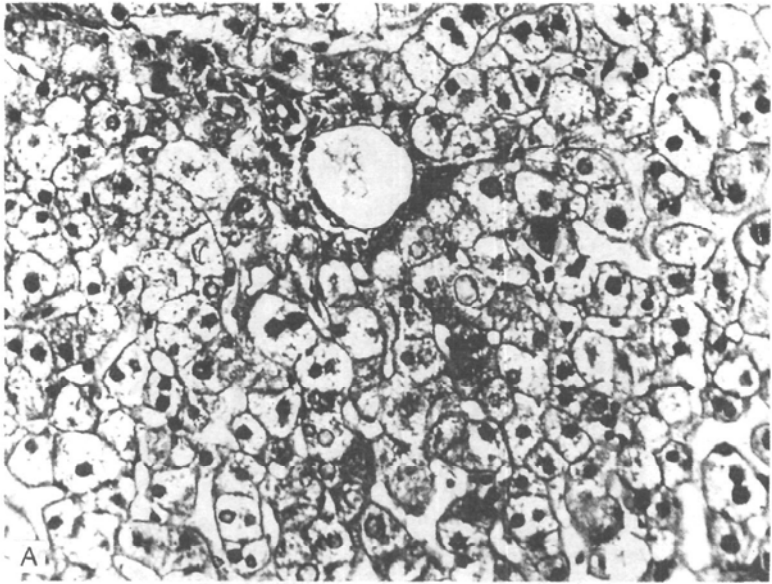


Рис. 17.5. Острый гепатит.

А (вверху) — гидropическая дистрофия гепатоцитов. Б — внутридольковая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

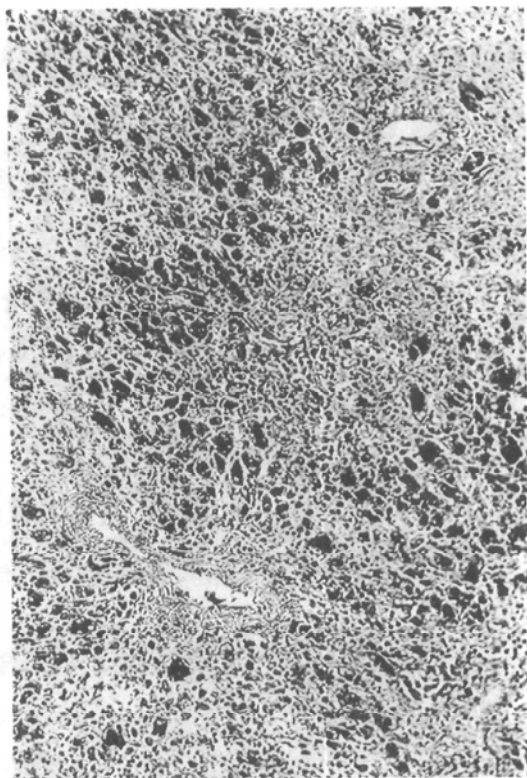


Рис. 17.6. Тяжелая (молниеносная) форма острого гепатита.

Массивные панацинарные зоны некроза паренхимы печени, содержащие детрит (темные клетки — сохранившиеся гепатоциты).

чезновением погибших печеночных клеток. Зоны некроза сливаются, образуя мостовидные центрально-центральные и центрально-портальные перемычки (см. схему 17.4). *Прогноз* связан с регенеративной способностью печени. Известны случаи полного выздоровления.

Молниеносный гепатит с массивным (панацинарным) некрозом. При этой форме гепатита появляются сливные зоны некроза, захватывающие крупные регионы печени (рис. 17.6). Такие изменения наблюдают у тех пациентов, у которых во время острой фазы болезни *молниеносно развивающаяся печеночная недостаточность* приводит к смерти. Однако, почему именно у этих больных вирусный гепатит приобретает такое тяжелое течение, остается неясным. Вирусная этиология при молниеносном гепатите установлена лишь у 50—

65 % больных. Еще у 25—30 % лиц такую форму гепатита вызывают токсические лекарства или химикаты. Если смерть наступает в раннюю фазу болезни, печень обычно сохраняет нормальные размеры, но становится диффузно-желтой из-за прокрашивания паренхимы желчью. Если же пациент выживает, то погибшие участки паренхимы постепенно рассасываются макрофагами и печень уменьшается в размерах, становится мягкой и красной из-за застойных явлений и множественных мелких кровоизлияний. В дальнейшем в результате пролиферации сохранившихся гепатоцитов возникают бледные узелки-регенераты, имеющие разные размеры. В обширных зонах утраты паренхимы происходит рубцевание, которое приводит к развитию широких рубцовых полос и рубцовой деформации печени. Так развивается *постнекротический цирроз*.

Гепатит, вызванный другими вирусами. В тропических регионах Африки и Южной Америки возбудители из группы В РНК-содержащих арбовирусов (семейства Тoga) вызывают *желтую лихорадку*. Это заболевание встречается в виде спорадических случаев, но иногда формируются эпидемические очаги [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. Возбудитель паразитирует у обезьян и передается человеку через укусы различных moskitov, в частности moskitov рода *Aedes aegyptii*. Тяжесть течения болезни варьирует от легких лихорадящих форм до тяжелых смертельных форм с молниеносной печеночной, а также острой почечной недостаточностью и угнетением костного мозга. Поражения печени проявляются в виде участков некроза, в которых чаще, чем при классических вирусных гепатитах располагаются тельца Каунсилмена.

В качестве *осложнения* острый гепатит может развиваться при разных инфекциях, вызванных негепатотропными вирусами: коревой краснухе, простом герпесе, инфекционном мононуклеозе (EBV), цитомегаловирусной инфекции.

Хронический гепатит. Воспаление печени, продолжающееся, *по крайней мере в течение 6 мес* и подтвержденное клинической симптоматикой, биохимическими, морфологическими и серологическими данными, принято называть *хроническим гепатитом*. Несмотря на то что вирусы гепатита вызывают большинство случаев хронического гепатита, список обуславливающих его причин, включает алкогольные поражения печени, продолжительную обструкцию желчных путей, болезнь Уилсона (см. ниже) и другие метаболические расстройства. В зависимости от характера воспалительных изменений хронический гепатит подразделяют на *три формы: персистирующий, активный и лобулярный*. Прогноз при каждой из этих форм зависит не от формы и объема воспалительных изменений, а от этиологических факторов. Вероятность *перехода острого вирусного гепатита (формы А, В, С, D и E) в хронический* определяется следующим образом. При гепатите, вызванном:

- *HAV* — переход в хроническое заболевание отмечается крайне редко;
- *HBV* — хронический гепатит развивается у более чем 90 % новорожденных и 5 % инфицированных взрослых лиц, среди которых у 25 % больных гепатит прогрессирует в цирроз;
- *HCV* — хронический гепатит отмечается у более чем 50 % инфицированных больных, из которых у 50 % затем развивается цирроз;
- *HDV* — хронический гепатит развивается редко и лишь при коинфекции *HDV/HBV*, причем более тяжелая форма хронического гепатита является наиболее частым вариантом при суперинфекции HDV;
- *HEV* — хронический гепатит не развивается.

Следует также добавить, что при хроническом течении *HBV*-и особенно *HCV*-гепатита создаются условия для возникновения первичного *гепатоцеллюлярного рака* (см. ниже). При относительно доброкачественной персистирующей форме хронического гепатита воспалительные изменения касаются в основном портальных трактов. Гораздо более существенные изменения с вовлечением в процесс портальных, перипортальных и ацинозных зон отмечают при хроническом активном гепатите. Такой хронический гепатит прогрессирует в *цирроз*.

Хронический активный гепатит. Он может иметь вирусную, лекарственную, аутоиммунную или неустановленную *этиологию*. Организм около 10 % пациентов с острым гепатитом В не способен к удалению вируса, и у 50 % из них развивается хронический активный гепатит. У таких больных в сыворотке крови сохранены *HBcAg* и *HBsAg*, также продолжается экспрессия стержневого и поверхностного антигенов (см. выше). Хронизация процесса встречается и в случаях парентерального (HCV) гепатита ни А ни В. При *аутоиммунном хроническом активном гепатите* выявляют противоядерные факторы и антитела к гладкомышечной ткани. Реже встречаются ревматоидный фактор и микросомные антитела. Никакой из этих факторов не является специфичным для хронического активного гепатита, и пока нет доказательств их этиологической роли. Среди дополнительных признаков аутоиммунного хронического активного гепатита следует назвать артралгию, кожную сыпь, плевральный выпот, тромбоцитопению, лейкопению и протеинурию. У некоторых больных развиваются хроническое воспалительное заболевание кишечника, синдром Шегрена и прочие заболевания, имеющие, возможно, аутоиммунную этиологию.

Хронический активный гепатит может проявляться *остро* и тогда он не отличается от острого вирусного гепатита. Иногда он развивается *постепенно* с неспецифическими признаками

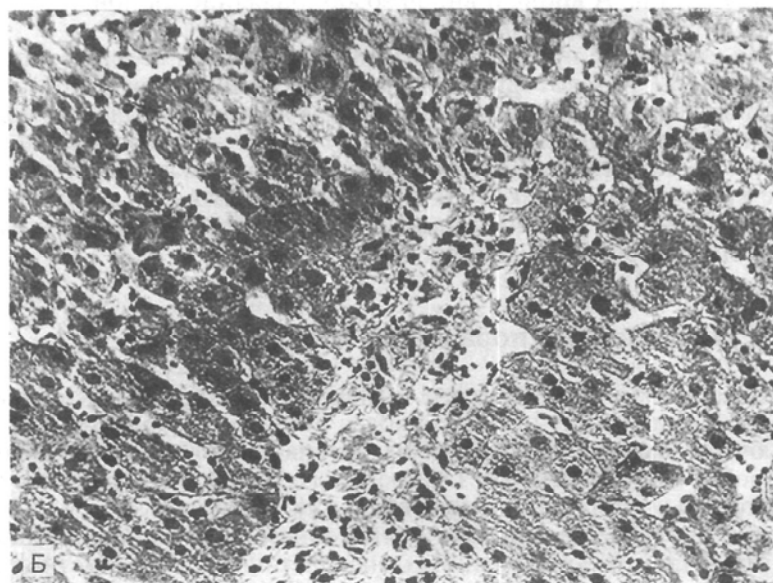
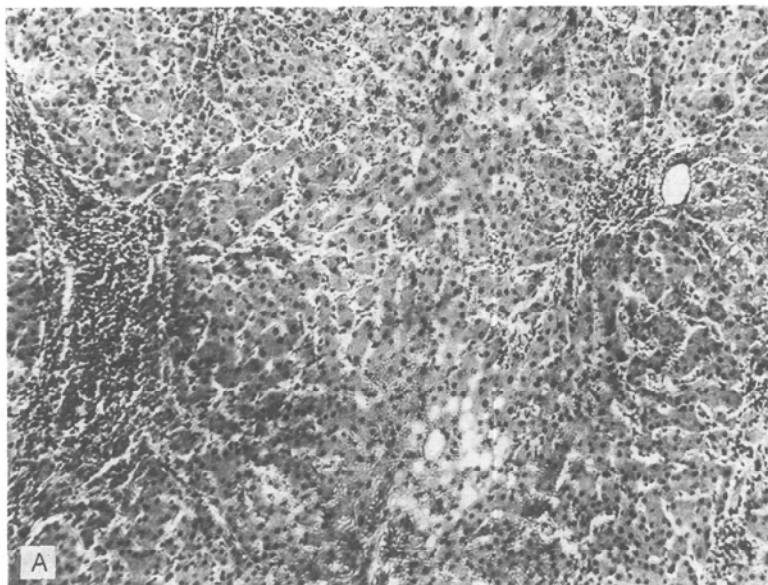


Рис. 17.7. Прогрессирующий хронический активный гепатит.

А (вверху) — клеточные инфильтраты, отражающие хроническое воспаление, заполняют нежные фиброзные перегородки (септы), которые развиваются между портальными трактами и терминальными печеночными венулами. Б — деталь рис. 17.7, А.

анорексии (отсутствия аппетита), утомляемости, неопределенными болями в верхней половине живота. Отмечают гепато- и спленомегалию, предшествующую появлению портальной гипертензии. Иногда возникает и печеночная недостаточность. Биохимические тесты выявляют небольшое увеличение уровня аминотрансферазы. Желтуха, варьирующая по интенсивности, может быть, но может и отсутствовать. На более поздних стадиях заболевания обнаруживают более выраженные признаки *дисфункции печени*. В отсутствие лечения хронический активный гепатит, как правило, прогрессирует в *цирроз*, хотя в некоторых случаях спонтанно излечивается.

Прогрессирующий хронический активный гепатит проявляется в виде воспалительных изменений с дистрофией гепатоцитов и развитием мостовидных зон некроза. Наличие участков *ступенчатого* некроза является *диагностическим признаком*. Эти участки могут появляться в перипортальных или перисептальных зонах и создавать мостовидную конфигурацию. Продолжающийся воспалительный процесс с фиброзом и формированием септальных прослоек между сближенными терминальными печеночными венулами, а также между портальными трактами и этими венулами (рис. 17.7, А, Б) значительно нарушает архитектуру органа. А вновь и вновь возобновляющееся повреждение приводит к развитию *крупноузлового цирроза*.

На указанные признаки могут накладываться явления острого гепатита. У некоторых больных эти явления доминируют и создают картину так называемого *хронического лобулярного гепатита*. Если хронический активный гепатит — продолжение гепатита В, то в ткани печени обнаруживают гепатоциты, имеющие вид «матовых стекол» и содержащие HBsAg. В ядрах печеночных клеток можно выявить стержневой (сердцевинный) антиген, а иногда и антиген к HDV.

17.6. Алкогольные поражения печени

Изменения, возникающие в печени при продолжительном употреблении спиртных напитков в достаточно больших дозах, включают ожирение паренхимы органа, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз печени. Ожирение гепатоцитов обратимо, но алкогольный гепатит расценивают как облигатный предшественник цирроза. Хронический алкоголизм может сопровождаться вторичными диетическими нарушениями и, в частности, белковой недостаточностью. Такие явления могут значительно увеличивать гепатотоксический эффект алкоголя.

Алкогольное ожирение печени. Потребление алкоголя даже в небольшом объеме всегда сопровождается ожирением того или иного количества гепатоцитов. При однократном употреблении спиртных напитков жирные кислоты, накапливающиеся в па-

ренхиме печени, исходят из жировых депо. Однако при хроническом алкоголизме они имеют преимущественно пищевое происхождение.

Алкоголь расщепляется главным образом при окислении в цитоплазме клеток с помощью алкогольдегидрогеназы, что приводит к образованию ионов водорода. Некоторое количество алкоголя метаболизируется микросомными ферментами гладкой эндоплазматической сети.

Возрастание уровня этанола в эндоплазматической сети — хорошо известный признак алкогольного повреждения печени. Кроме того, этанол повреждает митохондрии, которые набухают иногда настолько, что приобретают гигантские размеры. *Совокупное влияние спиртных напитков на жировой метаболизм печеночных клеток выражается в:*

- накоплении жирных кислот главным образом из-за того, что подавляется их окисление через цикл лимонной кислоты. Увеличивается концентрация α -глицерофосфата, что приводит к задержке жирных кислот в гепатоцитах. Жирные кислоты эстерифицируются (образуют сложные эфиры) в эндоплазматической сети до триглицеридов, часть которых накапливается в гепатоцитах. В гладкой эндоплазматической сети может повышаться синтез липопротеина, поэтому часть триглицеридов транспортируется в кровь, создавая гиперлипидемию;
- накоплении эфиров холестерина (холестеринэстеров). Это обусловлено возросшим синтезом холестерина в гладкой эндоплазматической сети, а также снижением катаболизма (разложения) холестерина.

Перечисленные механизмы, действуя вместе, вызывают ожирение паренхимы печени, которое можно определить лишь через 2 дня после приема алкоголя. Вместе с тем прекращение приема алкоголя (или даже запоя) приводит к быстрой мобилизации жира из гепатоцитов. Однако, если ожирение имеет тяжелую степень, могут возникнуть холестазаы и печеночная недостаточность.

Алкогольные гепатит и цирроз. В отличие от механизмов формирования алкогольного ожирения печени, процессы, приводящие к развитию алкогольных гепатита и цирроза, остаются неясными. В частности не определены факторы организма хозяина, которые обуславливают порог гепатотоксического воздействия спирта. Хотя известно, что в среднем ежедневное количество алкоголя, необходимое для такого воздействия, равно примерно 100 г. Клинический опыт свидетельствует о том, что алкогольный гепатит развивается после 3—5-летнего систематического употребления спиртных напитков, однако такой гепатит отмечается лишь у 35 % больных хроническим алкоголизмом. Кроме того, лишь у 30 % из этих лиц (у 12 % больных ал-

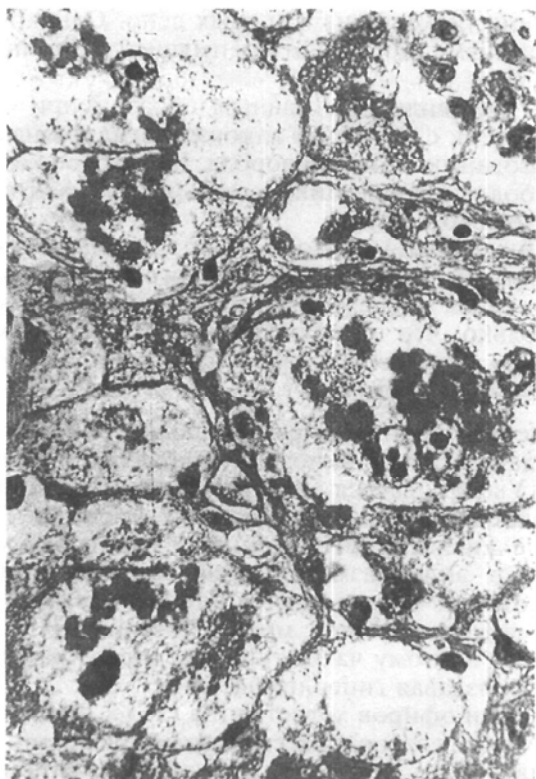


Рис. 17.8. Хронический алкоголизм.

В печени набухшие гепатоциты, содержащие включения алкогольного гиалина — тельца Маллори.

коголизмом) возникает цирроз. Доказано, что значительно большему риску развития алкогольного гепатита (даже при меньших систематических дозах приема и меньшем периоде пьянства) подвергаются женщины.

При алкогольном гепатите, как правило, накладывающемся на уже имеющееся ожирение печени, обнаруживают баллонизацию (см. ниже) и некроз гепатоцитов. Это сопровождается нейтрофильной инфильтрацией. Процесс начинается вокруг терминальных печеночных венул. В некоторых гепатоцитах появляются аморфные эозинофильные скопления *алкогольного гиалина — тельца Маллори* (F.V.Mallory) (рис. 17.8). Под электронным микроскопом видна фибриллярная структура алкогольного гиалина, который представляет собой скопления промежуточных филаментов в поврежденных печеночных клетках. Еще можно встретить гигантские митохондрии, заметные в цито-

плазме «пострадавших» гепатоцитов при большом увеличении микроскопа. Уже на ранних этапах отмечают фиброз. Сначала он возникает перипеллюлярно, возле разрушенных клеток паренхимы, но по мере продолжающейся гибели гепатоцитов формируются фиброзные (септальные) прослойки. У некоторых пациентов гепатит имеет тяжелую форму с диффузным поражением паренхимы и печеночной недостаточностью.

Продолжающийся алкогольный гепатит приводит к *прогрессивному фиброзу и рубцеванию*. Септальные прослойки соединительной ткани образуют связи между смежными перивенулярными зонами, а также между перивенулярными зонами, с одной стороны, и портальными трактами — с другой. Прогрессивно нарушается архитектура печени, и в конце концов развивается *мелкоузловой цирроз*. Если гибель паренхимы и как следствие этого фиброз и узловая регенерация продолжают, то на финальных этапах болезни возникает *смешанный или крупноузловой цирроз* (о циррозах см. ниже).

Иногда алкоголь приводит к перивенулярному и перипеллюлярному фиброзу *без признаков гепатита*. Такое поражение тоже может прогрессировать в цирроз. Весьма важно уметь распознавать алкогольный цирроз, поскольку он прогрессирует медленнее прочих типов цирроза печени и может быть стабилизирован при отказе от приема спиртных напитков. Кроме того, при хроническом алкоголизме, помимо печени, поражаются и другие органы и системы. Развиваются кардиомиопатия, недостаточность витаминов В и С, полиневропатия, гастрит и язвенная болезнь, панкреатиты, контрактура Дюпюитрена (В. G. Dupuytren) и изменения в центральной нервной системе.

Механизмы, с помощью которых этанол вызывает гепатит и фиброзные изменения в печени, изучены плохо. Образование свободных радикалов, ферментное окисление жиров, повреждение плазмолеммы или органелл, иммунологические механизмы — все они могут участвовать в патогенезе алкогольного гепатита и цирроза.

Баллонизация гепатоцитов обеспечивается их растяжением секреторными белками и водой, что связано с повреждением секреторных органелл. *Тельца Маллори* состоят из промежуточных (прекератиновых) филаментов. Этанол или ацетальдегид способны вызывать дезорганизацию цитоскелета, проявляющуюся в накоплении указанных филаментов или в невозможности их рассеять. Наконец доказано, что *перисинусоидальные клетки*, или *липоциты Ито*, участвуют в выработке коллагеновых волокон и, следовательно, в развитии фиброзных изменений. Пролиферацию этих клеток стимулируют алкоголь и его метаболиты, а также продукты повреждения гепатоцитов. После этого и начинается *перипеллюлярный фиброз*, столь характерный для алкогольного поражения печени.

17.7. Цирроз печени

При циррозе печени отмечается *диффузное нарушение архитектоники печени*. Паренхима органа пронизана большим количеством *узелков (регенератов)*, состоящих из *гепатоцитов* и отделенных друг от друга неравномерными и анастомозирующими (септальными) *прослойками фиброзной ткани*. И узелки, и фиброзные прослойки имеют различную величину и толщину в зависимости от формы цирроза. Все это является результатом воспалительной реакции и гибели гепатоцитов. Иными словами, вследствие двух этих изменений развиваются фиброз и компенсаторная гиперплазия.

Прогрессирующая гибель и регенерация печеночных клеток являются многоочаговыми процессами, а диффузное нарушение архитектоники, в частности, проявляется в том, что портальные тракты и терминальные печеночные венулы распределены произвольно и неравномерно по узелкам (регенератам) паренхимы и септальным прослойкам. Процесс необратим, и глубокие структурные нарушения пагубно влияют на внутривенное кровообращение. *Нарушения кровообращения* проявляются в двух вариантах. Во-первых, диффузный фиброз и регенераты препятствуют прохождению крови по синусоидам из портальной системы через терминальные венулы и печеночные вены в систему *v. cava inferior*. Возникает синдром портальной гипертензии. Во-вторых, фиброз и регенераты препятствуют адекватному артериальному снабжению паренхимы. В результате гепатоциты продолжают погибать даже тогда, когда первоначальная причина гепатита и цирроза (например, алкоголь) уже не действует. Причина смерти больных циррозом печени связана с печеночной недостаточностью, портальной гипертензией или комбинацией того и другого.

Любые формы очагового рубцевания и очаговой узловой гиперплазии паренхимы печени не включаются в понятие цирроза. К этому понятию не относятся также фиброзные изменения при шистосомозе, врожденный фиброз и др.

Патоморфологические признаки цирроза. Размеры печени могут быть нормальными или увеличенными. Причинами увеличения органа служат либо ожирение паренхимы, либо избыточное развитие гиперпластических узлов-регенератов. Однако, как правило, орган сморщивается по мере прогрессирования цирроза вследствие прекращения избыточной регенерации и развития соединительной ткани. На финальных этапах развития цирроза печень может весить менее 1 кг. Поверхность печени диффузно деформирована многочисленными узелками, а на разрезе видно разделение ткани на округлые узелки, ограниченные фиброзными полосами и кольцами. Цвет узелков варьирует. Он бывает бледно-коричневым или желтым при ожирении гепатоцитов, зеленовато-желтым (даже зеленым) при холестазах (особенно массивном) и темно-красным при венозном застое.

Под *микроскопом* отмечается нарушение обычного строения органа. Фиброзные септальные прослойки разделяют паренхиму и портальные тракты таким образом, что терминальные венулы смещены со своих обычных мест. Окружая узелки-регенераты, прослойки формируют связи между смежными портальными трактами, между терминальными венулами и портальными трактами или между соседними терминальными венулами. Внутри узелков гепатоциты подвергаются очаговой гипертрофии и гиперплазии. Эти процессы могут сопровождаться сдавлением и атрофией отдельных соседних печеночных клеток. Поэтому в одних частях узелка клетки увеличены, а в других имеют гораздо меньшие размеры. Некоторые узелки могут быть частично разделены неравномерными фиброзными перегородками, внедряющимися в них со стороны кольцевидных (септальных) фиброзных прослоек. Мелкие группы гепатоцитов бывают захвачены фиброзными тяжами и прослойками. Встречается увеличение числа мелких дуктальных элементов, что отражает пролиферацию в желчных протоках. Холестазы, как правило, не выражены (исключение составляет билиарный цирроз), хотя и могут развиваться в терминальные стадии болезни при печеночной недостаточности.

В фиброзных прослойках и портальных трактах определяют инфильтраты из лимфоцитов и реже плазматических клеток. Наблюдают жировую дистрофию гепатоцитов, особенно в краевых зонах узелков. Этот признак, сочетающийся с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, указывает на прогрессирующий характер цирроза.

Классификация цирроза. Разделение циррозов печени на несколько типов имеет определенное клинико-патологическое значение. Существующие классификации основаны на морфологическом или этиологическом принципе. *Морфологическая классификация* включает три формы. Их можно различать *макроскопически*. Мелкоузловой (микронодулярный) цирроз: печень пронизана узелками (регенератами паренхимы органа) примерно одинакового размера, окруженными очень узкими и преимущественно кольцевидными прослойками соединительной ткани. Диаметр узелков не превышает 3 мм. *Крупноузловой* (макронодулярный) цирроз выражается в том, что поперечник узлов-регенератов превышает 3 мм. Они имеют разные размеры и нередко достигают 1 см в диаметре. Прослойки соединительной ткани тоже варьируют по ширине. При наличии широких рубцовых полос цирроз называют *постнекротическим* (рис. 17.9). Цирроз смешанного типа — одновременное наличие мелких (до 3 мм в диаметре) и крупных (около 1 см) узелков (рис. 17.10, А, Б). Ценность этой классификации многие клиницисты подвергают сомнению, поскольку в ней отсутствует соответствие указанных типов различным этиологическим факторам цирроза печени. Смешанный тип очень часто наблюдается в фи-

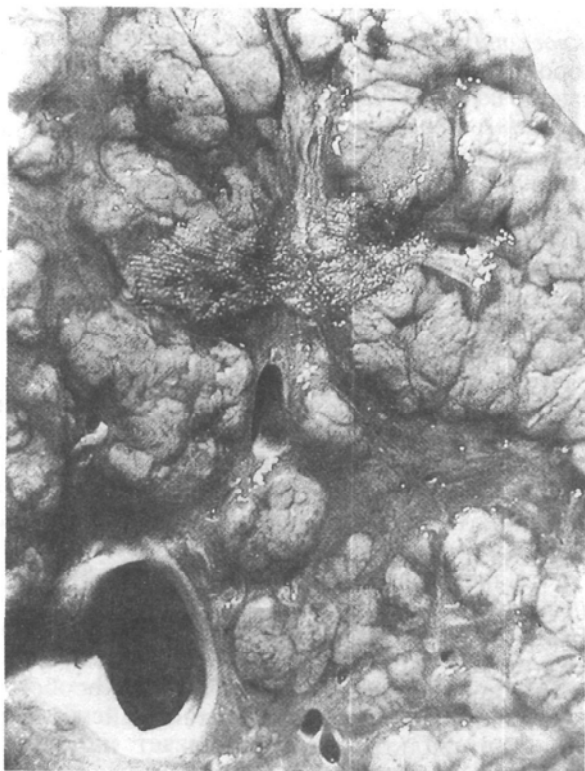


Рис. 17.9. Крупноузловой (постнекротический) цирроз печени.
Регенераты печеночной паренхимы в виде крупных узлов окружены широкими прослойками соединительной ткани.

нальной стадии цирротического процесса. Он отражает некое равновесие между продолжающимся повреждением паренхимы и регенеративной способностью печени.

Этиологическая классификация цирроза печени следующая.

Приобретенные формы

Алкогольный цирроз

Цирроз после гепатита или вирусной инфекции (постгепатитный, поствирусный)

Цирроз неизвестной этиологии

криптогенный

индийский детский цирроз

Билиарный цирроз

первичный

вторичный (вследствие обструкции желчевыводящих путей)

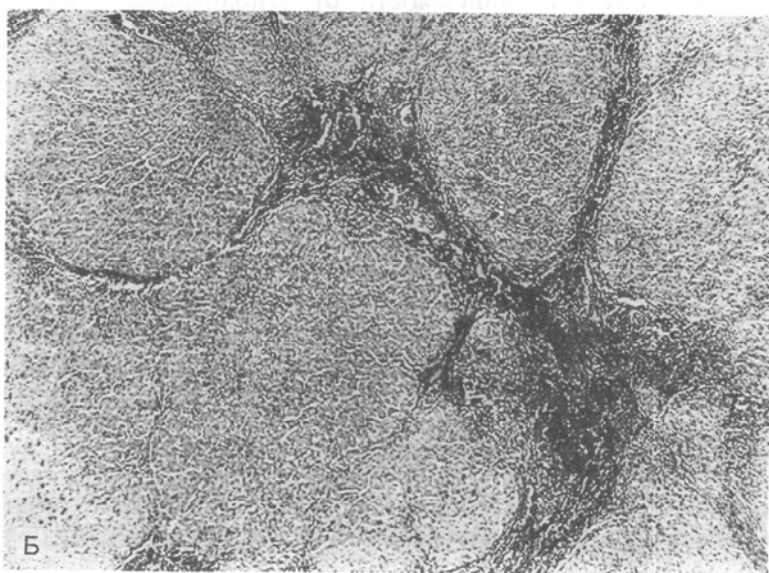
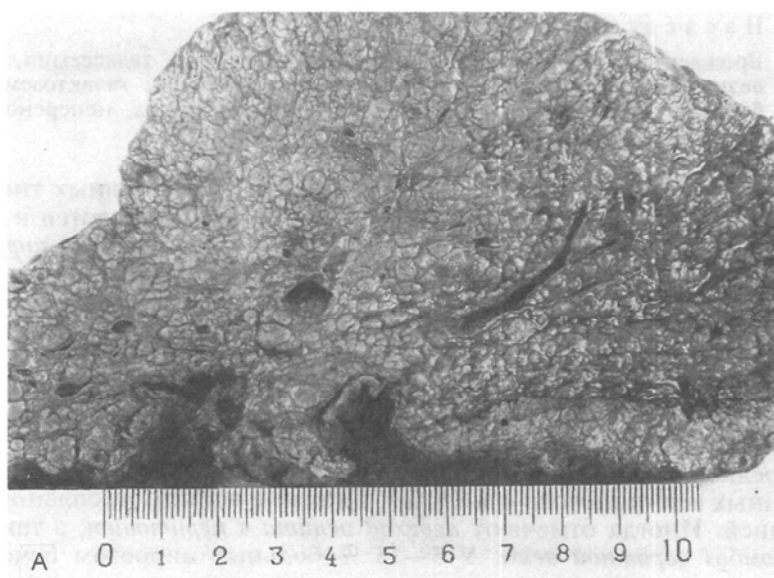


Рис. 17.10. Смешанный цирроз печени.

А (вверху) — на разрезе видно, как узелки паренхимы разного диаметра окружены узкими кольцевыми прослойками соединительной ткани. Б — прослойки соединительной ткани содержат обильный лимфоцитарный инфильтрат.

Наследственные формы

Врожденные дефекты метаболизма: гемохроматоз, талассемия, болезнь Уилсона, недостаточность α_1 -антитрипсина, галактоземия, болезнь накопления гликогена (тип IV), тирозиноз, непереносимость фруктозы

В заключение укажем частоту наблюдений основных типов заболевания, которые приведены выше и регистрируются в западноевропейских странах (данные 1998 г.). *Алкогольный цирроз* встречается в 30—35 % всех наблюдений, *цирроз, возникающий после вирусного гепатита* — в 15—20 %, *криптогенный цирроз* (неизвестного происхождения) — в 40—50 %, *цирроз смешанного происхождения* — в оставшейся части наблюдений.

Осложнения цирроза включают *печеночную недостаточность* (вплоть до печеночной комы, т.е. глубокого угнетения функций головного мозга), *портальную гипертензию* с повторяющимися, нередко смертельными кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также с асцитом и спленомегалией. Иногда отмечают *переход асцита в перитонит*, а также *тромбоз воротной вены*. У 5—15 % больных циррозом печени развивается *рак печени*, однако частота малигнизации значительно варьирует в зависимости от этиологии цирроза (см. ниже).

Патогенез цирроза. В настоящее время это заболевание рассматривают как исход продолжительного некротического процесса в паренхиме печени. Неравномерная гиперплазия гепатоцитов и фиброз пагубно сказываются на внутрипеченочном кровообращении. Поэтому независимо от первоначальной причины повреждения паренхимы гепатоциты продолжают погибать уже в результате вторичной ишемии. Далее изменения прогрессируют вплоть до летального исхода от печеночной недостаточности и(или) портальной гипертензии.

Во многих случаях цирроз непредсказуем. Факторы организма хозяина, влияющие на прогрессию этого заболевания после вирусного гепатита, неизвестны. Возможно, определенную роль играет сохранение первоначального воспалительного стимула. Например, персистенция вируса объясняет прогрессию острого гепатита В или С в хронический [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. В других случаях возможна иммунологическая реакция. У больных различными формами билиарного цирроза (см. ниже) прогрессию можно связать с хронической задержкой желчеотделения. Факторы, приводящие к фиброзу печени, тоже остаются неясными, но главенствующее значение фиброза в прогрессии цирроза и развитии осложнений несомненно.

Важнейшие этиологические типы цирроза печени. Алкогольный цирроз. Патоморфологические признаки этого заболевания описаны выше. Алкогольный цирроз печени встречается чаще у мужчин, чем у женщин, и развивается глав-

ным образом между 40 и 70 годами жизни. Уменьшение размеров печени, как правило, небольшое. На *ранних этапах* болезни цирроз имеет *мелкоузловой* характер. Сохраняется ожирение гепатоцитов, поэтому узелки-регенераты имеют бледно-коричневую или желтую окраску. *Позднее* цирроз приобретает *смешанный* или преимущественно *крупноузловой тип*, а степень ожирения паренхимы снижается. Узелки четко ограничены узкими кольцевидными фиброзными (септальными) прослойками. Прлиферация желчных протоков выражена незначительно, да и лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов невелика. Наличие *тельца Маллори* (см. выше) является маркерным признаком этиологии данного цирроза, однако следует иметь в виду, что эти тельца встречаются и при болезни Уилсона, индийском детском циррозе и билиарном циррозе.

Цирроз после вирусного гепатита. В этом случае размер печени, как правило, меньше, чем при алкогольном циррозе, ожирение паренхимы выражено незначительно или отсутствует, а сам *цирроз обычно имеет крупноузловой тип*. Нормальная архитектоника печени утрачена полностью и может быть выявлена в некоторых узелках. Гепатоциты могут значительно варьировать по величине. Если есть мостовидные некрозы и выраженная интрасептальная инфильтрация лимфоцитами, то это указывает на активность гепатита. По сравнению с алкогольным циррозом цирроз после гепатита чаще встречается у более молодых лиц, имеет худший прогноз, сопровождается более ранними, скоротечными и более тяжелыми осложнениями. В этих случаях выше заболеваемость гепатоцеллюлярным раком, особенно при циррозе после гепатита В.

К р и п т о г е н н ы й ц и р р о з п е ч е н и . У больных этой формой цирроза причины поражения печени невозможно установить ни клинически, ни морфологически. Предполагают, что большинство пациентов страдают субклинической (бессимптомной) формой гепатита. В основном отмечается *крупноузловой тип цирроза*.

Б и л и а р н ы й ц и р р о з п е ч е н и . Продолжительный застой желчи (холестаз), имеющий как внутрпеченочное, так и внепеченочное происхождение, может приводить к циррозу. В основе этого вида цирроза лежит вредоносное действие *застойной желчи* на гепатоциты, часто усиленное у больных с холангитом и обструкцией крупных желчных протоков. Различают *два варианта заболевания*:

- первичную билиарную болезнь, при которой происходит прогрессирующее разрушение и утрата желчных протоков. Выделяют два главных типа — первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит;
- вторичный билиарный цирроз, развивающийся в результате продолжительной механической закупорки крупных желчных протоков.

Первичный билиарный цирроз — редкое заболевание, встречается преимущественно у женщин среднего возраста (заболеваемость у женщин выше в 9 раз, чем у мужчин). На начальном этапе болезнь развивается постепенно, часто отмечают зуд, гиперпигментацию кожи и неопределенный период недомогания, предшествующий появлению желтухи. Как правило, сильно выражена гепатомегалия. Выраженность желтухи, сначала незначительная, в ходе болезни может меняться. По сравнению с показателями связанного (прямого) билирубина отмечается непропорционально высокий уровень сывороточной щелочной фосфатазы. Сывороточные концентрации аминотрансферазы слегка повышены, а содержание холестерина в плазме крови заметно увеличено. Заболевание может продолжаться от нескольких месяцев до многих лет. Смерть наступает от печеночной недостаточности либо от осложнений при портальной гипертензии. При долго протекающей болезни развивается синдром мальабсорбции, возникают остеомалация (размягчение костей, обусловленное декальцинацией) и остеопороз (разрежение и перестройка костной ткани). Все это получило название *печеночной остеодистрофии*.

Несмотря на то что клинические и биохимические показатели свидетельствуют об обтурационной (механической) желтухе, крупные печеночные и внепеченочные желчные пути проходимы. Наиболее заметным *патогистологическим признаком* является *лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация*, обнаруживаемая внутри и вокруг эпителия мелких печеночных желчных протоков, диаметр которых не превышает 50 мкм. В эпителии отмечают дистрофические изменения, а указанные протоки постепенно разрушаются и в конце концов исчезают. У 30 % больных в непосредственной близости к пораженным желчным протокам выявляются *эпителиально-клеточные гранулемы*. В портальных трактах обнаруживают клеточные инфильтраты, отражающие хроническое воспаление и постепенно распространяющиеся с вовлечением в процессе перипортальных зон паренхимы печени. Все это сопровождается портальным фиброзом. Что касается *холестазов*, то они значительно выражены в перипортальных зонах. На поздних стадиях процесса в гепатоцитах перипортальных зон накапливается медь, связанная с белком. Это происходит вследствие сниженной экскреции меди в желчь. В этих же гепатоцитах определяются *тельца Маллори*. Эволюцию цирроза завершает прогрессирующий фиброз с портально-портальными септальными прослойками, утратой и узловых регенерацией гепатоцитов. Как правило, возникает *мелкоузловой цирроз*.

Первоначальным *поражением* при первичном билиарном циррозе печени является хроническая гранулематозная деструкция мелких желчных протоков. Позднее появляются зоны некроза гепатоцитов, возникающие, возможно, вследствие холе-

стазов. Так начинается прогрессирование процесса. Фактически у каждого больного в сыворотке крови титры антител высокие, антитела реагируют с неорганоспецифическим митохондриальным антигеном. Серологический тест на эти антитела имеет диагностическую ценность. Болезнь расценивают как аутоиммунную, но ее этиология неизвестна. Встречаются случаи семейного заболевания, но какие-либо генетические факторы не определены. У больных одновременно обнаруживают различные иммунологические аномалии. В частности, первичному билиарному циррозу сопутствуют такие аутоиммунные процессы, как синдром Шегрена и склеродермия (см. главу 5). Почему при данном типе цирроза поражаются именно желчные протоки, остается неясным.

Первичный склерозирующий холангит — относительно редкое заболевание. Мужчины болеют в 4 раза чаще женщин. У 70 % пациентов этот холангит сочетается с хроническим воспалительным заболеванием кишечника (особенно язвенным колитом). В *клинической картине* доминирует обтурационная (механическая) желтуха. Болезнь характеризуется хронической фиброзно-обтурационной деструкцией желчных протоков. Возле этих протоков прогрессирует перидуктальный фиброз, в конце концов приводящий к их облитерации. Процесс поражает как внутрипеченочные, так и внепеченочные желчные протоки. Клинический *диагноз* основывается на данных холангиографии, которые свидетельствуют о беспорядочных стриктурах и четко-образной структуре протоков. Указанные изменения прогрессируют в цирроз, тип которого близок первичному билиарному циррозу. Однако скорость прогрессирования в данном случае выше. *Этиология* этого заболевания тоже неизвестна. Связь с хроническими поражениями кишечника непонятна. Вместе с тем известно, что при первичном склерозирующем холангите повышен риск развития холангиокарциномы.

Вторичный (обтурационный) билиарный цирроз. Обтурация (закупорка) выхода желчи из печени, имеющая разное происхождение, вследствие травмы или опухоли общего желчного протока, атрезии протоков приводит к вторичному билиарному циррозу. Темп развития цирроза значительно варьирует и отчасти зависит от степени обтурации. В некоторых случаях (например, при закупорке протоков желчными камнями) развивается восходящий бактериальный холангит, который может осложняться абсцессами. При обтурации, вызванной опухолью (например, карциномой головки поджелудочной железы) смертельный исход, как правило, наступает еще до того, как развивается цирроз.

Наиболее ранние изменения, появляющиеся вслед за обтурацией, выражаются в холестазе. Сначала желчь накапливается в гепатоцитах, желчных путях и купферовских клетках. В частности, это происходит в перивенулярных зонах и мелких желч-

ных протоках. Постепенно более крупные желчные протоки расширяются и переполняются желчью. Причем желчь может выходить из своего русла, создавая «озера» желчи, которые связаны с очаговым некрозом паренхимы — инфарктом печени. Застой желчи провоцирует воспалительную реакцию, которая развивается в портальных трактах. Ткань этих трактов становится отечной, инфильтрируется лимфоцитами, плазматическими клетками и, что более важно, нейтрофилами. Инфильтраты возникают главным образом вокруг и внутри желчных протоков. Это *холангит*. Далее развивается перидуктальный фиброз, в желчных протоках отмечается пролиферация. Формируются фиброзные (септальные) прослойки, связывающие портальные тракты. Утрата гепатоцитов и фиброз приводят к нарушению архитектоники печени. Все вместе с последующим образованием узелков-регенератов формирует картину *мелкоузлового цирроза*. При сформированном циррозе печень плотная, увеличена в размерах, желтушна и имеет мелкобугристую поверхность. Процесс может осложниться портальной гипертензией. Однако причиной смерти чаще всего служит печеночная недостаточность или вторичная инфекция (тяжелая очаговая пневмония, абсцессы и т.д.).

Ярким примером обтурационного билиарного цирроза, не осложненного инфекцией, является таковой при *врожденной атрезии* (отсутствии) *желчных протоков*. При этом поражаются внепеченочная и внутрипеченочная части желчевыводящей системы. В первом случае у новорожденных возникает и устойчиво держится выраженная желтуха, а через несколько месяцев после рождения наступает смерть. Очаговая атрезия внутрипеченочных протоков часто сопровождается более продолжительным течением болезни, вторичный билиарный цирроз может развиться уже у взрослого человека.

Цирроз печени, вызванный метаболическими расстройствами. Многие из аномалий, имеющих метаболическую природу и перечисленных при описании этиологической классификации (см. выше), способны вызвать цирроз в детстве. Другие типы цирроза печени, возникающего в детстве, включают: *индийский цирроз детского возраста*, который встречается у 1—3-летних детей в Индии, имеет неизвестную этиологию и вызывает накопление в гепатоцитах больших количеств меди; *билиарный цирроз* вследствие атрезии (см. выше) и *кистозный фиброз* или *муковисцидоз* (фиброзно-кистозная дегенерация) (см. главу 22). Здесь же мы уделим внимание изменениям печени при *гемохроматозе*, *болезни Уилсона* и *недостаточности α_1 -антитрипсина*.

Гемохроматоз. Нормальная печень взрослого человека содержит около 0,3 г железа. Более половины этого количества находится в виде ферритина, а оставшаяся часть — в виде гемосидерина. (Обмен железа в организме и последствия недоста-

точности железа обсуждались в главе 12.) Равновесие в содержании железа зависит в основном от контроля за его всасыванием в кишечнике. Потеря железа в норме обычно мала и может возрастать лишь при кровотечениях и кровоизлияниях. Перегрузка железом, гемохроматоз, может стать следствием всасывания избыточных количеств железа, парентерального потребления препаратов железа или комбинации этих двух причин. Следует различать *первичный (идиопатический)* и *вторичный гемохроматоз*.

Причины гемохроматоза следующие.

Первичный (идиопатический) гемохроматоз

Вторичный гемохроматоз

Повышенное потребление железа

 многократные переливания крови

 избыточное поглощение железа с лекарственными препаратами, а также некоторыми видами пищи и напитков (см. главу 9)

Неэффективный эритропоэз и гиперплазия костного мозга (см. главу 12)

 талассемия

 сидеробластная анемия

Причины смешанного характера

 алкогольный цирроз печени, порфирия, врожденное отсутствие трансферрина

При *первичном гемохроматозе* депозиты избыточного железа откладываются преимущественно в гепатоцитах, позднее в купферовских клетках. *Вторичный гемохроматоз* сопровождается поражением тех же клеток, но в обратной последовательности. Отложения гемосидерина выглядят под *микроскопом* как желто-вато-коричневые внутриклеточные гранулы, дающие положительную реакцию берлинской (или прусской) лазури по Перлсу (M. Perls), т.е. окрашивающиеся в голубой цвет.

Первичный гемохроматоз. Он характеризуется избыточным всасыванием железа из пищевых продуктов, что наблюдается начиная с рождения и далее, так что у взрослого человека запас железа вместо нормальных 3—5 г превышает 30 г. Заболевание встречается в среднем у 2 из 1000 человек. Мужчины болеют в 4 раза чаще женщин. Это объясняется защитным механизмом у женщин, выработанным в ответ на ежемесячные потери крови во время менструаций. Гемохроматоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген, обеспечивающий восприимчивость к этому заболеванию, локализуется на хромосоме 6. Обнаружена прочная связь между этим геном и выработкой антигена *HLA-A3* и слабая связь — с *HLA-A14* и *B7*.

Природа метаболического дефекта, приводящего к избыточному всасыванию железа, неизвестна. Возможно это связано с изменениями в кишечных эпителиоцитах, секреторными дефектами или аномалиями макрофагов, которые обеспечивают накопление железа в паренхиматозных клетках. Уровень плаз-

менного трансферрина (β -глобулина, транспортирующего железо) не повышен, однако более 75 % его находится в насыщенной форме (в норме 30 %).

Избыточное накопление железа отмечается в клетках печени, поджелудочной железы, эндокринных клетках и кардиомиоцитах. Больные могут поступить на лечение с признаками цирроза, диабета или с очаговой гиперпигментацией кожи — *бронзовым диабетом* (гемомеланозом). Среди прочих признаков встречаются псевдоподагра (см. главу 24), гипогонадизм (синдром, обусловленный пониженной активностью половых желез), а также дилатационная (застойная) кардиомиопатия.

В печени депозиты железа сосредоточены преимущественно в гепатоцитах. Интенсивнее всего это отложение происходит в перипортальной зоне. На развитых стадиях болезни в процесс также вовлекаются эпителий желчных протоков, купферовские клетки и макрофаги портальных трактов. Фиброз первоначально развивается в портальных зонах, и постепенно формируется крупноузловой цирроз. Несмотря на то что развитие цирроза не соответствует интенсивности отложений железа, последнее все же рассматривается как фиброгенный фактор. *Лечение* включает в себя повторные веносекции (с целью кровопускания), причем с уменьшением содержания железа отмечают торможение фиброза. Тем не менее рано или поздно цирроз печени все же достигает своего полного развития. Помимо прочих осложнений цирроза, велика опасность возникновения *рака печени*.

В т о р и ч н ы й г е м о х р о м а т о з. Он характеризуется накоплением железа первоначально и преимущественно в макрофагах. Позднее депозиты железа появляются и в паренхиматозных клетках, в частности в печени. Дальнейшая цепь событий: фиброз — цирроз. Подобная перегрузка железом под действием диетических факторов демонстративнее всего наблюдается у южноафриканцев из племени Банту. При приготовлении пищи и пивоварении они использовали железные горшки, вследствие чего в избытке поглощали железо, частицы которого находились в пище и пиве.

Всасывание железа усиливается при хроническом алкоголизме. При алкогольном циррозе печени в биоптатах этого органа можно встретить депозиты железа.

Болезнь Уилсона (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона—Коновалова; S.A.K.Wilson, Н.В.Коновалов) представляет собой нарушение метаболизма меди, детерминированное парой аутосомно-рецессивных генов на хромосоме 13. Заболевание встречается не чаще, чем у 1 на каждые 200 000 человек и выражается в больших количествах меди, накапливающихся в печени, чечевичеобразных ядрах головного мозга, а также в почках и глазах.

Биохимическая аномалия при болезни Уилсона возникает в печени, и успешная пересадка печени приводит к *излечению*.

Природа этой аномалии неизвестна. Однако получены данные о возрастании концентрации меди в лизосомах гепатоцитов, что, по-видимому, связано с нарушением выделения этого металла с желчью. При этом содержание меди в печени увеличивается в 20 раз по сравнению с нормой. В печени снижен синтез плазменного металлопротеина и гликопротеина — *церулоплазмина*, относящегося к α -глобулинам и содержащего медь. Ген, ответственный за синтез церулоплазмина, находится на хромосоме 3. Низкие уровни сывороточного церулоплазмина встречаются у подавляющего большинства лиц с болезнью Уилсона, но не являются диагностическим маркером этого заболевания. Накопление меди в печени начинается в младенческом возрасте, со временем ее избыток поступает в кровь, затем медь накапливается в других органах.

Больной может обратиться за врачебной помощью с уже имеющимся острым гепатитом, молниеносной печеночной недостаточностью, хроническим, активным гепатитом или циррозом. И все это может быть, начиная с 5-летнего возраста. Поэтому определять, есть болезнь Уилсона или ее нет, следует у любого юного пациента с хронической болезнью печени. *Гистологическими признаками* заболевания являются ожирение и зоны некроза гепатоцитов, хронический активный гепатит и прогрессирующий фиброз, завершающийся крупноузловым циррозом. Имеются избыточное выделение меди с мочой и повреждение эпителия почечных канальцев, приводящее к *аминоацидурии* (повышенному выведению с мочой одной или нескольких аминокислот, иногда продуктов их обмена). Отложения меди в прозрачных и эластичных задних пограничных пластинках роговицы [десцеметовых (J. Descemet) оболочках глаз] создают желтовато-зеленые или зеленовато-коричневые пигментные *кольца Кайзера—Флейшера* (B. Kayser, R. Fleischer).

Недостаточность α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ). Белок α_1 -АТ — ингибитор протеаз, синтезируется гепатоцитами и макрофагами. В настоящее время известно не менее 30 вариантов этого белка. Недостаточность α_1 -АТ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Нормальный фенотип протеина обозначается как MM или PiMM (ингибитор протеазы), и нормальные сывороточные концентрации этого белка колеблются в пределах 2—4 г/л. Клинически наиболее важный вариант обозначают Z (PiZ). Гомозиготы по белку PiZZ обладают уровнем циркулирующего α_1 -АТ, составляющим 10 % от нормы. Синтезируется аномальный белок, в молекуле которого есть единственное замещение аминокислотных остатков ($^{342}\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$): такой белок не может секретироваться печеночными клетками. Поэтому он накапливается в виде PAS-положительных шариков и телец преимущественно в гепатоцитах перипортальных зон.

Недостаточность α_1 -АТ наблюдается не только при поражении печени, но и панацинарной эмфиземе легких. В зависи-

мости от возраста больного отмечают два наиболее частых заболевания печени: у новорожденных — гепатит, у детей и взрослых — цирроз печени. Механизмы, приводящие к циррозу, неизвестны.

17.8. Важнейшие осложнения портальной гипертензии и печеночной (гепатоцеллюлярной) недостаточности

Портальная гипертензия (см. главу 3). При портальной гипертензии давление крови в воротной вене может значительно возрастать. Причинами портальной гипертензии могут быть препятствия для прохождения крови через печень (при циррозах) из системы воротной вены в систему нижней полой вены, а также обструкция (тромбоз, сдавление) ствола воротной вены. Синдром портальной гипертензии характеризуют три *главных признака*: *варикозное расширение внепеченочных портокавальных (портосистемных) анастомозов, асцит и спленомегалия*, достигающая уровня гиперспленизма. Около 65 % больных циррозом печени страдают от повторяющихся кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, многие из них погибают от постгеморрагической анемии.

Печеночная (гепатоцеллюлярная) недостаточность. Несмотря на большие функциональные резервы и высокую регенераторную способность, у людей с тяжелыми острыми и прогрессирующими хроническими заболеваниями печени развивается гепатоцеллюлярная недостаточность. *Острая печеночная недостаточность* сопровождается тяжелый острый вирусный гепатит или тяжелое лекарственное повреждение, вызванное передозировкой лекарств или употреблением гепатотоксичных средств. Печеночная недостаточность развивается при массивном гепатонекрозе неясной этиологии и иногда при массивном ожирении паренхимы. Она является прямым следствием повреждения гепатоцитов и отражает степень этого повреждения. *Хроническая печеночная недостаточность* чаще всего связана с циррозом печени и может возникать у лиц с относительно большими объемами сохранившейся паренхимы. Она может быть обусловлена нарушениями внутрипеченочного кровообращения в результате повреждения архитектоники органа.

В связи с многочисленными и разнообразными функциями печени в норме гепатоцеллюлярная недостаточность дает начало многочисленным и сложным *синдромам*: неврологическим расстройствам, желтухе, дефектам в системе коагуляции крови, почечной недостаточности. Кроме того, могут развиваться асцит, отеки, эндокринные и циркуляторные нарушения, чаще всего они наблюдаются при хронической печеночной недостаточности.

Печеночная энцефалопатия (гепатаргия). Это спутанность сознания с апатией, дезориентировка или возбуждение, крупноразмашистое дрожание, мышечное напряжение (ригидность) и на финальном этапе печеночная кома. Указанные симптомы сопровождаются характерными изменениями на электроэнцефалограмме. Все эти симптомы обратимы. Единственным *морфологическим признаком* является увеличение ядер астроцитов глии головного мозга. В некоторых случаях отмечают прогрессирующее повреждение ткани мозга. При острой печеночной недостаточности отек головного мозга часто обуславливает смертельный исход.

Печеночная энцефалопатия вызывается метаболическими нарушениями и является потенциально обратимой. В *патогенезе* энцефалопатии участвуют комбинации из следующих *факторов*:

- неспособность печени к удалению потенциально токсичных агентов. В частности, вследствие утраты гепатоцитов детоксикацию в печени могут не проходить азотистые бактериальные метаболиты, всасываемые в кишечнике. Возрастающая перегрузка азотистыми метаболитами при высоком потреблении белков или кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода способствует развитию печеночной энцефалопатии. У большинства больных повышается уровень аммиака в крови. Клинические признаки аммиачной интоксикации, определяемые по ферментной недостаточности цикла мочевины, отличаются от таковых при печеночной энцефалопатии. Ложные нейротрансмиттеры, такие как октопамин, могут замещать в головном мозге истинные трансмиттеры (медиаторы — передатчики нервного импульса в синапсах); с помощью гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) — тормозного (ингибиторного) медиатора (в эксперименте удалось вызвать многие признаки печеночной энцефалопатии). ГАМК может играть определенную роль и у человека, способствуя проявлению активности других нейродепрессантов;
- отсутствие факторов, вырабатываемых в норме гепатоцитами и весьма существенных для функции нейронов;
- повышенная чувствительность головного мозга к различным агентам, обусловленная, возможно, вредоносным действием окислительных процессов, опосредованных циклом лимонной кислоты;
- нарушения обмена аминокислот. К ним относится, в частности, повышение содержания ароматических аминокислот в сыворотке крови. Определенное значение имеет возрастание в сыворотке крови концентрации жирных кислот с короткими цепями в молекулах и меркаптанов (производных углеводов и сероводорода);
- изменения сосудистой проницаемости, в частности те, которые повреждают гематоэнцефалический барьер;

- снижение артериального давления, нарушение аммиачного и электролитного обмена, которые сопровождаются печеночную недостаточность.

Желтуха. Она чаще всего встречается при острой гепатоцеллюлярной недостаточности. Ее интенсивность, как правило, отражает степень повреждения гепатоцитов. В случаях очень тяжелого и острого поражения печени смерть может наступить до появления желтухи. При хронической печеночной недостаточности степень и тип желтухи зависят от вида поражения печени. У больных вторичным билиарным циррозом (см. выше) желтуха сопровождает развитие дисфункции печеночной паренхимы. При других типах цирроза желтуха — поздний и плохой прогностический признак.

Нарушения в системе коагуляции развиваются первично, в результате дефекта в синтезе гепатоцитами целого ряда факторов коагуляции. Наблюдаются тромбоцитопения, анемия и лейкопения вследствие гиперспленизма, а при острой недостаточности коагуляции — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. главы 3 и 12).

Почечная недостаточность. Она может развиваться при острой и хронической гепатоцеллюлярной недостаточности. У больных с гепаторенальным синдромом отмечают снижение функции почек без морфологических признаков повреждения. Синдром характеризуется уменьшением клубочковой фильтрации, прогрессирующей олигурией (снижением выделения мочи), но без падения осмолярности мочи. Механизмы развития таких осложнений неизвестны, однако по мере улучшения функции печени фильтрация мочи в почках восстанавливается. Во время и после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка развивается острая почечная недостаточность, связанная с падением артериального давления. Гипотензия может быть также обусловлена выраженной печеночной недостаточностью, имеющей «лекарственное» происхождение. В такой ситуации в почках обнаруживают признаки острого тубулярного некроза (см. главу 18).

Асцит и отеки. Асцит не развивается до тех пор, пока не возникнет портальная гипертензия. При хронической печеночной недостаточности синтез плазменного альбумина снижен. Следствием этого является падение онкотического давления плазмы. У больных с портальной гипертензией повышается гидростатическое давление в микроциркуляторном русле органов брюшной полости. Это одна из главных причин асцита. Кроме того, вследствие фиброзных препятствий для оттока лимфы из печени происходит просачивание печеночной лимфы. Развивается вторичный гиперальдостеронизм (гиперсекреция альдостерона, стероидного гормона коркового вещества надпочечников, влияющего на обмен ионов натрия). Альдосте-

рон вызывает задержку ионов натрия, увеличивая степень отеков и асцита. Механизм развития вторичного гиперальдостеронизма в такой ситуации неизвестен. Периферические отеки возникают главным образом из-за падения онкотического давления плазмы крови.

Э н д о к р и н н ы е н а р у ш е н и я. При хронической печеночной недостаточности у лиц обоего пола отмечают снижение полового влечения, бесплодие и выпадение волос на туловище. У мужчин нередко атрофируются яички и возникает гинекомастия (увеличение грудных желез). Все это — следствие недостаточной инактивации эстрогенов в печени. Избыток эстрогенов в мужском организме стимулирует ткань рудиментарных молочных (грудных) желез и может подавлять синтез гипофизарного гонадотропина, что объясняет атрофию яичек. У женщин отмечают нарушения менструального цикла, вторичную аменорею (отсутствие менструаций в течение минимум 6 мес) и атрофию молочных желез. При хронической печеночной недостаточности возникают два хорошо известных *симптома*, имеющих сосудистое происхождение: красноватые пятна на коже ладони, в основном на возвышениях большого пальца и мизинца («печеночная ладонь»); мелкие красные сосудистые узелки в толще кожи, появляющиеся в дренажных регионах верхней полой вены и представляющие собой расширенную артериолу с радиально расходящимися полнокровными короткими ветвями («паукообразный невус», «сосудистые звездочки»).

Ц и р к у л я т о р н ы е н а р у ш е н и я. Гепатоцеллюлярная недостаточность сопровождается гиперкинетическим типом кровообращения, характеризующимся повышением минутного объема или выброса сердца, дилатацией периферической части сосудистого русла и увеличением объема крови. Все это может быть обусловлено циркуляцией вазоактивных веществ или снижением реактивности симпатической части вегетативной нервной системы. У небольшого числа пациентов отмечают цианоз с артериальной гипоксией (результат легочного артериовенозного шунтирования при плексогенной легочной артериопатии, см. главу 15) и пальцы в виде барабанных палочек.

И н ф е к ц и и. У больных печеночной недостаточностью, страдающих асцитом, иногда спонтанно развивается бактериемия, вызываемая, в частности, микробами кишечной группы.

Д р у г и е о с л о ж н е н и я. При гепатоцеллюлярной недостаточности выдыхаемый воздух может иметь своеобразный сладковатый, «печеночный» запах («foetor hepaticus»). Возможно, это объясняется неспособностью печени к детоксикации ряда веществ, всасываемых в кишечнике. Иногда отмечают изменение температуры тела: повышение при острой и значительное понижение при хронической печеночной недостаточности. Более частые признаки — общее плохое самочувствие, снижение аппетита, истощение и рвота.

17.9. Инфекционные заболевания печени невирусной этиологии

Бактериальные, спирохетозные и паразитарные инфекции. Г н о й н ы е и н ф е к ц и и. Благодаря применению современных методов диагностики и антибактериального лечения пиогенные поражения печени стали относительной редкостью. Но если они развиваются, то, как правило, в качестве восходящей инфекции (часто аутоинфекции) желчевыводящих путей, т.е. *восходящего холангита*. Самым частым этиологическим агентом является собственная (аутогенная) *E. coli* либо в чистом виде, либо в сообществе с другими представителями кишечной группы. А наиболее важным предрасполагающим фактором служит закупорка желчевыводящих путей. Процесс распространяется в печеночную ткань и дает начало гнойному холангиту, при котором гной окрашен желчью.

В результате гнойного флебита, возникающего вокруг инфекционного очага в полости живота или таза (например, при абсцедирующем аппендиците, инфицированном дивертикулите толстой кишки или геморрое), могут развиваться множественные абсцессы печени. Это происходит в результате микробной эмболии по системе воротной вены или восходящего пилефлебита (воспаления воротной вены). У новорожденных, пораженных пупочным сепсисом, процесс распространяется через вены пупочного сплетения во внутripеченочные ветви портальной системы. Абсцессы печени могут возникать при септицемии или септикопиемии, но в этом случае они представляют большую редкость.

Л е п т о с п и р о з. Спирохета *Leptospira icterohaemorrhagiae* вызывает эндемическое хроническое инфекционное поражение почек у крыс. В течение некоторого времени после выделения с мочой больных животных она способна выживать в воде и почве. В организм человека возбудитель проникает через кожу, дыхательный или пищеварительный тракты. По прошествии инкубационного периода продолжительностью 10—15 дней развивается *болезнь Вайля* (желтушный лептоспироз, *болезнь Васильева—Вейля*; Н.П.Васильев, А.Weil). Для нее *характерны* конъюнктивит, повреждение эпителия почечных канальцев, геморрагический диатез, желтуха, очаговый некроз миокарда и скелетной мускулатуры, слабовыраженный (лимфоцитарный) менингит. Эта болезнь наблюдается главным образом у рабочих, имеющих дело со сточными водами или полями орошения, у земледельцев и рыбаков. Существуют и другие виды спирохет-лептоспир. Например, *L. canicola* передается человеку от собак и вызывает сходное заболевание, но в более легкой форме.

В *биоптатах* печени отмечают очаговую дегенерацию и повышенную митотическую активность гепатоцитов, очаговый не-

кроз, холестази и кровоизлияния. В некоторых случаях изменения более легкие (без некроза и кровоизлияний). В постмертвых препаратах печени гепатоциты имеют округлые или полиморфные очертания и отделены друг от друга.

Смертность при болезни Вайля достигает 15 %. Фатальный исход может произойти в течение 1-й недели заболевания, а главной находкой при патологоанатомическом исследовании является *геморрагическая консолидация* (уплотнение) *ткани в легких*. Смерть в более поздние сроки наступает от почечной недостаточности, почти всегда сопровождающейся вовлечением в процесс печени.

Туберкулез и сифилис. Туберкулезные поражения в печени встречаются реже, чем в других органах. Однако при генерализованном туберкулезе тут тоже появляются милиарные бугорки или (исключительно редко) крупные казеозные поражения. Это результат гематогенной диссеминации возбудителя (см. главу 14). Что касается сифилиса, то и при врожденном, и при приобретенном его вариантах печень поражается довольно часто. При врожденном сифилисе в печени чаще прочих изменений развивается диффузный, интерстициальный, перипеллюлярный фиброз. Кроме того, обнаруживают многочисленные спирохеты. У больных с приобретенным сифилисом в стадию вторичного сифилиса в печени можно выявить милиарные гранулемы. В периоде третичного сифилиса частой находкой являются гуммы печени. В случае заживления гумм наступает обширное рубцевание органа с деформацией, получившее название *дольчатой печени* (*hepar lobatum*).

Паразиты и инвазии. Они рассмотрены в главе 14. Напомним главное. Инвазия *Schistosoma mansoni* и *S. japonicum* сопровождается *фиброзом печени*. Этот фиброз — самая важная причина портальной гипертензии в эндемических очагах. *Амебный абсцесс* печени, вызванный *Entamoeba histolytica*, может осложнять амебную дизентерию или встречается как изолированное заболевание после того, как процесс в кишечнике затухает. *Малярийные паразиты* первоначально развиваются в гепатоцитах и иногда паразитируют в них в течение многих лет. В эритроцитарную фазу клетки красной крови, колонизирующие возбуждают, фагоцитируются купферовскими клетками. При этом наблюдают выраженную гипертрофию и гиперплазию купферовских клеток, которые содержат многочисленные темно-коричневые гранулы малярийного пигмента гемозоина. *Описторхоз* является результатом инвазии желчевыводящих путей ларвами (личинками) китайского печеночного червя *Opisthorchis sinensis*. Отмечают вторичную гнойную инфекцию и аденоматозную гиперплазию эпителия желчных протоков. Последняя — предшественник холангиокарциномы, часто встречающейся в эндемических очагах описторхоза. *Аскаридоз* — следствие кишечной инвазии круглого червя *Ascaris lumbricoides*.

Чаще он наблюдается у детей Африканских и Дальневосточных регионов. Примерно у 30 % из них отмечают инвазию аскарид в общий желчный проток с его обструкцией и холангитом.

Поражения печени другой этиологии. При некоторых заболеваниях в печени обнаруживают так называемые *неказеифицирующиеся гранулемы* (не содержащие творожистого некроза). Некоторые из этих заболеваний являются первичными для печени, например первичный билиарный цирроз, шистосомоз и др. Однако большинство гранулем появляется при генерализованных процессах, например при саркоидозе (печень поражается в большинстве случаев), болезнях, вызванных различными грибами, риккетсиями и паразитами. Известны также гранулемы печени аллергического и лекарственного происхождения.

17.10. Опухоли печени

Доброкачественные новообразования. Они встречаются редко — не чаще, чем в 5 % случаев всех опухолей печени.

Гепатоцеллюлярная (печеночно-клеточная) аденома. Это довольно редкая опухоль. Как правило, она инкапсулирована, бывает множественной. Диаметр и цвет ткани на разрезе опухолевого узла варьируют. Выделяют несколько морфологических вариантов этого новообразования (рис. 17.11). Внутри аденомы желчные капилляры сохранены, но желчные протоки в фиброзных прослойках отсутствуют. Обычно гепатоцеллюлярная аденома хорошо васкуляризована и может проявить себя клинически при кровоизлияниях. Высокая заболеваемость этими новообразованиями характерна для взрослых женщин, пользующихся оральными противозачаточными средствами.

Аденома внутрипеченочных желчных протоков. Она встречается еще реже, чем предыдущая опухоль. Располагается под капсулой печени в виде четко ограниченного одиночного узла диаметром до 1 см. Опухоль представлена пролиферирующими мелкими желчными протоками, располагающимися в фиброзной строме.

Гемангиома. Эта опухоль выступает в виде багрово-синюшного и четко ограниченного узла (иногда нескольких узлов), редко превышающего в диаметре 2 см. Внешне ее можно спутать с инфарктом печени. Обычно опухоль имеет **кавернозный** тип строения.

Злокачественные новообразования. Карцинома, исходящая из паренхимы печени (гепатоцеллюлярный рак), по частоте составляет около 85 % всех злокачественных опухолей печени. Примерно 5—10 % приходится на карциному желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак, см. ниже), а оставшаяся часть — на более редкие новообразования: гемангиосаркому, гепатобластому и мезенхимальные опухоли.

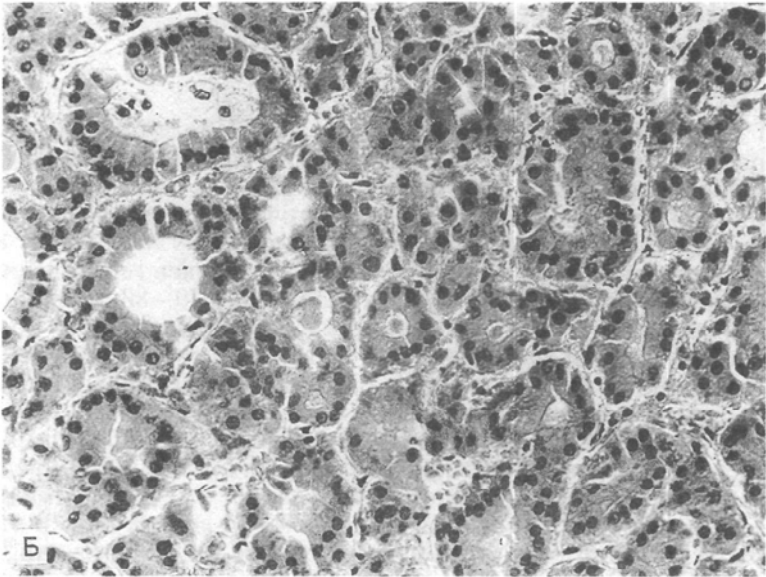
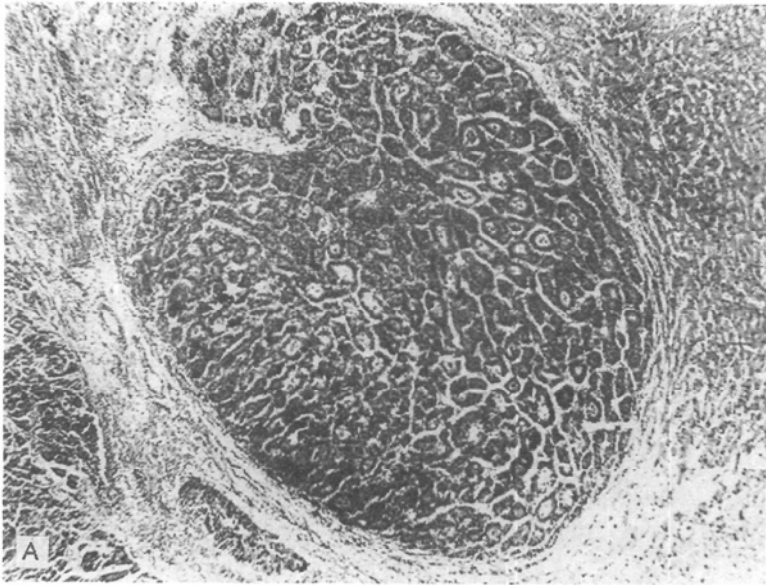


Рис. 17.11. Аденома печени.

А (вверху) — тубулярная аденома на фоне цирроза. Б — тубулярная аденома при большем увеличении.

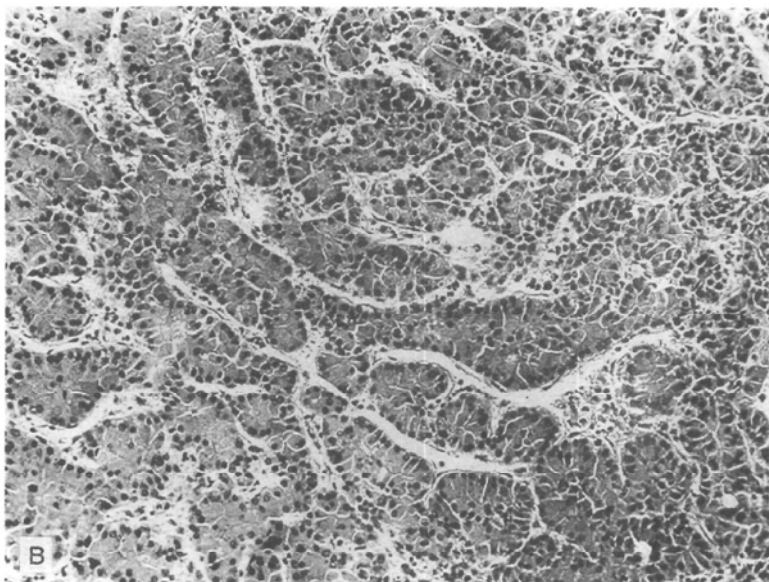


Рис. 17.11. Продолжение.

В — трабекулярная аденома (препараты И.Н.Келиной).

Гепатоцеллюлярный рак. Заболеваемость этим новообразованием имеет географические различия. Если в Европе оно встречается у 1—3 человек на каждые 100 000, то в различных регионах Африки и Дальневосточной Азии им заболевают 10—15 человек из 100 000 [по MacSween R.N.M., Whaley K., 1994]. Во всех регионах планеты 80—90 % случаев гепатоцеллюлярного рака отмечается у мужчин. Причем у 70—80 % больных опухоль возникает на основе цирроза, преимущественно крупноузлового. Среди пациентов, не болевших циррозом печени, соотношение мужчин и женщин равно 2:1. В регионах с низкой заболеваемостью опухоль возникает, как правило, у лиц старше 50 лет, а количество наблюдений с предсуществующим циррозом печени колеблется между 5 и 15 %. Для сравнения приведем данные о регионах с высокой заболеваемостью. Здесь гепатоцеллюлярный рак развивается чаще у 20—40-летних лиц. В этих местах вероятность развития рака на основе цирроза печени достигает 50 %, а клиническая симптоматика рака и цирроза печени нередко проявляется одновременно. Опухолевые клетки секретируют α -фетопротеин, уровень которого в сыворотке крови у 85 % больных превышает 10 нг/мл. (α -Фетопротеины — глобулины, синтезируемые клетками эмбриональной печени, желточного мешка, некоторых других тканей и находящиеся в крови

эмбриона; в сыворотке крови взрослого человека α -фетопротеин обнаруживается при раке печени, яичек, толстой кишки, легких и поджелудочной железы.)

Взаимоотношения между циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком точно не определены. Несмотря на допущение, что цирроз является предраковым состоянием, а опухоль лишь продолжает долго существующую и устойчивую гиперплазию, нельзя не упомянуть два других обстоятельства. Во-первых, существует общий этиологический агент для цирроза и рака печени, а во-вторых, печень, измененная циррозом, становится уязвимой для канцерогенного воздействия некоторых микробиологических и биохимических агентов.

В настоящее время получен ряд убедительных *данных о связи между гепатитом В и печеночно-клеточной карциномой:*

- тесная связь между частотой носительства HBV (вируса гепатита В) и заболеваемостью гепатоцеллюлярным раком;
- серологические маркеры гепатита В (HBsAg или HBcAb) обнаруживают у 80—90 % больных раком печени даже в тех регионах, где заболеваемость этим раком крайне низка;
- гепатоцеллюлярная карцинома встречается гораздо чаще при циррозе печени, связанном с гепатитом В;
- предварительное обследование лиц с хроническим HBV-гепатитом показало, что риск малигнизации у этих людей в 300 раз выше по сравнению с таковым у здоровых лиц. В регионах, где имеется высокая частота носительства HBV, распространена передача вируса в антенатальном периоде развития плода (периоде от появления зиготы до родов), такое раннее инфицирование может быть фактором раннего развития карциномы печени;
- в малигнизированных клетках гепатоцеллюлярного рака и в раковых клеточных линиях, полученных *in vitro*, найдены последовательности интегрированной ДНК вируса гепатита В;
- на экспериментальных моделях при заражении птиц вирусом *hepadna* (см. выше) удается получить как хронический гепатит, так и печеночно-клеточный рак.

Кроме того, гепатоцеллюлярная карцинома получена в эксперименте при скармливании лабораторным крысам афлатоксинов, в частности афлатоксина В₁ — продукта обмена плесневого гриба *Aspergillus flavus* (см. главу 14). Такие продукты, а также другие микотоксины и токсины растений нередко загрязняют складированные зерновые и другое сырье для переработки пищевых продуктов. Они часто становятся составными элементами диеты в регионах с высокой заболеваемостью раком печени. Отчасти это и объясняет географические различия в заболеваемости этим тяжелым недугом.

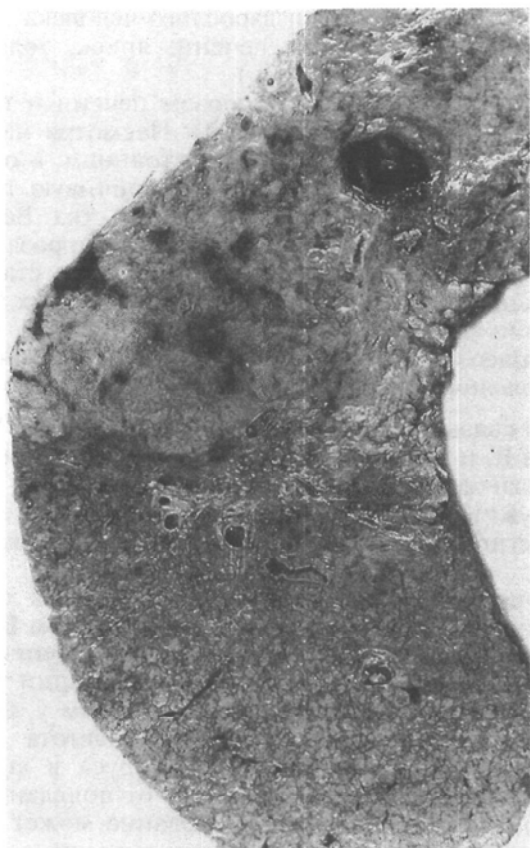


Рис. 17.12. Массивная форма гепатоцеллюлярного рака на фоне смешанного цирроза печени.

Клиническая симптоматика рака печени практически не отличается от таковой при циррозе. Происходят внезапные ухудшения состояния, отмечаются боли в правом верхнем квадранте живота, прощупываются опухолевые массы. У 85 % больных уровень α -фетопротеина в сыворотке крови превышает 10 нг/мл. Прогноз неблагоприятный, и 90 % пациентов погибают в течение 6 мес.

Выделяют *массивную* (в виде одного узла, рис. 17.12), *многоузловую* (широко распространяющиеся узелки различного диаметра могут быть инвазивными частями первичного узла или внутриорганными метастазами) и *диффузно-инфильтративную формы рака печени*. Последняя форма может поражать весь орган. Все три формы могут приводить к увеличению массы печени до 2000 г и даже 3000 г.

Под *микроскопом* видно, что опухоль способна к формированию одного или нескольких крупных узлов с зонами некроза в центре, кровоизлияниями, иногда холестазамы. Часто наблюдаются активное проникновение раковой ткани в ветви воротной вены. Наиболее распространенной гистологической формой является *трабекулярная карцинома*. Она состоит из более крупных клеток, чем нормальные гепатоциты с обильной эозинофильной цитоплазмой. Клетки формируют двух-, трех- или многорядные трабекулы и тяжи (рис. 17.13, А). Между ними встречаются синусоиды. Можно также обнаружить желчные капилляры, а иногда и внутриклеточные включения — тельца Маллори (см. выше) и гранулы α_1 -антитрипсина. Кроме такого типа строения раковой паренхимы, встречаются *железистый* (рис. 17.13, Б) и *псевдожелезистый* (ацинарный), *компактный* (солидный, при этом иногда светлоклеточный) и *скиррозный* варианты. Иногда опухоль имеет низкодифференцированное строение с признаками анаплазии (рис. 17.14) и гигантскими многоядерными раковыми клетками.

По системе TNM уровни распространения гепатоцеллюлярного рака обозначают следующим образом:

- T₁ — имеется одиночный раковый узел менее 2 см диаметром, 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, однако больше 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.

Х о л а н г и о ц е л л ю л я р н ы й р а к (холангиокарцинома, рак желчных протоков). По *макроскопической* характеристике он мало отличается от предыдущей опухоли. Диффузно-инfiltrативная форма роста встречается редко. Под *микроскопом* опухоль напоминает аденокарциномы других органов (рис. 17.15, А). Раковые клетки, формирующие железистые структуры, могут иметь кубическую, уплощенную или, наоборот, цилиндрическую форму. Встречаются сосочковые и слизеобразующие структуры. Количество стромы варьирует, но часто она сильно развита. Если первичный узел находится в печени, то его невозможно отличить от метастатических поражений. В такой ситуации следует исключить первичную карциному других локализаций. В Дальневосточных регионах около 65 % случаев холангиокарциномы связаны с инвазией в печень глиста *Opisthorchis sinensis*.

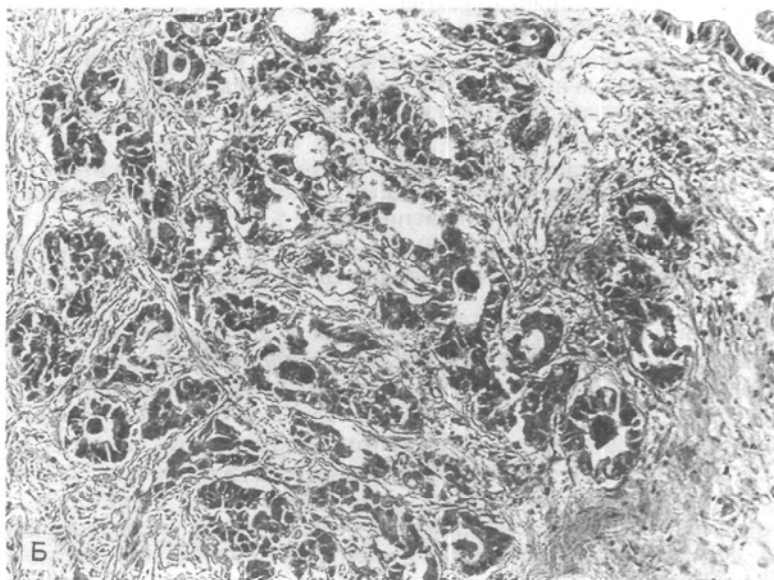
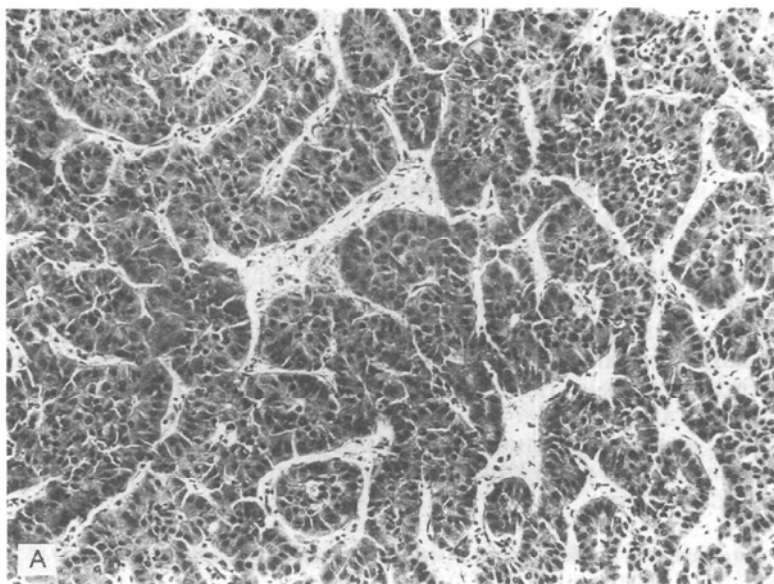


Рис. 17.13. Гепатоцеллюлярная карцинома.

А — рак трабекулярного строения. Б — рак железистого строения с выраженной (скиррозной) реакцией стромы (препараты И.Н.Келиной).

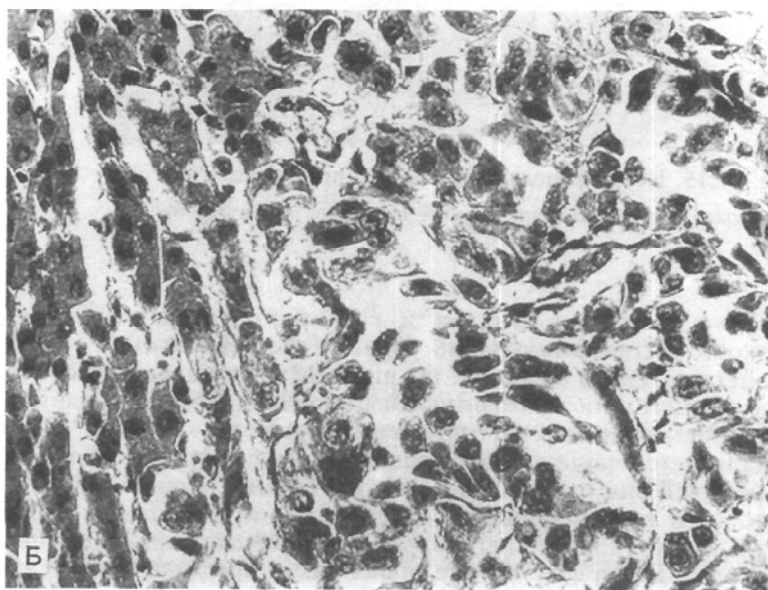
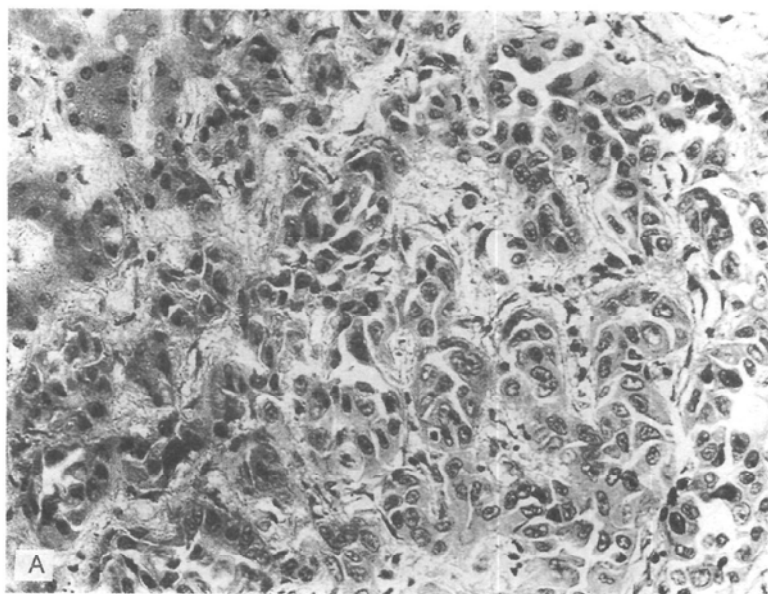


Рис. 17.14. Анапластический гепатоцеллюлярный рак.

А — рак преимущественно светлоклеточного строения. Б — рак преимущественно темноклеточного строения. На обеих фотографиях слева паренхима печени (препараты И.Н.Келиной).

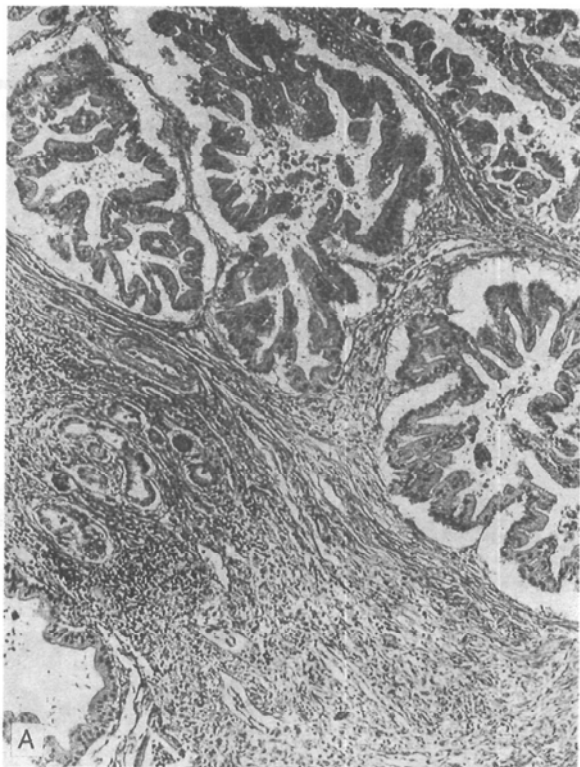
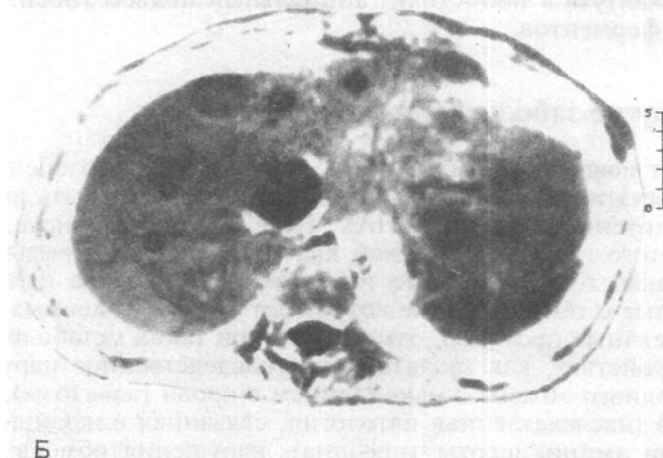


Рис. 17.15. Негепатоцеллюлярные карциномы печени.

А (вверху) — холангиоцеллюлярный рак с инвазией в печень.

Гепатобластома и гемангиосаркома. Эти опухоли встречаются очень редко. *Гепатобластома* — опухоль раннего детского возраста, по-видимому, врожденная, сочетается с различными врожденными пороками. Сопровождается повышением уровня α -фетопротеина в сыворотке крови. Опухоль локализуется чаще всего в правой доле печени и имеет на разрезе пестрый вид из-за сосудистых полостей с кровью, а также 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, кроме паренхимы, имеется развитая строма, содержащая островки остеоидной, хондроидной и даже мышечной ткани.



Б

Рис. 17.15. Продолжение.

Б — магниторезонансная томография: множественные метастазы рака желудка в обеих долях печени (черные округлые очаги).

Гемангиосаркома чаще встречается у мужчин пожилого возраста. Патогенетической основой развития опухоли служат цирроз печени, а также контакт с тороотрастом, мышьяком или мономером винилхлорида. *Макроскопически* в печени, как правило, обнаруживают несколько красноватых узлов, не имеющих четких границ и похожих на кавернозную гемангиому. Под *микроскопом* видны многочисленные сосудистые полости, сформированные вытянутыми клетками, которые образуют участки солидного строения. У этих клеток выражены атипия и полиморфизм, среди них встречаются причудливые и многоядерные элементы, а также фигуры митоза.

Вторичные (метастатические) поражения. Печень является одним из органов, наиболее часто поражаемых метастатическим опухолевым процессом. В печень метастазируют карциномы, локализующиеся в желудочно-кишечном тракте, легких, молочной железе. Орган может поражаться вторично при лейкозах и лимфомах. Обычно печень, пораженная метастазами, содержит в своей ткани одиночные или множественные узлы (рис. 17.15, Б), приводящие к увеличению органа и замещающие его паренхиму (иногда до 80 % объема). Такая печень может весить несколько килограммов. Даже в случае множественного и выраженного метастатического поражения пече-

ночная недостаточность развивается редко. При некоторых вариантах локализации метастатических узлов развивается механическая желтуха и происходит аномальный подъем уровня печеночных ферментов.

17.11. Другие заболевания печени

Гепатит новорожденных. В настоящее время его расценивают как полиэтиологическое заболевание. Он может быть выражением вирусной инфекции. HAV, HBV, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса и коревой краснухи способны вызывать неонатальный гепатит. Кроме того, морфологические изменения, сходные с теми, которые возникают у новорожденных при атрезии желчных протоков, отмечают и при таких метаболических расстройствах, как галактоземия (наследственное нарушение углеводного обмена с накоплением в крови галактозы), тирозинемия (наследственная патология, связанная с накоплением в крови аминокислоты тирозина), нарушения обмена при полном парентеральном питании и недостаточность α -антитрипсина.

Иногда неонатальный гепатит оценивают как *идиопатический*. Наиболее отчетливым *гистологическим признаком* такого гепатита является гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, часть которых содержит много (иногда до 30—40) ядер и имеет мелкозернистую цитоплазму.

Синдром Рейе (R.D.K.Reye) встречается у детей вплоть до 10-летнего возраста, проявляется инфекцией верхних дыхательных путей, сопровождающейся судорогами, рвотой, лихорадкой и тяжелым коматозным состоянием. Смерть наступает у 25 % детей. Встречаются гипогликемия и повышение сывороточного уровня аммиака. Этиология заболевания неясна. Предполагают роль вирусной инфекции, доказана связь с приемами аспирина. Как правило, печень увеличена, обнаруживается выраженное мелкокапельное ожирение гепатоцитов. Подобное ожирение встречается также в корковых элементах головного мозга и кардиомиоцитах.

Врожденные пороки печени. Отметим три порока. Врожденные кисты печени. Они встречаются редко. Обычно они сопровождаются поликистозом почек. Кисты печени варьируют по количеству и величине. Их выстилка представлена кубическими, реже уплощенными эпителиоцитами.

Врожденный фиброз печени. Его расценивают как вариант врожденных кист. Он может иметь семейный характер и тоже сопровождается кистозными поражениями почек. Развиваются тяжи и полосы из плотной фиброзной ткани, содержащие то расширенные, то сдавленные желчные протоки, которые внедряются в паренхиму печени в различных направле-

ниях. Между этими тяжами и полосами располагается обычная печеночная ткань. И в детские годы, и у лиц молодого возраста возникает портальная гипертензия. Однако при хирургической коррекции прогноз становится благоприятным, так как печеночная недостаточность отсутствует. Следует отметить особую подверженность больных холангиту.

Очаговая нодулярная гиперплазия печени. Это доброкачественное заболевание, относящееся к гамартомам (см. главу 7), которое проявляется в очаговой гиперплазии печеночных клеток, формирующих узелки паренхимы, окруженные фиброзными прослойками. Поскольку такие изменения развиваются в одном, иногда двух очагах, они, конечно, радикально отличаются от цирроза и могут быть ошибочно приняты за опухоль.

Изменения печени при осложненной беременности. Они включают в себя три главные группы состояний. **Преэклампсия.** Это форма позднего токсикоза беременности встречается у 7—10 % беременных и включает гипертензию, протеинурию, отеки, нарушения коагуляции и различные формы ДВС-синдрома (см. главу 22). Если появляются гиперрефлексия и судороги, то речь идет об эклампсии. Поражения печени при преэклампсии, как правило, являются частью так называемого HELLP-синдрома, который представляет собой комбинацию гемолиза (H), повышения (E) сывороточных уровней печеночных ферментов и низкое содержание тромбоцитов (LP). Печень имеет обычные размеры, бледная и плотная. На разрезе можно встретить мелкие фокусы кровоизлияний. Под *микроскопом* в синусоидах перипортальных зон видны отложения фибрина, а в пространствах Диссе — кровоизлияния. То и другое приводит к мелкоочаговому некрозу перипортальных зон. Изредка встречаются обширные кровоизлияния, например подкапсульные озера крови.

Острое ожирение печени. Оно обычно наблюдается в III триместре беременности и может заканчиваться смертью от печеночной недостаточности. Это заболевание связывают с нарушением белкового синтеза в гепатоцитах и их вторичным ожирением. Развивается диффузное мелкокапельное ожирение паренхимы органа (сходное поражение бывает при воздействии больших доз тетрациклина). Под *электронным микроскопом* определяются накопления частиц жира в гладкой и шероховатой эндоплазматической сети.

Внутрипеченочный холестаз. Это осложнение III триместра беременности. Он сопровождается зудом, потемнением мочи, иногда диареей и желтухой. Уровень сывороточного билирубина (обычно связанного) редко превышает 5 мг/100 мл. Содержание щелочной фосфатазы может быть несколько повышено. В *биоптатах печени* обнаруживают признаки небольшого холестаза без некроза. Механизм развития тако-

го застоя желчи связывают со сниженной способностью печени к инактивации циркулирующих эстрогенов, изменением секреторной способности гепатоцитов, метаболизма желчных кислот и портального кровообращения. Хотя внутривнутрипеченочный холестаза — состояние относительно «безобидное», все же предрасположенные к нему женщины (особенно при повторных беременностях) подвергаются риску образования желчных камней, появления мальабсорбции, а также преждевременных родов или даже мертворождения.

При лечении больных с различными тяжелыми поражениями костного мозга, почек, печени и других органов в последние годы предпринимается все больше операций пересадки (трансплантации) этих тканей и органов.

Три группы печеночных осложнений, которые встречаются в современной трансплантологии. Лекарственная токсичность. Она сопровождается поражением паренхимы печени у 50 % пациентов, перенесших пересадку костного мозга. Перед операцией печень подвергают специальной нейтрализации (подавлению) с помощью лекарственных средств. Признаками проявления лекарственной токсичности являются прибавка в массе тела, небольшая гепатомегалия, отеки, асцит, гипербилирубинемия, снижение выделения натрия с мочой. Морфологические изменения неспецифичны и выражаются в зонах некроза гепатоцитов и холестаза. Исход варьирует и зависит от тяжести повреждения печени, наличия или отсутствия инфекционных и циркуляторных осложнений.

Повреждение печени при реакции «трансплантат против хозяина». Через 10—50 дней после пересадки костного мозга, при *острой реакции* повреждение обусловлено прямым воздействием лимфоцитов донора на гепатоциты. В результате печеночные клетки и эпителиоциты желчных протоков погибают, а в паренхиме и портальных трактах развивается воспаление. При *хронической форме*, т.е. более чем через 100 дней после пересадки, разрушение, воспаление и последующий фиброз ограничены пределами портальных трактов. Разрушение касается не только выстилки желчных протоков, но и ветвей воротной вены, в которых возникают лимфоцитарная инфильтрация и пролиферативные изменения во внутренней оболочке вен. Что касается проявлений *острого отторжения пересаженной печени*, то они тоже неспецифичны и включают то менее, то более диффузное повреждение гепатоцитов, лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию портальных трактов и желчных протоков.

Неиммунологическое повреждение пересаженной печени. Оно выражается прежде всего в некрозе и отторжении эндотелия синусоидов. Затем возникает центрилобулярная баллонизация и мелкоочаговое разрушение печеночных клеток, холестаза. При более тяжелом поврежде-

нии «добавляются» пролиферация эпителия желчных протоков, воспалительная инфильтрация, а потом и фиброз портальных трактов. Дальнейшие осложнения проявляются в тромбозах ветвей печеночной артерии и(или) воротной вены, а также в закупорке желчных протоков.

17.12. Желтуха

Многие из причин желтухи, связанных с печенью, уже были рассмотрены. Желтуха может возникать и в качестве *осложнения* заболеваний желчного пузыря, поджелудочной железы и их протоков. Желтуха — это клинический признак, проявляющийся желтой окраской тканей билирубином. *Желтуха и холестаз — не синонимы*, поскольку больные с желтухой могут не иметь холестаза и наоборот. *Первый клинический признак желтухи* — желтизна склер (непрозрачных частей фиброзных оболочек глаз). При достижении сывороточной концентрации билирубина 35—50 мкмоль/л развивается генерализованная желтуха. Гипербилирубинемия может быть следствием избыточной продукции билирубина, недостаточности его транспорта через печень или закупорки желчных путей. *Холестаз* возникает вследствие недостаточности тока желчи, что сопровождается соответствующими клиническими и биохимическими признаками. Эти два патологических состояния — желтуха и холестаз — начинаются в желчных капиллярах, где билирубин выделяется в желчь и формируется ток желчи.

В соответствии с продолжительностью и тяжестью гипербилирубинемии кожа и склеры имеют различную степень желтой окраски, вплоть до темно-оранжевого цвета. При хронических заболеваниях печени ткани могут приобретать интенсивно зеленый цвет, что связано с образованием биливердина — продукта окисления билирубина. Внутренние органы, кроме головного и спинного мозга, также подвергаются пигментации. В перинатальный период (продолжается с 28-й недели внутриутробной жизни по 7-е сутки жизни новорожденного) встречается заболевание, сопровождающееся желтухой и относящееся к тяжелой билирубиновой энцефалопатии, которое называют *icterus gravis neonatorum*. При нем возникает kernicterus — желтуха базальных ядер серого вещества головного мозга. У больных с гипербилирубинемией связанный (прямой) билирубин выделяется с мочой и потом. В то же время цвет слезной жидкости, слюны и желудочного сока не изменен.

Если причина желтухи устранена, то желтая окраска кожи быстро исчезает. Однако при долго существующей желтухе и гипербилирубинемии, и желтый цвет кожи исчезают медленнее. Это обусловлено связыванием билирубина с белками эластического компонента кожи, а также с альбумином крови. Связан-

ный билирубин обладает периодом биологической полужизни около 23 дней. Этим обусловлено медленное исчезновение желтухи.

Метаболизм билирубина, осуществляемый с помощью печени.

Билирубин — тетрапиррол (белок из четырех пиррольных колец, связанных метиновыми мостиками), происходящий из гема — составной части гемоглобина (см. главу 12). Он обнаруживается в миоглобине, каталазе, пероксидазе (оксидоредуктазы, катализирующие окисление в тканях) и цитохромах (белках, участвующих в тканевом дыхании). Около 75 % билирубина в организме происходит из гемоглобина. Оставшаяся часть вырабатывается печенью путем катаболизма перечисленных гемсодержащих белков, а также свободного гема и белков дефектного (неэффективного) эритропоэза. Многие тетрапирролы растворимы в воде, однако водородные связи в молекуле билирубина создают структуру, в которой полярные группы не способны взаимодействовать с водой. Поэтому билирубин совершенно не растворяется в воде.

Несвязанный (непрямой, неконъюгированный, свободный) билирубин транспортируется в кровь, будучи практически полностью связанным с альбумином. Этот процесс связывания обратим и обладает высокой функциональной активностью. Обратимая природа связывания дает возможность печени поглощать билирубин из плазмы, а также позволяет другим субстанциям, таким как тироксин и сульфонамиды, конкурировать в плазме с альбумином за связывание билирубина. Все это может иметь определенное значение для диагностики.

Билирубин поглощается из плазмы крови почти исключительно печенью. Этот процесс обеспечивается благодаря большому объему печени, наличию фенестр (отверстий) в эндотелии синусоидов, позволяющих плазме крови легко достигать плазмолеммы гепатоцитов, а также, возможно, наличию на плазмолемме рецепторов для билирубина (что пока еще обсуждается). Будучи поглощенным гепатоцитами, билирубин связывается с внутриклеточными белками и становится готовым для конъюгации (образования связи) главным образом с глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется уридиндифосфоглюкуроновой трансферазой. В итоге формируется *связанный* (прямой, конъюгированный) билирубин, включающий моно- и диглюкурониды, способные относительно хорошо растворяться в воде.

О механизме, приводящем к выделению связанного билирубина в желчные капилляры, известно мало. В нормальной желчи в соотношении примерно 1:4 содержатся моно- и диглюкурониды. Целесообразно трактовать этот механизм как выделение, поскольку билирубин, который переносится в тонкую кишку с желчью, не подвергается реабсорбции. В отличие от кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот аналогичная циркуляция билирубина не прослежена.

Гипербилирубинемия. В плазме крови билирубин почти полностью находится в несвязанной форме. Однако при многообразных гепатобилиарных расстройствах он способен накапливаться в обеих формах: связанной и несвязанной. Таким образом, *гипербилирубинемия может быть определена как повышенное содержание в крови преимущественно связанного или преимущественно несвязанного билирубина.* В первом случае причинами гипербилирубинемии могут быть повышенная продукция билирубина (при гемолизе, нарушенном эритропоэзе), недостаточное его поглощение или связывание и др. Во втором случае это результат недостаточного выделения билирубина гепатоцитами при ряде редких заболеваний. Кроме того, причинами общей гипербилирубинемии служат различные типы внутрипеченочного холестаза, внепеченочные обструктивные процессы, препятствующие оттоку желчи, а также повреждение паренхимы печени при гепатитах, циррозах, опухолях, алкоголизме и токсических воздействиях.

17.13. Желчный пузырь и желчные протоки

Как и во многих других органах и тканях, в печени человека секреторные процессы подчинены определенному ритму. Днем преобладает выделение желчи, ночью — продукция гликогена. Эффект от ночного снижения секреции желчи, имеющего физиологическую основу, усиливается еще больше при дискинезии желчных путей (нарушение скоординированной работы гладкой мускулатуры протоков и желчного пузыря, имеющем разную природу). Относительно жидкая нормальная желчь, непосредственно изливающаяся из печени, при сохранении в желчном пузыре из-за примеси слизи, выделяемой эпителием этого органа, а также из-за всасывания воды и электролитов становится более густой и более темной (темно-зеленой).

Строение слизистой оболочки желчного пузыря соответствует функциям всасывания и выделения. Она содержит множество складок, местами имеющих вид ворсин, и покрыта высоким *однослойным призматическим эпителием* (рис. 17.16, А). В области шейки желчного пузыря складки слизистой оболочки, сращиваясь между собой, образуют *спиральные клапаны Хайстера* (спиральные складки, заслонки Гейстера; L. Heister). Эти клапаны продолжают в пузырьный проток. Они способствуют удержанию желчи между приемами пищи. В эпителии нередко встречаются бокаловидные клетки, количество которых резко возрастает при ряде заболеваний желчных путей. Под эпителием располагается хорошо развитая фиброзная собственная пластинка. Излияние желчи из желчного пузыря стимулируется поступлением пищи (в частности, ее жировых компонентов) в двенадцатиперстную кишку. Излияние желчи обеспечивается со-

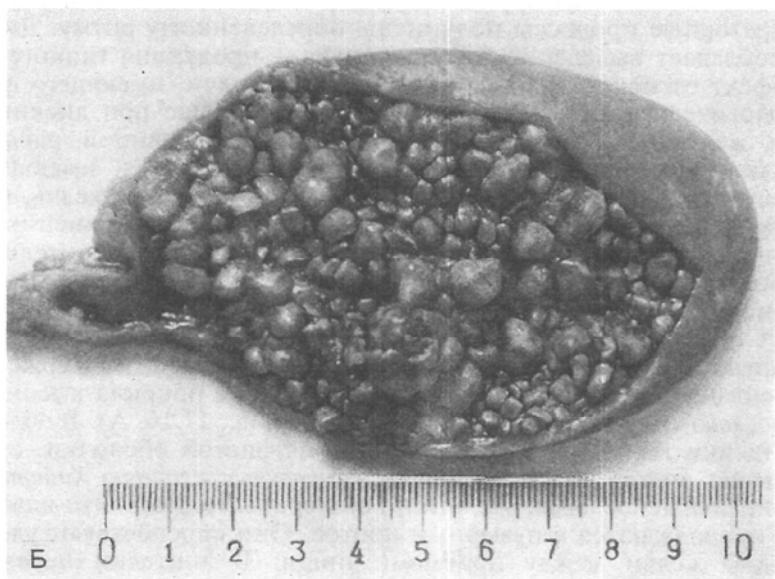
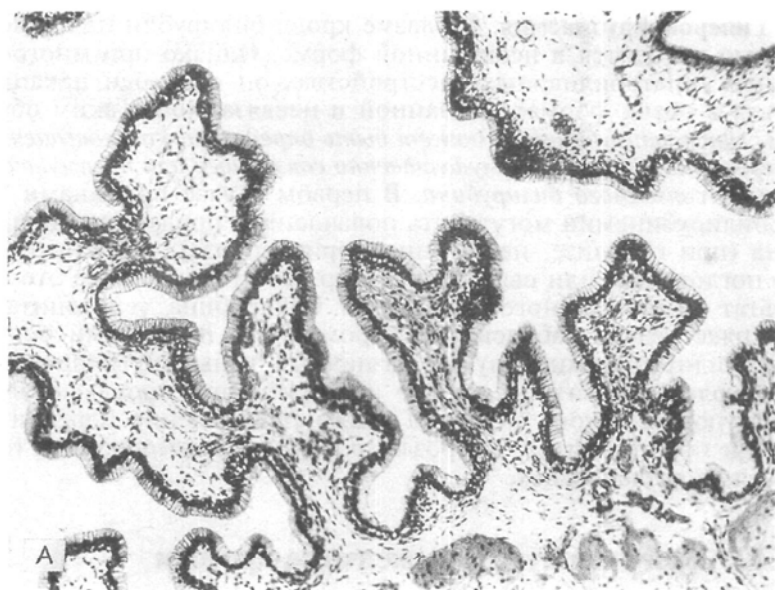


Рис. 17.16. Желчный пузырь в норме и при желчнокаменной болезни.
 А — складчатоворсинчатая слизистая оболочка желчного пузыря взрослого человека.
 Б — желчные камни смешанного типа в полости пузыря.

крашениями мышечной оболочки и согласованными с ними расслаблениями *сфинктера Одди* (R.Oddi; сфинктера печечно-но-поджелудочной ампулы в зоне соединения устьев общего желчного и панкреатического протоков, расположенного внутри большого сосочка двенадцатиперстной кишки). Первоначально желчный пузырь освобождает в двенадцатиперстную кишку лишь часть своего содержимого. Затем небольшие количества желчи поступают туда через определенные промежутки времени. Но все же в пузыре всегда остается 30—50 мл желчи. Между периодами освобождения желчи в кишку новый поток ее равномерно и через один и тот же пузырный проток изливается из печени в желчный пузырь. Здесь желчь снова концентрируется. Вместе с тем малые ее объемы в обход пузырного протока поступают непосредственно в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, небольшое количество желчи достигает просвета кишки даже в те периоды, когда она проходит по пузырному протоку в направлении, противоположном пути ее освобождения из пузыря.

Небольшие отпочкования слизистой оболочки желчного пузыря могут проникать в мышечную оболочку и даже пронизывать ее. В качестве кистозно расширенных железистых полостей, выстланных то высоким, то уплощенным эпителием, они получили название *синусов Рокитанского—Ашоффа* (С.Rokitansky, L.Aschoff). Предполагается вторичное происхождение этих отпочкований, или синусов, возникающих, по-видимому, при воспалении. У некоторых людей под серозной оболочкой желчного пузыря видны трубчатые каналы, часто имеющие связь с внутрипеченочными желчными протоками. Это *протоки Лушки* (истинные протоки Лушки, Н.Luschka; существуют еще *ходы Лушки* — протоки слизистых желез желчного пузыря, разрастающиеся при желчнокаменной болезни и достигающие иногда серозной оболочки органа). Протоки Лушки тоже выстланы призматическим эпителием. Под серозной оболочкой желчного пузыря размещается жировая клетчатка, в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, а также располагаются параганглии. Снаружи орган покрыт брюшиной, кроме той зоны, которая тесно примыкает к печени или даже входит в нее.

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз). Желчные камни (желчные конкременты) формируются из составных частей желчи — холестерина, желчных пигментов и солей кальция. Наряду с другим органическим материалом эти составные части представлены в камнях в различных пропорциях. Камни обычно формируются в желчном пузыре, но часто также во внепеченочных, а изредка и во внутрипеченочных желчных протоках. *Холестериновые камни* — редкость в развивающихся странах, но очень часто встречаются у североамериканских индейцев. Желчные камни чаще обнаруживаются у пожилых лиц, в част-

ности, женщин, особенно повторно рожавших. Среди заболеваний, при которых отмечается формирование камней, следует назвать диабет, ожирение. Кроме того, камни образуются при долговременном использовании оральных контрацептивов и после перенесенной резекции подвздошной кишки (из-за снижения фонда желчных кислот).

Механизмы камнеобразования по-прежнему активно обсуждаются. В качестве основных *предрасполагающих факторов* рассматривают состав желчи, местные факторы в желчном пузыре и инфекции (холециститы). Остановимся на этих *факторах*.

С о с т а в ж е л ч и. Желчь — секреторный продукт, вырабатываемый гепатоцитами и играющий важную роль в переваривании и всасывании липидов в кишечнике. В клинической практике популярно деление выделяемой желчи *по порциям*, в зависимости от места ее нахождения: *дуоденальная* (порция А), *пузырная* (В) и *печеночная* (С). Указанные порции отличаются по составу. Относительная плотность пузырной желчи 1,04 (вода в ней занимает около 87 % массы), а печеночной — 1,01 (на долю воды приходится 97 %). Концентрация основных компонентов в порции В в 5—10 раз выше, чем в порции С. В порциях А и С желчь золотисто-желтая, а в порции В темно-оливковая или коричневая. В течение 1 сут у здорового человека образуется 500—1000 мл желчи (по 10 мл на 1 кг массы тела).

Важной составной частью большинства желчных камней является *холестерин* (холестерол). Он синтезируется в печени и выделяется в желчь. Несмотря на абсолютную нерастворимость в воде, холестерин переходит в растворимое состояние под действием фосфолипидов и желчных солей. Эти субстанции, действуя вместе, формируют молекулярные агрегаты (смешанные скопления), сохраняющие стабильность в жидкой части желчи. *Фосфолипиды* представлены главным образом лецитинами (96 %) и небольшими количествами лизолецитина и фосфатидилэтаноламина. В водной среде фосфолипиды распределены в виде жидких кристаллов. В качестве вторичной растворяющей системы они тоже взаимодействуют с холестерином. Отношение содержания холестерина к концентрации конъюгатов желчных кислот и фосфолипидов в желчи обуславливает формирование смешанных скоплений либо фосфолипидно-холестериновых агрегатов. А это в свою очередь определяет общую растворимость холестерина в желчи.

Первичные желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Наиболее важные из них холевая и хенодезоксихолевая (антроподезоксихолевая) кислоты (первая — монокарбоновая триоксикислота, находится в желчи в виде натриевых солей гликолевой и таурохолевой кислот; вторая является производным холановой кислоты). Они секретируются в желчь в качестве конъюгатов с аминокислотами — глицином и таурином, соотношение которых в конъюгате равно 3:1. В толстой кишке

первичные желчные кислоты подвергаются бактериальному де-гидроксилированию, в результате чего формируются *вторичные желчные кислоты* — дезоксихолевая и литохолевая. Вот они-то и есть главные желчные кислоты, которые вместе с другими формами, имеющими меньшее значение, составляют фонд желчных кислот. Более 85 % этого фонда подлежит обратному всасыванию в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке и снова попадает в кровоток через так называемую кишечно-печеночную циркуляцию. Эта часть оказывает детергентоподобное (очищающее) действие, способствующее формированию смешанных скоплений.

Тенденция к формированию желчных камней возникает тогда, когда имеется относительное преобладание холестерина над желчными кислотами и фосфолипидами — *литогенная желчь* (способствующая камнеобразованию). Она появляется в результате или возрастания концентрации холестерина в желчи, или снижения объема фонда желчных кислот. Такие изменения обычно свойственны больным с желчными камнями, однако теоретического объяснения пока не получили. Наличие одной только литогенной желчи признано недостаточным для объяснения формирования желчных камней. Известно, что она может быть у лиц, обладающих и не обладающих такими камнями. Показано, что при одной и той же степени литогенности желчи холестерин способен к гораздо более быстрому образованию микрокристаллов в желчи больных, имеющих камни, чем не имеющих. Таким образом, можно предполагать наличие каких-то других факторов, способствующих кристаллизации холестерина.

Местные факторы в желчном пузыре. Значение, которое в камнеобразовании имеет слизистая оболочка желчного пузыря и вырабатываемые ею слизь и гликопротеин, неизвестно. Малопонятна и роль местного застоя желчи.

И н ф е к ц и и. Участие инфекции в формировании холестериновых или пигментных камней подвергается сомнению. У большинства людей желчь стерильна и сохраняется таковой у многих больных с камнями. Однако инфекция способна усилить воздействие местных факторов и таким образом содействовать увеличению камней и образованию новых или смешанных камней.

Т и п ы к а м н е й. Самыми распространенными являются камни, состоящие преимущественно из холестерина. Кроме этого, все камни содержат соли кальция и слизистый скелет. Что касается камней, состоящих только из пигментов или углекислого кальция, то это редкость.

Холестериновые (холестероловые) камни классифицируются как смешанные, или слоистые (коллоидно-кристаллические), чисто холестериновые и сложные холестериновые. Коснемся каждого из этих видов. *Смешанные, или слоистые, желчные*

камни — наиболее часто встречающийся вариант. Как правило, они множественны и весьма многочисленны (см. рис. 17.16, Б). Их размеры варьируют от величины песчинки до камней диаметром более 1 см. Форма камней тоже разнообразна и нередко многогранна. На поверхности распила такие камни имеют отчетливое слоистое строение, темно-коричневые слои чередуются с более бледными. Эти слои состоят главным образом из холестерина и желчных пигментов соответственно. Но в каждом из них имеются примеси солей кальция и органического материала. Камни могут свободно размещаться в желчи или же быть тесно упакованными в сокращенном желчном пузыре, имеющем утолщенные стенки.

Чистые холестериновые камни обычно одиночны, округлой формы, а их диаметр может превышать 3 см. Они имеют бледно-желтый цвет, мыльную поверхность и плавают в воде. При их раскалывании обнаруживают кристаллическую структуру, состоящую из пучков кристаллов холестерина, которые радиально расходятся от центра. Никакой слоистости нет. Однако из-за вторичного отложения желчных пигментов и солей кальция такие камни обладают слоистой корковой зоной. Это бывает при желчнокаменной болезни, осложненной бактериальным холециститом. В таком случае камни называют *сложными холестериновыми*. Они достигают самых крупных размеров.

Камни из желчных пигментов, как правило, тоже множественные, черные, обладают неправильной, иногда звездчатой формой, состоят преимущественно из желчных пигментов и могут быть хрупкими или плотными. Такие камни часто встречаются при хронических гемолитических анемиях и формируются при избытке желчных пигментов в желчи. Их выявляют и у больных с инвазивными паразитарными заболеваниями (например, малярией). Желчный пузырь почти никогда не меняется.

Камни из углекислого кальция встречаются редко. Если же встречаются, то в виде множественных мелких, бледных, желтоватых и очень твердых камней.

Холестероз желчного пузыря развивается в результате множественного мелкоочагового отложения эфиров (эстеров) холестерина, обладающих двойным лучепреломлением. Эти эфиры откладываются в макрофагах слизистой оболочки, что приводит к созданию на поверхности слизистой оболочки тонких, отчетливых, желтых полос, напоминающих чешуйки. Откладываясь в апикальных отделах стромы ворсин слизистой оболочки желчного пузыря, эфиры холестерина могут приводить к полиповидным утолщениям ворсин. Холестероз желчного пузыря связан с образованием холестериновых камней у 30 % больных.

Холецистит. Это воспаление желчного пузыря, является одной из наиболее частых причин болей в животе и нередко заканчивается холецистэктомией.

Острый холецистит. Он почти всегда связан с наличием камней. На ранних этапах заболевания из желчного пузыря не удается выделить и культивировать бактерии. Поэтому предполагают, что первоначально воспаление вызывают химические факторы. Затруднение для выхода желчи приводит к увеличению концентрации ее составных частей, что и оказывает раздражающее действие, сопровождающееся воспалением. Далее может возникнуть вторичная инфекция, усиливающая воспаление. Среди возможных возбудителей называют два — *E.coli* и *Streptococcus faecalis*. Полагают, что они попадают в желчный пузырь по лимфатическим сосудам. Острый холецистит редко развивается в отсутствие камней. В такой ситуации он, как правило, связан с какой-либо инфекцией.

В стенке пораженного желчного пузыря отмечают отек, фибринозный экссудат, нейтрофильную инфильтрацию, иногда изъязвления и кровоизлияния. В случае стабильной закупорки пузырного протока камнем, сгустком экссудата или отечными стенками органа развиваются более тяжелые изменения. В просвете пузыря появляется гной, а в стенке начинается *флегмонозное воспаление* или реже, в случае поверхностного поражения слизистой оболочки, развивается *эмпиема желчного пузыря*. Внутри стенки желчного пузыря могут формироваться мелкие абсцессы или зоны некроза. Тогда возможны разрывы стенки и проникновение содержимого абсцессов или желчного пузыря в брюшную полость. В качестве исхода фибринозного холецистита наблюдают фиброзные спайки между желчным пузырем и окружающими органами. Острый холецистит бывает рецидивирующим заболеванием, способен переходить в хронический процесс.

Хронический холецистит. Он может возникать в результате повторных атак острого холецистита. Однако у многих пациентов это заболевание начинается исподволь, сначала сопровождаясь легкими диспептическими симптомами, реже слабой желчной коликой (болью в правом подреберье). Часто обнаруживают желчные камни. Стенка желчного пузыря может быть сморщена, как правило, имеет фиброзное утолщение. Под *микроскопом* определяют склероз собственной пластинки слизистой оболочки и гипертрофию мышечной оболочки желчного пузыря (рис. 17.17), синусы Рокитанского—Ашоффа. В случае разрыва одного или нескольких синусов и проникновения желчи в стенку желчного пузыря может появляться гранулематозная реакция, а признаки хронического воспаления и последующего фиброза распространяются значительно дальше зоны разрыва.

Осложнения холелитиаза и холецистита. Поскольку оба заболевания имеют тесную патогенетическую связь, целесообразно рассмотреть их осложнения вместе. *Желчные камни*, одиночные или множественные, существуют и без

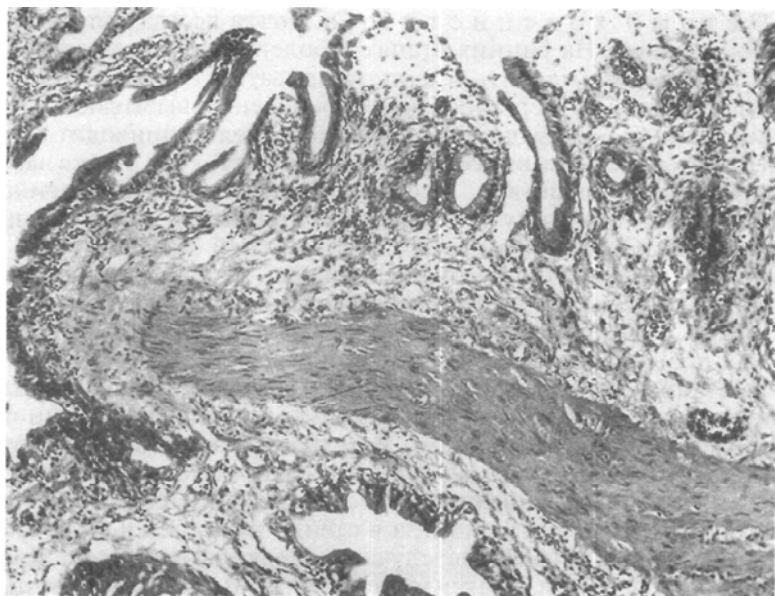


Рис. 17.17. Хронический холецистит; атрофия и склероз слизистой оболочки, гипертрофия мышечной оболочки.

какой-либо симптоматики. Но стоит камню вклиниться в зону шейки желчного пузыря или застрять в пузырном протоке, происходит *растяжение органа желчью*. Из застойной желчи всасываются пигменты. Оставшееся содержимое становится прозрачным и приобретает слизистую консистенцию — развивается *мукоцеле* желчного пузыря (растяжение скопившейся слизи). При наличии инфекции содержимое мутнеет и постепенно превращается в гной — возникает *эмпиема* и(или) *флегмона* желчного пузыря. Воспаление в стенке желчного пузыря может сопровождаться *некрозом*. При сквозном некротическом поражении стенки пузыря возможен ее *разрыв* с проникновением содержимого в брюшную полость и *развитием перитонита*. Камни могут закупоривать общий желчный проток, вызывая *желчную колику*, симптомы внепеченочной обструкции и *обтурационную* (механическую) *желтуху*. Если камень неплотно примыкает к стенкам протока, то желтуха имеет прерывистый характер. Нередко развивается вторичная инфекция с *нисходящим холангитом*. Иногда калькулезная обструкция (закупорка камнями) желчного протока приводит к *билиарному циррозу*. При хроническом холецистите *стенка желчного пузыря* становится *утолщенной* и нередко находится в сокращенном состоянии вокруг многочисленных камней, находящихся в полости органа. Снаружи отме-

чаются *спайки* между желчным пузырем и окружающими органами, а внутри — *изъязвления*, вызванные хроническим повреждением камнями. При наличии крупных камней (холестеринового типа) происходят *пенетрация язвы* и формирование *фистулы* из желчного пузыря в двенадцатиперстную, реже толстую кишку. В такой ситуации в пораженный желчный пузырь попадают воздух и бактерии, а в кишечник — желчные камни. Наконец, долго существующее раздражение слизистой оболочки желчного пузыря камнями приводит у некоторых больных к развитию *карциномы* желчного пузыря, реже — *рака крупных желчных протоков*.

Опухоли и врожденные аномалии желчевыводящего тракта.

Доброкачественные новообразования этого тракта, как эпителиальные (папиллома), так и неэпителиальные (фиброма, липома), встречаются исключительно редко.

Карцинома желчного пузыря. Это довольно редкая опухоль. У 80 % больных она возникает на основе желчнокаменной болезни. Вместе с тем из огромного числа лиц, имеющих желчные камни, лишь у 2 % развивается рак. Зона малигнизации чаще всего находится в дне или шейке желчного пузыря. Как правило, опухоль отличается медленным, но инвазивным ростом. Изредка желчный пузырь поражается целиком, и его обнаружение возможно лишь по небольшой полости, заполненной камнями. Опухоль может врастать или же метастазировать в печень, а также в лимфатические узлы ворот печени. В большинстве случаев опухоль представлена *аденокарциномой*. Иногда в результате вторичной метаплазии эпителия желчного пузыря развивается *плоскоклеточный рак*.

Карцинома может также возникать в крупных желчных протоках. Обычно это небольшая и медленно растущая опухоль, вызывающая обтурационную желтуху. Типичной является локализация в дистальной трети общего желчного протока и в зоне стыка пузырного и печеночного протоков. Что касается карциномы ампулярной части, то, как правило, крайне трудно определить, откуда развивается опухоль — из желчного или панкреатического протока.

Врожденные аномалии. Известно довольно большое количество аномалий желчного пузыря, которые могут изменять его размеры, форму, местоположение, отношение к печени и т.д. В связи с этими аномалиями (особенно у молодых лиц) встречаются также желчные камни. Кроме того, изредка наблюдаются различные формы и степени *атрезии* (отсутствия) *внепеченочных желчных путей*, приводящей к билиарному циррозу. *Кисты* общего желчного протока, которые сопровождаются мешковидными расширениями желчевыводящих путей, возникающими выше кисты, а также желтухой и холангитом, тоже относятся к весьма редким врожденным аномалиям.

17.14. Поджелудочная железа. Развитие, строение и функции

Поджелудочная железа состоит как бы из двух разных органов — *экзокринного*, участвующего в пищеварении, и *эндокринного*, участвующего в обмене углеводов, жиров и белков. (При экзокринном типе секреции продукты железы выделяются на поверхность эпителия, в данном случае эпителия пищеварительного тракта; при эндокринном типе секрет выделяется в кровотоки и действует на клетки-мишени, удаленные от места секреции.) Дорсальный и вентральный зачатки поджелудочной железы развиваются независимо друг от друга из передней кишки. Затем они сливаются, образуя один орган, в котором имеется объединенная протоковая система обоих зачатков. Из вентрального зачатка формируется примерно $\frac{1}{10}$ всего органа, которая идентифицируется как доля в задненижней части головки поджелудочной железы. На ранних стадиях жизни плода поджелудочная железа содержит ряд ветвящихся проточков, из которых развиваются и ацинарная, экзокринная, ткань и островковые клетки (имеются в виду *панкреатические островки*, или островки Лангерганса — эндокринная ткань). Таким образом, вся поджелудочная железа — и экзо-, и эндокринная ее части — развивается из энтодермальной передней кишки.

Соединительнотканые (септальные) прослойки разделяют поджелудочную железу на *дольки*. Из этих долек построена *экзокринная часть* органа. Секреторной единицей внутри каждой дольки является *ацинус*, напоминающий мешочек и состоящий из 8—12 крупных ациноцитов (*экзокринных панкреатоцитов*), а также нескольких мелких протоковых клеток. Ациноциты содержат в цитоплазме крупные зимогенные гранулы — мембраносвязанные мешочки, заполненные пищеварительными ферментами. Секреторные продукты этих клеток поступают в просвет ацинусов и дренируются через внутридольковые и междольковые протоки в главный панкреатический проток. В 85 % наблюдений панкреатический проток соединяется с общим желчным протоком, и они оба формируют дуоденальный сосочек (фатеров сосок; A. Vater; большой сосочек двенадцатиперстной кишки). В 15 % случаев оба указанных протока не соединяются, не формируют фатеров сосок и открываются в двенадцатиперстную кишку по отдельности. Экзокринная часть поджелудочной железы ежедневно выделяет около 1—2 л жидкости, имеющей щелочную реакцию и содержащей не менее 20 пищеварительных ферментов. Протоковый эпителий секретирует бикарбонат (двууглекислую соль) и жидкую часть панкреатического сока. Ферменты включают протеазы — трипсин и химотрипсин, липазы, фосфолипазы, эластазу, амилазу и др. В состав панкреатического сока входят и ингибиторы протеаз, которые содержатся также в ацинарных клетках. Большинство фермен-

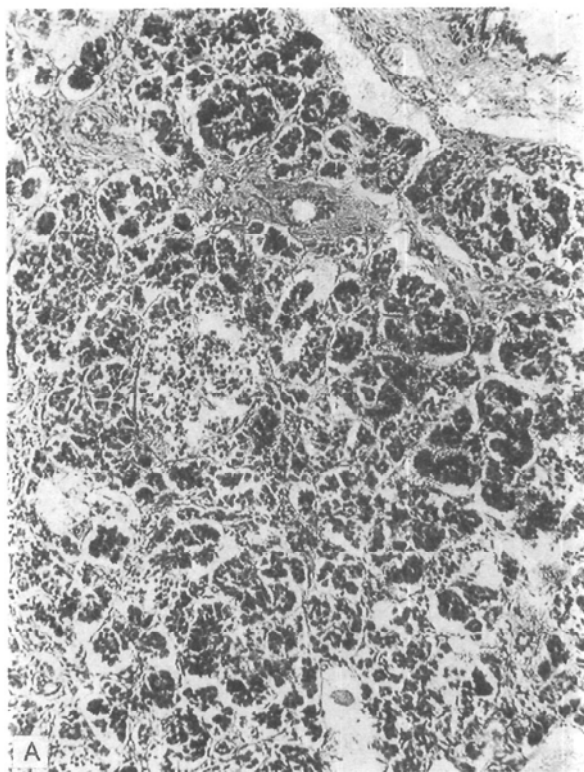


Рис. 17.18. Поджелудочная железа.

А — среди многочисленных ацинусов экзокринной части (в центре) панкреатический островок (островок Лангерганса), представляющий эндокринную часть железы.

тов выделяется в форме проферментов, которые активируются в двенадцатиперстной кишке, причем трипсин играет при этом ключевую роль.

Примечательна система кровоснабжения поджелудочной железы. Большинство долек получает кровь из отдельных артериальных ветвей. Внутри долек значительная часть кровотока направляется к *панкреатическим островкам* (островкам Лангерганса; P.Langerhans), представляющим собой *эндокринную часть* органа. Эти островки (*insulae*) имеют обычно округлую либо овальную, реже лентовидную или звездчатую форму (рис. 17.18, А). Их диаметр колеблется между 100 и 200 мкм. Островки построены из более мелких по сравнению с ацинозными клетками *инсулоцитов*, вырабатывающих белково-пептидный гормон *инсулин* — регулятор утилизации глюкозы (см. ниже). Между ин-

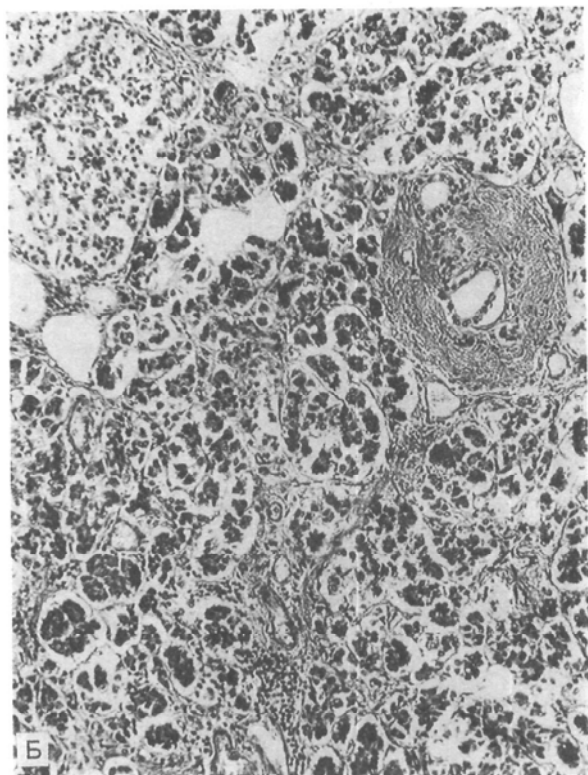


Рис. 17.18. Продолжение.

Б — включения жировой ткани, перидуктальный фиброз и диффузный фиброз стромы.

сулоцитами находятся кровеносные капилляры (синусоиды) с фенестрами в базальной мембране. Из синусоидов, дренирующих островки, кровь следует в капилляры и вены портальной системы. Ацинусы, располагающиеся вокруг островков, подвергаются воздействию высокими концентрациями островковых (панкреатических) гормонов, уровень которых превышает концентрацию гормонов в плазме крови в сотни раз. Наибольшее количество островков располагается в хвостовом отделе железы, а вся эндокринная часть органа представлена примерно 1 млн панкреатических островков. У взрослого человека островки той части поджелудочной железы, которая развилась из дорсального зачатка, т.е. верхнепередней части головки, а также тела и хвоста, состоят примерно на 80 % из инсулинсекретирующих В-клеток (синоним: β -клетки), на 15 % из глюкагонсекретирующих А-клеток (α -клеток), на 4 % из соматостатинсекретирующих

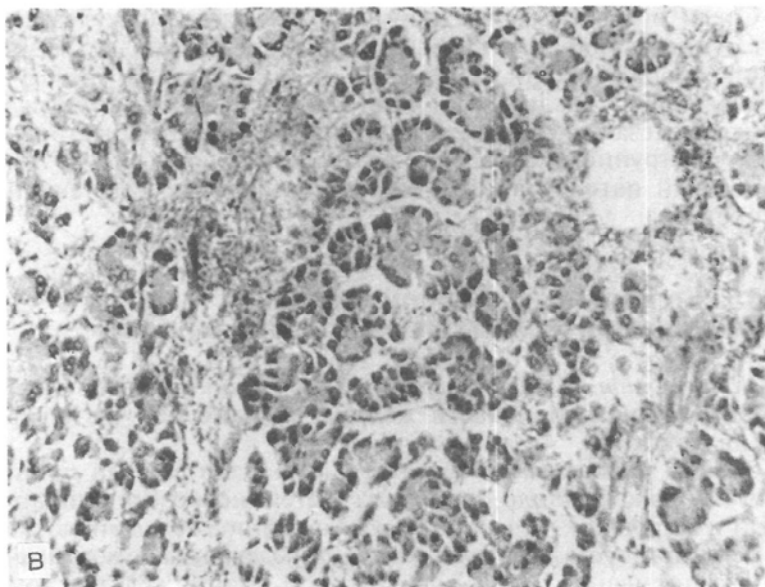


Рис. 17.18. Продолжение.

В — явления аутолиза ацинарной ткани поджелудочной железы через 10 ч после смерти.

D-клеток (δ -клеток) и на 1 % из PP-клеток, секретирующих панкреатический полипептид. Наоборот, островки той части, которая возникла из вентрального зачатка, состоят на 79 % из PP-клеток, на 18 % из В-клеток, на 2 % из D-клеток и на 1 % из А-клеток.

В регуляции синтеза *инсулина* решающую роль играет концентрация *глюкозы* в крови. Повышение количества глюкозы вызывает увеличение секреции инсулина, а снижение ее концентрации, наоборот, замедление выделения инсулина. Такой контроль по типу обратной связи — важнейшее звено в механизме регуляции содержания сахара в крови. Кроме того, на секрецию инсулина влияют некоторые электролиты, особенно *ионы кальция*, а также *глюкагон*, аминокислоты и секретин. Помимо системного воздействия, инсулин оказывает влияние как главный трофический гормон для экзокринной части поджелудочной железы. Он может повышать синтез ДНК в ацинарных клетках и белков в других клетках организма. В весовом соотношении экзокринная часть поджелудочной железы синтезирует белков (в основном ферментов) больше, чем любая другая ткань в организме (например, в 8 раз больше, чем печень). Итак, одной из *главных функций инсулина является стимуляция синтеза белков*.

Среди возрастных изменений поджелудочной железы следует отметить фиброз стромы и появление стромальных включений жировой ткани (рис. 17.18, Б). Вследствие чрезвычайного богатства различными протеазами и липазами поджелудочная железа вскоре после наступления смерти быстро подвергается трупному аутолизу. Явления аутолиза (рис. 17.18, В) неопытный патологоанатом может принять за признаки панкреонекроза.

17.15. Болезни экзокринной части поджелудочной железы: панкреатиты, опухоли

Панкреатит бывает острым и хроническим. Что касается *опухолей* экзокринной части железы, то наиболее частой формой является *рак*.

Острый панкреатит. Это тяжелый воспалительный процесс, который, как правило, сопровождается некрозом ацинарной ткани и жировой клетчатки, окружающей поджелудочную железу. Если при этом *макроскопически* определяется геморрагическое пропитывание некротизированной ткани железы, то используют термины: *острый геморрагический панкреатит*, *панкреонекроз* и др. С клинической точки зрения эти названия отражают наиболее тяжелую форму острого панкреатита.

В Европейских странах более 80 % наблюдений острого панкреатита связаны либо с наличием *желчнокаменной болезни*, либо с *алкоголизмом*. При обоих состояниях панкреонекроз возникает вследствие повреждения экскреторных протоков железы, поскольку при этих состояниях отмечаются перидуктальные воспалительные изменения и некроз. При желчнокаменном панкреатите воспаление начинается тогда, когда камень проходит по общему желчному протоку и обуславливает временное закрытие панкреатического выводного протока в дуоденальном сосочке (фатеровом соске). Если больных подвергают хирургическому лечению в течение 48 ч, то у 70 % из них в области соска обнаруживают фиксированные камни. Кроме того, с помощью интраоперационной холангиографии (рентгенологическое исследование желчных протоков в ходе операции, проводимое после введения контрастного вещества) установлено наличие *холедохопанкреатического рефлюкса* (попадания желчи в выводной проток поджелудочной железы). Это свидетельствует о существовании общего соустья между общим желчным и панкреатическим протоками и отмечается у 66 % лиц с желчнокаменным панкреатитом и у 20 % больных, имеющих желчные камни, но не страдающих панкреатитом. Сама по себе нормальная желчь не повреждает панкреатический проток. Однако инфицированная желчь или желчь, предварительно подвергшаяся обработке трипсином, приводит и к воспалению, и к некрозу.

Метаболиты бактерий и трипсин превращают первичные желчные соли во вторичные, являющиеся токсичными для выстилки панкреатического протока. У 40 % больных желчнокаменным панкреатитом желчь инфицирована. При наличии закупорки камнем желчь, участвующая в рефлюксе, очень часто уже взаимодействовала с трипсином. Что касается механизма повреждения панкреатического протока при воздействии алкоголем, то он неизвестен, хотя начало панкреатита со стороны протока сомнению не подлежит.

Кроме желчных камней и алкоголя, в *патогенезе* острого панкреатита могут играть важную роль *ишемия ацинарной ткани* при тромбозе, тромбоземболии ветвей чревной и верхней брыжеечной артерии; *лекарственное поражение ацинарных клеток*, вызванное различными антибактериальными препаратами, эстрогенами и диуретическими средствами; *глистная инвазия в панкреатический проток* (*Ascaris lumbricoides* и *Chlonorchis sinensis*) и др.

По мере того как процесс прогрессирует, из разрушенных ацинарных клеток освобождаются пищеварительные ферменты, которые усиливают повреждающее действие этиологических факторов. В некротический процесс самопереваривания пассивно вовлекаются жировая ткань и кровеносные сосуды. Тромбоз, сопровождающийся еще большим расширением некроза, а также кровоизлияния — дальнейшие последствия такого вовлечения. Следует отметить и мощные защитные механизмы, которые, помимо воспаления, участвуют в тканевых процессах при остром панкреатите. Плазма крови содержит такие антипротеолитические факторы, как α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин, в то время как в панкреатическом соке есть ингибитор секреторного трипсина. Эти субстанции соединяются с активными протеолитическими ферментами, такими как трипсин, и инактивируют их. Поэтому выделение и активация антипротеолитических ферментов в воспалительном экссудате могут способствовать подавлению самопереваривания поджелудочной железы при остром панкреатите.

Начало острого панкреатита внезапное, характеризуется болью в животе, рвотой и коллапсом (острым падением сосудистого тонуса и резким снижением кровяного давления). На начальном этапе болезнь следует *дифференцировать* прежде всего с прободением язвы желудка. *Диагноз* основан на обнаружении уровня сывороточной амилазы выше 1200 МЕ/л. У 60 % больных, поступающих в стационарное лечебное учреждение, болезнь протекает в легкой форме и быстро разрешается при применении назогастральной аспирации (отсасывании содержимого желудка через нос) и внутривенных вливаний. Реже встречается тяжелый панкреатит, характеризующийся шоком, гипокальциемией, гипоксией и гипергликемией (повышением уровня сахара в крови). У 50 % больных с таким течением панкреатита заболевание заканчивается смертью.

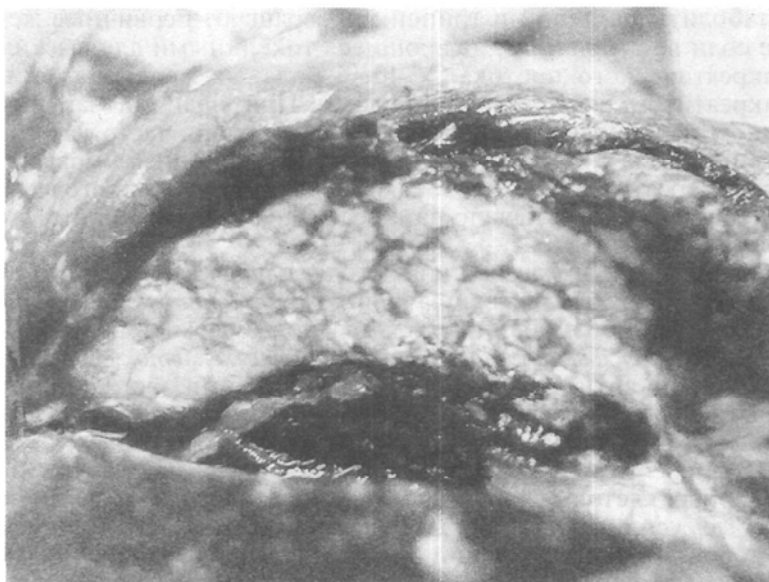


Рис. 17.19. Поджелудочная железа при остром панкреатите (панкреонекроз).

Некротизированная ткань, имеющая черный цвет благодаря геморрагическому пропитыванию; беловатые участки стеатонекроза.

В тяжелых случаях при *патологоанатомическом исследовании* можно обнаружить признаки острого перитонита с экссудатом, перемешанным с асцитической жидкостью и окрашенным кровью.

В жировой клетчатке, покрывающей поджелудочную железу, и в клетчатке сальника появляются белые и бело-желтые участки жирового некроза, или стеатонекроза. На поверхности разреза поджелудочной железы видны, как правило, очаги некроза в комбинации с геморрагическим пропитыванием. Иногда такие очаги сливаются, образуя обширные, плотные и черные некротические массы, замещающие большие объемы ткани органа и окружающей его клетчатки (рис. 17.19). В зависимости от патогенетических факторов *микроскопические изменения* в поджелудочной железе начинаются либо с протоков и перидуктальных зон, либо с лобулярной, ацинарной паренхимы. В указанных участках отмечаются зоны панлобулярного некроза, включающие кровеносные сосуды (рис. 17.20, А, Б), а также кровоизлияния с геморрагическим пропитыванием погибшей ткани. По периферии описываемых участков выражена нейтрофильная инфильтрация.

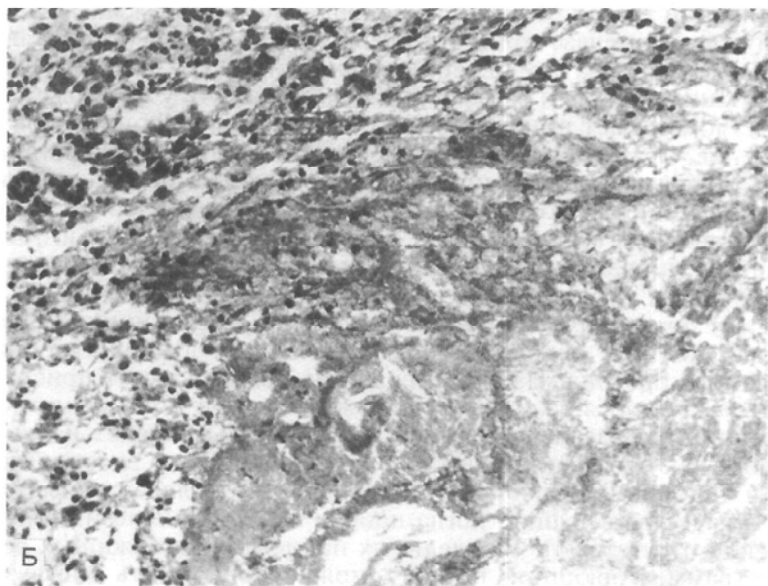
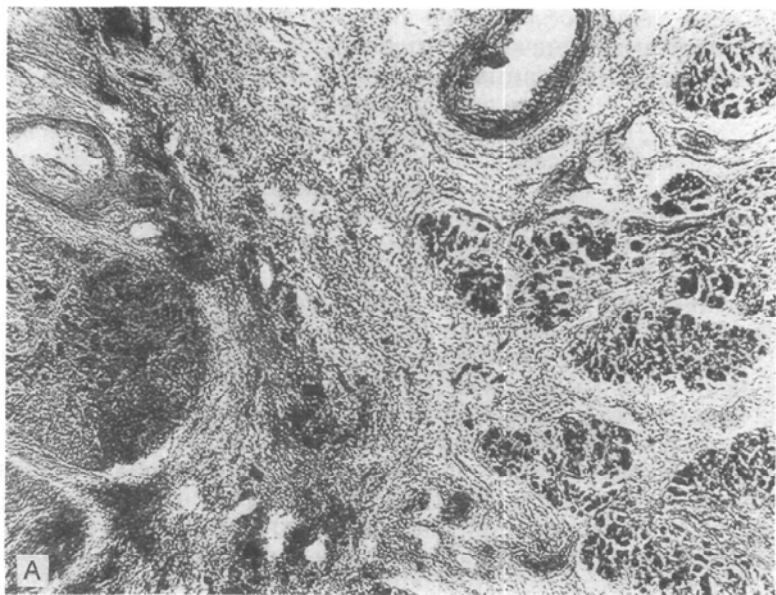


Рис. 17.20. Острый панкреатит (панкреонекроз).

А — зона некроза (слева), захватывающего все структуры органа. Б — деталь рис. 17.20, А (препараты Р.В.Вашетко).

Среди *общих осложнений* острого панкреатита следует назвать перитонит (сначала асептический, затем нередко бактериальный), шок (вызванный интоксикацией, особенно при уже имеющемся перитоните), респираторный дистресс-синдром (см. главу 22) и острую почечную недостаточность. К *местным осложнениям* относятся развитие панкреатических абсцессов (вызванных *E. coli* или другими представителями кишечной микрофлоры), формирование псевдокист поджелудочной железы (из-за скопления панкреатического сока), ограниченных грануляционной и фиброзной тканью.

Хронический панкреатит. В большинстве случаев хроническим панкреатитом страдают больные алкоголизмом. Как правило, он не связан с образованием желчных камней. В регионах, где люди пьют много вина и потребляют пищу, богатую белками, хронический панкреатит — частое заболевание. Известно, что алкоголь способствует повышению концентрации белка в панкреатическом соке с последующим отложением в протоках панкреатических конкрементов. Эти конкременты (камни) приводят к изъязвлению протокового эпителия, перидуктальному воспалению и фиброзу. Развивающаяся фиброзная ткань в свою очередь обуславливает появление рубцовых стриктур (сужений) протоков, их расширение перед стриктурами, а также атрофию ацинарной ткани. Местом первоначального повреждения в поджелудочной железе при хроническом (как и при остром алкогольном) панкреатите является *панкреатический проток*. Поэтому в клиническом и морфологическом аспекте у больных алкоголизмом бывает трудно разграничить острое и хроническое поражение. Острый панкреатит нередко продолжается в хронический, а хронический процесс может протекать с обострениями.

Большинство больных жалуются на сильные мигрирующие (блуждающие) *боли в животе*, сохраняющиеся годами и приводящие к привыканию к болеутоляющим средствам. Боли могут обостряться после приема пищи. Поэтому у больных часто отмечают потерю в массе тела. У некоторых лиц возникает переходящая желтуха, обусловленная вовлечением в процесс общего желчного протока. На поздних этапах болезни могут присоединяться стеаторея (жировые испражнения при повышенном содержании в кале нейтрального жира, жирных кислот и мыл) и диабет как отражение недостаточности не только экзокринной, но и эндокринной части органа. Изредка эти явления выступают в качестве ведущих, когда прочие признаки болезни сглажены или отсутствуют. У отдельных пациентов на обзорных рентгенограммах брюшной полости можно обнаружить диффузное обызвествление поджелудочной железы, а при эндоскопической ретроградной панкреатографии — суженные и смещенные протоки с камнями в просвете.

При *патологоанатомическом исследовании* поджелудочная железа имеет плотную консистенцию. На разрезе утрачено



Рис. 17.21. Хронический панкреатит, в зоне перидуктального фиброза гиперплазия мелких протоков.

обычное дольчатое строение, и ткань выглядит сероватой и умеренно плотной. Это результат диффузного фиброза. Крупные протоки часто расширены и в отдельных местах образуют кистовидные полости, заполненные обызвествленными камнями. Под микроскопом наиболее ранние изменения представлены стриктурами протоков и наличием в их просветах белковых преципитатов и воспалительного экссудата. В зонах перидуктального фиброза развивается гиперплазия мелких протоков (рис. 17.21). При поздних поражениях белковые преципитаты обызвествляются, становятся крупнее и превращаются в камни. Последние закупоривают ветви крупных протоков. Все это сопровождается атрофией и постепенным исчезновением ацинусов, которые дренируются пораженными протоками. На финальных этапах болезни сильно выражены перидуктальный фиброз и атрофия экзокринной части поджелудочной железы. Однако островки (эндокринная часть органа) относительно со-

хранны и могут находиться в полях фиброза, подвергаться вторичной ишемии, дисфункции и приводить к развитию сахарного диабета.

Кистозный фиброз (муковисцидоз) (см. главу 22). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поражает кишечник, бронхи, желчевыводящие пути, потовые железы и поджелудочную железу, в которой оно проявляется в расширении и заполнении белковым материалом внутри- и междольковых протоков, а также в атрофии ацинарной паренхимы органа. Изменения диффузные и приводят к почти полной утрате экзокринной части железы и выраженной стеаторее. Несмотря на то что островки Лангерганса (эндокринная часть) не поражены, из-за обструктивных процессов может возникать сахарный диабет.

Врожденные аномалии. Они очень редки. Анулярная поджелудочная железа, при которой панкреатическая паренхима полностью окружает двенадцатиперстную кишку, иногда сопровождается врожденной обструкцией этой кишки у новорожденных. Эктопические (расположенные не на месте) панкреатические островки встречаются в стенках желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки, а также меккелевого дивертикула (J.F.Meckel) подвздошной кишки.

Опухоли. **Цистаденома** является редкой опухолью и часто достигает довольно крупных размеров, бывает многокамерной. Выстилка кистозно-железистых полостей доброкачественной цистаденомы не вырабатывает слизи, но содержит гликоген. Однако некоторые муцин-секретирующие цистаденомы озлокачиваются и называются в таком случае цистаденокарциномами.

Рак поджелудочной железы. Практически все карциномы этого органа исходят из эпителия протоков. Ацинарные клетки становятся источником злокачественной опухоли менее чем в 1 % наблюдений. Рак поджелудочной железы представляет собой самостоятельную серьезную проблему. Характеризуясь очень высокой смертностью, опухоль долгое время растет, никак себя не проявляя клинически и обнаруживается на тех стадиях прогрессии, когда лечение бесполезно. Средний период выживаемости больных раком поджелудочной железы после постановки клинического диагноза не превышает 3 мес. В настоящее время около 5 % случаев смерти от злокачественных опухолей приходится на карциному поджелудочной железы. Среди раков пищеварительной системы по показателям заболеваемости рак поджелудочной железы находится на 2-м месте после карциномы толстой кишки. Известно, что заболеваемость у людей африканской расы выше, чем у европейцев, а у мужчин всех рас выше, чем у женщин, у больных диабетом выше, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом. Как правило, болеют лица старше 60 лет. Отмечают эпидемиологичес-

кую связь этого заболевания с многолетним курением, постоянным потреблением пищи, богатой жирами и белками. Вместе с тем достоверная связь с хроническим панкреатитом и алкоголизмом не установлена.

Рак может возникнуть в любой части поджелудочной железы, частота локализации следующая: головка — 60 %, тело — 15—20 %, хвост — 5 %. У 20 % больных к моменту распознавания опухоль обладает либо диффузным ростом, либо распространяется настолько далеко, что первичную локализацию точно определить невозможно. Опухоли головки поджелудочной железы обычно закупоривают выход из общего желчного протока, вызывая обтурационную желтуху, иногда еще до развития метастазов. Рак тела или хвоста, как правило, отличается латентным (скрытым) течением, но может проявить себя обширным метастазированием. Иногда рак поджелудочной железы сопровождается причудливой симптоматикой в виде симптома Труссо (A. Trouseau), т.е. венозного тромбоза (в частности, мигрирующего тромбофлебита), периферической нейропатии или миопатии. Тромбоз связан, по-видимому, с продукцией факторов агрегации тромбоцитов и прокоагулянтов. Он иногда отмечается и при раке других органов, однако врач Труссо, страдавший то появляющимся, то исчезающим тромбозом вен и погибший от осложнений, незадолго до смерти смог распознать у себя рак именно поджелудочной железы.

Макроскопически опухоли головки поджелудочной железы могут представлять собой очень небольшие очажки уплотнения, совершенно незаметные при наружном осмотре органа. Но иногда они имеют крупноузловую форму роста, достигая 8—10 см в диаметре. Такая форма характерна также и для других отделов органа. При распространении за пределы поджелудочной железы опухоль может врастать в двенадцатиперстную кишку и общий желчный проток. Обструкция последнего достигается за счет как сдавления извне, так и заполнения протока опухолью. Часто определяют лимфогенные метастазы в перипанкреатических узлах и узлах ворот печени, а также гематогенные метастазы в печени. Микроскопически рак поджелудочной железы представляет собой низкокодифференцированную аденокарциному, иногда со скirrрозной реакцией (с развитой опухолевой стромой) (рис. 17.22, А). Нередко видно, как опухолевая масса закупоривает панкреатический проток и экзокринная ацинарная ткань, располагающаяся проксимальнее зоны обтурации, имеет признаки атрофии и хронического воспаления. Исследуя биоптаты, взятые из такой ткани, можно прийти к ошибочному выводу о хроническом панкреатите. Да и саму опухолевую ткань с ее тенденцией к скirrрозной реакции и появлением мелких ацинусов, заключенных в фиброзную строму, нелегко отличить от проявлений хронического панкреатита. Одним из *характерных признаков*, подтверждающих злокачественный рост, является

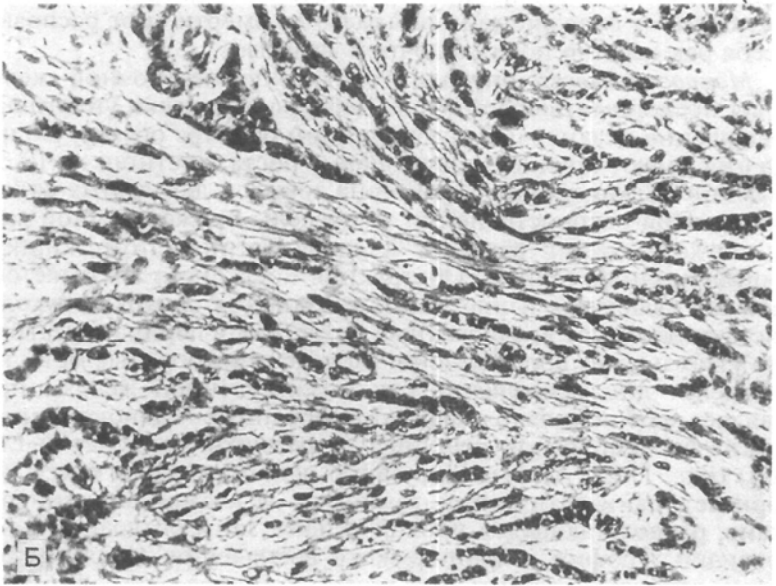
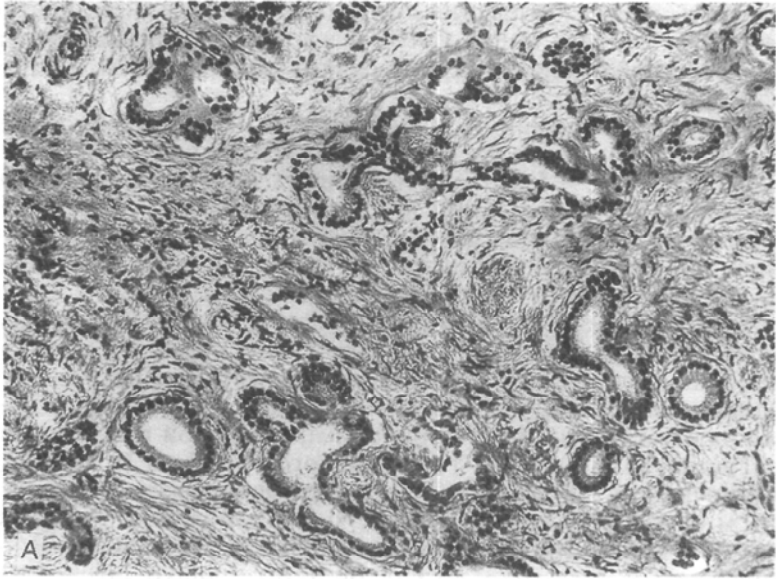


Рис. 17.22. Рак поджелудочной железы.

А — низкодифференцированная аденокарцинома с развитой (скиррозной) реакцией стромы. Б — скиррозный рак (скирр) (препараты Г.Д.Ешуткина).

перинеуральная инвазия (распространение опухолевой ткани по ходу нервных стволов). Нередко правильной диагностике способствует также цитологическое изучение аспирата, полученного с помощью чрескожной биопсии под контролем ультразвукового исследования. Конечно, облегчает распознавание и наличие участков скիրра (рис. 17.22, Б).

По системе TNM рак поджелудочной железы оценивается следующим образом:

- T₁ — опухоль ограничена пределами поджелудочной железы (T_{1a} < 2 см, T_{1b} > 2 см);
- T₂ — отмечается распространение рака в двенадцатиперстную кишку, парапанкреатические ткани, общий желчный проток;
- T₃ — инвазия достигает желудка, селезенки, толстой кишки и магистральных сосудов.

Прогноз при раке поджелудочной железы исключительно плохой. Около 90 % больных живут не более 6 мес с момента установления диагноза. Хирургическое вмешательство и резекция пораженного участка органа дают относительно неплохие результаты лишь при редко встречающихся низкодифференцированных цистаденокарциномах или мелких карциномах, возникающих в ампулярной зоне двенадцатиперстной кишки.

17.16. Заболевания эндокринной части поджелудочной железы: сахарный диабет, опухоли

17.16.1. Сахарный диабет

В настоящее время эту болезнь понимают как комплекс патологических изменений и метаболических расстройств, характеризующихся снижением уровня использования глюкозы, что приводит к гипергликемии (повышенному содержанию глюкозы в крови). В этом разделе речь идет только о *первичном, или идиопатическом*, диабете, наиболее частом и важном заболевании эндокринной части поджелудочной железы. Его следует отличать от всевозможных вариантов *вторичного диабета*, которые встречаются при хроническом панкреатите (см. выше), после панкреатэктомии, при опухолях гормонпродуцирующих органов [надпочечников (феохромочитома) или гипофиза], при массивной терапии кортикостероидами, гемохроматозе (см. выше) и генетических нарушениях (липодистрофия).

Первичный сахарный диабет определяется клинически при обнаружении либо устойчивого уровня глюкозы в плазме выше 7,8 ммоль/л (140 мг/100 мл), либо количества глюкозы после приема пищи, превышающего 11 ммоль/л (200 мг/100 мл). Это заболевание представляет собой неоднородную группу, общим

признаком которой является *гипергликемия*. В табл. 17.2 приведена современная классификация, в которой выделены две *главные формы диабета: инсулинзависимый (ИЗСД), или диабет I типа, и инсулиннезависимый (ИНСД), или диабет II типа.*

Таблица 17.2. Важнейшие проявления инсулинзависимого (ИЗСД) и инсулиннезависимого (ИНСД) сахарного диабета

Показатели	ИЗСД (I тип)	ИНСД (II тип)
Клинические	<p>Болезнь начинается у лиц моложе 30 лет</p> <p>Масса тела больных нормальная</p> <p>Уровни инсулина крови снижены</p> <p>Имеются антитела к островковым клеткам</p> <p>Часто возникает кетоацидоз, имеется подверженность гиперкетонемической (кетоацидотической) коме</p> <p>Больные нуждаются в лечении инсулином</p>	<p>Болезнь начинается у лиц старше 30 лет</p> <p>Больные страдают ожирением</p> <p>Уровни инсулина крови нормальны или повышены</p> <p>Нет антител к островковым клеткам</p> <p>Редко возникает кетоацидоз, но есть подверженность гиперосмолярной, негиперкетонемической коме</p> <p>Больные не нуждаются в лечении инсулином</p>
Генетические	<p>Уровень конкордантности у близнецов 50 %</p> <p>Имеется генетическая связь с антигенами II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) (HLA-D)</p>	<p>Уровень конкордантности у близнецов 90—100 %</p> <p>Нет генетической связи с антигенами II класса ГКГС</p>
Патогенетические	<p>Действуют аутоиммунные, иммунопатологические механизмы</p> <p>Имеется тяжелая инсулиновая недостаточность</p>	<p>Имеются инсулиновая резистентность, относительная инсулиновая недостаточность</p>
Изменения в панкреатических островках	<p>Быстро развивается инсулит</p> <p>Выражены атрофия и фиброз</p> <p>Имеется истощение β-клеток</p>	<p>Инсулита нет</p> <p>Имеются очаговая атрофия и амилоидоз</p> <p>Встречается незначительное истощение β-клеток</p>

ИЗСД фигурировал ранее как диабет юношеский (ювенильный) и склонный к кетозу или *кетоацидозу* [ацидозу, обусловленному избыточным содержанием в крови кетоновых тел (β -оксимасляной и ацетоуксусной кислоты, ацетона)]. На эту форму приходится лишь 10—20 % всех случаев первичного, идиопатического, сахарного диабета. ИНСД ранее назывался диабетом взрослых (стабильным диабетом) — 80—90 % наблю-

дений первичного диабета. Эта форма проявляется в *трех вариантах*: диабете нетучных, диабете тучных и диабете взрослых, встречающемся в юношеском возрасте. Последний вариант сопровождается низкой гипергликемией и наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Несмотря на патогенетические, метаболические и некоторые патоморфологические различия между инсулинзависимой и инсулиннезависимой формами диабета, *при обеих этих формах встречаются тяжелые осложнения*, обладающие хроническим течением и имеющие сосудистое, почечное, глазное или нервное происхождение. Во многих индустриально развитых странах сахарный диабет занимает одно из ведущих мест в числе главных причин смертности людей от болезней (например, в США 7-е место).

Патогенез сахарного диабета. Метаболизм инсулина и гомеостаз глюкозы. Гомеостаз глюкозы регулируется тремя взаимосвязанными процессами: выработкой глюкозы в печени, поглощением и использованием глюкозы в периферических тканях (прежде и более всего в скелетной мускулатуре), секрецией инсулина. Причем последняя регулируется таким образом, чтобы для поддержания нормального содержания глюкозы в плазме крови ее продукция и использование либо возрастали, либо уменьшались.

Инсулиновый ген экспрессируется в В-(β -)клетках панкреатических островков (островков Лангерганса), в которых происходит транскрипция зрелой инсулиновой мРНК. Трансляция сигнала осуществляется на шероховатой эндоплазматической сети, приводя к образованию препроинсулина. Затем следует ферментное расщепление препептидной последовательности и формируется проинсулин. Далее в аппарате Гольджи происходит расщепление С-пептида и создаются последовательности инсулина. После этого и С-пептид, и инсулин сохраняются в секреторных гранулах внутри клетки. И лишь вследствие физиологической стимуляции они выделяются вместе. Освобождение инсулина из β -клеток — двухфазный процесс, в котором участвуют два фонда этого гормона. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к ее поглощению в β -клетках, чему способствует инсулинзависимый белок, транспортирующий глюкозу. Это поглощение сопровождается освобождением инсулина, по-видимому, именно того, который сохраняется в гранулах β -клеток. Если секреторный стимул устойчиво сохраняется, наступит замедленный и продолжительный ответ, выражающийся в активном синтезе инсулина. Наиболее важным стимулом для выделения инсулина, является действие глюкозы, которая вызывает и синтез этого гормона. Однако, кроме глюкозы, в выделении инсулина участвуют ионы кальция, α -адренергические агенты, цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и глюкагоноподобный пептид. Другие агенты — кишечные гормоны, определенные аминокислоты (лейцин и аргинин) и сульфонилмочевина — стимулируют выделение, но не синтез инсулина.

Инсулин — это главный анаболический продукт (продукт, необходимый для усвоения веществ). Он необходим для трансмембранного транспорта глюкозы и аминокислот, формирования гликогена в печени и скелетной мускулатуре, превращения глюкозы в триглицериды (жиры), для синтеза нуклеиновых кислот и белков. *Основная метаболическая функция* инсулина проявляется в его способности *повышать скорость транспорта глюкозы* к различным клеткам организма — волокнам скелетной и сердечной мышцы, фибробластам, жировым клеткам, составляющим вместе около $\frac{2}{3}$ всей массы организма. Кроме того, инсулин и инсулинподобные факторы роста не только *инициируют синтез ДНК* в некоторых клетках, но и *стимулируют рост и дифференцировку* этих клеток.

Свое взаимодействие с клеткой-мишенью инсулин начинает со связывания с инсулиновым рецептором, построенным из двух гликопротеиновых субъединиц — α и β . Поскольку количество инсулина, связывающегося с клеткой, зависит от соответствующих рецепторов, их число и функциональная готовность важны для регуляции действия этого гормона. Инсулин, связанный с рецептором, вызывает целый ряд внутриклеточных ответов: активацию или подавление инсулинчувствительных ферментов в митохондриях, синтез белков и ДНК. Одним из важнейших начальных событий является *транслокация* белковых единиц для транспорта глюкозы от аппарата Гольджи к плазмолемме. Продукция глюкозы в печени регулируется несколькими гормонами. После того как глюкоза достигает мышечных клеток, она метаболизируется путем окисления до двуокиси углерода (углекислоты) и воды либо сохраняется с помощью неокислительного метаболизма в качестве *гликогена*. Синтез гликогена катализируется лимитирующим ферментом гликогенсинтазой. Дефекты всех этих регуляторных звеньев гомеостаза глюкозы, т.е. секреции инсулина, продукции, транспорта и использования глюкозы, присущи больным ИНСД.

Патогенез ИЗСД. При этой форме отмечается *абсолютное отсутствие инсулина*, вызванное уменьшением количества β -клеток. Заболевание обычно развивается в детстве, проявляясь в периоде полового созревания. Жизнь больных зависит от искусственных введений инсулина. Без него возникают острые метаболические осложнения — *кетоацидоз* и *кома*. В настоящее время считают, что в *разрушении* островковых клеток поджелудочной железы участвуют три *механизма*: реализация генетической восприимчивости, аутоиммунные механизмы и влияние вредоносных факторов окружающей среды. Предполагают, что генетическая восприимчивость к измененной иммунной регуляции, связанной со специфическими аллелями II класса ГКГС (HLA-D), обуславливает предрасположенность определенных людей к развитию аутоиммунитета к антигенам островковых β -клеток. Этот аутоиммунитет появляется либо спонтанно, либо,

что более вероятно, запускается агентом из окружающей среды (вирусом, химическим веществом, токсином или пищевым компонентом). Возникает *инсулит*, при котором β -клетки повреждаются. Аутоиммунная реакция, направленная против антигенов β -клеток, способствует дальнейшему повреждению указанных клеток. Когда большинство этих клеток выходит «из строя», развивается сахарный диабет. Кратко остановимся на каждом из трех перечисленных *механизмов разрушения β -клеток*.

Генетическая восприимчивость. Сахарный диабет является семейным заболеванием. Однако до сих пор неизвестен точный способ наследования генов восприимчивости для диабета I типа. Среди идентичных близнецов степень конкордантности (сходства по анализируемому признаку) в случае, если оба близнеца поражены, достигает лишь около 50 %. Известно, что заболевают только 5—10 % детей от ближайших кровных родственников, страдающих ИЗСД. По крайней мере один из генов восприимчивости к диабету этого типа находится среди генов, кодирующих антигены II класса ГКГС (*HLA-D*) на хромосоме 6. Район *HLA-D* на хромосоме 6 состоит из трех субрегионов: *DP*, *DQ* и *DR*. Молекулы II класса отличаются полиморфным строением, и каждая из них обладает многочисленными аллелями. По-видимому, существует иерархия видов восприимчивости, определяемая различными генами II класса ГКГС. У 70 % больных — представителей белой расы встречается ген *HLA-DQ3.2 (DQB1*0302)*, и его носители подвержены риску заболевания сахарным диабетом в 9 раз больше, чем лица, не имеющие такого гена. Следующим в предполагаемой иерархии является ген *HLA-DR3*. Кроме того, обнаружен синергизм между *DQ3.2* и *DR3*-положительными гаплотипами. В связи с этим у носителей обоих типов возможность заболеть диабетом в 20 раз выше таковой у нормальных лиц. Напротив, определенные гаплотипы, в частности *HLA-DQ1.2*, *снижают* риск развития ИЗСД. Механизмы, с помощью которых указанные гаплотипы влияют на риск возникновения ИЗСД, неизвестны. Неисключено, что несколько кластеров определенных остатков аминокислот разрушает взаимодействие между молекулой *DQ* и связанным с ней пептидом (антигеном), а также с рецептором Т-клеток. Все это может способствовать развитию аутоиммунной реакции.

Аутоиммунный механизм. Значение этого механизма в развитии сахарного диабета *подтверждается* несколькими морфологическими, клиническими и экспериментальными данными:

- лимфоцитарные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в панкреатических островках тех лиц, которые недавно перенесли приступ заболевания. В этих инфильтратах определяются и $CD4^+$, и $CD8^+$ Т-клетки, сходные измене-

ния находят у подопытных животных при моделировании диабета I типа, CD4⁺ Т-клетки, взятые от животных, больных диабетом, способны после пересадки передавать болезнь нормальным животным того же вида, тем самым подтверждается приоритет Т-клеточного иммунитета при ИЗСД;

- в крови 90 % больных ИЗСД находят антитела к островковым клеткам. Эти антитела начинают выявляться через год после начала заболевания. У кровных родственников больного, поначалу не имевших признаков болезни, обнаруживают антиген и островковые клетки за несколько месяцев или даже лет до начала диабета. Группа антител к островковым клеткам включает антитела к цитоплазматическим и мембранным антигенам островковых клеток, в том числе и декарбоксилазе глутаминовой кислоты (мол. масса 64 kD), сиалогликолипидам и инсулину;
- у человека и подопытных животных инсулит связан с экспрессией на β-клетках молекул II класса ГКГС, а также повышенной экспрессией антигенов I класса. Нормальные β-клетки не обладают на своей поверхности молекулами II класса. Искаженная экспрессия молекул ГКГС вызывается с помощью местной выработки цитокинов (например, γ-интерферона), происходящих из активированных Т-клеток. Пока неизвестно, является ли искаженная экспрессия антигенов II класса первичным иммунным дефектом, приводящим к распознаванию антигенов нормальных β-клеток и каскада иммуноопосредованных повреждений, или она вторична по отношению к воспалительному ответу, вызванному какой-либо вирусной инфекцией или токсином;
- около 10 % больных ИЗСД имеют и другие органоспецифические аутоиммунные заболевания — болезнь Грейвса (R.J.Graves; диффузный токсический зоб), аддисонову болезнь (Th. Addison; хроническая недостаточность коры надпочечников), тиреоидит (см. главу 23) и пернициозную анемию (см. главу 12). У таких больных отмечают глубокие нарушения иммунной регуляции.

Таким образом, к настоящему времени получены неопровержимые доказательства того, что *аутоиммунные реакции и иммуноопосредованное повреждение служат причинами утраты островковых панкреатических β-клеток при развитии ИЗСД*. Известно также, что иммуносупрессивная терапия циклоспорином предупреждает развитие или снижает степень тяжести этого заболевания как у подопытных животных, так и у детей.

Ф а к т о р ы о к р у ж а ю щ е й с р е д ы. Наследственная восприимчивость, способствующая аутоиммунному разрушению островковых клеток, является причиной недостаточности

инсулина при ИЗСД. Но что же вызывает развитие аутоиммунных реакций? Следует сразу сказать, что в подавляющем большинстве случаев ответ пока неизвестен. Существует предположение, что диабетогенные гены, не связанные с HLA, вызывают так называемый *первичный аутоиммунитет*, при котором против совершенно нормальных β -клеток возникает иммунный ответ, приводящий к инсулиту.

Между тем накоплено немало убедительных данных об участии в развитии диабета факторов окружающей среды. Особенно убедительны эпидемиологические данные. Так, финские дети подвержены риску заболевания ИЗСД в 60—70 раз больше, чем их сверстники в Корее. Обнаружено, что в Северо-Восточных регионах США за последние 30 лет заболеваемость ИЗСД детей младше 15 лет повысилась в 3 раза. Оказалось также, что показатели заболеваемости диабетом у эмигрантов в Израиле, Канаде и даже Японии по истечении некоторого времени приближаются к показателям у коренного населения и отличаются от аналогичных параметров у населения стран, из которых они прибыли.

Получены данные об этиологической роли *вирусов*. Существуют явные сезонные колебания частоты распознавания вновь выявленных случаев. Причем часто они соответствуют сезонным вирусным инфекциям, регистрируемым в разных регионах. Среди таких инфекций следует назвать эпидемический паротит (свинку), корь, коревую краснуху, заболевание, вызванное вирусом коксаки В, и инфекционный моноклеоз (см. главу 14). Несмотря на то что многие из вирусов, вызывающих указанные болезни, обладают тропизмом к β -клеткам поджелудочной железы, прямого повреждающего действия вирусов недостаточно для развития ИЗСД. Скорее всего вирусы незначительно повреждают β -клетки, а затем возникает аутоиммунная реакция. У лиц с восприимчивостью, связанной с HLA, эта реакция направлена против измененных β -клеток. Например, больные врожденной коревой краснухой нередко страдают ИЗСД. Около 20 % из них обладают генотипом *HLA-DQ3.2* или *DR3*, и, будучи инфицированными еще во внутриутробном периоде, заболевают диабетом в детстве или в периоде полового созревания. Таким образом, ИЗСД представляет собой весьма редкий исход относительно частых вирусных инфекций. Он развивается после долгого латентного периода, необходимого для прогрессирующей утраты β -клеток, которая в свою очередь зависит от воздействий молекул II класса ГКГС.

В эксперименте доказано разрушительное влияние на островковые β -клетки поджелудочной железы некоторых *токсинов*: *стрептозототина* (нитрозомочевины, встречающейся в естественных условиях и вызывающей диабет у подопитных животных, а также применяющейся для лечения инсулином, злокачественных меланом и сарком мягких тканей), *аллоксана* (продук-

та распада мочевой кислоты, образующегося при некоторых нарушениях метаболизма) и *пентамидина* (препарата, используемого для лечения паразитарных инфекций). В судебно-медицинской практике известны случаи заболевания людей, принимавших с целью самоубийства препараты для уничтожения крыс (Васог и др.). Эти химикаты обладают либо непосредственным действием на панкреатические островки (островки Лангерганса), либо действием, включающим иммунный механизм.

Дети, которые получали вместо материнского молока *коровье*, подвержены значительно большему риску заболеть ИЗСД, чем дети, получавшие материнское молоко. Причем у первых определяются антитела к альбумину бычьей сыворотки. Полагают, что альбумин бычьей сыворотки запускает аутоиммунные процессы с помощью *молекулярной мимикрии* (см. главу 5), поскольку указанные антитела направлены против пептида, молекула которого состоит из 17 аминокислотных остатков, и имеющегося и в альбумине бычьей сыворотки, и в белке β -клеток (р69). Установлена следующая последовательность событий. Всасывание пептидов коровьего молока в незрелом кишечнике младенца обуславливает Т- и В-клеточные ответы и выработку антител к этим пептидам. Инфекция (провоцирующая выработку цитокинов) постепенно вызывает экспрессию р69 на поверхности островковых клеток, приводя к разрушению β -клеток антителами и реактивными Т-клетками. Гомология между антигенными пептидами и остатками гаплотипов II класса ГКГС может объяснить различную степень риска развития ИЗСД у детей, вскормленных коровьим молоком.

Патогенез ИНСД. Несмотря на гораздо более широкую распространенность этой формы диабета, о его патогенезе известно значительно меньше, чем о патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета. В настоящее время на планете около 10 % людей старше 70 лет болеют ИНСД.

Генетические факторы. Они имеют большее значение, чем при ИЗСД. Среди идентичных близнецов степень конкордантности (см. выше) превышает 90 %. Однако в отличие от ИЗСД при ИНСД нет связи с каким-либо гаплотипом HLA или аутоиммунными механизмами. Тип наследования и характер генетических дефектов неизвестны. При диабете взрослых, встречающемся в юношеском возрасте имеется аутосомно-доминантное наследование, связанное с хромосомами 7 и 20. Дефект на хромосоме 7 обеспечивается мутациями гена, кодирующего *глюкокиназу* — фермент, фосфорилирующий глюкозу. Этот фермент служит звеном в глюкозочувствительном механизме регуляции выработки инсулина β -клетками панкреатических островков (островков Лангерганса). У некоторых пациентов обнаружена связь с полиморфным аллелем гена, кодирующего *глюкогенсинтазу* (гликогенсинтетазу), которая является лимити-

рующим ферментом для превращения глюкозы в гликоген, происходящего в скелетной мускулатуре.

Два *метаболических дефекта* характеризуют ИНСД: нарушение секреции инсулина и неспособность тканей реагировать на поступление инсулина (инсулиновая резистентность).

Недостаточность инсулина. На ранних этапах развития ИНСД секреция инсулина может быть нормальной, а уровень этого гормона в плазме не сниженным. Однако тончайшие дефекты, появившиеся в β -клетках, все же можно выявить. Самым ранним из них является изменение способа и ритма секреции инсулина. У здорового человека выделение этого гормона происходит по пульсирующему (или колебательному) типу. У людей с ИНСД физиологические колебания секреции утрачены. Примерно за то же время, за которое устойчивый уровень сахара крови достигает 115 г/мл, первая быстрая фаза секреции инсулина, вызванная глюкозой, уже проходит. Такое нарушенное выделение инсулина, вызванное хронической гипергликемией и относимое к *токсичности глюкозы*, отчасти обусловлено снижением функции белковых единиц для транспорта глюкозы (эта единица способствует проникновению глюкозы в β -клетки).

В определенное время у большинства больных развивается легкая или умеренная недостаточность инсулина. Оценка этой недостаточности часто осложнена из-за наличия у таких пациентов ожирения. Даже в отсутствие диабета *ожирение* характеризуется инсулиновой резистентностью и гиперинсулинемией. Однако при сравнении показателей, полученных у лиц с ИНСД и ожирением, с параметрами у людей, страдающих ожирением, но не имеющих диабета, выяснилось, что уровень инсулина у первых ниже, чем у вторых. Более того, пациенты с относительно тяжелым ИНСД, обладающие устойчивым уровнем глюкозы в плазме крови 200—300 г/мл, имеют абсолютную инсулиновую недостаточность. Таким образом, большинство больных ИНСД имеют *абсолютную или относительную инсулиновую недостаточность*.

При ИНСД нет признаков вирусного или иммуноопосредованного повреждения β -клеток. Существует, правда, точка зрения, согласно которой все соматические клетки больных диабетом, включая панкреатические β -клетки, генетически чувствительны к повреждению. Это обуславливает ускоренную смену клеток, их преждевременное старение и, в частности, некоторое снижение количества β -клеток в поджелудочной железе. Большой интерес также вызывает функция *амилина* у больных ИНСД. Молекула этого пептида состоит из 37 аминокислотных остатков, в норме пептид синтезируется β -клетками и вместе с инсулином одновременно выделяется в синусоидное пространство. У больных ИНСД амилин накапливается вне β -клеток, в тесном контакте с их плазмолеммами. Постепенно он приобретает тинкториальные свойства (способность окрашиваться) *амилоида*.

Инсулиновая резистентность. Поскольку у большинства больных ИНСД недостаточность инсулина не достигает такой степени, чтобы можно было объяснить нарушения метаболизма, логично думать о снижении тканевого ответа на инсулин. Конечно, имеется множество данных о том, что инсулиновая резистентность — главный фактор патогенеза ИНСД. Вместе с тем следует отметить, что эта резистентность представляет собой сложный феномен, не ограниченный только диабетом. При ожирении и беременности чувствительность тканей к инсулину снижается. *Ожирение расценивают как исключительно важный диабетогенный фактор.* Неудивительно, что около 80 % больных ИНСД страдают ожирением. У многих людей, имеющих ожирение и диабет (особенно на ранних этапах болезни), сниженная толерантность к глюкозе может быть реверсирована (возвращена к прежнему состоянию) с помощью значительного уменьшения массы тела. Каковы же *клеточные основы* инсулиновой резистентности? Хотя точный ответ пока неизвестен, все же можно перечислить *известные факты*: *снижение количества рецепторов инсулина, наличие пострецепторных дефектов*, включающих уменьшение пострецепторного проведения сигнала. Связывание инсулина с рецепторами приводит к транслокации белковых единиц для транспорта глюкозы (GLUT) (в частности, GLUT-4) к плазмолемме, которая в свою очередь способствует трансмембранной диффузии глюкозы. Снижение синтеза (или) транслокации GLUT-4 в мышечных и жировых клетках может объяснить инсулиновую резистентность при ожирении и ИНСД.

Кроме инсулиновой резистентности в тканях, в печени повышается продукция глюкозы, которая еще больше усугубляет гипергликемию.

Таким образом, инсулиннезависимый сахарный диабет (II типа) представляет собой сложное, многофакторное заболевание, включающее как снижение секреции инсулина, так и утрату чувствительности к нему органов-мишеней.

Патогенез осложнений сахарного диабета. Степень тяжести диабета и его последствия при долговременном течении любой из двух главных форм этого заболевания связаны с такими *осложнениями*, как микроангиопатия, ретинопатия, нефропатия и невропатия. Считают, что все эти осложнения являются следствием метаболических нарушений главным образом гипергликемии. Приведем лишь одно доказательство. В почках, пересаженных больному диабетом от донора, не имеющего диабета, обнаруживают явления диабетической нейропатии уже через 3—5 лет после трансплантации. И, наоборот, в почках, взятых у больного диабетом и пересаженных реципиенту без диабета, наблюдают исчезновение явлений диабетической нефропатии. Недавно проведенные многосторонние исследования еще раз подтвердили возможность отсрочки в развитии осложнений при диабете в случае строгого медикаментозного контроля над ги-

перглицемией. Теперь коснемся двух важнейших *механизмов*, связывающих появление диабетических осложнений с гипергликемией: неферментного гликозилирования и гипергликемии с накоплением глюкозы внутри клеток и нарушениями в системах многоатомных спиртов (сорбита и инозита).

Не ферментное гликозилирование. Так называется процесс, при котором без помощи ферментов осуществляется химическое присоединение глюкозы к аминогруппе молекулы белка. Глюкоза формирует с белком химически обратимые продукты гликозилирования, так называемые *основания Шиффа* (H.Schiff), которые способны к перестройке и образованию более устойчивых продуктов раннего гликозилирования. Уровень гликозилирования непосредственно связан с содержанием глюкозы в крови.

Продукты раннего гликозилирования размещаются на коллагене и других долгоживущих белках в интерстициальной ткани и сосудистых стенках. Они претерпевают не столько диссоциацию, сколько серию медленных перестроек для формирования конечных продуктов развитого гликозилирования. Постепенно *конечные продукты* накапливаются в сосудистых стенках. У них имеется ряд *потенциально патогенных свойств*:

- продукты развитого гликозилирования формируются на белках, липидах и нуклеиновых кислотах. На белках, например коллагене, они образуют перекрестные связи между пептидами молекулы коллагена, а также «улавливают» негликозилированные белки плазмы или интерстициальной ткани. В крупных сосудах «улавливание» липопротеинов низкой плотности задерживает их отток из сосудистой стенки и облегчает отложение во внутренней оболочке холестерина, что способствует атерогенезу. В капиллярах, в том числе петлях почечных клубочков, плазменные белки, например альбумин, связываются с гликозилированным матриксом базальной мембраны — именно этим объясняют *утолщение базальной мембраны капилляров*, столь характерное для диабетической микроангиопатии. Белки развитого гликозилирования устойчивы к протеолитическому перевариванию. Таким образом, перекрестное связывание снижает возможности удаления белка и способствует его отложению. Перекрестное связывание, индуцированное продуктами развитого гликозилирования в той части базальной мембраны, которая представлена коллагеном IV типа, способно ослаблять взаимодействие коллагена с другими компонентами матрикса — ламинином, протеогликанами и пр. Все это заканчивается *структурно-функциональными дефектами базальной мембран*;
- продукты развитого гликозилирования связываются также с рецепторами на клетках различного типа (эндотелии,

моноцитах, макрофагах, лимфоцитах и мезангиальных клетках). Такое связывание активизирует ряд процессов — эмиграцию моноцитов, выделение цитокинов и факторов роста из макрофагов, повышение проницаемости эндотелия и активности прокоагуляции на эндотелии и макрофагах, пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток, а также вызывает интенсификацию синтеза в них внеклеточного матрикса. Все эти процессы содействуют развитию осложнений при сахарном диабете;

- доказательство того, что продукты развитого гликозилирования патогенны *in vivo*, получены в эксперименте. Течение невропатии, ретинопатии и нефропатии, моделируемых у подопытных животных, значительно облегчается с помощью лечения аминогуанидином — веществом, которое предпочтительно связывается с предшественниками продуктов развитого гликозилирования и предупреждает перекрестное связывание этих продуктов с коллагеном. В артериях и плазме крови людей, больных сахарным диабетом, продукты развитого гликозилирования накапливаются с большей скоростью, чем у лиц, не имеющих диабета. Сывороточные уровни продуктов развитого гликозилирования соответствуют степени тяжести нефропатии.

Гипергликемия с накоплением глюкозы внутри клеток и нарушениями в системах многоатомных спиртов (сорбита и инозита). В некоторых тканях, не нуждающихся в инсулине для транспорта глюкозы (например, в нервных стволах, хрусталиках глаз, почках и кровеносных сосудах), гипергликемия приводит к увеличению внутриклеточного содержания глюкозы. С помощью альдоредуктазы избыток глюкозы метаболизируется в *сорбит*, а затем во *фруктозу*. Накопление сорбита и фруктозы сопровождается повышением внутриклеточной осмолярности, притоком воды и в конце концов осмотическим повреждением клеток. Аккумуляция *сорбита* связана с уменьшением содержания мышечного *инозита*. В результате снижаются фосфоинизитидный метаболизм и активность диацилглицерина, протеинкиназы C и Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы. По-видимому, этот механизм лежит в основе повреждения *леммоцитов* (шванновских клеток; Th. Schwann) и *перицитов* (адвентициальных элементов) в капиллярах сетчатой оболочки глаз. Вследствие этого развиваются *периферическая невропатия* и *микроаневризмы в сетчатке*. В хрусталике глаза вода, всасываемая с помощью осмотического давления, приводит к набуханию и помутнению хрусталика.

Метаболические нарушения при сахарном диабете. Инсулин — главный анаболический гормон в организме. Поэтому нарушение его функции повреждает не только метаболизм глюкозы, но и обмен жиров и белков. В генезе метаболических нарушений, осо-

Схема 17.5. Последовательность метаболических нарушений при сахарном диабете



бенно тяжелых при ИЗСД определенную роль играет также секреция противорегуляторных гормонов (гормона роста и эпинефрина). При сахарном диабете усвоение глюкозы в мышечной и жировой ткани резко уменьшено или даже прекращено. Не только приостанавливается депонирование гликогена в печени и мышцах, но и в результате гликогенолиза истощаются его резервы. Устойчивая гипергликемия может во много раз перекрыть показатели нормального содержания сахара в крови, и когда уровень глюкозы в плазме превышает порог обратного всасывания ее из первичной мочи (см. главу 18), появляются признаки *глюкозурии*. Выраженная глюкозурия вызывает *осмотический диурез* (усиленное выделение мочи при повышенной концентрации в крови осмотически активных веществ, в частности, глюкозы). Осмотический диурез клинически выражается в *полиурии* (обильных и частых мочеиспусканиях), потере воды и электролитов (натрия, калия, магния и фосфора) (схема 17.5). Потеря воды и электролитов в комбинации с гиперосмолярностью приводит к истощению внутриклеточной воды. Развивается сильная патологическая жажда — *полидипсия*. Третьей частью классической триады симптомов при диабете является *полифагия* — чрезмерный патологический аппетит. По мере нарастания инсулиновой недостаточности процесс смещается от анаболизма (усвоения), обеспеченного инсулином, к катаболизму белков и жиров (образованию простых веществ из более сложных). Возникает протеолиз, глюкогенные аминокислоты (служащие источником для углеводов, в частности, глюкозы) удаляются печенью и используются в глюконеогенезе.

В результате развиваются острые *метаболические осложнения* сахарного диабета: диабетический кетоацидоз и некетоновая, гиперосмолярная кома. *Диабетический кетоацидоз* встречается исключительно при инсулинзависимом сахарном диабете и стимулируется при тяжелой инсулиновой недостаточности, сопровождаемой абсолютным или относительным увеличением содержания *глюкагона* [белковопептидного гормона, секретируемого А(α)-клетками панкреатических островков] (см. схему 17.5). Инсулиновая недостаточность обуславливает избыточное расщепление жира в жировых отложениях, вызывая повышение уровня свободных жирных кислот. Окисление этих кислот в печени приводит к образованию *кетоновых тел*. Глюкагон — это гормон, который ускоряет окисление жирных кислот. Скорость продукции кетоновых тел может превышать темп утилизации ацетоуксусной и β-гидроксимасляной кислот в мышцах и других тканях. Кетогенные аминокислоты усугубляют нарушения липидного метаболизма. При этом увеличивается кетогенез (образование кетоновых тел) и возникают *кетонемия* (ацетонемия) и *кетонурия* (ацетонурия). Если выделение кетонов с мочой сопровождается дегидратацией (обезвоживанием), то в плазме крови возрастает концентрация ионов водорода. В результате развивается *метаболический кетоацидоз*.

При ИНСД устойчивая гипергликемия может сопровождаться полиурией, полидипсией и полифагией. Однако кетоацидоз встречается редко. У взрослых лиц, в частности, больных пожилого возраста, может возникнуть *некетоновая гиперосмолярная кома*. Этот синдром связан с тяжелой дегидратацией, развивающейся в результате гипергликемического диуреза.

Морфология сахарного диабета. Безотносительно к форме сахарного диабета у большинства пациентов, болеющих диабетом в течение 10—15 лет, морфологические изменения могут быть обнаружены в базальных мембранах мелких сосудов (*микроангиопатия*), артериях (*атеросклероз*), почках (*диабетическая нефропатия*), сетчатке глаз (*ретинопатия*), нервных стволах (*невропатия*) и других тканях.

Изменения в панкреатических островках. Изменения поджелудочной железы при сахарном диабете не являются постоянными и характерными только для данной болезни. Они имеют более определенный характер при ИЗСД, чем при ИНСД. Различают *6 видов изменений островков*, причем у больного встречается один вид изменений или более. Перечислим их.

- ▲ Уменьшение размеров и количества островков Лангерганса чаще встречается при диабете I типа, особенно при быстром развитии заболевания. Большинство островков становится маленькими и даже незаметными (в гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, их нелегко обнаружить). Они состоят из тонких клеточ-

ных тяжей, чередующихся с фиброзными прослойками. Морфометрические исследования свидетельствуют о том, что уменьшается число β -клеток даже при диабете II типа. Однако при обычном гистологическом изучении эти изменения определить, как правило, не удается.

- ▲ *Увеличение размеров и количества островков Лангерганса* отмечается у младенцев, больных или не больных сахарным диабетом, но родившихся от матерей, страдающих этой болезнью. По-видимому гипергликемия, имеющаяся у матери, приводит к гипергликемии у плода, а также компенсаторной гиперплазии островковых клеток в его поджелудочной железе.
- ▲ *Дегрануляция β -клеток* чаще встречается при сахарном диабете I типа. Ее считают отражением истощения запасов секретируемого инсулина в уже поврежденных β -клетках (рис. 17.23, А).
- ▲ *Фиброз островков* на начальных этапах развития лучше выявлять с помощью окраски срезов пикрофуксином по ван Гизону.
- ▲ *Заполнение островков массами амилоида* — аморфного материала, выявляемого с помощью окрашивания гистологического среза конго красным (амилоид избирательно окрашивается в кирпично-красный цвет), генциановым фиолетовым (амилоид дает реакцию метакромазии и окрашивается в красный цвет) и другими способами. Электронно-микроскопически обнаруживается характерная фибриллярная ультраструктура амилоида. Отложения амилоида состоят из полипептида амилина (называемого иногда островковым амилоидным полипептидом). И коллагеновые волокна (при фиброзе островков), и массы амилоида появляются в островках сначала вокруг синусоидов, а затем распространяются и окружают инсулоциты. Такие изменения могут быть обнаружены при ИЗСД, однако они более характерны для поздних этапов ИНСД.
- ▲ *Лейкоцитарная инфильтрация* обычно проявляется в одном из двух вариантов. Наиболее частый вариант: лимфоцитарная инфильтрация, хорошо выраженная внутри и вокруг островков, так называемый «инсулит», т.е. воспаление панкреатических островков (островков Лангерганса). Такой инсулит чаще наблюдается у молодых больных с коротким анамнезом (рис. 17.23, Б). Другой вариант: эозинофильная инфильтрация в тех же зонах, встречается у новорожденных, пораженных диабетом, которые погибают сразу же или вскоре после рождения.

Морфология осложнений диабета. Диабетическая микроангиопатия. Одним из наиболее стойких изменений при сахарном диабете является *диффузное утолщение базальных мембран.*

Лучше всего оно выражено в капиллярах кожи, скелетных мышц, сетчатки глаз, почечных клубочков и пирамид. Утолщение мембран капилляров приводит к развитию характерных признаков диабетической микроангиопатии. Однако сходные утолщения могут быть также обнаружены и в несосудистых структурах, например почечных канальцах, капсуле клубочка (боуменовой капсуле; W. Bowman), периферических нервах и плаценте. Под микроскопом утолщение выглядит как *очаговое расширение базальной мембраны* за счет ее гомогенной, иногда многослойной гиалиновой субстанции. Эта субстанция хорошо окрашивается в малиново-красный цвет с помощью PAS-реакции. Под электронным микроскопом утолщение либо выглядит гомогенным, либо состоит из нескольких циркулярных и пластинчатых слоев. Несмотря на утолщения базальной мембраны в капиллярах больных диабетом более выраженная проницаемость стенок для плазменных белков, чем в норме. Микроангиопатия как таковая сопровождается дальнейшими серьезными осложнениями, связанными с поражением почечных клубочков, сетчатки глаз и др.

Микроангиопатия возникает на основе *гипергликемии*. Изменения биохимического состава пораженных базальных мембран включают увеличение количества и активизацию синтеза коллагена IV типа, а также снижение содержания протеогликанов. Последнее может объяснить *повышение проницаемости гломерулярного фильтра*, лежащее в основе диабетической нефропатии. Микроангиопатия при сахарном диабете служит основой для развития *вторичной гипертензии*. При такой гипертензии возникает гиалиновый артериолосклероз. Однако в настоящее время эти изменения, хотя и встречаются при сахарном диабете, не считаются специфичными для этого заболевания.

Атеросклероз. Его расценивают как осложнение сахарного диабета. Атеросклероз возникает у большинства больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом в течение нескольких лет со времени первых проявлений диабета. Если сравнивать лиц моложе 40 лет, то признаки умеренно или сильно выраженного атеросклероза отмечаются у 5 % людей, не имеющих диабета, и у 75 % с диабетом. Очаговые атеросклеротические изменения (бляшки) у больных диабетом отличаются многочисленностью, активными стадиями, в том числе осложненными (наличием изъязвлений и тромбоза). Поэтому очень рано в жизни человека, больного диабетом, развивается сужение или окклюзия артериального русла, приводящие к ишемическим поражениям или аневризмам (см. главу 11): инфаркту миокарда, цереброваскулярным заболеваниям (инфаркту или кровоизлиянию), аневризме аорты и гангрене нижней конечности. Например, гангрена встречается у больных диабетом в 100 раз чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием.

Повышенная восприимчивость к атеросклерозу при сахарном диабете объясняется влиянием ряда факторов. От 50 % до 30 % больных обоими типами сахарного диабета страдают *гиперлипидемией*.

Но даже те больные, у которых уровень липидов в плазме нормальный, поражаются тяжелыми формами атеросклероза. При диабете II типа уровни липопротеинов высокой плотности снижены, что, возможно, повышает восприимчивость к атерогенезу. *Неферментное гликозилирование* липопротеинов низкой плотности делает их лучше распознаваемыми для рецепторов, в то же время гликозилированные липопротеины высокой плотности обладают лучшей расщепляемостью, чем нормальные липопротеины высокой плотности. Оба этих фактора усиливают атерогенез. По мере увеличения степени гликозилирования молекул коллагена возрастает перекрестное связывание липопротеинов низкой плотности с коллагеном, что задерживает отток холестерина из артериальных стенок. При диабете отмечают *повышенные адгезивность тромбоцитов* и их *реакцию* (ответ) на *агенты агрегации*, что тоже способствует атерогенезу. Кроме того, у большинства пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом прослеживается тенденция к *ожирению* и *гипертензии*. И ожирение, и гипертензия — мощные патогенетические факторы возникновения атеросклероза.

Диабетическая нефропатия. Почки у больных диабетом, как правило, поражаются сильнее, чем другие органы. У очень молодых, а также вполне взрослых пациентов в качестве причины смерти часто выступает почечная недостаточность, обусловленная поражением микроциркуляторного русла. При этом *в почках* встречаются либо какое-то одно изменение, либо комбинация нескольких *изменений*:

- *поражения клубочков* в виде трех вполне отчетливых вариантов — диффузного гломерулосклероза, нодулярного (узлового) гломерулосклероза и экссудативных изменений. Все это приводит к протеинурии, и процесс со временем прогрессирует в хроническую почечную недостаточность;
- *артериолосклероз*, включающий в себя так называемый доброкачественный нефросклероз и часто связанный с вторичной гипертензией;
- *бактериальная инфекция мочевых путей*, выражающаяся в пиелонефрите и иногда в некротическом папиллите (медулярном некрозе почки).

Офтальмологические осложнения. Одним из серьезных последствий патологических изменений при сахарном диабете является ухудшение зрения вследствие ретинопатии, катаракты или глаукомы. *Диабетическая ретинопатия* — четвертая по значимости причина слепоты во многих промышленно развитых странах. При развитии диабетической ретинопатии большое

значение имеет продолжительность существования диабета. Известно, что если диагноз диабета установлен в 30-летнем возрасте, то шансы на развитие ретинопатии через 7 лет равняются 10 %, через 15 лет — 50 %, а через 25 лет — 90 %. Однако следует подчеркнуть, что при диабетической ретинопатии зрение ухудшается все же не всегда, что зависит от того, вовлечено ли в процесс желтое пятно сетчатки или нет (пятно сетчатки — наиболее чувствительный ее участок, расположенный кнаружи от диска зрительного нерва).

Ретинопатия проявляется в *двух формах — непролиферативной, или фоновой, и пролиферативной. Первая* включает кровоизлияния внутри сетчатки или перед ней, ретинальный (сетчаточный) экссудат, отек, венозную гиперемия и, что более важно, утолщение стенок ретинальных капилляров (микроангиопатию) и микроаневризмы. Сетчаточный экссудат может быть мягким при микроинфарктах или плотным при отложениях плазменных белков и липидов. Микроаневризмы представляют собой отдельные мешотчатые расширения капилляров хориоида (собственно сосудистой оболочки сетчатки). В офтальмоскопе они выглядят в виде мелких красных точек. Патогенез этих поражений имеет многофакторный характер. На ранних этапах вследствие изменений в базальной мембране капилляров (см. выше) происходит избирательная утрата перицитов, что сопровождается механическим ослаблением капиллярной стенки и ее расширением. Кроме того, отек, развивающийся при повышенной проницаемости капилляров, может вызывать очаговый коллапс (сосудистую недостаточность), который делает капилляры подверженными аневризматическому расширению. Что касается *пролиферативной ретинопатии*, то она связана с новообразованием сосудов и фиброзом. Это может привести к тяжелым последствиям, поскольку с вовлечением в процесс желтого пятна развивается слепота. При разрывах новообразованных капилляров могут быть кровоизлияния в стекловидное тело. Около 50 % больных с ретинальными микроаневризмами страдают и нодулярным гломерулосклерозом. И, наоборот, пациенты, болеющие нодулярным гломерулосклерозом, почти непременно имеют ретинальные микроаневризмы.

Диабетическая невропатия. При долго существующем сахарном диабете могут повреждаться не только периферические нервы, но также головной и спинной мозг. Чаще всего наблюдается *симметричная периферическая невропатия*, которая затрагивает и двигательные, и чувствительные нервы нижних конечностей. Она характеризуется повреждением леммоцитов (шванновских клеток — оболочечных элементов нерва), дегенерацией миелина (смеси липидного и белкового материала, входящего в состав внутреннего слоя оболочки нервного волокна) и повреждением аксонов (осевых цилиндров, т.е. отростков нейронов,

проводящих импульсы). Иногда периферическая невропатия сопровождается нарушениями иннервации тазовых органов, так называемой *автономной невропатией*. В результате развиваются импотенция, дисфункция кишечника и мочевого пузыря. Причины невропатии объясняют по-разному. Болезнь может быть связана с диффузной микроангиопатией, нарушающей механизм снабжения периферических нервных стволов питательными материалами. Такой вариант наиболее удобен для объяснения *диабетической мононевропатии*, затрагивающей запирательный, бедренный или седалищный нервы. А вот для *полиневропатии* более вероятным считают нарушение метаболизма глюкозы, а не сосудистую недостаточность.

Повреждение леммоцитов связывают с накоплением сорбита (см. выше). Иногда отмечают поражения спинного и головного мозга, представляющие собой дегенеративные изменения нейронов. Последние весьма чувствительны к гипогликемии и кетоацидозу. Кроме того, из-за ангиопатий у больных сахарным диабетом обнаруживают склонность к инфарктам и кровоизлияниям, в частности, в головной мозг.

17.16.2. Опухоли

По сравнению с новообразованиями экзокринной части поджелудочной железы эти опухоли встречаются реже. Они поражают, как правило, взрослых людей и возникают в любой части поджелудочной железы. Такие эндокринные опухоли могут быть одиночными или множественными, доброкачественными или злокачественными, гормонально активными или неактивными. Злокачественные варианты метастазируют в региональные лимфатические узлы и печень. В случае первично-множественных эндокринных опухолей все они построены из разных типов эндокринных клеток. Выделяют *три наиболее часто встречающихся клинических синдрома*, связанных с гиперфункцией островков Лангерганса: гиперинсулинизм и гипогликемию; синдром Золлингера—Эллисона (гастриному); множественную эндокринную неоплазию. Каждый из них может быть вызван диффузной гиперплазией клеток панкреатических островков (островков Лангерганса), доброкачественными аденомами поджелудочной железы, как одиночными, так и множественными, а также злокачественными новообразованиями, исходящими из островков.

β-Клеточные опухоли. Инсулиномы и инсуломы — самый частый вид новообразований, развивающихся из панкреатических островков. Такие опухоли могут обуславливать продукцию инсулина в количестве, достаточном для обеспечения гипогликемии. Обычно определяется *триада клинических признаков: приступы гипогликемии* при уровне сахара крови ниже

50 мг/100 мл; *поражения головного мозга*, которые при напряжении или физической нагрузке проявляются в спутанности сознания, ступоре (помрачении сознания), утрате сознания; *быстрое ослабление или исчезновение приступа* после введения глюкозы.

Среди новообразований панкреатических островков, вызывающих гиперинсулинизм, около 70 % составляют одиночные (солитарные) *аденомы*, приблизительно 10 % — *множественные аденомы* и еще 5—10 % — *метастазирующие опухоли*, которые интерпретируются как карциномы. Оставшаяся часть — это смешанная группа, представленная диффузной гиперплазией клеток островков и аденомами. Такие изменения встречаются в эктопических островках ткани поджелудочной железы.

Одиночные аденомы, которые часто называют *инсуломами*, по размерам варьируют от мелких узелков, визуально трудно различимых, до гигантских новообразований, масса которых превышает 1500 г. Обычно это одиночные опухоли. Встречаются и множественные аденомы (инсуломы), размещенные по всей ткани железы. Как правило, они инкапсулированы, плотны, на разрезе имеют желтовато-коричневый вид. Под *микроскопом* определяются солидные тяжи и гнезда, состоящие из высокодифференцированных β -клеток, практически неотличимых от нормальных аналогов, которые входят в состав островков (рис. 17.24). Под *электронным микроскопом* в цитоплазме этих клеток видны типичные гранулы, в которых иммуногистохимически можно обнаружить инсулин. Злокачественные инсуломы гистологически совершенно сходны с доброкачественными. Поэтому наличие малигнизации устанавливают по признакам инвазии за пределы поджелудочной железы и(или) метастазирования.

Гиперинсулинизм может быть вызван *диффузной гиперплазией клеток панкреатических островков*. Иногда такие изменения обнаруживают у взрослых лиц, однако они более характерны для детей, родившихся у матерей, которые больны сахарным диабетом. Находясь в течение продолжительного времени под влиянием кровотока матери, имеющей гипергликемию, организм плода, а затем новорожденного отвечает на создавшиеся условия увеличением размеров и количества панкреатических островков. В постнатальном периоде такие гиперактивные островки могут обуславливать серьезные приступы гипогликемии.

Несмотря на то что до 80 % островковых опухолей обладает избыточной секрецией инсулина, почти 20 % из них сопровождается легкой гипогликемией. Во многих случаях заболевание остается бессимптомным. Важными лабораторными показателями при инсулиномах являются высокие уровни инсулина в плазме крови и увеличенное соотношение инсулин:глюкоза. Хирургическое удаление опухоли, как правило, приводит к быстрому исчезновению гипогликемии.

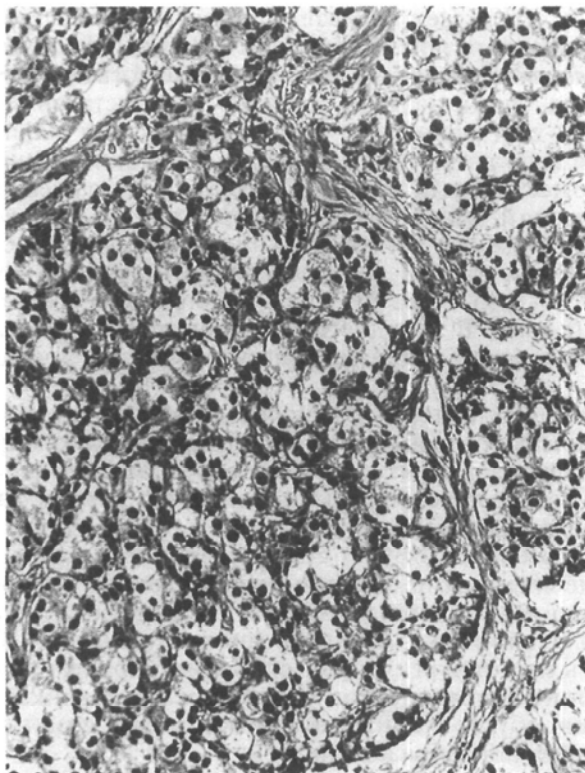


Рис. 17.24. Инсулома поджелудочной железы.

Помимо β -клеточных опухолей, гипогликемию вызывают сахарный диабет, так называемые состояния инсулинчувствительности, состояния после парциальной гастрэктомии, голодание, диффузные поражения печени, гликогенозы, снижение функции передней доли гипофиза и коры надпочечников, различные опухоли вне поджелудочной железы, а также идиопатическая гипогликемия.

Синдром Золлингера—Эллисона (R.M.Zollinger, E.H.Ellison; гастринома). Синдром характеризуется *триадой признаков*: упорно сохраняющейся *пептической язвой*, *гиперсекрецией в желудке* и *опухолью*, исходящей из *панкреатических островков*. Язвенная болезнь обусловлена гиперсекрецией в желудке, индуцированной гастрином, который в свою очередь выделяется из панкреатической опухоли — *гастриномы*. Встречаясь чаще всего в поджелудочной железе, гастриномы в 10—15 % случаев располагаются в двенадцатиперстной кишке. У больных выявляют повышенные уровни гастрина в сыворотке крови и гиперга-

стринемию, что может свидетельствовать о существовании гастриномы еще до развития язвенной болезни. Примерно 60 % гастрином злокачественны, 40 % — доброкачественны. Как и при инсулиномах, лишь наличие инвазии и метастазов в лимфатические узлы дает основание для распознавания малигнизации. Некоторые доброкачественные аденомы поджелудочной железы имеют множественный характер и сочетаются с аденомами других локализаций, давая повод для названия «множественная эндокринная неоплазия». В типичных местах желудка (см. главу 16) и в первой или второй трети двенадцатиперстной кишки появляется 75 % язв. У одного из 10 больных встречаются множественные язвы. В желудке также происходит гиперплазия париетальных клеток, секретирующих хлористоводородную кислоту.

Синдром Золлингера—Эллисона представляет собой большую клиническую проблему. У больных отмечают выраженную гиперсекрецию в желудке, создающую практически неизлечимые язвы. Кроме того, нередко развивается диарея, затрудняющая контроль над обменом жидкостей и электролитов. Поэтому во многих случаях возникает синдром мальабсорбции (см. главу 16). В то же время сами опухоли поджелудочной железы независимо от природы — доброкачественной или злокачественной — могут быть очень мелкими и(или) множественными. Их нелегко обнаружить при хирургической операции. Причем после удаления (особенно солитарной опухоли) нередко возникает рецидив заболевания, обусловленный развитием новых или латентно существовавших новообразований.

Редкие опухоли. *Опухоли из α -клеток* (глюкагономы) сопровождаются повышением сывороточного уровня глюкагона и синдромом, который представлен легкой формой сахарного диабета, мигрирующей некротической эритемой кожи и анемией. Эти новообразования чаще возникают у женщин, находящихся в пери- и постменопаузальном периодах.

Опухоли из δ -клеток (соматостатиномы), как правило, связаны с наличием у больного сахарным диабетом, холелитиаза, стеатореи (см. выше) и гипохлоргидрии (см. главу 16). Распознать их крайне трудно. Важным признаком является повышение уровня соматостатина в плазме крови.

ВИПомы (диареегенные опухоли панкреатических островков) индуцируют характерный синдром WADHA — водянистый стул, гипокалиемия и ахлоргидрия. Этот синдром обусловлен выделением опухолевыми клетками вазоактивного кишечного полипептида (VIP), по аббревиатуре которого дано название новообразованию. Некоторые из этих опухолей становятся инвазивными и способны к метастазированию. Синдром, характерный для ВИПомы, отмечается и при новообразованиях, возникающих из клеток неврального гребня: ганглионевромах, нейробластомах, нейрофибромах и феохромоцитоммах.

Карциноиды поджелудочной железы, продуцирующие серотонин и создающие атипичный карциноидный синдром, являются большой редкостью.

Некоторые панкреатические опухоли вырабатывают одновременно два или более гормонов. Так, помимо инсулина, глюкагона и гастрина, островковые новообразования могут выделять гормон, стимулирующий меланоциты, вазопрессин, норэпинефрин и серотонин. Такие новообразования названы *мультигормональными*. Их следует отличать от *множественной эндокринной неоплазии*, при которой несколько гормонов продуцируются разными опухолями, находящимися в различных эндокринных органах.